



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT
Departament de Medicina i Cirurgia

**LA SÍNDROME PLURIMETABÒLICA (SÍNDROME
X) COM A FACTOR DE RISC CARDIOVASCULAR
A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA**

TESI DOCTORAL

Joan Josep Cabré Vila
2003



*“Es millor sapiguer
quin pacient té la malaltia que quina
malaltia té el
pacient”
William Osler*

AGRAÏMENTS

Aquest estudi ha estat possible gràcies a l'ajuda de certes persones, a les que vull manifestar el meu agraïment més sincer.

Al Dr. Jordi Bladé Creixenti, per l'acceptació de la direcció d'aquesta tesi i pel seu constant recolçament, interès i bon criteri en la direcció de la tesi.

Al Dr. Albert Martínez Vea, per l'acceptació de la tutorització de la tesi i pels seus sempre ben rebuts i adequats comentaris.

Al Dr. Jordi Daniel Díez, pel seu ànim en tot moment i per haver-me recolçat en l'inici d'aquesta tesi.

Al Dr. Josep Basora Gallisà, tècnic de Salut de la SAP Reus-Altebrat, pels comentaris i la revisió metodològica de l'estudi.

Al Dr. Angel Vila Córcoles, tècnic de Salut de la SAP Tarragona-Valls, pel seu assessorament i ànim que en tot moment m'ha proporcionat.

Als Drs. Ignasi Pascual Morón i Albert Gómez Sorribes, pel seu recolçament a aquest projecte en tot moment i també per la confiança que varen dipositar en mi.

Al Dr. Francisco Martín Luján, per la seva gran capacitat de treball i pel seu recolçament en tot moment.

Al Dr. Bernardo Costa Pinel, per la seva inapreciable col·laboració i suport.

Al Dr. Josep Lluís Piñol Moreso, pel seu assessorament en l'anàlisi estadístic avançat.

Al Dr. Angel Donado-Mazarrón Romero, per la seva col·laboració dins dels nostres projectes comuns.

A totes les persones del Reus-1 que han col·laborat en el desenvolupament del treball. Especialment a la Dra. Dolors Montañés Boncompte, pel seu ajut constant.

A la Dra. Isabel Sánchez-Oro Vallés, per la seva col·laboració i paciència.

Al Dr. Joaquim García Roselló, per la seva total disposició i ajut a la consulta.

A la Sra. Isabel Cort Miró, per la seva ajuda i comprensió.

Als administratius de l'Àrea Bàsica, especialment a la Sra. Montserrat Busquets, per l'ajuda que m'han proporcionat en la selecció de les històries clíniques.

Al Dr. Joan Lluís Frigola, per la facilitat que m'ha proporcionat per acudir a necessitats de formació.

A totes les persones que també han col·laborat en aquest projecte:

A la Dra. Yolanda Ortega Vila, pel seu constant ànim i total disposició.

A la Dra. Ana Urbaneja Díez, pel seu ajut i minuciositat.

A la Dra. Anna Isach i tota la resta del personal del Reus-2 per la seva total disposició pels arxius d'històries clíniques.

També he d'agraïr la col·laboració de tots els informàtics, tant per la confecció dels llistats de casos com per les qüestions del dia a dia amb l'ordinador.

Als pacients, que de manera voluntària, van participar al present estudi.

Aquest treball ha estat recolzat i finançat per una beca predoctoral de la Fundació Jordi Gol i Gurina i de l'ICS, a qui agraeixo el suport donat en tot moment.

També he d'agraïr a l'entitat Seguros ARESA la concessió del "Premi ARESA 2001" al millor projecte de tesi doctoral.

Encara que no han finançat directament aquest projecte, també em veig en deute d'agraïr els guardons concedits a un estudi realitzat amb altres co-autors, per l'estímul positiu que ha suposat pel meu projecte: A la Societat Catalana d'Hipertensió Arterial i Laboratoris Menarini, pel Primer Premi Menarini (2002) i pel Segon Premi Menarini (2003); a la Societat Espanyola d'Hipertensió Arterial pel Premi Nacional d'Hipertensió Arterial de 2003; i per últim a la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears pel VI Premi de les Terres de l'Ebre 2003.

Índex

ÍNDEX

Motivació general	17
Motivació personal	19
I. INTRODUCCIÓ	23
I.1. LA MALALTIA CARDIOVASCULAR	26
I.1.1. Concepte	26
I.1.2. Epidemiologia	28
I.2. FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR	33
I.2.1. Classificació dels factors de risc cardiovascular	33
I.2.1.1. No modificables	36
I.2.1.2. Modificables	38
I.2.1.2.1. Hipertensió arterial	38
I.2.1.2.1.1. Definició	38
I.2.1.2.1.2. Epidemiologia	39
I.2.1.2.1.3. Etiologia	40
I.2.1.2.1.4. Hipertensió arterial i risc cardiovascular	43
I.2.1.2.2. Diabetis i disglucèmies	46
I.2.1.2.2.1. Definició	46
I.2.1.2.2.2. Epidemiologia	51
I.2.1.2.2.3. Etiologia	52
I.2.1.2.2.4. Diabetis i risc cardiovascular	61
I.2.1.2.3. Dislipèmia	67
I.2.1.2.3.1. Definició	67
I.2.1.2.3.2. Epidemiologia	69
I.2.1.2.3.3. Etiologia	69
I.2.1.2.3.4. Dislipèmia i risc cardiovascular	70
I.2.1.2.4. Obesitat	76
I.2.1.2.4.1. Definició	76
I.2.1.2.4.2. Epidemiologia	80

I.2.1.2.4.3. Etiologia	80
I.2.1.2.4.4. Obesitat i risc cardiovascular	82
I.3. ESTAT ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓ SOBRE NOUS FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR	86
I.3.1. Proteïna C-reactiva	86
I.3.2. Homocisteïna	88
I.3.3. PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)	89
I.3.4. Fibrinogen i altres marcadors de la inflamació	90
I.3.5. Factor de necrosi tumoral alfa	93
I.3.6. Variabilitat de la freqüència cardíaca	93
I.3.7. Gamma-glutamyl-transpeptidasa	94
I.3.8. Àcid úric	95
I.3.9. Endotelina-1 i disfunció endotelial	96
I.3.10. PAI-1 (Inhibidor 1 de l'activador del plasminògen)	98
I.3.11. Esteatosi hepàtica no alcohòlica	100
I.3.12. Síndrome dels ovaris poliquístics	101
I.3.13. Eix hipotalàmic-hipofissari-adrenal	103
I.3.14. Resistina	105
I.3.15. Estrès oxidatiu	106
I.3.16. Amilina	108
I.3.17. Baixa absorció de colesterol, alta síntesi de colesterol	110
I.3.18. Proteïna <i>Tanis</i>	111
I.3.19. <i>Thrifty genes</i> (Gens estalviadors)	111
I.3.20. Adiponectina	115
I.3.21. Ghrelina	116
I.4. MESURA DEL RISC CARDIOVASCULAR	118
I. 4.1. Mesura del risc cardiovascular	118
I. 4.2. Taules de risc cardiovascular	119
I.5. LA SÍNDROME PLURIMETABÒLICA (SÍNDROME X)	139
I.5.1. Antecedents històrics	139
I.5.2. Criteris diagnòstics	143

I.5.2.1. Criteris OMS 1998	143
I.5.2.2. Criteris OMS 1999	144
I.5.2.3. Criteris EGIR	144
I.5.2.4. Criteris NCEP 2001	145
I.5.2.5. Criteris AACE 2003	146
I.5.3. Epidemiologia	153
I.5.4. Aspectes etiopatogenèsics	153
I.5.4.1. Estudis etiopatogènics	153
I.5.4.2. Estudis genètics	159
I.5.4.3. Estudis ambientals: nutrició, estils de vida i exercici físic	165
I.5.4.4. Associacions amb determinades malalties	167
I.6. LA SÍNDROME PLURIMETABÒLICA I LA MALALTIA CARDIOVASCULAR	170
I.6.1. Estudis epidemiològics	174
I.6.2. Estudis etiològics	177
I.6.3. Aspectes pronòstics i terapèutics	179
I.7. ABORDATGE DE LA SÍNDROME PLURIMETABÒLICA A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA	182
II. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	193
II.1. Hipòtesis	193
II.2. Objectius	193
III. MATERIAL I MÈTODES	197
III.1. Disseny de l'estudi	197
III.2. Població d'estudi	197
III.3. Període d'estudi	198
III.4. Determinació de la grandària mostral	198
III.5. Fonts d'informació	198
III.6. Procediments	199
III.7. Definició de les variables d'estudi	200
III.8. Mesura de les variables	202

III.9. Anàlisi estadística	205
IV. RESULTATS	211
IV.1.1. Característiques de la població	211
IV.1.2. Mesures descriptives de la població	213
IV.1.3. Prevalença de la síndrome metabòlica	221
IV.2. Risc cardiovascular	228
IV.3. Complicacions cardiovasculars	238
IV.4. Corbes de supervivència referents a l'aparició de la malaltia cardiovascular	248
IV.5. Anàlisi multivariant	266
V. DISCUSSIÓ	273
V.1. Metodologia de l'estudi	273
V.2. Resultats	277
V.2.1. Mesures descriptives	277
V.2.2. Prevalences de síndrome metabòlica	279
V.2.3. Factors predictors de la síndrome metabòlica	289
V.2.4. Taules sinòptiques de la mostra	290
V.3. Risc cardiovascular	292
V.4. Complicacions cardiovasculars	296
V.5. Factors predictors de la malaltia cardiovascular	302
V.6. Línies futures d'investigació	304
VI. CONCLUSIONS	307
VII. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	313
VIII. ÍNDEX D'ABREVIATURES	351
IX. ÍNDEX D'ACRÒNIMS I ESTUDIS	357

X. ÍNDEX DE TAULES	365
XI. ÍNDEX DE FIGURES	371
XII. ANNEXOS	375
XII.1. Full de recollida de dades	375
XII.2. Fulls de consentiment informat	377
XII.3. Dades estadístiques poblacionals de la ciutat de Reus	380
XIII. PRODUCCIÓ CIENTÍFICA GENERADA PER LA INVESTIGACIÓ	387

Motivació

MOTIVACIÓ GENERAL

La principal causa de mort als països occidentals és la malaltia cardiovascular. La importància d'aquestes malalties ve donada per diversos factors de risc. Existeix una síndrome nomenada síndrome plurimetabòlica, que consisteix en una constel·lació de troballes ja bé clíniques ja bé analítiques, que quan es donen a un mateix individu fan que el risc cardiovascular del mateix sigui molt superior.

La seva freqüència és molt elevada (supera la prevalença de diabetis coneguda) i les tendències degudes a la “occidentalització” dels estils de vida al nostre àmbit probablement no facin més que augmentar el problema. D'altra banda sorprèn la poca sensibilització en front d'un problema tant prevalent, ja descrit acadèmicament fa més de 14 anys. Les xifres brutes són impactants i deixen veure clarament la veritable magnitud del problema: més de 47 milions d'habitants dels Estats Units de Nordamèrica n'estan afectats.

És per tot això que no podem ser indiferents a aquest problema de salut. La síndrome metabòlica cobra el seu interès precisament mitjançant les malalties cardiovasculars, amb la consegüent despesa sanitària i amb la reducció de l'esperança de vida. Fer que aquesta tendència es pugui frenar és feina nostra, dels professionals que treballem a l'Atenció Primària.

Els objectius de la present tesi doctoral són:

En primer lloc, descriure la prevalença de síndrome metabòlica a la població del nostre àmbit, doncs fins la data, no s'ha publicat cap estudi sobre població general fora de les consultes d'Atenció Especialitzada (doncs segurament, tenen un biaix de selecció de la mostra).

En segon lloc, avaluar el risc cardiovascular que correspon a la síndrome metabòlica i als seus components. L'àmplia bibliografia disponible, en gran percentatge, fa referència a poblacions no autòctones (gairebé tots en població d'EE.UU., països nòrdics...) i que no necessàriament han de tenir el mateix risc cardiovascular que la nostra població mediterrània. Només així podrem conèixer l'impacte de patir aquesta condició sobre la salut.

En tercer lloc, determinar el risc de complicacions cardiovasculars dels pacients amb síndrome metabòlica respecte els que no la tenen.

Aquest coneixement és necessari per la tasca de les nostres consultes d'atenció primària, on podem realitzar un abordatge multidisciplinar i multifactorial sobre aquesta prevalent condició.

MOTIVACIÓ PERSONAL

Al 1985, en finalitzar el tercer curs de la Llicenciatura en Medicina, vaig entrar com a alumne intern per oposició al Departament de Microbiologia de la Facultat de Medicina de Reus. Això va marcar el primer apropament amb el camp de la investigació: revisions bibliogràfiques extenses (recordo els voluminosos toms del *Index Medicus*, la sol·licitud de separates d'articles arreu del món...), la realització de treballs d'investigació sobre micologia (el gènere *Chaetomium*) i bacteriologia (els primers estudis sobre la *Legionella*, tristament de moda ara), la possibilitat de col·laboració dins la redacció d'una tesi doctoral... També la incipient tecnologia: el microscopi electrònic, el primer ordinador personal de la Facultat (que funcionava amb un sistema operatiu que es carregava en un diskette flexible de 5,25"!). Han canviat les formes, ara els mitjans són molt més sofisticats, s'utilitzen programes informàtics d'estadística en comptes del sistema manual (el dels "palets"), però el fons és el mateix.

Posteriorment, ja realitzant les pràctiques del rotatori a diversos Hospitals, veia que hi havia un "malalt tipus" que patia les malalties cardiovasculars. Això va despertar ràpidament el meu interès i curiositat: semblava que en aquells pacients els hi passava de tot. No seria fins 2 anys després, que es descrivia la llavors nomenada "síndrome X", que, com una incògnita, recollia bastant fidelment aquesta descripció clínica intuïtiva.

Una vegada llicenciat vaig decidir especialitzar-me en la meua vocació, la Medicina de Família i Comunitària. Doncs només aquesta especialitat permet un abordatge integral de les persones.

És precisament per això, que he decidit desenvolupar la tesi sobre el tema de la síndrome plurimetabòlica. Precissament per ser un problema d'àmplia prevalença i amb importants conseqüències sobre els pacients. Possiblement serà discutible si una tesi d'aquestes característiques no sigui més idònia realitzar-se a l'àmbit hospitalari. La meua opinió és que és precisament l'Atenció Primària l'àmbit ideal per estudiar una patologia tant prevalent.

En triar els Cursos de Doctorat, ja vaig escollir els relacionats amb el tema, dins del Programa de Doctorat en Medicina Interna. A més, també he fet un

reciclatge sobre múltiples matèries (diabetis, genètica, biologia cel·lular i molecular) necessàries segons el meu entendre pel desenvolupament correcte dels temes d'investigació sobre la síndrome metabòlica.

Destacar per últim que l'estabilitat laboral present, i el recolzament que en tot moment he tingut dels Directors del Servei d'Atenció Primària i del Director de l'EAP m'ha permès d'iniciar aquest projecte de tesi doctoral.

Malgrat haver iniciat la tesi amb anterioritat, l'obtenció d'una Beca Predoctoral de la Fundació Jordi Gol i Gurina ha estat un estímul per poder finalitzar el projecte.

I. Introducció

I. INTRODUCCIÓ

L'estudi de la síndrome plurimetabòlica s'ha dut a terme abastament, però sobre tot a l'Atenció Especialitzada.

Malgrat tot, sembla que un projecte d'aquestes característiques sigui més convenient de realitzar-se a l'àmbit d'Atenció Primària (sortosament, tampoc falten investigacions dutes a terme en aquest àmbit¹). Les raons per fer aquesta asseveració són les següents:

1. La prevalença de la resistència a la insulina pot arribar a ser fins al 25% (observació ja emesa per Reaven al seu article de 1988²);
2. Partint de la seva elevada prevalença, i la morbiditat i mortalitat associades han motivat la seva inclusió a la llista de prioritats de diverses polítiques de salut³;
3. L'Atenció Primària permet fer un seguiment molt més acurat, cosa que es troba a faltar en alguns treballs d'Especialitzada;
4. Permet avaluar paràmetres més senzills i clínics que no pas les sovint força complicades proves que es demanen a les Unitats d'Endocrinologia;
5. Els resultats seran representatius a nivell poblacional, a diferència dels treballs Hospitalaris, que ho són de la població seleccionada.

S'han de destacar tot un seguit de problemes per dur a terme un estudi d'aquestes característiques. Precissament, en els treballs anteriors s'han pogut observar diferents problemes metodològics que poden fins i tot arribar a qüestionar la validesa dels resultats emesos:

1. *Derivats de la pròpia definició de la síndrome X.*

En efecte, molts estudis són poc o gens reproduïbles doncs els criteris de definició de la síndrome metabòlica són completament diferents. Fins l'any 1998, on una iniciativa de l'OMS determina per fi amb exactitud els criteris diagnòstics de la síndrome plurimetabòlica.

Fins llavors, trobem criteris tan heterogenis, com: definició només per la coexistència de dos factors de risc o més (sense considerar quins són⁴), o la falta de qualsevol definició dels criteris diagnòstics de síndrome X⁵. A més, els últims canvis tant en el diagnòstic de la diabetis mellitus (DM) com de la hipertensió arterial (HTA) han fet que hi hagi unes diferències importants d'uns treballs a

altres simplement pel fet de canviar el llindar de diagnòstic o punts de tall dels factors de risc.

2. *Derivats de proves complementàries.*

Ens referim a aquelles proves el resultat de les quals ens dictarà o no la inclusió dins de la síndrome metabòlica. També hi ha heterogeneïtat, per exemple, en els valors actualment considerats pel diagnòstic de DM⁶ i de dislipèmia⁷. Les determinacions analítiques emprades tampoc són constants en el temps i per tant poden sobre/subestimar les proporcions de diagnòstics realitzats.

3. *Incorporació de nous factors de risc dins del diagnòstic.*

Destaquem que la majoria dels mateixos són hipòtesis, per tant no estaria justificat d'incloure'ls com a causa, sinó com a associacions observades. Calen més evidències per demostrar la seva influència a l'etiopatogènia de la síndrome X, malgrat que alguns possiblement sí que podrien afinar el diagnòstic i serien de gran utilitat en l'estratificació de riscos.

4. *La dificultat intrínseca de definició de la síndrome.*

En efecte, en tractar-se d'un *pool* o *cluster* de factors de risc (o de malalties definides, segons vulguem considerar) no podem ponderar més un que l'altre. La definició s'estableix, doncs amb una incertesa determinada per cada cas, amb major o menor probabilitat de que l'individu reuneixi o no criteris suficients de la síndrome. Per tant, un cert marge d'error, inherent a tot l'estudi, no deixarà mai d'estar present.

Altres dificultats afegides són, per exemple, la mesura de la resistència a la insulina: doncs hi han molts possibles mètodes de quantificació, amb les seves respectives avantatges i inconvenients⁸. Un article de Ferrannini *et al* exemplifica aquesta dificultat⁹.

5. *Falta de seguiment de resultats clínicament importants.*

Molts estudis es basen en buscar les diferències estadísticament significatives, però: són les clínicament rellevants?. És evident que, per exemple, si ens indiquen que una cohort amb síndrome X té un colesterol LDL superior (amb $p < 0,001$) a la cohort sense síndrome X, la diferència és significativa. Però:

com afecta això als individus?. Perquè al final no necessitem accedir a un munt de xifres, sinó als efectes clínics: els que tenen més colesterol, pateixen o no més events cardiovasculars que els altres?; això sí que és rellevant.

Probablement la manca de seguiment impedeixi a molts estudis mesurar aquest efecte, o pel seu propi disseny siguin incapaços de detectar-los.

El transfon és obvi: totes aquestes mesures podran derivar-se en un maneig dels pacients més racional, basat en evidències científiques i considerant l'alt risc cardiovascular que tenen.

Hi ha multitud de possibles actuacions: consell dietètic, exercici físic, fàrmacs, control global de factors de risc... Prioritzar aquestes mesures no és tasca dels investigadors d'alta resolució ni dels comitès d'experts, sinó que és el dia a dia de les nostres consultes d'Atenció Primària.

I.1. LA MALALTIA CARDIOVASCULAR

I.1.1. CONCEPTE

La malaltia cardiovascular (MCV) és la principal causa de mort, als països desenvolupats, i una causa important d'incapacitat als països occidentals. Malgrat recentment s'ha observat una disminució de la seva incidència, ja sigui de forma bruta, o ajustada a l'envelliment de la població, segueix essent el principal problema sanitari dins d'aquestes àrees¹⁰.

Així, per exemple, als Estats Units de Nordamèrica, la MCV és responsable aproximadament del 44% de totes les morts, doblant el número de morts causades pel càncer. La cardiopatia coronària i l'angina de pit expliquen més de la meitat de les morts per MCV. Altres tipus de malaltia cardíaca, com aritmies, insuficiència cardíaca, hipertensió, cardiopatia i embòlia pulmonar originen un 25% de les morts per MCV. També els accidents cerebrovasculars causen un 7% de totes les morts en la població¹¹. Els patrons de MCV difereixen notablement entre les diferents nacions. Alguns països europeus tenen taxes de mortalitat per coronariopatia molt altes (Irlanda, Escòcia, Finlàndia i Hongria). Estats Units estarien a un nivell intermedi. A la part baixa de l'escala hi situaríem Grècia, Espanya, Portugal, França i Japó (malgrat al tenir baixes taxes de mortalitat per coronariopatia, la tenen alta d'accidents cardiovasculars).

La malaltia cardiovascular es pot expressar clínicament en:

1. **Cardiopatia isquèmica.** Malgrat que les seves manifestacions es desenvolupen en edats mitjanes o en la vellesa, els primers anys de vida i els hàbits adquirits en l'adolescència determinen en gran mesura la seva iniciació: per exemple, l'ús d'olis de coco i palma en pastisseria industrial en nens i l'inici precoç del tabaquisme. Els primers treballs daten del 1937 quan Davis *et al* publiquen un estudi relacionant colesterol i angor pectoris. L'estudi Framingham, iniciat al 1948 i encara en seguiment, i l'estudi de Seven Countries, començat al 1958 són els que marquen la

pauta, aportant prevalences de cardiopatia isquèmica en funció de la localització geogràfica i costums del país corresponent^{12, 13}.

2. **Accident cerebrovascular.** La mortalitat per accident cerebrovascular (AVC) ha disminuït als últims anys. Potser no ho ha fet la incidència, però sí que ho ha fet les taxes de casos fatals i la severitat de l'afectació neurològica. Sembla demostrat que la HTA és el principal factor primari de risc pel AVC, i el millor control d'aquest factor de risc probablement influeixi en aquesta disminució global de mortalitat.
3. **Arteriopatia perifèrica d'extremitats inferiors.** Aquesta és una patologia molt comuna però sovint infradiagnosticada. Té greus conseqüències socioeconòmiques, la seva freqüència augmenta amb l'edat i es relaciona amb una disminució de la supervivència. El tabaquisme i la diabetis semblen els factors predictius més potents, així com la HTA. L'arteriopatia perifèrica és sovint expressió d'una arteriosclerosi generalitzada, i malauradament no sempre es considera com un event clínic d'importància. Probablement la disponibilitat del Doppler sigui un punt d'inflexió per al seu diagnòstic cert. Les dades indiquen que la prevalença a Espanya seria de 1-2% amb dades clíniques, però de 5-10% amb dades hemodinàmiques sobre els 45 anys. Això augmentaria entre 3-5% i 12-15% respectivament, als 55 anys; i per sobre dels 75 anys seria de 10% i 30% respectivament (i fins el 50% en dades necròpsiques), amb una relació home/dona de 2:1¹⁴.

1.2.2. EPIDEMIOLOGIA

Tal com s'ha indicat, les MCV no afecten tots els grups de població per igual. Com la majoria de malalties cròniques, augmenten la prevalença amb l'edat. La cardiopatia isquèmica sol aparèixer sobre la tercera dècada de la vida, malgrat que amb poca freqüència. Va augmentant fins la vuitena dècada. Les taxes de mort són dos vegades superiors als homes i les dones solen desenvolupar-la a edats superiors que els homes.

Les diferències racials són paleses, amb importants diferències entre països. Això òbviament reflecteix característiques genètiques, però també estils de vida, com els patrons alimentaris: certs estudis de migració demostren que en poblacions de cultures amb risc baix de MCV que adopten estils de vida d'alt risc, assumeixen els patrons de MCV de la cultura adoptada. Destaquem l'excés de consum d'aliments rics en greixos i el menor esforç físic que sol haver. Aquest concepte ha estat incissivament definit per Paul Zimmet amb el terme satíric "coca-colonització"¹⁵.

Les taxes de MCV no són estàtiques: la cardiopatia reumàtica, molt freqüent a principis de segle, és ara poc freqüent. La cardiopatia coronària ha augmentat espectacularment als Estats Units fins els anys 60. La mortalitat per AVC ha disminuït des de 1900, però el progressiu envelliment de la població manté una relativa estabilitat en el número de morts per aquesta causa. Als països de l'Europa Oriental han augmentat les taxes de MCV, la qual cosa reflecteix els nous estils de vida i el descens de malalties infeccioses.

La mortalitat derivada de les MCV a Espanya, el 1992, va suposar el 40% de totes les morts, amb una taxa bruta de mortalitat de 340,1 per 100.000 habitants.

A l'any 1999 varen suposar el 36% de totes les defuncions (131.774 morts, 59.982 a homes i 71.792 a dones) amb una taxa bruta de mortalitat de 333 per 100.000 habitants (309 als homes i 355 a dones)¹⁶.

La mortalitat deguda a cardiopatia isquèmica i AVC va augmentar fins mitjans dels anys 70, quan disminueix la deguda a AVC i s'estabilitza la coronària. Banegas *et al*¹⁷ atribueix aquest fet a que proporcionalment disminueix més el risc de mort per AVC

que per mort cardioisquèmica, malgrat possiblement la intervenció d'una reducció en la seva letalitat també s'hagi de tenir en compte.

A més, existeixen evidències de que diverses teràpies, entre elles, la terapèutica amb fàrmacs hipolipemians de manera precoç pot tenir un efecte beneficiós sobre la mortalitat posterior a events coronaris aguts: l'administració d'una estatina va reduir el risc de mort en 6 mesos amb una OR de 0,67¹⁸.

La morbimortalitat derivada dels AVC és molt elevada als països industrialitzats. A Espanya, utilitzant dades de 1994, representa la primera causa de mort a dones i la segona als barons¹⁹. Malgrat la seva elevada incidència, estem presenciant un continu retard en l'edat de presentació, sens dubte, motivat per un millor control en els factors de risc, preferentment la HTA. No obstant, el progressiu envelliment de la població contribueix a que el número absolut de casos presenti un ascens progressiu. La importància dels AVC no només es fonamenta en la seva incidència, sinó en les discapacitats que generen i l'elevada despesa originada: rehabilitació, càrregues familiars i sol·licitud d'ajuts i subsidis.

Cal considerar que Espanya ocupa un lloc de privilegi per les seves baixes taxes d'incidència, trobant-se, a més, dins del grup de països que han aconseguit l'objectiu de Salut per a Tots en l'any 2000, establert per l'Oficina Regional Europea de l'OMS, en relació amb la reducció de la mortalitat per MCV²⁰. Amb tot, el progressiu envelliment de la població, que condueix a una millora en l'esperança de vida, unit a la millor supervivència dels afectats per events coronaris (que passen a convertir-se en malalts crònics) pot abocar-nos als propers anys a un augment tant del número absolut de morts, com al de pacients crònics. Per tant, possiblement l'impacte sanitari, social i econòmic no faci més que augmentar al llarg de les pròximes dècades²¹.

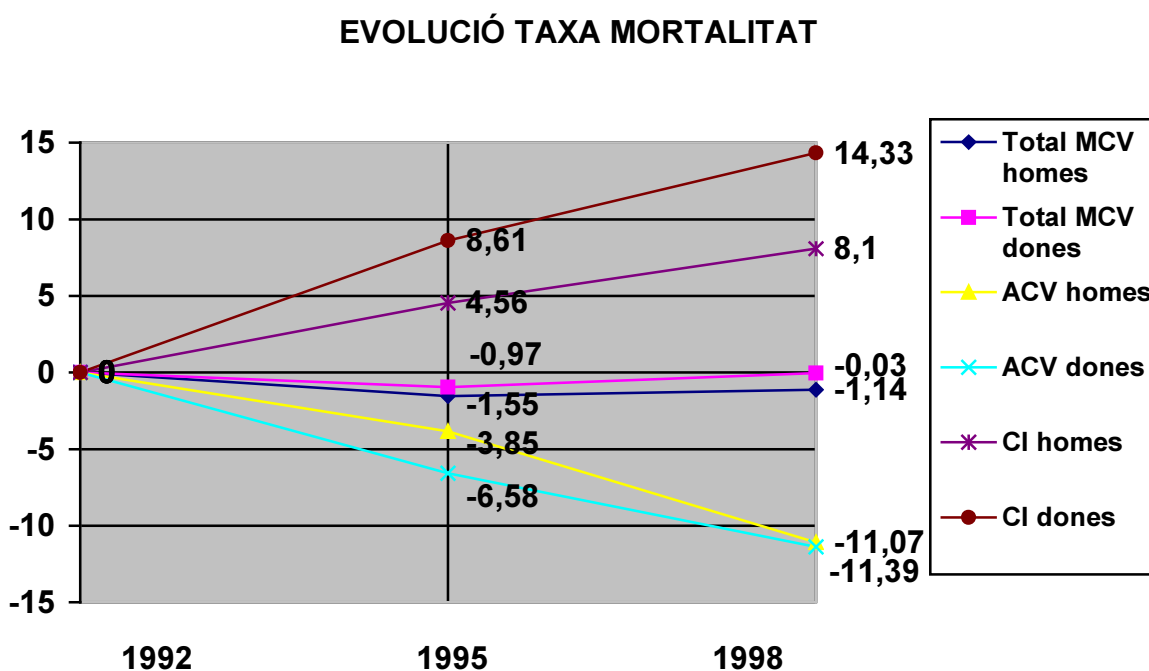
Als últims anys la taxa de mortalitat hospitalària de les MCV ha augmentat constantment, tant en homes com en dones. A Espanya existeixen estudis que ofereixen dades sobre la incidència de cardiopatia isquèmica, per exemple: l'estudi MONICA-Catalunya²²: aquest projecte ha estudiat l'incidència d'IAM en 37 poblacions diferents (una d'elles catalana), entre 35 i 64 anys, de 21 països. Es varen recollir uns 166.000 episodis isquèmics durant un període mitjà de 10 anys: s'evidencià una enorme variabilitat entre diferents llocs del món, amb tendència a ésser més elevades les taxes a

regions al Nord del planeta. L'aparició de nous events va ser major a Finlàndia (pels barons) i a Escòcia (per a dones) (835 i 265 events coronaris/100.000 habitants, respectivament). A Espanya, la incidència fou la més baixa en dones (35) i la segona a barons (210), molt llunyanes de les mitjanes de l'estudi (101 i 422). Aquests resultats es refreden a l'estudi REGICOR²³ (Registre Gironí de Coronariopaties)²⁴ i més recentment l'estudi IBERICA (*Identificación, Búsqueda Específica, y Registro de Isquemia Coronaria Aguda*)²⁵.

Als Estats Units s'han publicat també les dades de la prevalença de cardiopatia isquèmica, IAM i angina als EE.UU.²⁶; també ho han fet al Regne Unit²⁷.

En la **gràfica I.1**, es reflecteixen les taxes brutes obtingudes segons dades del INE²⁸ (Instituto Nacional de Estadística) i de l'OMS²⁹.

Gràfica I.1. Canvi percentual de taxes brutes de mortalitat.



MCV: malaltia cardiovascular; ACV: accident cerebrovascular; CI: cardiopatia isquèmica. Dades expressades en percentatge.

L'augment de la taxa bruta (homes: 116,1 per 100.000; dones: 85 per 100.000) reflecteix, entre altres coses, el progressiu envelliment de la població espanyola. No obstant, si valoréssim les taxes de mortalitat específica per edat, comprovaríem com la mortalitat a tots els grups ha disminuït lleugerament, excepte als majors de 75 anys. Per tal d'entendre les tendències futures, cal tenir en compte que les estimacions per l'any

2010 xifren en 10 milions el nombre d'espanyols majors de 60 anys, sobre tot a expenses del grup entre 70 i 80 anys: com que el risc relatiu associat a factors de risc cardiovascular disminueix amb l'edat, però la mortalitat en aquests grups augmenta, el resultat és un augment del risc absolut.

A l'estudi dels Set Països, es varen classificar els països participants en tres nivells d'incidència d'angina: incidència anual baixa (0,1% en barons) com ara Grècia i Espanya; incidència mitjana (0,2-0,4%) com per exemple Itàlia i EE.UU. i països amb alta incidència (0,6-1%)³⁰.

Els factors de risc cardiovascular modificables més importants són: consum de tabac, hipertensió arterial i hipercolesterolèmia³¹. A més a més, es poden considerar factors com la diabetis, obesitat, sedentarisme i consum excessiu d'alcohol. Els factors de risc es presenten associats, per tant, sembla que l'abordatge més correcte sigui una valoració conjunta d'aquests factors mitjançant el càlcul del risc cardiovascular. El risc cardiovascular estableix la probabilitat de presentar un episodi cardiovascular en un determinat període de temps, generalment 5 ó 10 anys.

La relació entre les mesures antropomètriques senzilles amb els factors de risc cardiovascular es fa palesa a un article de Ho *et al*³². La relació entre obesitat, malaltia cardiovascular i la síndrome metabòlica també es comenta en una revisió de la revista *American Heart Journal*³³.

Multitud de paràmetres poden servir com a predictors de la MCV: per exemple, els carbohidrats de la dieta, el sedentarisme, i els factors components de la síndrome metabòlica³⁴. Així com la leptina plasmàtica, la insulinèmia i els nivells de receptors solubles de TNF sobre homes obesos³⁵. En canvi, sembla que els valors postprandials de glucèmia siguin menys predictors de MCV que els nivells d'HbA_{1c}³⁶.

El Grup de Treball de Prevenció Cardiovascular del PAPPS (Programa d'Activitats Preventives i de Promoció de la Salut) ha assumit com una de les seves activitats integrar la prevenció cardiovascular, tant primària com secundària, en un document únic que permeti l'avaluació, seguiment i tractament dels pacients en funció del risc cardiovascular. Per tal fi, elabora unes Guies Pràctiques de Prevenció Cardiovascular en Atenció Primària, amb les degudes actualitzacions periòdiques que van editant.

Aquesta activitat és fonamental. Dels pacients entre 35 i 65 anys inclosos al programa PAPPS, mitjançant detecció oportunista, només un 22% no va tenir cap dels tres principals factors de risc (tabaquisme, HTA i hipercolesterolèmia). Per tant, gairebé

78% dels pacients requereixen algun tipus d'intervenció, ja sigui educació sanitària o tractament farmacològic, a banda del seguiment i avaluació dels factors de risc³⁷.

I. 2. FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR

La classificació dels factors de risc cardiovascular pot fer-se segons diferents punts de vista. Un dels més emprats, és la separació entre modificables i no modificables (marcadors de risc), segons la seva possibilitat o no de tractament³⁸ (**taula I.1**).

Taula I.1. Classificació dels factors de risc segons possibilitat d'intervenció.

MODIFICABLES	NO MODIFICABLES
Hipertensió arterial	Edat
Hipercolesterolèmia	Sexe
Valors baixos de HDL-colesterol	Antecedents familiars
Tabaquisme	Factors genètics
Obesitat	
Diabetis	
Hipertrigliceridèmia	
Factors trombogènics	

Una altra classificació és en funció de la seva contribució a la malaltia coronària (**taula I.2**):

Taula I.2. Classificació dels factors de risc segons la seva contribució al desenvolupament de l'arteriosclerosi.

Factors causals	Factors condicionals	Factors predisposants
Hipertensió arterial	Hipertrigliceridèmia	Obesitat
Tabaquisme	Augment Lp(a)	Inactivitat física
Augment colesterol total	Augment LDL petites	Antecedents familiars
Augment LDL	Hiperhomocisteïnèmia	Sexe masculí
Valors baixos de HDL	Factors trombogènics	Factors psicològics
Diabetis mellitus	Marcadors inflamatoris	
Edat avançada		

Es poden distingir fins a 4 tipus de factors^{39, 40}:

1. **Factors causals.** Són aquells dels quals tenim abundant evidència del seu paper en el desenvolupament de la malaltia cardiovascular. Serien el tabaquisme, l'hipertensió arterial, l'elevació del colesterol total, del LDL-colesterol, els nivells baixos de HDL-colesterol, l'elevació de glucèmia plasmàtica i l'edat.
2. **Factors condicionals.** Juguen un paper incert (de moment) a l'arteriosclerosi. Entre ells destaquem l'elevació dels triglicèrids, de la lipoproteïna (a) (Lp(a)), les partícules petites de LDL, l'homocisteïna, els marcadors d'inflamació i els factors protrombòtics (fibrinogen, inhibidor del activador de plasminògen 1 (PAI-1)).
3. **Factors predisposants.** Entenem per tals aquells que influeixen sobre els factors causals. Podem citar l'obesitat, la inactivitat física, la història familiar de malaltia coronària precoç, el sexe masculí, i diferents factors psicològics, socials o ètnics.
4. **Factors de càrrega de placa ateroscleròtica.** Estan relacionats amb el desenvolupament de la placa. Indirectament es mesuren mitjançant l'edat, doncs les persones grans presenten més càrrega de placa que els joves. Però també existeix la possibilitat d'evidenciar les plaques ateroscleròtiques a través de tècniques invasives (angiografies) o no invasives (ecografies o tomografies de les artèries caròtides). La correlació és molt alta entre el desenvolupament d'arteriosclerosi a les caròtides i l'arteriosclerosi arterial.

Diversos treballs trobats a la literatura biomèdica, han estudiat el paper dels factors de risc cardiovascular. Entre ells, un estudi sobre casos i controls, estudiant 11 factors de risc va relacionar un major risc amb quatre factors, que per ells sols explicaven el 55% de la variància: la dislipidèmia amb alteracions de l'hemostàsia, la hipercolesterolèmia pura, la síndrome plurimetabòlica, i la història familiar present⁴¹. Una revisió remarca la importància de la síndrome de resistència a la insulina, que pot començar a l'infantessa, fent palesa també la utilitat clínica dels nous factors de risc d'arteriosclerosi (lipoproteïna (a), estat procoagulant, hiperhomocisteïnèmia, baix peix al néixer, desenvolupament advers *intrautero*, i marcadors inflamatoris) així com la conveniència de prevenir o tractar els components de la síndrome des d'edats ben precoces⁴². Es descriuen, així mateix, diversos factors nous de possible aplicabilitat (òxid nítric, mesurat mitjançant un compost estable intermediari, la N- ω -hidroxil-L-arginina (L-NHA) que es troba reduït als pacients amb la síndrome X⁴³. Un article italià

incideix especialment amb l'agrupació de factors de risc present a la síndrome metabòlica, molt més important que els factors considerats individualment, i la necessària participació de múltiples vies metabòliques en la seva patogènesi⁴⁴. Un estudi relaciona els nivells d'insulina i d'albuminúria com a predictors de malaltia cardiovascular, mesurat per angiografia coronària: les odds ratios foren de 2,2 tant per microalbuminúria com per hiperinsulinèmia⁴⁵. Un possible lligam s'ha buscat entre la síndrome X amb el dèficit d'hormona del creixement (GH), malgrat manquen estudis més profunds en aquest tema, doncs el reemplaçament amb hormona només millora l'obesitat central i la colesterolèmia, però no el risc cardiovascular global⁴⁶.

I. 2.1. FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR NO MODIFICABLES

Com s'ha comentat abans, són els antecedents familiars, l'edat, el sexe i factors genètics.

I. 2.1.1. Antecedents familiars

La malaltia cardiovascular té una forta associació o agregació familiar, sobre tot la HTA i la cardiopatia coronària (CC). Aquells parents de primer grau de pacients amb CC precoç tenen un risc molt superior que la població general de desenvolupar CC segons múltiples estudis, entre ells, el propi seguiment de Framingham (risc relatiu de 1.3 pels fills) i en l'*US Nurses Health Study* (risc relatiu de 2.8 pels fills)⁴⁷.

Cal especificar que la freqüència i risc relatiu dels antecedents familiars positius depenen de com es defineixen aquests. A més, també influeixen marcadors genètics, relacionats, per exemple, amb lipoproteïnes plasmàtiques, que poden ser molt diferents a Estats Units que a Finlàndia; i per últim, no són de menysprear els riscos de l'ambient (així, alguns factors ambientals com ara el tabaquisme i la dieta, es correlacionen significativament entre parents, i els fills els poden aprendre dels pares: és el que es nomena herència cultural. El nivell de HDL colesterol, per exemple, depèn substancialment de l'ambient familiar compartit).

I.2.1.2. Edat

Probablement constitueix un dels primers factors de risc de MCV. És conegut que la CC és excepcional abans dels 35 anys, i que després la seva freqüència augmenta ràpidament i continua. Un fet similar apareix en la malaltia cerebrovascular a partir dels 45 anys: el risc es duplica en cada quinquenni.

En realitat, el que mesura l'edat *per se* és el temps d'exposició a altres factors de risc. Òbviament a ningú estranya la major incidència de MCV a ancians. Malgrat això, destaquem que no hi ha una edat a partir de la qual, reduint els factors de risc de CC no es redueixi la incidència de la malaltia¹¹³.

I.2.1.3. Sexe

Tota la literatura mèdica reconeix que un factor de risc és el sexe masculí. En conjunt, la incidència de CC és doble als barons. La presentació clínica també és diferent, així, als homes predomina l'infart agut de miocardi (IAM) (43%) seguit de l'angina (39%), la

mort sobtada (10%) i la insuficiència cardíaca (8%); mentre que a les dones predomina l'angor (51%), seguit d'IAM (30%) i la mort sobtada i la insuficiència cardíaca suposen aproximadament un 10% cadascuna⁴⁸. Alguns treballs incideixen sobre un possible factor pronòstic negatiu al IAM a dones, amb taxes entre 1.4 i 2.5 inclús després d'ajustament per edat. Una possibilitat seria un tractament terapèutic menys agressiu, amb menor taxa de tractament fibrinolític o un retard en el temps de començar-lo²⁵ (segons els investigadors de l'estudi gironí REGICOR).

Existeixen, addicionalment, unes diferències de gènere en nivells de pressió arterial: en els individus normotensos, les xifres de TA són 5 mmHg majors als homes que en les dones (referent a la pressió sistòlica) i de 3 mmHg en quant a la diastòlica. Això es creu degut als nivells hormonals al llarg de la vida de la dona. Els homes també tenen una TA sistòlica mitjana de 24 hores, TA mitjana nocturna i càrrega sistòlica (diürna i nocturna) superiors⁴⁹.

1.2.1.4. Factors genètics

Als últims anys s'ha avançat enormement en l'estudi de les bases genètiques de la MCV. Malgrat que des de dècades ja es podia observar, en estudis d'agregació familiar, que alguns familiars tenien alts riscos de patir malalties com ara HTA, CC, malaltia cerebrovascular o diabetis mellitus⁵⁰. Són innumbrables les evidències que sustenten aquesta hipòtesi. Només cal citar la hipercolesterolèmia familiar, causa important de coronariopatia precoç, deguda a una mutació al cromosoma 9 que causa defectes al receptor de les LDL. Un altre exemple seria la mutació del gen de la lipoproteïnalipasa, causant la hiperlipidèmia familiar combinada. Altres exemples serien les variants del gen de l'enzim convertidor d'angiotensina (ECA) i dels receptors tipus I de l'angiotensina II, lligats amb major incidència de cardiopatia isquèmica.

I.2.2. FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR MODIFICABLES

I.2.2.1. HIPERTENSIÓ ARTERIAL

I.2.2.1.1. DEFINICIÓ

Per consens, s'ha establert el punt de tall per definir hipertensió arterial (HTA) en 140/90 mmHg⁵¹. Malgrat aquesta definició arbitrària, els individus amb tensió arterial (TA) entre 130 i 139 mmHg de TA sistòlica i entre 85 i 89 mmHg de TA diastòlica també tenen major risc de desenvolupar HTA establerta. A més, el mateix *Joint National Committee* (sisena edició)⁵¹ recomana que en certes patologies, com la diabetis, insuficiència renal i insuficiència cardíaca, els objectius siguin de xifres inferiors a 130/85 mmHg. (**Taula I.3**)

Taula I.3. Nivells de TA per adults. Sisena Edició del Joint National Committee.

Nivells de pressió arterial per adults majors de 18 anys. JNC VI		
CATEGORIA	PA SISTÒLICA	PA DIASTÒLICA
Òptima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal-Alta	130-139	85-89
Hipertensió		
- Estadi 1	140-159	90-99
- Estadi 2	160-179	100-109
- Estadi 3	> 180	>110

Acaben de sortir les noves guies de la setena edició del JNC (JNC VII)⁵². En aquest document, bàsicament la diferència amb els anteriors és incloure un nou estrat, la “**prehipertensió**” que tindria xifres entre 120-139 mmHg de sistòlica i 80-89 mmHg de diastòlica (per tant, la pressió arterial “normal” seria inferior a 120/80 mmHg). Aquesta simplificació, no exempta de polèmica, es reflecteix a la següent taula:

Taula I.4. Classificació segons el JNC 7. Nivells de TA per adults.

CATEGORIA	PA SISTÒLICA	PA DIASTÒLICA
Normal	< 120	< 80
Prehipertensió	120-139	80-89
Hipertensió		
- Estadi 1	140-159	90-99
- Estadi 2	> 160	> 100

1.2.2.1.2. EPIDEMIOLOGIA

La prevalença de la HTA varia àmpliament tant segons la composició racial de la població considerada com els criteris utilitzats per a definir el procès. Així, per exemple, a la població de Framingham, gairebé el 50% tenia pressions superiors a 140/90 mmHg. Aquesta població suburbana era majoritàriament de raça blanca. A població no blanca, la prevalença encara és més elevada. A les dones, es relaciona amb l'edat i augmenta substancialment a partir dels 50 anys, reflectint probablement els canvis hormonals de la menopausa.

La HTA s'associa amb altres factors de risc amb gran prevalença: obesitat, diabetis, dislipèmia. Altres situacions on es troba present amb major percentatge són a la menopausa i a l'embaràs.

La prevalença d'HTA a diverses regions espanyoles augmenta amb l'edat, i a partir de l'edat mitjana la hipertensió és més freqüent a les dones. Un 34,2% de la població espanyola (36,4% als homes i 32,7% a les dones) en aquesta franja d'edat (entre 35 i 64 anys) té una pressió arterial igual o superior a 140/90 mmHg⁵³. Si es consideren, a més a més, les persones tractades amb hipotensors però amb xifres inferiors a 140/90 mmHg, la prevalença d'HTA suposa el 44%⁵⁴.

1.2.2.1.3. ETIOLOGIA

Distingim dos tipus d'HTA: la essencial, primària o idiopàtica (la més freqüent) i la HTA secundària (una minoria de pacients, proper a un 5-6%).

Cal esmentar que en la majoria dels casos (90-95%) no es coneixerà l'etiologia, i per tant, el tractament es fa de manera inespecífica, produïnt molts efectes col·laterals menors i també una incidència elevada d'incompliment terapèutic.

1. Hipertensió primària

S'invoquen factors genètics (agregació familiar, alguns defectes monogènics descrits, i gens de susceptibilitat); factors ambientals (consum de sal, consum d'alcohol, obesitat...).

També s'ha discutit el paper de la renina plasmàtica (doncs existeixen hipertensos amb renina baixa i altres amb renina alta); així mateix, a banda del ió sodi, també han merescut interès els ions clorur o calci. D'altra banda, s'han trobat defectes diversos a la membrana cel·lular que podrien estar relacionats amb la hipertensió: sobre tot, els transportadors de sodi de membrana als hematies i a d'altres cèl·lules, com les musculars llises de les parets dels vasos sanguinis. Un altre hipòtesi d'estudi ha estat la resistència a la insulina present en alguns hipertensos: aquesta hiperinsulinèmia pot augmentar la pressió arterial mitjançant un o varis dels quatre mecanismes següents: *a)* produïnt retenció renal de sodi; *b)* augmentant l'activitat simpàtica; *c)* produïnt hipertròfia del múscul llis vascular, per l'acció mitogènica de la insulina; *d)* incrementant els nivells del calci citosòlic als teixits vasculars o renals sensibles a la insulina, per defectes també en transportadors de membrana.

2. Hipertensió secundària

Aquest subgrup, poc nombrós, permet identificar una causa específica. La correcció de la causa pot guarir l'hipertensió, i a més a més, les formes secundàries d'HTA poden també aclarir aspectes sobre l'etiologia de la hipertensió essencial.

Gairebé totes les formes secundàries estan relacionades amb alteracions de la secreció hormonal, de la funció renal, o d'ambdues.

A mode d'exemple, es presenten diversos treballs que indaguen sobre aspectes etiològics de la hipertensió arterial (en relació amb diferents de les teories etiològiques que hem esmentat abans):

Si es realitza una prova de sobrecàrrega amb glucosa, en general, s'observa que els pacients hipertensos tenen majors concentracions de glucosa i insulina que els normotensos. Això sembla estar connectat a una resistència a la insulina als teixits perifèrics dels HTA, la qual cosa produeix una disminució de la captació de glucosa en els teixits i amb alteracions de l'endoteli vascular⁵⁵. Amb dades de l'estudi ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) Salomaa *et al* varen publicar que els pacients amb intolerància a la glucosa, independentment del gruix de la paret arterial, mostraven una rigidesa major que els controls amb normotolerància a la glucosa⁵⁶. Aquests estats de resistència a la insulina farien perdre l'efecte vasomodulador, propiciant o mantenint la HTA⁵⁷. Les dades obtingudes del *San Antonio Heart Study* varen mostrar que la resistència a la insulina és un bon predictor d'aparició d'HTA, inclús als pacients sense sobrepes⁵⁸. Els trets de la síndrome metabòlica són predictors de lesions a òrgans diana als hipertensos⁵⁹.

Les relacions entre HTA, altres patologies (com la preeclàmpsia, l'hipertensió gestacional, la hiperinsulinèmia, la diabetis, l'obesitat), els marcadors de tipus metabòlic –aldosterona, àcids grassos lliures, viscositat plasmàtica, òxid nítric- i altres marcadors de tipus genètic han estat estudiats abastament⁶⁰:

- **Hipertensió gestacional -preeclàmpsia**, diferents estudis semblen correlacionar-la amb la resistència a la insulina. Els mecanismes de producció són bastant ben coneguts, incloent-hi: causes genètiques⁶¹, alteracions del sistema renina-angiotensina, i alteració entre factors vasodilatadors/vasoconstrictors derivats de l'activitat endotelial a les artèries espirals de la placenta⁶², així com altres factors possibles: volum circulatori previ a la gestació⁶³, factor de creixement vascular endotelial (VEGF)⁶⁴. Una revisió recent relaciona tant l'hipertensió gestacional com la preeclàmpsia amb la resistència a la insulina, l'obesitat i la síndrome dels ovaris poliquístics. També es detecten elevacions en factors com la leptina, el TNF- α , el PAI-1, la lipidèmia i la insulinèmia⁶⁵. L'hipertensió gestacional és més freqüent a dones

amb característiques de la síndrome metabòlica, essent un factor predictor d'HTA posterior: un estudi de cohorts a 15 anys així ho suggereix⁶⁶. Un estudi australià va indicar que certs trets de la síndrome X eren predictors de desenvolupar preeclàmpsia⁶⁷; en tant que un altre treball italià trobava relació amb la HTA gestacional, però no amb la preeclàmpsia (comentar aquí que la mostra estudiada tan limitada –26 pacients- pot qüestionar els resultats)⁶⁸.

- **HTA i diabetis – hiperinsulinèmia** han estat encara més estudiades. També s'han estudiat causes de tipus genètic^{69, 70}, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (amb especial menció pels àcids grassos lliures)⁷¹, els nivells d'insulinèmia (un subestudi de l'estudi ARIC, sobre una cohort de 5221 pacients, va trobar un odds ratio de 2,4 en la relació d'insulinèmia amb l'hipertensió)⁷². L'ICARUS, un subestudi del LIFE, va trobar que a pacients hipertensos amb hipertròfia ventricular esquerra, hi havia una relació amb la insulinèmia i la viscositat plasmàtica⁷³.
- **HTA i obesitat** també ha estat comentada en molts dels anteriors treballs, sobre tot mitjançant el sistema renina-angiotensina⁷⁴. La relació entre aquestes i la microalbuminúria és també positiva⁷⁵.
- També s'ha suggerit un possible **origen central** del binomi HTA/Síndrome X, en relació amb l'eix hipotalàmic-hipofissari-suprarenal. Sembla que una “reacció de defensa”, comuna als mamífers, roman tant a la patogènesi de l'HTA com de la síndrome metabòlica (“malalties de la civilització”)⁷⁶. I una relació entre el sistema nerviós simpàtic i la síndrome^{77, 78}. Precissament un dels grups de fàrmacs possibles pel tractament serien els hipotensors centrals (clonidina, α -metil-dopa, moxonidina, etc.)⁷⁹. Diferents factors humorals i neurohumorals són candidats a intervindre en la hipertròfia ventricular esquerra, com s'ha demostrat a pacients hipertensos amb poliquistosi renal⁸⁰, així com diferents alteracions cardíques⁸¹.

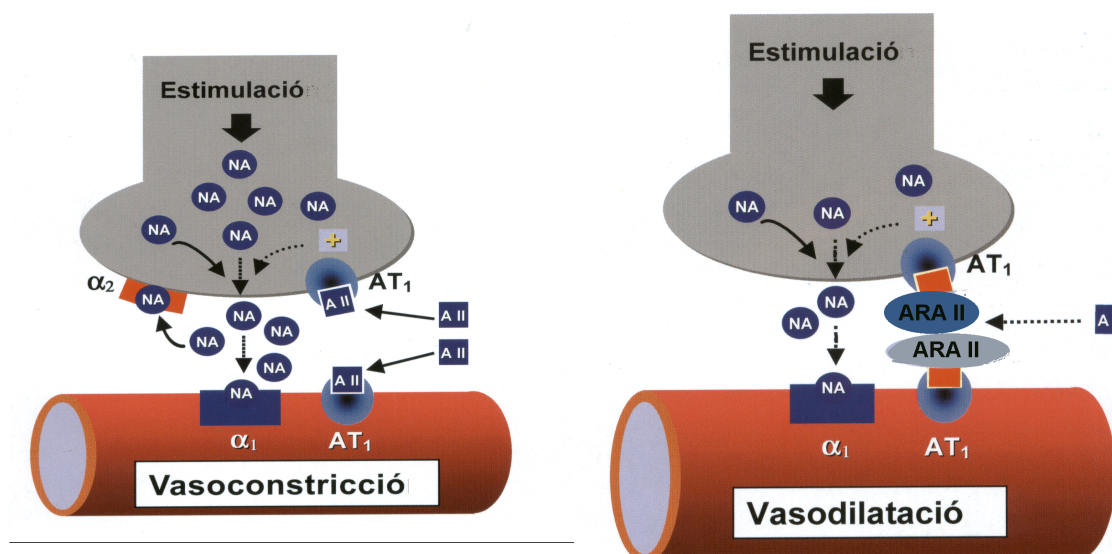


Figura I.2. Esquema de la principal via patogènica de l'HTA. Al dibuix de l'esquerra, es veu la vasoconstricció mediada per noradrenalina (NA) per una estimulació simpàtica. Al dibuix de la dreta, es pot apreciar que el bloqueig dels receptors AT₁ pels agonistes de l'angiotensina II (ARA II) exerceix una retroalimentació negativa que induïx la vasodilatació i per tant, disminueix la TA.

- La HTA de bata blanca sembla no ésser una condició tan benigna com s'havia pensat⁸². Sembla que les elevacions casuals de tensió arterial es correlacionen amb canvis en la resistència vascular i en la presència de disfunció diastòlica del ventricle esquerre, associats amb relativa freqüència amb marcadors de la síndrome metabòlica comunament trobats a hipertensos (triglicèrids elevats, HDL baix, LDL alt, resistència a la insulina, obesitat...)⁸³.

1.2.2.1.4. HIPERTENSIÓ ARTERIAL I RISC CARDIOVASCULAR

El risc de malaltia cardiovascular al pacient hipertens ho determinen no sols els nivells de TA, també intervenen de forma important la coexistència d'altres factors de risc cardiovascular (FRCV) i l'absència o presència d'afectació d'òrgans diana secundaris a la pròpia HTA. La **taula I.5** reflecteix l'estratificació del risc proposada pel JNC VI i les recomanacions terapèutiques. A partir d'ella es pot calcular una anàlisi del risc absolut de cada pacient⁸⁴.

Taula I.5. Estratificació del risc i del tractament segons el VI JNC.

Estratificació del risc i tractament. JNC VI			
Estadiatge TA	GRUP A	GRUP B	GRUP C
	Sense factors risc Sense LOD/MCV	1 factor risc (no DM) Sense LOD/MCV	LOD/MCV i/o DM amb/sense FRCV
Alta-Normal (130-139/ 85-89) Estadi 1 (140-159/ 90-99) Estadis 2 i 3 (> 160/ > 100)	Modificacions estil de vida Modificacions estil de vida (12 mesos) Tractament mèdic	Modificacions estil de vida Modificacions estil de vida (6 mesos)* Tractament mèdic	Tractament mèdic ** Tractament mèdic Tractament mèdic

*= pacients amb múltiples FRCV, considerar tractament mèdic com inicial, més modificació d'estil de vida.

**= pacients amb diabetis o insuficiència cardíaca o renal.

LOD= lesions d'òrgans diana.

MCV= malaltia cardiovascular.

FRCV= factors de risc cardiovascular.

En quant a la prevalença de la síndrome metabòlica als HTA, diversos estudis han intentat enregistrar-la: un estudi taiwanès sobre 8437 individus no diabètics va trobar una prevalença de 29,7% i 29,4%, respectivament, per homes i per dones⁸⁵. A un altre estudi casos-controls amb 600 pacients finlandesos tractats amb hipotensors i 600 controls va variar (segons els criteris definitoris –10- de la síndrome metabòlica) entre el 0,8 i el 35,3% (essent el més alt als homes hipertensos)⁸⁶. Posteriorment, aquest treball va ser la base per la tesi doctoral d'aquest autor, Asko Rantala⁸⁷, al mesurar la prevalència de plaques ateroscleròtiques i gruix de la capa media-íntima de les caròtides.

Sobre 711 diabètics xinesos (534 dels quals –75,1%- complien criteris OMS'98 de SM) es va observar la relació amb polimorfismes a l'enzim convertidor de l'angiotensina, connectant la síndrome amb el sistema renina-angiotensina-aldosterona⁸⁸.

Estudis previs que hem realitzat ens proporcionen també diferents prevalences, variables segons la població considerada. Així doncs, sobre un estudi multicèntric desenvolupat en la nostra àrea d'influència (10 centres) la prevalença d'HTA va ser del 31,6%. Tanmateix, els subjectes hipertensos varen complir criteris OMS-98 de SM en un 18,51% (Veure apartat de Producció científica generada per la investigació).

I.2.1.2.2. DIABETIS I DISGLICÈMIES

I.2.1.2.2.1. DEFINICIÓ

La denominació de diabetis mellitus (DM) comprèn un grup heterogeni de malalties metabòliques que es caracteritzen per l'hiperglucèmia, resultant de defectes a la secreció d'insulina, a l'acció d'aquesta o d'ambdues⁸⁹. Els criteris de diagnòstic i classificació varen ser establerts pel *National Diabetes Data Group* (NDDG) en 1979⁹⁰, i acceptats per l'OMS en dos documents de 1980⁹¹ i 1985⁹². A l'any 1997 la *American Diabetes Association* (ADA) publica un document on introdueix canvis als criteris anteriors⁹³. Els nous criteris, a l'espera de la seva acceptació oficial per part de l'OMS, aprofundeixen en la necessitat d'un control més estricte dels nivells de glucèmia per l'importància d'actuar sobre el fràgil llindar dels pacients amb trastorns a la tolerància de la glucosa⁹⁴. Al 1998 es publica un informe provisional de l'OMS⁴⁸⁹ expressant el seu recolzament als canvis proposats per l'ADA (En aquest document, també es publiquen els nous criteris diagnòstics de la síndrome plurimetabòlica). Al Setembre de 1999 apareix la 3^a edició del Consens Europeu per la Diabetis⁹⁵, que incorpora els canvis proposats per l'ADA i recolzats per l'OMS; posteriorment adaptats pel GedapS (Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària)⁹⁶. La nova classificació etiològica de la DM és la següent:

DM tipus 1 (DM1): 5-10% aproximadament de tots els casos. Solen aparèixer abans dels 30 anys (edat infanto-juvenil). Tenen reserva d'insulina molt escassa, precisant-ne per sobreviure.

- DM1 immune: dèficit absolut d'insulina, per destrucció de les cèl·lules beta pancreàtiques, per un procés autoimmune. S'associa a certs antígens del sistema d'histocompatibilitat humana (HLA DR3 i DR4), diferents autoanticossos (ICA: anticossos anti-illots pancreàtics; IAA: anticossos anti-insulina; GAD: anticossos front la descarboxilasa de l'àcid glutàmic; IA-2 i

IA-2 β : anticossos front la fosfatasa de la tirosina). Aproximadament, un 10% de pacients tenen també altres malalties autoimmunes: malaltia de Graves, tiroiditis de Hashimoto, malaltia d'Addison, vitiligen, anèmia perniciosa.

- DM1 idiopàtica: no existeix associació amb HLA ni amb anticossos. És una minoria, i són pacients africans o asiàtics.

DM tipus 2 (DM2): caracteritzada per resistència a l'acció tissular de la insulina i per un defecte en la seva secreció. Pot haver insulinèmia normal, elevada (el més freqüent) o disminuïda. Sol presentar-se passats els 40 anys. Representa un 90% dels casos de diabetis, s'associa marcadament amb el sobrepes (60-80%), l'hipertensió arterial (60%) i la dislipèmia (50%). Tenen un risc elevat de patir complicacions micro i macrovasculars. Existeix un augment del percentatge de greix abdominal, encara en absència d'obesitat definida. També és freqüent la presentació de la síndrome plurimetabòlica. A les dones amb antecedent de diabetis gestacional, apareix fins en un 30-50% al cap dels anys. Pot precisar tractament amb insulina, però no és necessària per la supervivència.

La seva fisiopatologia es correspon amb un dèficit relatiu a la secreció d'insulina, amb un grau variable de resistència a la seva acció. Existeix un clar component genètic, però també defectes moleculars de la cèl·lula beta, defectes del receptor de la insulina, etc. Clàssicament s'han mencionat dos fenòmens:

- a) Resistència a la insulina: ja sigui per defecte d'unió de la insulina al seu receptor, o per defecte en els senyals biològics del post-receptor. Implica un increment en la secreció d'insulina que condueix al fenomen de la disminució del nombre de receptors perifèrics produït pel mateix hiperinsulinisme.
- b) Disfunció de la cèl·lula beta: ja en els obesos o familiars de malalts amb DM2, s'observa una resposta insulinsecretora defectuosa (principalment a la primera fase ràpida, i amb una pèrdua del ritme pulsatiu). Aquest fet es creu degut a defectes moleculars (disminució de la proteïna transportadora de la glucosa, defectes a la glucoquinasa o a l'activitat mitocondrial). No s'ha observat lesió a la cèl·lula beta, però sí un increment de la substància amiloide dels illots.

De manera clàssica es considerava que la resistència a la insulina condicionava la posterior disfunció de la cèl·lula beta. No obstant, actualment es creu que la

insulinoresistència té un paper fonamental en el pas de la normotolerància a la intolerància a la glucosa (ITG), mentre que la disfunció cel·lular beta seria el millor factor de predicció del pas de la intolerància a la DM2.

Altres tipus específics de diabetis:

- Defectes genètics de la funció de la cèl·lula beta:
 - MODY 3 (*Maturity Onset Diabetes in the Young*): mutació cromosoma 12, HNF-1 alfa.
 - MODY 2: mutació gen de la glucoquinasa al cromosoma 7p.
 - MODY 1: mutació gen HNF-4 alfa del cromosoma 20q.
 - Mutació del DNA mitocondrial associat a sordesa.
 - Altres defectes (incapacitat per convertir la proinsulina a insulina; producció de molècules mutables d'insulina no reconegudes pels receptors).
- Defectes genètics en l'acció de la insulina:
 - Síndrome de resistència a la insulina tipus A: dones amb síndrome d'ovari poliquístic (SOPQ) i virilització.
 - Leprecaunisme: síndrome pediàtrica amb malformacions facials
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall: síndrome pediàtrica amb malformacions dentals, unguials i hiperplàsia de la glàndula pineal.
 - Diabetis lipoatròfica insulinoresistent.
- Malalties del pàncrees exocrí:
 - Pancreatitis
 - Pancreatectomia
 - Neoplàsies
 - Fibrosi quística
 - Hemocromatosi
 - Pancreatopatia fibrocalculosa
- Endocrinopaties:
 - Acromegàlia
 - Síndrome de Cushing
 - Glucagonoma
 - Feocromocitoma
 - Hipertiroïdisme
 - Somatostatinaoma

- Aldosteronoma
- Diabetis induïda per fàrmacs o substàncies químiques:
 - Raticides (Vacor ®)
 - Pentamidina
 - Àcid nicotínic
 - Glucocorticoides
 - Hormona tiroïdal
 - Diazóxid
 - Agonistes beta-adrenèrgics
 - Tiazides
 - Hidantoïnes
 - Alfa-interferó
 - Etc.
- Infeccions:
 - Rubeola congènita
 - Citomegalovirus
 - Altres: parotiditis, adenovirus, virus Cocksackie B...
- Formes desconegudes immunodepenents:
 - Síndrome del *stiff man* (home rígid). Hi ha rigidesa muscular esquelètica i espasmes musculars dolorosos. Presenten sovint anticossos anti-GAD.
 - Anticossos antireceptor de la insulina. Pot associar-se a lupus eritematós sistèmic i altres malalties autoimmunes.
 - Resistència a la insulina tipus B: quan s'associa a *acantosis nigricans*.
- Altres síndromes genètiques associades a DM:
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Klinefelter
 - Síndrome de Wolfram
 - Atàxia de Friedreich
 - Corea de Huntington
 - Síndrome de Lawrence-Moon-Biedl-Bardet
 - Distròfia miotònica de Steinert

- Porfíria
- Síndrome de Prader-Willi
- Etc.

Diabetis gestacional (DG): és la que es detecta per primera vegada durant un embaràs.

No diferencia la necessitat o no d'usar insulina pel seu control. Es produeix entre un 2-12% de tots els embarassos (entre el segon i tercer trimestre) i reflecteix una insuficient adaptació a la insulinoresistència que es produeix durant la gestació (pel lactogen placentari, l'augment d'hormones contrareguladores i la major acció de resistència perifèrica a la insulina). Obliga a la reclassificació després del part, mitjançant una PTOG a les 6 setmanes. Les prevalences varien àmpliament, i en una revisió de la tesi doctoral de Mercè Albareda sobre aquest tema es xifren entre el 0,15 i el 14,3% oscil·lant segons variacions geogràfiques i ètniques, a més de la variació en els sistemes de criatge i diagnòstic. És remarcable que la DG augmenta amb l'edat materna avançada, el sobrepes, la paritat, els antecedents familiars de DM i l'antecedent de DG en embarassos previs, a més d'un augment de prevalença als últims anys⁹⁷.

Adoptant un terme acunyat per Gerstein, les **disglucèmies** són les anomalies a l'homeostasi glucídica⁹⁸. Comprenen actualment dues categories: la **intolerància a la glucosa** (ITG) i la **glucèmia basal alterada** (GBA). La primera és la més antiga, i són subjectes que després d'una sobrecàrrega oral de glucosa (PTOG) tenen una glucèmia a les 2 hores de 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mM). Al 1997, l'ADA va afegir la nova categoria de GBA per subjectes amb glucèmia basal de 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mM), teòricament equivalent a l'ITG però amb el suposat avantatge de poder-se identificar sense necessitat de corba de glucosa. La realitat és ben diferent, com pot avalar-se per l'oportuna bibliografia: els criteris de l'ADA infravaloren l'impacte de la diabetis en població d'alt risc^{99, 100}. Més enllà, si s'estudia la correlació diagnòstica segons la influència de l'IMC, es veu que a majors IMC més discordança diagnòstica hi ha segons ADA i OMS¹⁰¹. Malgrat això, encara són precises iniciatives per millorar el coneixement de l'ITG entre els metges, sobre tot de la seva importància clínica i el maneig correcte, incloent aquesta condició a les guies de pràctica clínica, segons es desprèn d'un estudi realitzat al nord-est d'Anglaterra¹⁰².

1.2.1.2.2.2. EPIDEMIOLOGIA

L'augment de la prevalença de diabetis (sobre tot, la de tipus 2) arreu del món, converteix aquesta condició en una prioritat de les polítiques de salut. A Estats Units, es calcula que arribi al 10% dins d'uns anys. Però, en realitat, estem assistint a una autèntica "epidèmia" mundial, on la introducció d'estils de vida occidentalitzats sembla el principal factor involucrat en aquest fenomen. Ho corrobora el fet que, als Estats Units, es troben les taxes de diabetis més altes del món, a col·lectius afroamericans, amerindis, mexicans i asiàtics. Aquesta "Coca-colonització" progressiva plantejarà en breu una elevada morbi i mortalitat per malalties cardiovasculars.

Com a exemple, es pot veure que la població xinesa, segons el seu lloc de residència, té una prevalença de diabetis diferent (**Figura I.3**):

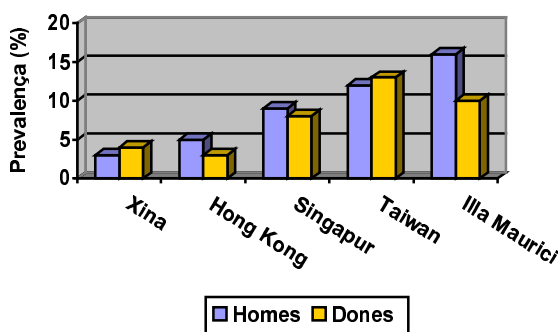


Figura I.3. Prevalença de diabetis segons lloc de residència a població xinesa.

Als últims deu anys s'ha acumulat informació sobre la prevalença de diabetis a Espanya, situant-se per terme mig entre el 6 i el 7%. Existeix un estudi fet a població catalana¹⁰³, que xifra en un 10% la prevalença (a més, cal remarcar que un 40% dels diabètics desconeixien aquesta condició). En canvi, només es disposa d'una única estimació sobre incidència de la diabetis tipus 2 a Espanya, que es xifra en un 0.8% anual, feta al País Basc¹⁰⁴.

1.2.1.2.2.3. ETIOLOGIA

El debat sobre el paper relatiu de la resistència perifèrica a la insulina i la disfunció de la cèl·lula beta pancreàtica encara continua. Durant els anys vuitanta es va assenyalar la hiperinsulinèmia com a marcador de resistència a la insulina i inductora d'ITG i diabetis¹⁰⁵. Probablement la hiperinsulinèmia predigui l'alteració homeostàtica,

però no explica per què els ITG amb insulinèmies més baixes són els qui més progressen cap a la diabetis¹⁰⁶. A la dècada dels noranta, es va relançar el paper de la disfunció de la cèl·lula beta: un defecte primari a la fase primigènia de la secreció de la insulina que s'associaria a una menor supressió de la producció hepàtica de glucosa, induiria la hiperinsulinèmia¹⁰⁷. L'increment dels nivells de proinsulina van predir la progressió cap a diabetis des de l'ITG¹⁰⁸, la qual cosa suggeriria que és la disfunció betacel·lular la responsable d'un metabolisme alterat previ a la diabetis. En resum, els subjectes amb GBA tindrien una sensibilitat menor a la insulina que els ITG; i els ITG una menor resposta aguda insulinosecretora que els GBA.

La incidència mitjana de conversió d'ITG a DM2 oscil·la segons els estudis. L'estudi ITG de Costa *et al*, mostra després de més de 4 anys de seguiment, una incidència mitjana anual de diabetis d'un 14,2%¹⁰⁹. A l'estudi DPP nord-americà (*Diabetes Prevention Program*) el risc de conversió a diabetis va ser del 11% anual en seguiment de 2,8 anys¹¹⁰. Respecte a la GBA, és difícil conèixer el risc real de progressió a DM2 d'aquesta categoria, doncs s'hauria d'individualitzar la GBA aïllada, descartant els individus que associessin ITG o DM2 per la modificació del risc que suposen. Diversa bibliografia destaca el fet que els pacients amb alteracions en la tolerància oral a la glucosa, comporten un risc de complicacions cardiovasculars superiors que en la població general^{111,38}.

Els estats prediabètics (ITG i GBA) inclouen estigmes de la síndrome de resistència a la insulina correlacionant la seva etiopatogènia amb la de la síndrome X¹¹².

Per comprendre els mecanismes de resistència a la insulina, cal fer un repàs bàsic dels mecanismes d'acció de la insulina.

L'acció de la insulina comença amb la fixació al seu receptor, una proteïna transmembrànica que posseeix activitat tirosinkinasa. L'activació del receptor provoca una autofosforilació del mateix, així com d'altres proteïnes. Entre elles, les proteïnes d'acoblament, el substracte de receptor d'insulina 1 (IRS-1) i 2 (IRS-2). La fosforilació del IRS-1 recluta altres molècules de senyal homòlogues al IRS-2, entre elles, la fosfatidilinositol-3-kinasa (PI-3K) i la proteïna Ras. S'inicien unes fosforilacions progressives que activen varies proteïnkineses de serina/treonina. Una de les proteïnes d'aquesta seqüència és la proteïnkina d'activitat mitògena (MAP). Aquestes cascades d'activació són les responsables de l'acció de la insulina; algunes vies amb més

immediatesa i altres a llarg plaç. Una de les principals accions és un augment de la captació de glucosa per les cèl·lules; sembla produir-se mitjançant la PI-3K, el resultat és un reclutament de vesícules que contenen el transportador de glucosa GLUT-4, que es transfereix a la membrana plasmàtica, on facilita el transport de glucosa a l'interior de les cèl·lules¹¹³. Possiblement tota aquesta resposta sigui molt més complexa, com podem veure per estudis recents: s'han descrit nous factors de transcripció que modulen el transportador GLUT-4¹¹⁴. La insulina també estimula la síntesi de glucògen, enzims i altres proteïnes. Inhibeix la neoglucogènesi hepàtica, amb la qual cosa provoca una reducció de la síntesi hepàtica de glucosa. També inhibeix l'alliberació d'àcids grassos no esterificats (NEFA –*no esterified fatty acids*-) del teixit adipós. També s'implica en vies del metabolisme lipídic, per exemple reduint la síntesi d'apolipoproteïna B i possiblement d'apolipoproteïna CIII i lipasa hepàtica.

A les **gràfiques I.4 i I.5**, es pot veure un esquema d'aquestes relacions en cascada. A efectes didàctics es desglossen en dues vies, tot i que no són independents entre elles.

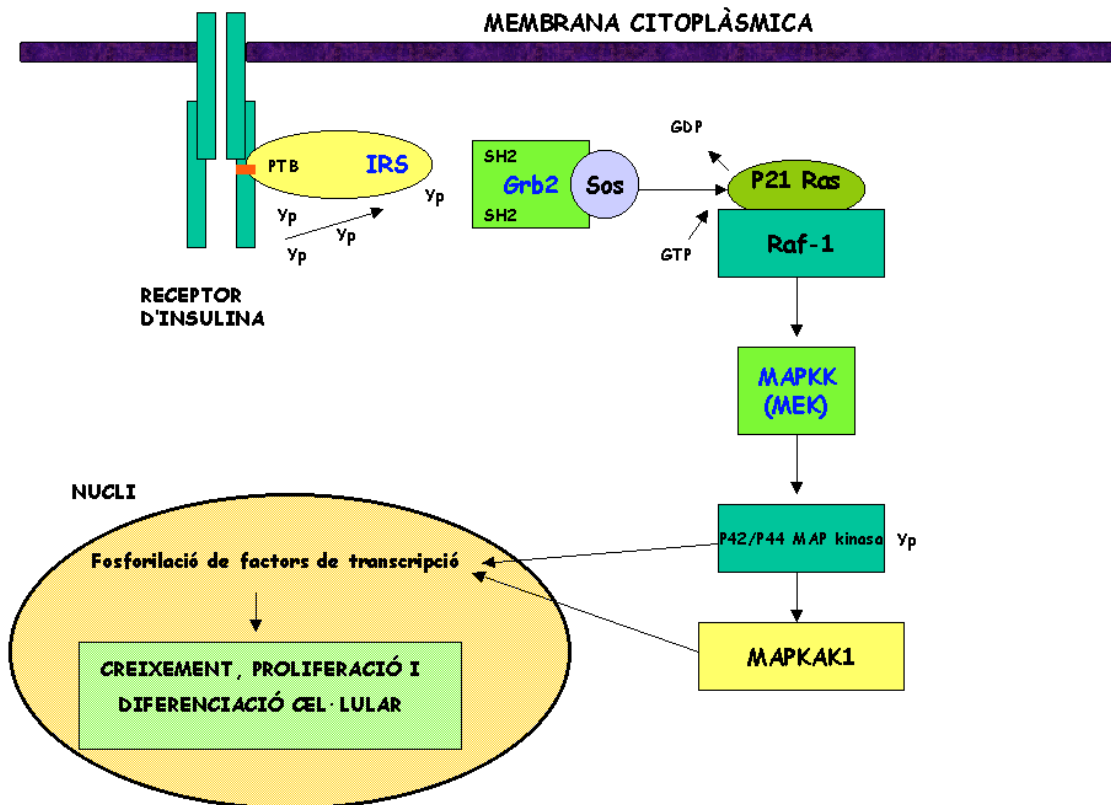


Figura I.4. Via metabòlica de senyalització del receptor d'insulina. Via de la P42/P44 MAP Kinasa (Mitogen Activated Protein Kinase). Yp: tirosines fosforilades; IRS: substrat del receptor d'insulina; PTB: domini d'unió a fosfotirosines; SH2: Src homology 2; Grb2: growth factor receptor-bound protein 2; Sos: son of sevenless, P21 Ras: proteïna petita G; Raf 1: quinasa; MAPKK (MEK): MAP quinasa kinasa; MAPKAK1: serín/treonín kinasa. Aquesta via intervé en la proliferació i la diferenciació cel·lular.

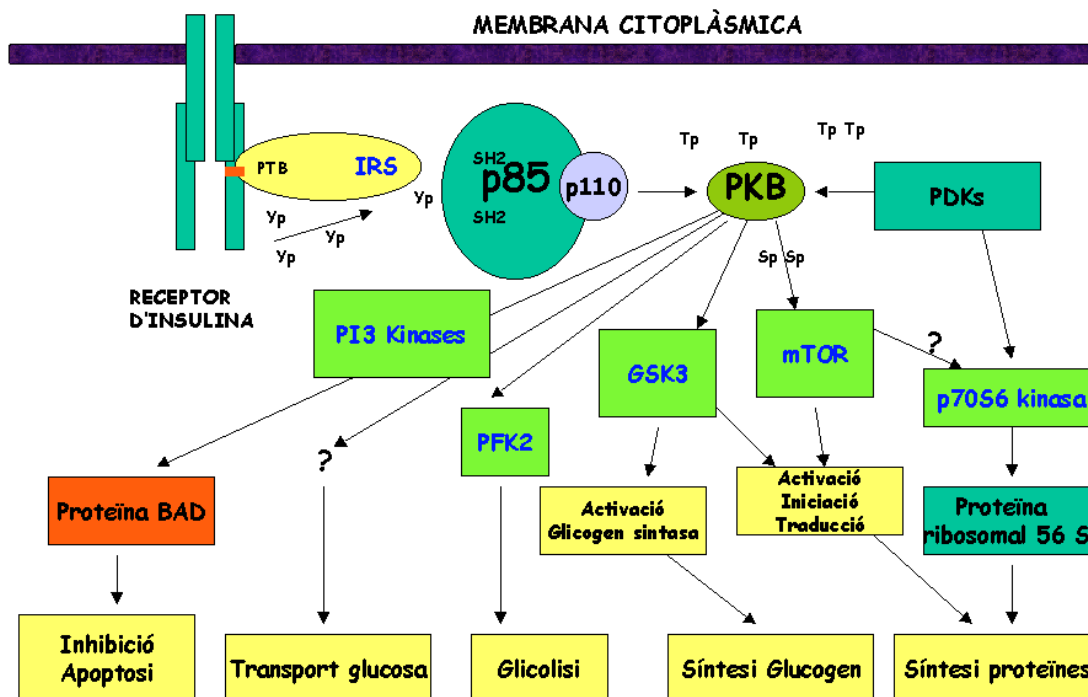


Figura 1.5. Via de la senyalització a través de la Fosfoinositol 3-quinasa (PI3K). Yp/Tp/Sp: tirosines/treonines/serines fosforilades; p85/p110: subunitat reguladora i catalítica, respectivament, de la PI3K; SH2: Src homology; PKB: proteïna quinasa B; PDKs: quinases dependents del fosfatidil; mTOR: mammalian target of rapamycin; GSK3: glycogen syntase kinase 3; PFK2: 6-fosfofructoquinasa. Aquesta via intervé en processos metabòlics i en la síntesi de proteïnes.

S'ha postulat un control neuroendocrí complex de l'assignació de la glucosa¹¹⁵: aquesta tesi se subjecta als tres axiomes següents: a) Existeix una jerarquia sobre els òrgans que utilitzen glucosa, amb el cervell primer, seguit del múscul i el greix; b) Els transportadors específics de glucosa estan dissenyats per mantenir les concentracions de glucosa cerebral; c) Els carbohidrats exògens compensen les variacions de glucosa que temporalment es donen als músculs i al greix. La millor manera d'assegurar un subministrament a dos òrgans és una estructura en "espina de peix": així, els transportadors de la glucosa són diferenciats. El transportador GLUT-1 que travessa la barrera hematoencefàlica, és independent de la insulina. El transportador GLUT-4, que supeix glucosa cap al múscul i greix, depèn de la insulina. Múltiples sensors (entre ells,

potser els canals del potassi ATP-sensibles) mesuren la glucosa a diversos llocs: hipotàlem ventromedià, hipotàlem lateral, vena porta, cèl·lules beta del pàncrees, túbuls renals, músculs i teixit adipós. Les principals senyals de retroalimentació són, pel cervell, la glucèmia; i pel greix la leptina. Aquest nou concepte, explicaria que el guany de pes, incrementés la retroalimentació sobre el cervell (via hiperleptinèmia) i que originaria una acceleració de l'eix hipotàlem-hipofissari-suprarenal i del sistema nerviós simpàtic, hiperinsulinèmia i resistència a la insulina. Resultants d'aquest procés serien l'adipositat central, la hiperglucèmia, dislipèmia i hipertensió (la síndrome metabòlica). Un estudi de Santiago de Compostel·la indica que als diabètics primis es poden caracteritzar dos subgrups: els sensibles a la insulina i els resistents a la mateixa (malgrat val a dir que la mostra és molt petita: 16 casos i 10 controls)¹¹⁶.

La resistència a la insulina pot produir-se a diferents nivells:

- Defectes al receptor a la insulina:
 - Mutacions en el receptor (infreqüents)
 - Anticossos pel receptor
 - Deteriorament de la fosforilació del receptor a la insulina:
 - Factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α)
 - Proteïna C (PKC)
- Defectes de la senyalització d'insulina:
 - Mutacions a les proteïnes d'acoblament (IRS-1, IRS-2)
 - Altres defectes a la cascada de fosforilació (PI-3K)
 - Anomalies de funció del PPAR- γ
 - Excés d'àcids grassos intracel·lulars
- Defectes als objectius de l'insulina:
 - Transportadors de glucosa (GLUT-4)
 - Glucògen sintetasa
 - Reguladors de lípids i lipoproteïnes
- Defectes d'altres reguladors metabòlics:
 - Proteïnes de desacoblament (UCP-2 i UCP-3)
 - Leptina
 - Receptor adrenèrgic β -3
- Elevació dels NEFA a plasma:

- Obesitat abdominal
- Andrògens
- Excés de glucocorticoides
- Defectes de l'accès de la insulina als seus receptors:
 - Retard en el transport a través dels endotelis.

La resistència a la insulina denota un estat en el qual és necessària més concentració d'insulina per obtenir una determinada resposta biològica. La RI es dona en diverses anomalies humanes d'etiologia ben diferent. En les síndromes de resistència a la insulina, la RI és un determinant important del fenotip clínic. A d'altres patologies, per exemple, la DM2, l'obesitat i la intolerància a la glucosa, el grau de RI és menor. Fins i tot s'ha postulat un paper patogenèsic per la RI en condicions tant dispars com la distròfia miotònica, la insuficiència renal crònica i la cirrosi hepàtica; i la significació clínica de la RI és incerta en moltes altres anomalies (**taula I.6**)¹¹⁷:

Taula I.6. Condicions patològiques associades a resistència a la insulina.

Condicions patològiques associades a la resistència a la insulina
Condicions adquirides
Excés agut d'hormones contrareguladores (trauma, sèpsia, IAM, cetoacidosis diabètica)
Fàrmacs (corticoesteroides, β -bloquejants)
Tirotoxicosi
Feocromocitoma
Síndrome de Cushing
Insulinoma
Glucagonoma
Insuficiència cardíaca congestiva
Malaltia ateromatosa
Angina microvascular
Cirrosi hepàtica
Insuficiència renal crònica
Condicions heretades
Distròfia miotònica (malaltia de Steinert)
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome d'Älstrom
Síndrome de Lawrence-Moon-Biedl
Síndrome de Werner
Atàxia de Friedreich

Les síndromes associades a resistència severa a la insulina inclouen l'evidència d'hiperandrogenisme ovàric, i *acantosi nigricans*. La **taula I.7** esquematitza aquestes síndromes:

Taula I.7. Síndromes associades a resistència extrema a la insulina.

Síndromes associades a resistència extrema a la insulina
Anticossos anti-receptor d'insulina Resistència a la insulina tipus B
Mutacions en el gen del receptor d'insulina Leprecaunisme Síndrome de Rabson-Mendenhall Resistència a la insulina tipus A
D'altres Lipodistròfia Resistència a la insulina tipus C Resistència a la insulina associada a acromegaloïdisme HAIR-AN (Hiperandrogenisme, Resistència a la insulina, <i>Acantosi Nigricans</i>) SOPQ (Síndrome dels ovaris poliquístics)

Anticossos anti-receptor d'insulina: la RI tipus B no es manifesta fins a mitjana edat. Poden associar altres patologies autoimmunes. Poden presentar hipoglucèmies en dejú fins i tot en el període de diabetis. A banda de troballes inespecífiques com VSG alta, leucopènia, hipergammaglobulinèmia, proteïnúria i anticossos antinuclears a sèrum, és constant la presència d'anticossos anti-receptor d'insulina (anti-IR). Normalment la quantitat d'anti-IR està en proporció a la magnitud de la resistència i poden representar una resposta autoimmune cap un antigen exogen i a la formació d'autoanticossos per mimicitat molecular. Aquests anti-IR interfereixen la unió amb la insulina ocupant els seus receptors, o bé alguns activen el receptor, la qual cosa explicaria la hipoglucèmia que poden tenir aquests pacients.

Mutacions al gen del receptor d'insulina: trobem 3 síndromes:

- 1) Leprecaunisme. Descrit al 1954 per Donohue, presenta sever retard de creixement tant intrauterí com postnatal, lipoatròfia, dismòrfies (ulls globulars, orelles llargues i micrognàtia) i *acantosi nigricans*. La hiperinsulinèmia és molt important, amb DM franca i hipoglucèmies en dejú. Les nenes solen tenir hirsutisme i clitorimegàlia, i els nens engrandiment del penis. Molt pocs viuen més d'un any. Altres pacients amb fenotip nul pel receptor d'insulina mostren característiques clíniques de leprecaunisme, per tant, sembla que en aquesta síndrome hi ha absència de receptor d'insulina funcional.
- 2) Síndrome de Rabson-Mendenhall. Descrita a 1950. Presenten RI severíssima, amb DM refractària a altes dosis d'insulina, *acantosi nigricans*, dentició i ungles anormals, creixement accelerat, pseudopubertat precoç i hiperplàsia pineal. Desenvolupen precoçment complicacions per la diabetis. Seria com un leprecaunisme però conservant una lleugera funció del receptor d'insulina¹¹⁸.
- 3) Resistència a la insulina tipus A o de Kahn. S'aplica a ambdós sexes amb RI severa heretada, *acantosi nigricans*, i absència d'autoanticossos anti-IR. Les noies postpuberals presenten excés d'andrògens ovàrics amb hirsutisme, acne, fins a virilització franca amb alts nivells de testosterona. El grau de RI associat és menor que als dos síndromes precedents.

Altres síndromes associats a resistència severa a la insulina:

Es poden citar les lipodistròfies, grup de malalties heterogènies amb RI severa i hipertrigliceridèmia severa que provoca pancreatitis i infiltració grassa del fetge i possible cirrosi. En general, totes presenten manca de teixit adipós generalitzat o a determinades àrees, ITG o DM2, creixement accelerat, pubertat precoç, hipertròfia muscular i hipertrigliceridèmia.

La resistència a la insulina tipus C se solapa amb la tipus A, encara que el defecte és post-receptor.

El terme HAIR-AN (Hiperandrogenisme, RI, *acantosi nigricans*) s'aplica a dones amb aquestes característiques, i sovint obesitat.

La síndrome dels ovaris poliquístics s'exposa àmpliament en un altre apartat d'aquesta tesi.

La resistència a la insulina associada a l'acromegaloïdisme presenta característiques que recorden l'acromegàlia, amb cara tosca i engrossiment dels ossos, encara que amb nivells d'hormona de creixement normals¹¹⁹.

I.2.1.2.2.4. DIABETIS I RISC CARDIOVASCULAR

Les conseqüències de la resistència a la insulina es tradueixen en:

- **Dislipèmia aterogènica:** són característiques tres anomalies: 1) Triglicèrids elevats; 2) Partícules de LDL petites i denses; 3) Concentracions baixes de HDL-colesterol. Aquest conjunt d'anomalies fomenta l'arteriosclerosi de forma independent dels nivells de LDL-colesterol.
- **Hipertensió:** té una causa multifactorial. Per alguns autors, la hiperactivitat del sistema simpàtic augmentaria la tensió arterial. Altres autors proposen que la insulinèmia elevada fomenta la retenció de sodi pels ronyons. Una altra proposta interessant seria el deteriorament del transport normal de calci per les membranes cel·lulars, amb vasoconstricció arteriolar i augment de tensió arterial.
- **Glucosa plasmàtica elevada:** als primers anys de resistència a la insulina, la glucosa generalment és normal doncs les cèl·lules beta del pàncrees secreten suficient insulina per mantenir els nivells glucèmics dins la normalitat. Però quan la secreció d'insulina disminueix, els valors de glucosa augmenten. Habitualment el primer pas cap aquest desenllaç sol ser una ITG.
- **Estat protrombòtic:** existeixen habitualment alteracions de la coagulació que poden predisposar a síndromes trombòtiques agudes. Entre ells, s'han descrit augments de fibrinogen¹²⁰, PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*)¹²¹ i diverses anomalies plaquetàries.

La resistència a la insulina és un defecte que pot precedir a la diabetis en varies dècades. A la mateixa hi influeixen tant factors genètics com ambientals; i alguns individus no poden mantenir una producció suficient d'insulina per tal de compensar l'empitjorament de la resistència a la insulina.

L'estudi UKPDS ha proporcionat evidències clares de que les complicacions microvasculars a llarg termini de la diabetis es poden disminuir amb un control glucèmic intensiu¹²². No obstant, la reducció de la incidència de complicacions

macrovasculars de la DM2 no va ser significativa, excepte en pacients obesos tractats amb metformina¹²³, indicant un benefici addicional que no podia explicar-se només pel control glucèmic. La hipòtesi seria que els beneficis de la metformina es relacionarien amb la seva capacitat per millorar moderadament la sensibilitat perifèrica a la insulina.

A continuació es fa una revisió sistemàtica de la bibliografia actual més rellevant sobre aquest tema, dividida per apartats.

- a) *Aspectes genètics.* Una important investigació sobre característiques genètiques és duta a terme pels membres de l'estudi Botnia. Podem citar la tesi doctoral de la Dra. Orho-Melander sobre els gens de la glicògen-sintetasa¹²⁴, amb la seva relació amb la síndrome de resistència a la insulina i les hipoglicèmies. Aquest gen podria tenir un paper destacat en la resistència a la insulina al múscul esquelètic¹²⁵. Esmentem també un estudi mexicà sobre pacients amb diabetis MODY-2, realitzat per tècnica de PCR (*polimerase chain reaction*) trobant una mutació als gens del factor nuclear dels hepatòcits (HNF) 1- α i 4- α ; els subjectes amb resistència a la insulina tenien les anormalitats lipídiques descrites a la síndrome X¹²⁶. Un estudi de polimorfismes sobre 567 indis tàmils a Pondichery (Índia) pertanyents a 49 famílies amb diabetis, avaluant 10 gens possiblement relacionats, va trobar una freqüència de polimorfismes similars a la població caucàsica, excepte a: receptor β -3 adrenèrgic, UCP-1, proteïna lligadora d'àcids grassos-2 i la subunitat reguladora associada a glucogen de la protein-fosfatasa-1¹²⁷. També s'ha descrit un polimorfisme XbaI al gen de la glucogen-sintetasa muscular relacionat tant amb la DM2 com l'HTA; concretament l'al·lel A₂ del polimorfisme es correlaciona amb la síndrome plurimetabòlica¹²⁸. Un altre polimorfisme s'ha descrit, associat a població diabètica índia de l'illa de Guadalupe, especialment relacionat amb la síndrome X, que és el gen de la proteïna lligadora d'àcids grassos-2 (FABP2 -*Fatty acids binding protein-2* -)¹²⁹. Per altra banda, sembla que a la diabetis tipus 1 no existeix cap polimorfisme: això donaria una plausible explicació segons la qual els DM1, usualment no desenvolupen la

síndrome metabòlica¹³⁰. Un estudi finlandès també relaciona uns al·lels concrets amb el desenvolupament de diabetis tipus LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*): HLA-DQB1*0201/0302, que es caracteritza pels anticossos GAD¹³¹. Així mateix, s'ha demostrat que en un terç de pacients amb DM1 existeix una predisposició genètica cap a la nefropatia, vehiculitzada per anormalitats al contratransportador Na⁺/Li⁺ eritrocitari. Els pacients amb nefropatia tenen major prevalença de síndrome plurimetabòlica¹³². Existeix associació entre un polimorfisme del gen de la glicoproteïna PC-1 humana i trets de la síndrome X, mesurat en un estudi amb 922 subjectes finlandesos i suecs¹³³. Un article anterior ja postulava el paper del gen de la lipasa hormono-sensitiva en la patogènesi de la síndrome metabòlica: es relacionava cert marcador (LIPE) al gen amb un desequilibri que augmenta la susceptibilitat a l'obesitat abdominal i possiblement a la DM2¹³⁴. Una revisió de Barrett parla de tipus de diabetis poc freqüents¹³⁵. La falta de receptors funcionals per la insulina produeix hipoglucèmia i resistència a la cetoacidosi¹³⁶. La investigació actual descobreix nous factors genètics que poden ser candidats a desenvolupar un paper a la DM2 i al SM, com el gen AHSG de la fetuïna (cromosoma humà 3q27)¹³⁷; els receptors de la vitamina D i la seva expressió com a determinants de la secreció d'insulina^{138, 139} (amb dades de l'estudi Rancho Bernardo).

b) *Estudis epidemiològics*. Un estudi xinès sobre 654 pacients diabètics ja troba que la freqüència de tres o més factors de risc és superior a tenir-ne un d'aïllat¹⁴⁰. També està descrita major prevalença de DM2 a japonesos que viuen a EE.UU. que als que viuen al Japó¹⁴¹. Un estudi prospectiu a illa Maurici, va observar que la síndrome plurimetabòlica predeïa un risc superior de DM2 ó ITG als individus normoglicèmics¹⁴². Un estudi sobre familiars de primer grau de pacients diabètics, va determinar que les dones tenien major risc de desenvolupar la síndrome metabòlica¹⁴³. Una cohort prospectiva de 5159 homes entre 40 i 59 anys sense malaltia cardiovascular, seguida una mitjana de gairebé 17 anys, va trobar una relació inversa entre exercici físic i malaltia coronària i casos nous de DM2¹⁴⁴. L'estudi de

casos i controls danès Fredericia, sobre familiars de primer grau de diabètics, no va observar diferències en la pressió arterial ni en la variació diürna de la pressió fins que els casos tenien trets de la síndrome plurimetabòlica¹⁴⁵. Una anàlisi de 5396 individus de l'estudi Botnia conclou que la GBA (glucèmia basal alterada) es caracteritza per resistència a la insulina basal i altres trets de la síndrome metabòlica; i la ITG per dèficit de secreció d'insulina en relació amb les concentracions de glucosa. La transició d'ITG a diabetis franca vindria per la descompensació total de la cèl·lula beta¹⁴⁶. Un altre estudi de cohorts que analitzava els determinants del control glicèmic, va determinar que les variables que es correlacionaven amb un millor control foren: l'educació diabetològica, una curta evolució de la malaltia, una baixa resistència a la insulina, la falta de trets de la síndrome plurimetabòlica i un tractament adequat¹⁴⁷. Un estudi suec, comparant població d'aquest origen amb població de l'illa de Kitava, va determinar que la mitjana d'insulinèmia era la meitat als de Kitava que als suecs; la baixa insulinèmia plasmàtica seria en part responsable de la baixa prevalença de malalties cardiovasculars a l'illa tropical i probablement estigui relacionat amb el baix IMC dels seus habitants¹⁴⁸. Zimmet considera que la diabetis és una "epidèmia global" i aboga per grans canvis a la societat per tal d'un maneig correcte d'una condició que cada cop serà més freqüent¹⁴⁹. A Singapur, un estudi realitzat sobre un grup de diabètics i un altre sense diabetis, va trobar un percentatge de factors de risc cardiovasculars superiors al primer grup, amb un fibrinogen més alt a les dones diabètiques, uns valors de Lp(a) menors als diabètics i sense variacions entre grups als nivells d'antioxidants avaluats (que eren vitamina A, C, E i seleni plasmàtic)¹⁵⁰.

c) *Aspectes clínics i analítics*. Reaven, entre d'altres autors, descriuen un model animal de rata no obesa diabètica, mitjançant l'injecció d'estreptozotocina i aportament de grans quantitats de greix a la dieta; emulant la síndrome plurimetabòlica humana¹⁵¹. Un estudi sobre individus no diabètics, va correlacionar la glucèmia postprandial com

un factor de risc independent per incrementar el gruix de la capa íntima i mèdia de les caròtides: els dos quintils superiors de la distribució observada als 403 subjectes, es relacionaven amb un *cluster* de factors de risc corresponents a la síndrome plurimetabòlica⁶¹³. Un estudi taiwanès va correlacionar els nivells de pèptid-C i d'insulina amb marcadors de la síndrome X a població xinesa normoglicèmica¹⁵². Un article d'Alberti ja apuntava a l'any 1998 que l'ITG té una gran importància doncs: és un factor de risc per a la DM2, amb un 20-50% d'individus que desenvolupen la malaltia als 10 anys; és un factor de risc per malaltia cardiovascular i és un component de la síndrome metabòlica¹⁵³. La relació amb el baix pes al néixer, malgrat és una qüestió controvertida en l'actualitat, s'establia amb la síndrome metabòlica: també amb la major incidència d'intolerància a la glucosa i de DM2; possiblement per increment en la secreció de glucocorticoides¹⁵⁴. En el mateix sentit, Bo *et al* estudien bessons mesurant la diferència de pesos al néixer, i troben que la diferència major de 450 grams de pes és més predictora de anormalitats metabòliques a l'edat adulta¹⁵⁵. La relació entre la microalbuminúria i la major incidència de cardiopatia isquèmica i de vasculopatia perifèrica es va observar entre població de raça asiàtica i caucàsica, però no en els afro-caribenys, assenyalant unes importants diferències ètniques¹⁵⁶. Un article de l'hospital madrileny de La Paz va determinar els factors predictius a 788 dones amb antecedents de diabetis gestacional: la presència d'obesitat, la severitat de la diabetis gestacional o la presència de trets de la síndrome X era predictora de desenvolupament de DM2. Als 6 mesos, 74,6% de les dones tenien tolerància normal a la glucosa; 5,8% eren GBA; 10,4% ITG i 5,4% DM2¹⁵⁷. Un estudi indi de casos-controls molt limitat (44 malalts versus 20 controls) sobre homes joves amb coronariopatia, va trobar major prevalença d'HTA, obesitat, ITG, hiperinsulinèmia i dislipèmia en els casos¹⁵⁸. S'ha descrit en pacients diabètics, amb síndrome X, un augment de nivells de fosfoglicans d'inositol tipus A urinaris i una disminució dels fosfoglicans d'inositol tipus P. Aquests metabolits regularien l'utilització de la glucosa, lipogènesi, i la formació de

triglicèrids¹⁵⁹. Una publicació veneçolana incideix en què els familiars de primer grau de pacients hispànics amb DM2 són més proclius a tenir alteracions metabòliques, sobre tot a dones¹⁴³. Així mateix, un article polonès descriu, molts anys abans de desenvolupar DM2, una captació reduïda de glucosa al clamp euglucèmic a familiars de pacients diabètics¹⁶⁰. La diabetis també augmenta la concentració de leptina a pacients ancians amb sobrepes¹⁶¹.

Als últims mesos han aparegut evidències de que tractaments aparentment no adreçats a millorar el perfil glucídic, als assajos corresponents, reduïen la incidència de diabetis: cas de l'orlistat, inhibidor de les lipases pancreàtiques¹⁶²; l'antihipertensiu ramipril¹⁶³ (estudi HOPE) i l'hipolipemiant pravastatina¹⁶⁴ (estudi WOSCOPS). Malgrat tots aquests estudis no estaven dissenyats per analitzar l'incidència de diabetis, els resultats preliminars són suggestius: el fet que fàrmacs aparentment no relacionats amb el metabolisme de la glucosa ralentitzin l'inici de la diabetis es podria explicar en el seu efecte sobre la fase prehiperglucèmia, on predominarien els fenòmens de resistència a la insulina.

I.2.1.2.3. DISLIPÈMIES

I.2.1.2.3.1. DEFINICIÓ

Es denominen genèricament dislipèmies a les alteracions del metabolisme lipídic¹⁶⁵. Concretament s'anomenen hiperlipidèmies a l'augment de les concentracions considerades normals de colesterol, triglicèrids, o d'ambdues¹⁶⁶. Les xifres límit per a la definició del diagnòstic corresponent són arbitràries.

- 1) **Hipercolesterolèmia:** el risc atribuïble a la colesterolèmia és gradual a partir de 180 mg/dl (4,7 mmol/l), però, com que quasi un 75% de la població té xifres superiors a aquest valor, el llindar que defineix la hipercolesterolèmia se situa entre els 200 mg/dl (5,2 mmol/l) i els 250 mg/dl (6,5 mmol/l), en virtut dels factors de risc coronari associats, per població adulta. No obstant, actualment es considera que el millor predictor de risc és la fracció LDL-colesterol. També el HDL-colesterol és un predictor independent, en relació inversa amb el risc cardiovascular. Un altre índex útil en el maneig de les hipercolesterolèmies és el que relaciona el colesterol total amb l'HDL-colesterol (índex aterogènic o de Castelli¹⁶⁷). La Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) va definir la hipercolesterolèmia a partir de xifres de colesterol de 250 mg/dl (6,5 mmol/l), sempre després de dues determinacions, incloent-hi a la segona un perfil lipídic per a tipificació, i en cas d'existir diferències superiors al 20% entre les dues, aconsella una tercera determinació¹⁶⁸.
- 2) **Hipertrigliceridèmia:** la discrepància en els resultats dels estudis existents fan controvertit el paper dels triglicèrids. Malgrat no estar demostrada la causalitat directa en els events cardiovasculars, sembla clar que posseeixen una capacitat aterogènica, sobre tot si s'associen a nivells baixos de HDL-colesterol, encara en absència d'elevacions de LDL-colesterol. Aquest alt risc cardiovascular pot estar present a entitats tals com l'hiperlipidèmia familiar combinada, la disbetalipoproteïnèmia i la DM2. En general, malgrat pot variar segons la font, s'accepta que el risc està augmentat a partir dels 200 mg/dl (2,26 mmol/l).

Diferents guies de diferents societats científiques indiquen uns nivells de colesterol variables. La **taula I.8** resumeix aquestes recomanacions.

Taula I.8. Rang superior de colesterol total o LDL-colesterol acceptable segons les diferents recomanacions.

Guia	Colesterol acceptable en risc mig o moderat	Colesterol acceptable en risc alt
NCEP II	190 mg/dl (LDL-colesterol)	160 mg/dl (LDL-colesterol)
Societats Europees	No hi ha límit	190 mg/dl (C total) o 115 (LDL-colesterol)
PAPPS-semFYC	300 mg/dl (colesterol total)	250 mg/dl (colesterol total)
NCEP ATP III	200-239 mg/dl (CT) o 100-129 mg/dl (LDL-colesterol)	<100 mg/dl (LDL-colesterol)

NCEP II: National Cholesterol Education Program¹⁶⁹
Societats Europees: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on Coronary Prevention³⁸
PAPPS-semFYC: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria¹⁷⁰
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III¹⁷¹

El document del NCEP ATP III, més actualitzat, valora globalment el risc cardiovascular, éssent més metabòlic, més europeu, i concretament, més “mediterraneitzat”¹⁷².

Les últimes recomanacions del NCEP ATP III consideren que els pacients diabètics ja tenen un risc cardiovascular superior al 20% als 10 anys, amb la qual cosa es converteixen automàticament en equivalents de malaltia cardiovascular. Remarquen el control dels nivells lipídics pel maneig de la hipertrigliceridèmia i la síndrome plurimetabòlica¹⁷³.

Aquestes noves guies, possiblement tinguin un impacte sobre el laboratori clínic en el sentit d'identificar els nomenats “factors de risc emergents” com ara la lipoproteïna (a), l'homocisteïna, o la proteïna C-reactiva d'alta sensibilitat¹⁷⁴.

1.2.1.2.3.2. EPIDEMIOLOGIA

Un 18% de la població espanyola (18.6% als homes i 17.6% a les dones) entre 35 i 64 anys presenta una colesterolèmia igual o superior a 250 mg/dl i un 57.8% (56.7% als barons i 58.6% a dones) igual o superior a 200 mg/dl⁵³.

L'estudi Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España II (DRECE II) va obtenir, en aquesta franja d'edat, uns valors promitjos de colesterol total de 221 mg/dl (219 mg/dl a homes i 223 mg/dl a dones), valors d'HDL de 53 mg/dl (48 mg/dl a homes i 58 mg/dl a dones), valors de LDL de 141 mg/dl (140 mg/dl homes i 142 mg/dl dones), i triglicèrids amb valor mitjà de 135 mg/dl (155 mg/dl als homes i 116 mg/dl en dones)¹⁷⁵.

Aquestes prevalences i valors promig són similars als observats en altres països europeus i dels Estats Units, malgrat la incidència i mortalitat per cardiopatia isquèmica són molt més baixes a Espanya. Aquesta paradoxa pot deure's a un millor perfil lipídic (menor índex colesterol total/HDL) per efecte de l'oli d'oliva, per la influència de la dieta mediterrània, o per factors genètics encara no prou coneguts.

1.2.1.2.3.3. ETIOLOGIA

S'han estudiat de manera específica les partícules LDL, que semblen relacionar-se amb la síndrome metabòlica i l'arteriosclerosi. L'estudi AIR va mesurar mitjançant ultrasons el gruix de la capa íntima-media de les artèries caròtides i femorals de pacients amb síndrome X, on va comprovar que era més gruixuda que als controls normals. A més, les fraccions LDL del colesterol en els casos varen ser partícules LDL més petites i més denses que als controls⁵²⁹. Investigadors finlandesos suggerien que l'eficiència en l'absorció del colesterol, és un factor determinant en la seva síntesi. Així, en pacients obesos i diabètics que se sotmetien a un règim durant 2 anys, s'observava que la baixa absorció de colesterol es correlacionava amb una alta síntesi de colesterol, i a l'inrevès; les persones que havien perdut pes incrementava l'absorció de colesterol i per tant, disminuïa la seva síntesi, millorant les variables del metabolisme glucídic¹⁷⁶. El paper de les partícules LDL petites, i del HDL-colesterol baix ja s'havia descrit abans¹⁷⁷, així com de la hipertrigliceridèmia¹⁷⁸. Un estudi poblacional a Singapur, sobre 3568

subjectes amb colesterol total “ideal” (< 5,2 mmol/l) i HDL baix (<0,9 mmol/l) va determinar que els que tenien triglicèrids >1,7 mmol/l (criteri diagnòstic a la síndrome X) tenien major resistència a la insulina i obesitat que els que tenien triglicèrids “normals”, els quals tenien un risc comparable a la població general¹⁷⁹.

L'estudi IRAS va relacionar les partícules LDL petites amb el PAI-1¹⁸⁰, el *Quebec Cardiovascular Study* les va relacionar, juntament amb els valors elevats d'apolipoproteïna B plasmàtics, amb la malaltia coronària¹⁸¹. Un estudi de pacients del *San Antonio Family Heart Study* sobre correlacions entre els diàmetres de les partícules LDL (que segueixen una distribució bimodal, de 25,5 i 26,9 nm de diàmetre respectivament) i diferents lipoproteïnes, va trobar que les LDL petites s'associaven a hipertrigliceridèmia i a trets de la síndrome plurimetabòlica¹⁸². També s'ha suggerit que els nivells de Lp(a) puguin ser un component de la síndrome metabòlica determinat genèticament, per la seva relació estructural amb les LDL i la seva unió a l'apolipoproteïna B100¹⁸³.

Un grup anglès (del EGIR) ha fet un seguiment de 867 individus europeus, conclouent que els nivells de triglicèrids depenen de la insulina, per la regulació sobre els carbohidrats i per la seva acció antilipolítica (segons nivells d'àcids grassos no esterificats) durant el pinçament euglucèmic¹⁸⁴.

1.2.1.2.3.4. DISLIPÈMIES I RISC CARDIOVASCULAR

L'arteriosclerosi és un resultat de tot un seguit de fenòmens metabòlics que s'associa a un risc augmentat d'events cardiovasculars. Així, el risc observat a dones postmenopàusiques pot ser, en part, explicat per un perfil lipídic més aterogènic: disminució de HDL-2, Lp(a) i augment de triglicèrids¹⁸⁵. Un assaig clínic amb dietes riques en lipoproteïnes, mesurant posteriorment la composició corporal, va detectar una diferència de gènere: els homes acumulaven més teixit adipós abdominal que les dones, i tenien un augment més exagerat en els triglicèrids que aquelles¹⁸⁶. Un estudi longitudinal a Dinamarca, sobre 2906 pacients hipertensos, va veure que el tractament de la HTA no reduïa el risc de malaltia coronària en aquells pacients que tenien triglicèrids alts / HDL baix propi de la síndrome metabòlica, en canvi sí ho feia en els altres pacients sense aquesta característica¹⁸⁷. Un altre estudi de casos i controls, a pacients amb hipertensió de grau mitjà, trobava que la hipertrigliceridèmia era indicativa de resistència a la insulina. Els casos tenien majors nivells d'insulinèmia

basal, àcid úric, GGT i menors de HDL (també majors valors de dopamina, noradrenalina, ACTH i increment de ratio ACTH/cortisol)¹⁸⁸.

La **figura I.6** descriu les relacions entre la malaltia coronària i les alteracions en els lípids plasmàtics.

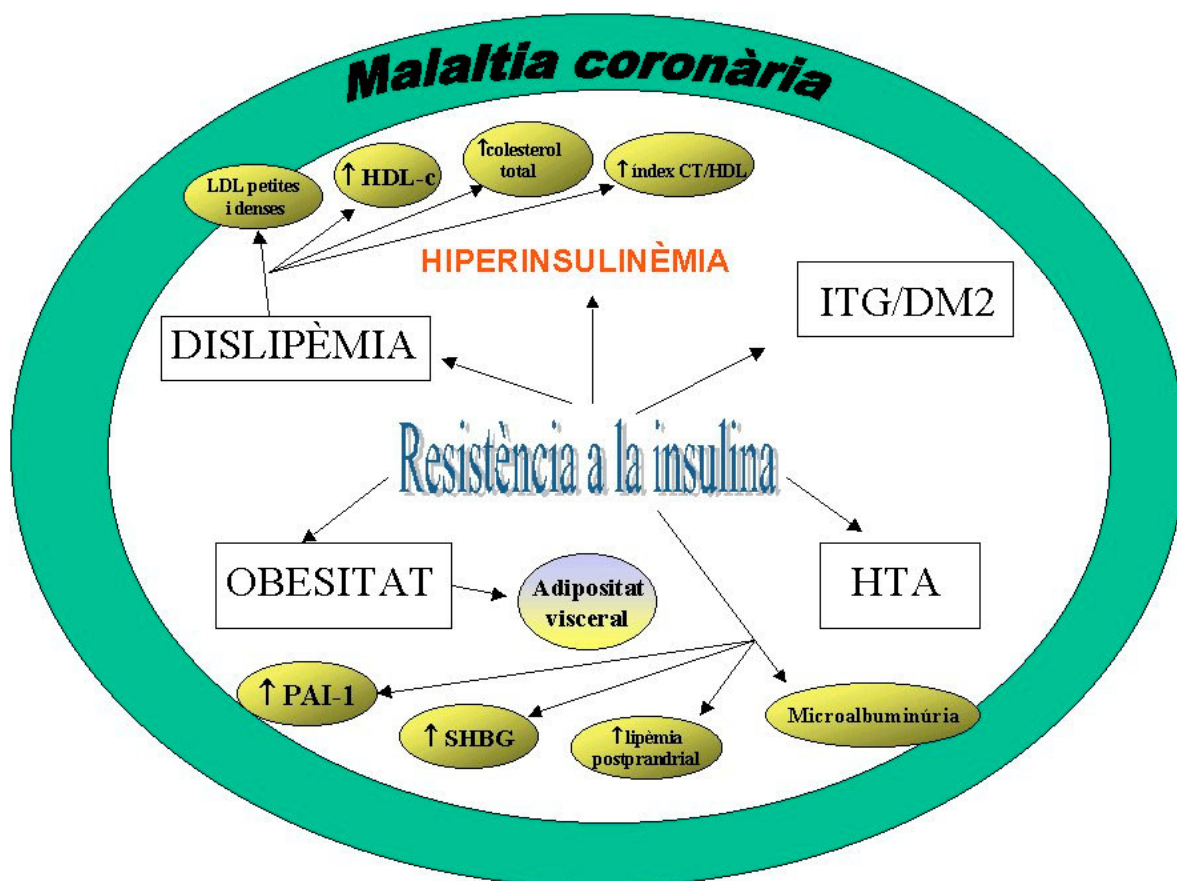


Figura I.6. Relacions entre diversos factors de risc i la malaltia coronària.

Les cèl·lules del teixit adipós, els adipòcits, semblen tenir un rol central a la síndrome plurimetabòlica: l'adipositat visceral sembla incrementar l'alliberació d'àcids grassos lliures, la qual cosa comportaria una reducció en l'aclariment de la insulina per part del fetge¹⁸⁹, amb efectes perniciosos tant pel mateix fetge com pel múscul esquelètic¹⁹⁰, i contraregulant l'activitat a les cèl·lules beta pancreàtiques (probablement mitjançant un pèptid, el GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*). A més, la insulina millora la lipèmia en dejú i postprandial als DM2¹⁹¹.

Per tant, sembla que el teixit adipós deixa de ser un espectador merament passiu, que era la imatge que hom té present, per desenvolupar un paper de primer ordre dins la síndrome metabòlica¹⁹².

Altres evidències involucren directament les partícules lipídiques amb l'arteriosclerosi, sobre tot les partícules LDL denses: el tractament amb l'estatina fluvastatina sembla tenir un efecte antiaterogènic major que l'esperable per la simple reducció de les xifres lipídiques¹⁹³. La falta d'una proteïna macrofàgica lligadora d'àcids grassos sembla que protegeix els ratolins de l'aterosclerosi¹⁹⁴.

Un altre factor crucial, sobre tot connectant amb la terapèutica, és una proteïna de la membrana cel·lular que és la porta de sortida de l'excés de colesterol dels macròfags, nomenada **ABC-A1** (*ATP binding cassette A1*). Aquest transportador transfereix colesterol a les HDL (es podria nomenar *transportador revers* de colesterol). La malaltia de Tangier, caracteritzada per dèficit sever d'HDL amb acumulació de colesterol als macròfags i malaltia ateroscleròtica galopant, està causada per mutacions a l'ABC-A1. Els estudis en heterozigots per malaltia de Tangier han demostrat que l'activitat relativa de l'ABC-A1 determina els nivells d'HDL. Els fàrmacs estimuladors de l'ABC-A1 semblen potencialment mobilitzar el colesterol de les lesions ateroscleròtiques i eliminar-lo¹⁹⁵.

La falta de receptor per la leptina i per les LDL provoquen hipercolesterolèmia severa, hipertrigliceridèmia i aterosclerosi accelerada a ratolins¹⁹⁶.

En un estudi realitzat en gossos moderadament obesos, es va observar que el teixit adipós de l'epipló representa un dipòsit de greix altament resistent a la insulina, i que drena directament a la vena porta. El flux augmentat d'àcids grassos lliures al fetge indueix una resistència a la insulina a l'obesitat moderada¹⁹⁷. Aquests resultats són refrendats per un estudi ulterior, on es demostra a teixit adipós de l'epipló (a pacients obesos sotmesos a cirurgia bariàtrica) o subcutani, que la captació de glucosa depèn de l'IMC, i del lloc del teixit gras¹⁹⁸.

La proteïna ASP (*acetylation-stimulating protein*) és un potent estimulador del transport de la glucosa i de la síntesi de triglicèrids als adipòcits, i es troba disminuïda a l'obesitat central¹⁹⁹.

S'ha trobat una relació quantitativa als locus del cromosoma 19q (gens a prop del *cluster* ApoE/ApoC2/ApoC1/ApoC4) amb els nivells alts de triglicèrids i baixos de HDL, mitjançant una anàlisi genètica a famílies amb membres diabètics: semblen ser locus candidats al desenvolupament de la síndrome metabòlica²⁰⁰.

Els nivells elevats de l'apolipoproteïna B(100) semblen relacionats amb la síndrome metabòlica, sobre tot considerant l'IMC i la microalbuminúria (però no l'índex cintura/maluc)²⁰¹.

Un model experimental de la resistència a la insulina

Diferents processos clínics semblen compartir característiques amb la síndrome metabòlica: *a)* Les lipodistròfies, grup ampli de malalties; *b)* La lipodistròfia induïda per inhibidors de les proteases pel tractament de la SIDA; *c)* Altres malalties iatrogèniques.

a) Les **lipodistròfies** de causa tant genètica com adquirida, tenen com trets comuns, la resistència a la insulina, la hiperlipidèmia i en molts casos, la diabetis²⁰². Moltes vegades s'acompanyen de valors de leptina extremadament baixos²⁰³. Les bases moleculars de les lipodistròfies heretades (la forma familiar parcial tipus Dunnigan i la lipodistròfia completa tipus Berardinelli-Seip) poden tenir rellevància en l'estudi de la síndrome metabòlica i de formes de lipodistròfia adquirides²⁰⁴.

Una revisió MEDLINE ens indica que la infecció pel virus VIH ja és un factor de risc per desenvolupar alteracions lipídiques i del metabolisme glucídic, però des de l'adveniment de les noves teràpies, aquestes alteracions han estat cada cop més freqüents²⁰⁵. La diabetis lipoatròfica també és un interessant cas, on en contrast amb el més generalitzat excés de greix a la diabetis, de moment encara no es pot saber si és causa o conseqüència de la mateixa, segons models a ratolins transgènics exempts de greix blanc²⁰⁶.

b) Els tractaments recents de la infecció per VIH-1 amb **inhibidors de la proteasa**, suposen un extraordinari avanç en el pronòstic de la malaltia. Però també han comportat una iatrogènia freqüentment observada, la lipodistròfia per aquests fàrmacs. De manera involuntària, han esdevingut un model experimental de resistència a la insulina²⁰⁷. Es

tracta de complicacions metabòliques associades a aquestes teràpies²⁰⁸ que habitualment es desenvolupen amb el temps²⁰⁹.

Un estudi sobre dones infectades pel virus VIH sembla demostrar que, independentment de l'ús d'inhibidors de la proteasa, existeix una síndrome amb lipodistròfia: es caracteritza per hiperinsulinèmia i adipositat truncal. Destaquem que és dels pocs articles que avaluen aquest fenomen a dones, doncs la majoria de literatura fa esment a homes infectats pel VIH²¹⁰.

Aquests efectes deleteris es caracteritzen per: consumició del greix perifèric, adipositat central, hipertrigliceridèmia, hipercolesterolèmia i resistència a la insulina. De fet, alguns models animals ja semblaven apuntar aquest fet²¹¹. El risc cardiovascular associat amb aquests aspectes comporta un greu inconvenient en aquests pacients, i la seva prevalença és especialment elevada^{212, 213} (entre el 50 i el 83% segons estudis). El mecanisme de producció sembla ser la inhibició de la funció dels transportadors de glucosa GLUT-1 i GLUT-4, segons s'ha demostrat a oòcits de la granota *Xenopus laevis*^{214, 215}; i l'activació de la lipòlisi basal als adipòcits²¹⁶. No sembla que aquestes alteracions estiguin relacionades amb anormalitats a la funció suprarenal, segons un estudi comparatiu amb pacients amb la síndrome de Cushing: a la lipodistròfia no hi ha augment de pes total, i no mostra cap paràmetre d'hipercorticalisme²¹⁷. Un estudi de l'Hospital San Carlos de Madrid també invoca un paper de la leptina sobre l'alteració de la distribució del greix als homes tractats amb inhibidors de proteasa²¹⁸. Un possible i prometedor tractament són les tiazolidindiones²¹⁹; un assaig clínic sobre diabetis lipoatròfica amb troglitazona va observar una milloria del control metabòlic i un increment (mesurat mitjançant ressonància magnètica) del greix subcutani, però no del greix visceral²²⁰. Un estudi sobre ratolins també amb troglitazona, indica una millora a les lesions ateroscleròtiques aòrtiques, un augment a les xifres de HDL i una milloria del metabolisme glucídic⁷³⁸. Un altre assaig sobre pacients amb HIV i lipodistròfia, amb metformina, va objectivar una disminució del greix visceral abdominal i va reduir la resistència a la insulina al grup d'intervenció amb el fàrmac²²¹. Una possible eina també seria una dieta baixa en greixos, exercici físic i tractaments hipolipemians o sensibilitzadors a la insulina²²².

c) Dins de les **síndromes metabòliques iatrogèniques** podem nomenar efectes secundaris de diversos fàrmacs, entre ells, l'àcid 13-cis-retinoic pel tractament de l'acne: pot causar una forma greu d'hipertrigliceridèmia, sembla que determinada per una susceptibilitat familiar i possiblement lligada al gen de l'apolipoproteïna E ²²³.

El tractament amb certs fàrmacs també ha semblat suggerir una millora en els nivells de sensibilitat a la insulina (cas del fenofibrat)²²⁴. Una altre revisió de Jean-Pierre Després també demostra que el fenofibrat incrementa els nivells de colesterol HDL²²⁵.

I.2.1.2.4. OBESITAT

I.2.1.2.4.1. DEFINICIÓ

L'obesitat és un excés d'acumulació de greix en l'organisme a partir d'una certa proporció i sol associar-se a un augment de la morbimortalitat. No és un excés de pes, sinó de greix²²⁶. Malgrat això, el que es mesura habitualment a la clínica és l'augment del pes.

Existeixen diversos tipus d'obesitat, en funció del patró de distribució corporal. Aquest és un tret d'extrema importància a l'hora d'avaluar al pacient obès i la seva possible comorbiditat. Es poden distingir dos tipus d'obesitat:

Obesitat abdominal o troncular (androide):

En aquest tipus, l'acumulació del greix es produeix predominantment al tronc i l'abdomen. Podem, alhora, diferenciar-ne dos subtipus:

- Obesitat abdominal subcutània: aquest augment és a expenses del greix subcutani.
- Obesitat abdominal visceral: augment del greix intraabdominal, es a dir, a l'àrea mesentèrica. Aquest subtipus associa un major risc cardiovascular, i també una major prevalença de diabetis mellitus.

A les **figures I.7 i I.8** es veuen, respectivament, dibuixos de talls anatòmics corresponents, el primer, a un pacient amb obesitat abdominal i el segon a un pacient sense obesitat.

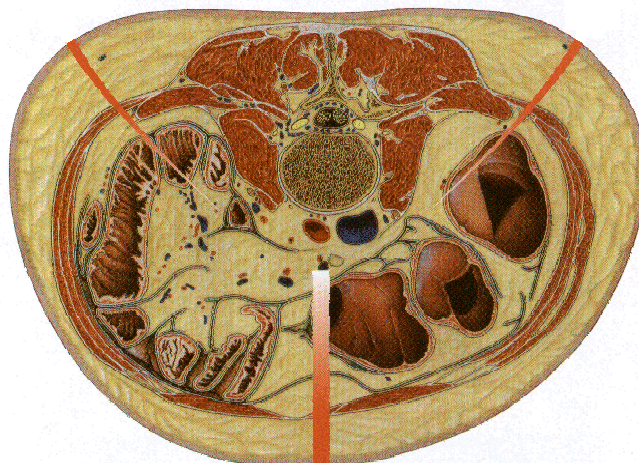


Figura I.7. Obesitat abdominal

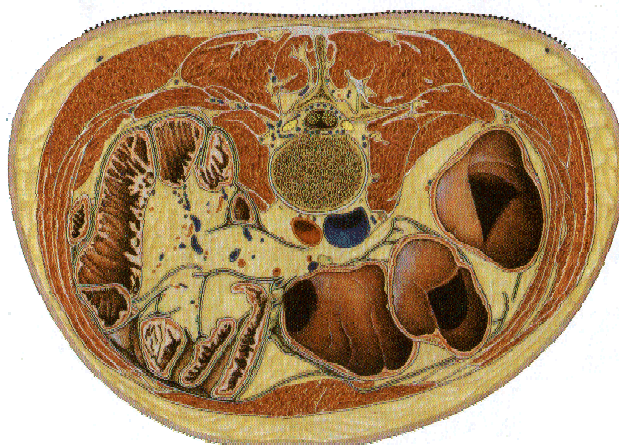


Figura I.8. Tall histològic de pacient sense obesitat

Obesitat gluteofemoral (ginoide):

Aquest tipus es caracteritza per l'acúmulo del greix als malucs, glutis i cuixes, recordant la morfologia femenina característica. S'associa amb major freqüència a artrosi en articulacions de càrrega, insuficiència venosa i litiasi biliar. No incrementa el risc cardiovascular ni la prevalença de diabetis mellitus.

Mesurament i classificació

El criteri més exacte i fiable per a diagnosticar l'obesitat consisteix en determinar el *percentatge de greix* que conté l'organisme. Malgrat això, donada la seva complexitat, a la pràctica diària s'empren altres paràmetres antropomètrics més senzills, que presenten una acceptable relació amb el percentatge de greix corporal, com són l'índex de massa corporal o IMC. Es calcula dividint el pes en kilograms del pacient per la seva talla en metres, al quadrat. També es pot calcular mitjançant el nomograma de Bray. Aquest mètode és el que recomana l'OMS²²⁷ per avaluar el grau d'obesitat, doncs presenta una bona correlació amb el contingut real de greix mesurat per altres mètodes de laboratori i també amb l'espessor del plec cutani ($r=0,85$). A la **taula I.9** es pot veure la classificació segons IMC de sobrepes i obesitat (Consens SEEDO 2000 (*Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad*))²²⁸.

Taula I.9. Classificació del sobrepes i obesitat (Consenso SEEDO 2000).

CLASSIFICACIÓ	IMC (kg/ m ²)
Pes insuficient	< 18.5
Normopes	18.5 – 24.9
Sobrepes grau I	25 – 26.9
Sobrepes grau II	27 – 29.9
Obesitat tipus I	30 – 34.9
Obesitat tipus II	35 – 39.9
Obesitat tipus III (mòrbida)	40 – 49.9
Obesitat tipus IV (extrema)	> 50

Altres mesures antropomètriques en l'avaluació de l'obesitat:

1. Índex cintura-cadera:

S'obté dividint el perímetre de la cintura, mesurat a la seva altura o 2 centímetres per damunt del melic (quan no resulti fàcil delimitar la cintura), o sigui, el diàmetre truncal mínim; pel perímetre dels malucs a l'altura dels trocànters majors femorals o

la zona ampla dels malucs, o sigui, el diàmetre truncal màxim. És un bon indicador de la distribució del greix, presentant una correlació positiva amb el risc de diabetis, hipertensió i malaltia coronària^{229, 230}. Generalment es consideren uns punts de tall de 0,80 per a les dones i de 0,95 als homes (acceptant les normes nord-americanes, per ajustar-nos al diagnòstic de la síndrome X; al nostre país, la SEEDO indica altres punts de tall: 0,90 a dones, 1,0 a homes). Ara bé, amb aquest índex no podem diferenciar una obesitat androide intraabdominal i una subcutània. La manera pràctica de diferenciar-les seria posar a la persona en decúbit supí, observant la forma de l'abdomen. En els casos d'obesitat intraabdominal, es veurà gros a la zona central, mentre que si és subcutània es veurà gros pels flancs.

2. Circumferència cintura abdominal:

Malgrat la utilització generalitzada del ICC als estudis epidemiològics, existeixen evidències de que no és un paràmetre idoni per avaluar l'obesitat abdominal visceral. Això és especialment rellevant a les dones, la variabilitat en el perímetre dels malucs de les quals és molt superior que en els homes. La circumferència cintura-abdominal (CCA) és un bon indicador del greix abdominal, comparant amb la mesura de la mateixa mitjançant TAC, i segons el consens SEEDO s'accepta que els punts de tall per constituir un factor de risc cardiovascular són:

	RISC AUGMENTAT	RISC MOLT AUGMENTAT
HOMES	> 95 cm	> 102 cm
DONES	> 82 cm	> 90 cm

Cal incidir en un important aspecte: tant pels índexs IMC, com per la CCA, es necessiten estudis epidemiològics autòctons que ens indiquin els punts de tall òptims per a cada població determinada. No seria lògic emprar els mateixos punts de tall a Nordamèrica que a la població nòmada del Sahara, per exemple. Per exemple, una recent metaanàlisi realitzada a Xina, va determinar uns punts de tall de 85 cm per homes i de 80 cm per dones per definir obesitat central, mentre que es definiria l'obesitat a partir d'un IMC de 28²³¹.

I.2.1.2.4.2. EPIDEMIOLOGIA

La prevalença de l'obesitat ha anat en augment progressiu durant els últims anys a la majoria de països occidentals. Aquest augment a poblacions on no han canviat de manera significativa les característiques racials o genètiques, posa de manifest que les influències de la dieta són molt més importants del que es pensava (Estudi americà NANHES-I)²³² amb un augment fins d'un 40% durant el seguiment, sobre tot a nens de raça negra. A Espanya s'ha publicat l'estudi SEEDO'97, que recopila dades de les comunitats de Catalunya, Madrid, País Basc i València²³³. Segons aquest estudi, la prevalença global era del 13,4% de subjectes amb IMC>30 (11,5% a homes i 15,2% a dones). Considerant només IMC>25, els percentatges pugen fins un 58,9% de barons i 46,8% de dones. Amb aquestes dades, ens situem en un punt intermedi entre els països amb menors proporcions d'obesos (Nord d'Europa, França i Austràlia) i els que tenen majors proporcions (EE.UU. i països d'Europa de l'Est). A més del sexe, l'edat també influeix en la prevalença d'obesitat: va augmentant amb l'edat des del 5,3% d'obesos en el grup de 25-34 anys fins al 26,3% al grup d'edat de 55-60 anys. També s'ha observat en aquest estudi una influència del nivell cultural (que es va classificar en tres nivells: alt, mitjà i baix) doncs la prevalença global d'obesitat era del 20,7% al nivell d'instrucció baix i de 7,9% al nivell cultural alt. També es va trobar relació inversa entre nivell socio-econòmic i obesitat, condició que es manté en els països desenvolupats (als països subdesenvolupats succeeix a l'inrevés, hi ha major prevalença d'obesitat a les classes socials més altes). Les dades disponibles a població infantil són més inexactes, doncs no existeix unanimitat en els seus criteris (que han de guiar-se pels percentils de l'IMC), per la qual cosa és difícil comparar-les²³⁴.

I.2.1.2.4.3. ETIOLOGIA

L'obesitat és una manifestació de la disfunció del sistema de control del pes corporal que impedeix l'ajustament de la massa de reserves grasses al seu tamany òptim. Per tant, es tracta d'una desproporció del balanç entre energia ingerida i consumida pels processos metabòlics²³⁵. Entre els múltiples factors dels que depèn l'acumulació de greix, destaca la insulina. La insulina afavoreix la síntesi de lípids al fetge i al teixit adipós, i la deposició de greix en aquest, limitant el catabolisme energètic i contrarestant els efectes lipolítics de l'estimulació adrenèrgica simpàtica²³⁶.

No obstant, al sistema de control del pes hi intervenen nombroses molècules, amb més d'un centenar de gens identificats pel moment i altres marcadors^{237, 238}. Disposar de senyals d'ajustament (adipostat) li permet a l'organisme equilibrar el balanç, però és probable que als obesos es produeixi una fallada en aquest mecanisme.

En tot cas, els canvis a l'alimentació i inclús els nous hàbits i estil de vida de les societats desenvolupades són el desencadenant definitiu, doncs l'organisme no té prou control per fer front a l'excés d'oferta energètica i/o al sedentarisme.

L'adipòcit ha passat a ser considerat com un element actiu d'importància primordial a l'homeostasi energètica²³⁹.

Entre els mecanismes que contraresten la deposició d'energia en forma de greix, es troba l'activitat del teixit adipós marró, que als rosegadors es considera la principal forma activadora de processos termogènics. No obstant, als humans adults és difícil observar masses de teixit adipós marró, encara que són identificables bioquímicament per la presència de proteïna desacobladora UCP-1, dissipant l'energia en forma de calor al desacoblar de la cadena respiratòria el gradient de protons per formar ATP. S'han identificat altres proteïnes similars (UCP-2, UCP-3)^{240, 241} que estan presents a altres teixits, inclús a vegetals. Recentment s'ha aportat la primera evidència sòlida del paper termogènic de la UCP-3 al múscle esquelètic, segons la qual els ratolins transgènics que sobreexpressen UCP-3 presenten hiperfàgia i menor guany de pes corporal²⁴².

Una nova perspectiva metabòlica prové de la identificació de la leptina²⁴³, una citocina segregada pel teixit adipós i per altres, com la placenta, tracte gastrointestinal, teixit adipós marró, múscul i cervell. Té un efecte activador de les melanocortines i inhibidor del neuropèptid Y, la qual cosa produeix un efecte anorexigen²⁴⁴. Les troballes de que una mutació al gen *Lep*, que genera obesitat als ratolins, es deu a que aquests animals no tenien leptina, i que el gen *Lep* codifica aquesta proteïna. Els ratolins *ob/ob* mutants són obesos, però l'administració de leptina els fa recuperar la normalitat metabòlica i de pes. La fallida del receptor cel·lular a la leptina també produeix obesitat i diabetis; així, els ratolins *db/db* no expressen un receptor eficaç per la leptina i manifesten obesitat. Malgrat tenir concentracions de leptina molt elevades, la incapacitat per a transmetre el senyal a les cèl·lules produeix un efecte semblant a la seva absència. Als éssers humans, malgrat s'han trobat mutacions al gen de la leptina i al del seu receptor²⁴⁵, el més freqüent és l'expressió fenotípica d'alteracions poligèniques, amb una presència de molt elevades concentracions de leptina, correlacionant-se aquesta resistència a la leptina amb la resistència a la insulina²⁴⁶. Això

podria indicar que no és només la leptina el senyal de l'adipostat. D'altra banda, una sèrie de recents articles semblen suggerir que hi ha altres factors doncs no s'ha comprovat que hi hagi una uniformitat entre les races estudiades²⁴⁷ (caucàsiques i afro-americanes); també entre caucàsiques i índies peruanes²⁴⁸. Existeix una forta associació amb el síndrome de la resistència a la insulina²⁴⁹.

Nous gens candidats podrien desenvolupar un paper clau als processos de control del pes corporal: diversos pèptids hipotalàmics i el receptor Mc4r de la melanocortina²⁵⁰.

I.2.1.2.4.4. OBESITAT I RISC CARDIOVASCULAR

A la població adulta, l'obesitat s'ha associat a la diabetis mellitus tipus 2, l'hipertensió arterial (HTA), la cardiopatia isquèmica, la colecistopatia i altres malalties hepàtiques, trastorns pulmonars i ortopèdics, als trastorns psicosocials i a certs tipus de càncer²⁵¹. A més, l'obesitat abdominal és un factor de risc independent per a la diabetis mellitus tipus 2, la HTA, l'accident cerebrovascular, la cardiopatia isquèmica i la mort prematura. El risc relatiu de l'obès en front del normopes és bastant constant a tot el món, i s'exposa a la **taula I.10**.

Taula I.10. Riscos relatius de problemes de salut associats a l'obesitat. Informe de l'OMS 1998²⁵².

Enormement augmentat (risc >> 3)	Moderadament augmentat (risc 2 – 3)	Lleugerament augmentat (risc 1 – 2)
<i>Diabetis mellitus tipus 2</i>	<i>Cardiopatia isquèmica</i>	<i>Càncer</i>
<i>Litiasi biliar</i>	<i>Hipertensió arterial</i>	<i>Trastorns hormonals reproductius</i>
<i>Dislipèmies</i>	<i>Artrosi</i>	<i>Síndrome dels ovaris poliquístics</i>
<i>Resistència a la insulina</i>	<i>Hiperuricèmia i gota</i>	<i>Disminució de la fertilitat</i>
<i>Díspnea</i>		<i>Dolor dorsolumbar</i>
<i>Síndrome d'apnea de la son</i>		<i>Augment del risc anestèsic</i>
		<i>Defectes fetals per obesitat materna</i>

L'obesitat esdevé el factor de risc més potent per a la diabetis mellitus tipus 2 (DM2). En algunes poblacions, com els indis Pima, la incidència de DM2 està intensament relacionada amb l'obesitat: un estudi realitzat en aquesta població indicava que la incidència de DM2 augmentava a mesura que s'incrementava el IMC, des de 0,8 casos per 1.000 persones-any en cas d'IMC < 20, fins a 72 casos per 1.000 persones-any quan l'IMC era superior a 40²⁵³. L'obesitat precisa de la coexistència d'un factor, probablement genètic, per a desenvolupar diabetis. El tipus d'obesitat que s'ha relacionat és la intraabdominal, doncs inclús en absència de sobrepes aquest acúmulo de greix origina una resistència a la insulina associada a pitjor control metabòlic, dislipèmia i complicacions cardiovasculars. Un estudi nord-americà de cohorts, després de seguir durant 14 anys més de 100.000 infermeres, va relacionar l'IMC com el principal predictor de DM2, estimant que aproximadament el 27% dels nous diagnòstics de DM2 a EE.UU. són atribuïbles a l'increment de pes²⁵⁴.

Nombrosos estudis transversals han observat relacions entre obesitat i dislipèmies. És característica una elevació dels triglicèrids, una disminució del colesterol HDL i uns valors normals o lleugerament elevats de colesterol LDL. A més, els individus amb adipositat visceral tenen una especial predisposició a tenir anomalies

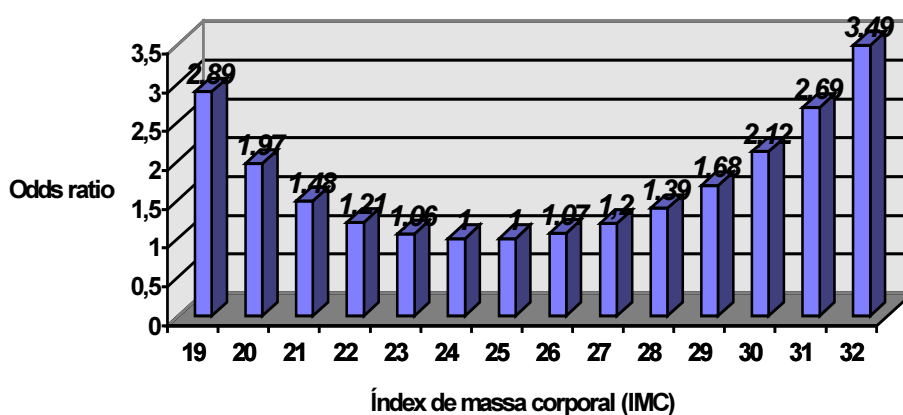
lipídiques²⁵⁵. Al seguiment de la població de Framingham es va observar que l'augment d'un punt en l'IMC es corresponia amb una disminució de nivells d'HDL colesterol d'1.1 i 0.69 mg/dl respectivament a homes i dones²⁵⁶.

L'hipertensió arterial (HTA) també s'associa a l'obesitat. Així mateix, l'obesitat s'associa a hipertròfia ventricular esquerra, presentant un augment de la massa del ventricle i una geometria estructuralment anormal, la qual cosa comporta un augment del risc de malaltia cardiovascular²⁵⁷. L'estudi de Framingham va evidenciar que l'obesitat era un factor de risc independent cardiovascular, i que la prevalença d'HTA entre obesos era 10 vegades superior que als normopesos²⁵⁸.

Jean Vague va suggerir, fa molts anys, que la distribució del greix determinava el risc cardiovascular i va descriure un tipus d'obesitat, més freqüent als homes, amb una distribució característica, acumulant-se el greix per damunt del melic. Això s'associava sovint a HTA i a un conjunt d'alteracions metabòliques tals com disminució a la tolerància a la glucosa, dislipèmia i hiperuricèmia²⁵⁹, posteriorment descrit per Reaven a la seva lectura clàssica del que va denominar síndrome X². El fenomen més important és el risc cardiovascular elevat. El greix intraabdominal produeix una major activitat lipolítica, amb major presència de receptors beta-adrenèrgics, amb un conseqüent augment del flux d'àcids grassos lliures cap al fetge, ocasionant un increment de VLDL, triglicèrids, neogluco gensi hepàtica amb augment de la glucèmia. A més, per disminució de l'aclariment hepàtic de la insulina, es produeix hiperinsulinèmia perifèrica i probablement el primer pas de la resistència a la insulina. Sobre tot, l'obesitat central és la més relacionada amb la síndrome metabòlica²⁶⁰. Com diu J.P. Després, l'obesitat visceral és la que té serioses conseqüències per a la salut²⁶¹. La leptina plasmàtica sembla desenvolupar un paper actiu a la SM, segons es desprèn d'un estudi fet a Saragossa comparant nens obesos i no obesos²⁶².

Risc de malaltia cardiovascular associada a l'obesitat

Les taxes de menor mortalitat corresponen a IMC compresos entre 21 i 25 kg/m². Per damunt i per sota d'aquestes xifres, l'increment de la taxa és quasi exponencial. A la **gràfica I.9** es pot apreciar aquest fenomen, extret d'un seguiment a 10 i a 30 anys²⁶³.



Gràfica I.9. Diferències entre la taxa de mortalitat d'un IMC de 27 en un seguiment a 10 anys i d'un IMC de 24 en un seguiment a 30 anys.

L'esperança de vida de l'individu obès disminueix en relació inversa al percentatge de sobrepes. Per IMC >27, hi ha un excés de mortalitat del 35%; per IMC >30 del 50% i per IMC superiors a 40, fins 10 vegades més. Globalment el risc de mort sobtada és 3 vegades superior a les persones no obesas. A l'obesitat mòrbida, la disminució de l'esperança de vida és de 9,3 anys. A les dones amb obesitat mòrbida, la mort sobtada és 13 vegades més freqüent que a les dones amb normopes. L'aposició d'altres factors de risc als obesos augmenta la mortalitat, malgrat que a partir d'un IMC >35, la influència de cadascun d'ells sobre la mortalitat va decreixent (per exemple, la taxa de mortalitat dels barons amb IMC >40 és quasi la mateixa tant si fumen com si no).

I. 3. ESTAT ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓ SOBRE NOUS FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR

Existeixen línies d'estudis adreçats a descriure nous factors de risc cardiovascular. Per exemple, l'associació de fibrinogen, proteïna C-reactiva, albúmina o recompte de leucòcits amb la malaltia coronària ²⁶⁴; en altres estudis s'avalua l'homocisteïna, lipoproteïna (a), t-PA i PAI-1, el fibrinogen i la proteïna C-reactiva ²⁶⁵. Posteriorment, a aquest llistat s'han afegit nous factors involucrats en el risc cardiovascular.

En aquest apartat de la tesi es fa un comentari sobre cadascun d'aquests nous factors implicats.

I.3.1 PROTEÏNA C- REACTIVA

Diferents estudis, tant de casos i controls com de cohorts, han demostrat que els nivells basals de proteïna C-reactiva (PCR) són un factor independent de risc cardiovascular, tant en subjectes sans, com en aquells que ja han presentat malaltia coronària.

La PCR és un reactant de fase aguda, amb una concentració sèrica que pot incrementar-se més de 100 vegades com a resposta a processos inflamatoris. Entre les seves funcions, destaca l'amplificació de la resposta immune en front a diversos antígens, l'activació del sistema de complement i l'estímul de la producció de factor tissular per part dels monòcits ²⁶⁶.

En absència de processos inflamatoris la seva concentració roman estable en el temps ²⁶⁷, segons la seva taxa de síntesi hepàtica. Actualment, es disposa d'una determinació de PCR d'alta sensibilitat, totalment automatitzada i de gran fiabilitat, la qual cosa facilita la generalització del seu ús, i ha permès estudiar la seva concentració en determinades situacions fisiològiques i patològiques ²⁶⁸.

Es poden observar nivells elevats de PCR associats a l'edat avançada, al tabaquisme, a l'augment de l'índex de massa corporal i a l'exposició a certs agents infecciosos ²⁶⁹; no s'ha trobat correlació entre la seva concentració plasmàtica i els nivells de lípids i lipoproteïnes ²⁷⁰.

Els nivells elevats de PCR prediuen la mortalitat cardiovascular i el risc d'ictus en ancians ²⁷¹. No obstant, no està aclarit si la predicció en aquest grup d'edat és vàlida

per ambdós sexes: en el *Cardiovascular Health Study* la PCR va predir el risc d'infart de miocardi en barons però no en dones²⁷².

L'estudi CARE va demostrar una reducció del risc relatiu d'events coronaris superior en els pacients amb evidència de major inflamació a l'inici del seguiment (PCR i amiloide A sèrica elevats), que en aquells amb nivells baixos d'ambdós paràmetres (54% vs. 25%), malgrat tenir els dos grups nivells lipídics similars²⁷³.

A l'estudi MRFIT, la predicció de malaltia cardiovascular, inclús molts anys abans de l'event, fou significativa determinant el PCR en mostres obtingudes una mitjana de 12 anys abans de l'anàlisi de les dades²⁷⁴.

A l'estudi de cohorts PRINCE, la pravastatina va reduir els nivells de PCR a les 12 i 24 setmanes independentment de la reducció aconseguida en el LDL-colesterol. Aquesta dada proporciona evidències de que l'ús d'estatines pot exercir efectes antiinflamatoris addicionals a la seva acció hipolipemiant²⁷⁵.

Un altre estudi de cinc anys de seguiment sobre lovastatina per a la prevenció primària d'events coronaris aguts (AFCAPS-TexCAPS), va evidenciar una reducció d'events coronaris en els pacients tractats amb estatines. Els majors beneficis s'obtingueren en pacients amb PCR elevada (NNT -número de pacients necessari a tractar- per prevenir un event en 5 anys, de 43), en canvi i a iguals nivells de colesterol total i LDL, als pacients amb PCR normal va ser una intervenció molt menys efectiva (NNT=983). Per tant, sembla que l'ús d'estatines pot ser efectiu en la prevenció primària de subjectes amb nivells lipídics relativament baixos però amb PCR elevada²⁷⁶.

Diversos assajos clínics realitzats amb diferents estatines, semblen demostrar un efecte comú antiinflamatori, analitzant la PCR i altres paràmetres inflamatoris. A més suggereixen que les diferències químiques i farmacològiques de les diferents estatines assajades no exerceixen major influència sobre aquests paràmetres^{277, 278}.

Un estudi de cohorts per a avaluar la supervivència de pacients amb lesions coronàries demostrades angiogràficament, va demostrar també l'efecte protector de les estatines independentment dels nivells lipídics assolits, i destacant el benefici addicional sobre aquells pacients que partien de nivells elevats de PCR²⁷⁹.

Una metaanàlisi de treballs prospectius anteriors a 1998 (mitjançant MEDLINE) va obtenir un risc combinat de diferents marcadors d'inflamació: Fibrinogen, 4018 casos en 18 estudis, risc de 1,8. PCR, 1053 casos en 7 estudis amb un risc de 1,7. Albúmina, 3770 casos procedents de 8 estudis, amb risc de 1,5. Leucòcits, 5337 casos de 7 estudis, risc de 1,4. Tots ells amb significació estadística amb $p < 0,0001$ ²⁶⁶.

L'estudi poblacional (IRAS – *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*) de la Universitat de San Antonio a Texas, comprenent 1008 pacients no diabètics (33% dels quals patien intolerància a la glucosa) sense coronariopatia clínica, va mesurar la resistència a la insulina i els paràmetres inflamatoris, entre ells la PCR d'alta sensibilitat, la qual seguia una correlació lineal amb el número de desordres metabòlics. Els resultats suggereixen que la inflamació crònica forma part de la síndrome plurimetabòlica, i la PCR es relaciona independentment amb la resistència a la insulina²⁸⁰.

La relació de la PCR amb la malaltia cardiovascular també s'ha fet palesa a un estudi on s'observa que els majors nivells de PCR es correlacionen amb plaques carotídies a subjectes hiperlipidèmics²⁸¹. En resum, es pot dir que la PCR constitueix un marcador del risc cardiovascular²⁸².

1.3.2. HOMOCISTEÏNA

La hiperhomocisteïnèmia és considerat un altre factor de risc cardiovascular independent d'aterosclerosi en artèries cerebrals, coronàries i perifèriques²⁸³. Els nivells d'homocisteïna sabem que són més elevats als homes i que augmenten amb l'edat i quan disminueix el filtrat glomerular del ronyó²⁸⁴.

Malgrat els nivells plasmàtics d'homocisteïna poden estar aixecats en estats de resistència a la insulina, un estudi de cohorts realitzat al Regne Unit no ha trobat correlació significativa amb els components de la síndrome plurimetabòlica, suggerint que els nivells d'homocisteïna no estan substancialment influïts pel grau de resistència a la insulina²⁸⁵. No obstant, la hiperhomocisteïnèmia comporta un risc cardiovascular superior. Precissament en un estudi prospectiu sobre trasplantats de ronyó els nivells d'homocisteïna superiors a 15 $\mu\text{mol/l}$ es van correlacionar amb malaltia cardiovascular d'una manera independent. També es va correlacionar l'edat i la creatinina sèrica. Malgrat això, el seguiment va ser curt i es va fer una determinació no seriada d'homocisteïna²⁸⁶.

Un altre estudi objectiva que a la menopausa es troben nivells plasmàtics més elevats d'homocisteïna, existint una correlació negativa amb els nivells d'àcid fòlic. Aquest fet, unit a la major prevalença d'hipercolesterolèmia en les dones en fase postmenopàusica, podria contribuir a l'augment del risc cardiovascular²⁸⁷.

Seguint aquest raonament, els nivells d'homocisteïna més alts es correlacionaven amb la síndrome metabòlica, com sembla que ho confirma un estudi derivat del de Framingham²⁸⁸.

I.3.3. PPAR (PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR)

Són receptors que regulen el metabolisme dels carbohidrats i dels àcids grassos. Sembla que els efectes hipolipemians dels fibrats poden ser deguts al subtipus alfa dels PPAR (PPAR- α); mentre que les glitazones activen els subtipus gamma (PPAR- γ).

Un estudi avaluant un agonista de subtipus delta (PPAR- δ) sembla que incrementa l'expressió del transportador revers de colesterol *ATP-binding cassette A1* (ABC-A1). Quan s'emprava aquest agonista en mones resistents a la insulina, s'obtenia un augment en HDL-colesterol, baixant els nivells de partícules denses de LDL, triglicèrids i insulina basal; tot això podria disminuir el risc associat a la síndrome metabòlica²⁸⁹. Un altre estudi intenta aclarir si l'efecte de les tiazolidindiones i biguanides sobre la diabetis i la síndrome dels ovaris poliquístics és deguda a la millora de la resistència a la insulina o a efectes directes sobre l'esteroidogènesi (avaluant els enzims p450c17 i 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa). La metformina no tenia efecte sobre cap d'ells; la troglitazona sobre el primer i les noves pioglitazona i rosiglitazona sobre els dos enzims. Per tant, sembla que aquests efectes diferencials indiquen que no totes les tiazolidindiones són iguals; i que la metformina exerceix el seu efecte bàsicament reduint les concentracions circulants d'insulina²⁹⁰. Una anàlisi de les dues isoformes del gen del PPAR- γ a la síndrome de HAIR-AN (hiperandrogenisme, resistència a la insulina, *acantosi nigricans*) amb obesitat (resistència a la insulina tipus C) en un estudi de casos i controls, demostra que les mutacions són un factor menor en la gènesi d'aquesta síndrome, però qui té la mutació exhibeix un pitjor grau de resistència a la insulina²⁹¹. Així mateix, un polimorfisme en el gen del PPAR- γ estudiat a la cohort danesa MONICA va trobar que conferia un risc reduït de patir la síndrome metabòlica als portadors homozigots d'aquesta variant²⁹².

Altres estudis suggereixen una connexió entre els PPAR i l'aterosclerosi, mitjançant efectes diversos, entre ells, sobre el creixement cel·lular i l'adhesió de molècules²⁹³. Una revisió publicada a *Journal of Cardiovascular Risk* també incideix sobre aquest tema²⁹⁴. Estudis sobre ratolins suggereixen que la funció primigènia del PPAR- γ és la formació de greix; aquesta funció estalviadora sembla beneficiosa dins l'evolució, però en arribar

una època d'abundància, contribueix a desordres metabòlics com el que estudiem. En aquest estudi es descriu un nou agonista PPAR- γ , la FMOC-1-leucina, amb menor potència però similar eficàcia màxima que altres lligands ja coneguts²⁹⁵. Paulatinament s'han anat descrivint nous agonistes (com el LY465608, agonista tipus PPAR- α/γ) que sobre models animals exhibeixen una milloria sobre els factors de risc cardiovasculars²⁹⁶.

Les tiazolidindiones, o glitazones, són agents amb un benefici potencial dins dels pacients amb síndrome metabòlica²⁹⁷. A més, tenen uns efectes de milloria de la funció endotelial, disminuint la inflamació subclínica i també sobre la pressió arterial, tot plegat essent especialment beneficioses sobre pacients amb criteris de SM²⁹⁸, que els podrien convertir en uns fàrmacs de primera línia en el maneig d'aquest grup de malalts.

1.3.4. FIBRINOGEN I ALTRES MARCADORS DE LA INFLAMACIÓ

Existeix la hipòtesi de que la hiperfibrinogenèmia incrementa el risc cardiovascular, sobre tot al *cluster* que constitueix la síndrome plurimetabòlica. Diversos estudis han observat aquesta associació.

Un estudi poblacional italià ha observat que el fibrinogen augmenta amb l'edat, hemoglobina glicosilada, tabaquisme, HTA i components de la síndrome X. Però a la regressió logística, no va ser significatiu. Cal dir que aquest estudi emprava nivells de diagnòstic obsolets (HTA: >160/95) i incloïa la hiperuricèmia (> 416 $\mu\text{mol/l}$) com a component de la síndrome metabòlica²⁹⁹. Un estudi anterior, també italià, va trobar diferències estadísticament significatives entre el fibrinogen de pacients amb diagnòstic de síndrome X, que era superior als controls. També manca una definició de síndrome metabòlica, doncs ja es considera que la tenen amb dos anormalitats metabòliques qualsevol. Malgrat això, suggereix que la hiperfibrinogenèmia pot ser considerada un component de la síndrome¹²⁰.

Un seguiment de cohorts analitzava si els marcadors d'inflamació estaven relacionats amb el guany de pes durant 3 anys, com a factor de risc per desenvolupar la síndrome metabòlica. La odds ratio pel fibrinogen va ser de 1,65; altres marcadors (recompte leucocitari, factor VIII i factor de von Willebrand) tenien odds ratios entre 1,28 i 1,38. Per tant, la inflamació contribuiria al desenvolupament de la síndrome X en part pel guany de pes³⁰⁰.

El recompte leucocitari s'ha trobat augmentat en aquells subjectes amb major risc de desenvolupar events cardiovasculars³⁰¹.

També s'ha descrit una associació entre els nivells de fibrinogen i la resistència a la insulina (correlació entre fibrinogen i sensibilitat a la insulina, $r=-0,76$; correlació entre fibrinogen i insulinèmia basal, $r=0,56$)³⁰². Alguns d'aquests mateixos autors amb anterioritat postulaven sobre el benefici de l'exercici físic sobre la viscositat plasmàtica, amb el que nomenaven "fenomen trifàsic de l'exercici": a) Efectes a curt termini perjudicials, augmentant la viscositat plasmàtica per pèrdua de fluids i alteracions reològiques de les hematies; b) A mitjà termini els efectes de l'exercici regular reverteixen els efectes aguts, amb expansió del volum plasmàtic amb disminució de la viscositat i de l'hematòcrit; c) A llarg termini es produeix una millora més important de la fluïdesa de la sang, per efecte de l'entrenament. Segons ells, aquesta situació promouria un efecte contrari a la síndrome de resistència a la insulina induïda pel sedentarisme³⁰³.

En un estudi casos-contròls s'ha relacionat la viscositat del plasma i el fibrinogen amb l'obesitat i l'exercici físic. Els autors defineixen la síndrome metabòlica com tres o més components, però varien els punts de tall per considerar-los. La odds ratio per la hiperviscositat (considerada com $\geq 1,67$ mPa/s) va ser de 2,08 (IC 95% 1,06-4,05) però no va ser significativa per la hiperfibrinogenèmia (considerada com $\geq 3,47$ g/l) (OR: 1,69; IC95%: 0,87-3,27)³⁰⁴.

El perfil hemorreològic estudiat a un grup de pacients amb SM va correspondre a subjectes amb viscositat a la sang, sèrum i plasma, i una disminució de la filtrabilitat de la sang. Totes aquestes troballes apunten a una hiperviscositat secundària, especialment freqüent lligada a l'índex cintura/maluc i a la resistència a la insulina³⁰⁵.

Un estudi suec va correlacionar els nivells circulants de leptina amb defectes a la fibrinòlisi. La leptina va ser molt superior a les dones del seguiment, i a ambdós sexes es correlacionava amb l'IMC. Es va trobar associació significativa entre leptina i baixa activitat de tPA (plasminogen hístic endogen) i alta activitat del PAI-1. No es va associar amb el fibrinogen³⁰⁶.

L'adveniment de nous fàrmacs pel tractament de les dislipèmies, les estatines, ha fet també creixent l'interès pels possibles efectes secundaris de les mateixes. Si aquests fàrmacs tinguessin un efecte negatiu sobre el fibrinogen i la viscositat plasmàtica, la vigilància hauria de ser molt més acurada. Diferents estudis han trobat resultats variables: alguns mostren augment, altres disminució; la majoria escàs efecte. Un

d'aquests estudis mostrava un augment de fibrinogen del 7% en pacients tractats amb pravastatina o placebo durant 3 anys, però l'augment del fibrinogen va ser un 20% menor en el grup pravastatina que al grup placebo³⁰⁷. Un altre treball assenyalava un augment del fibrinogen del 46%, emprant atorvastatina a dosi alta (80 mg/dia) però sobre solament 22 pacients³⁰⁸. Altres estudis sobre aquest mateix fàrmac han trobat augments molt discrets i no significatius a dosi de 10 mg/dia^{309, 310, 311}.

El teixit adipós, en presència d'hiperglucèmia, sembla exhibir una producció augmentada de reactants de fase aguda³¹².

Aquest capítol també es va constituir com a tema de debat degut a la sospita d'una estatina, la cerivastatina, d'efectes secundaris quan es combina a dosi alta amb gemfibrozilo. De moment, la multinacional fabricant va decidir retirar-la preventivament del mercat fins tenir evidències de la seva seguretat (decisió del 8 d'Agost de 2001). Per l'evolució i els comentaris suscitats, sembla que aquest fàrmac no es tornarà a emprar³¹³. Sorprenentment, a l'Agost del 2002 s'ha publicat un article a *Diabetes* que conclou que la cerivastatina (a la dosi de 0,4 mg/dia) millora el pic de secreció de la insulina, la captació de glucosa i el quocient respiratori a diabètics obesos. És clar que aquest assaig clínic, fet a Còrdova, només tenia 15 individus a cada branca (cerivastatina o placebo)³¹⁴.

I.3.5. TNF α (FACTOR DE NECROSI TUMORAL ALFA)

El factor de necrosi tumoral alfa (TNF α) és una citoquina citotòxica que recentment s'ha involucrat amb respostes metabòliques tan variades com la caquèxia cancerosa, com amb la síndrome plurimetabòlica³¹⁵. Els nivells plasmàtics de la fracció soluble del receptor 2 del TNF α s'han correlacionat amb l'IMC, l'ICC, la massa lliure de greix, els nivells de glucèmia (tant basals com post-sobrecàrrega) i la resistència a la insulina³¹⁶. Un estudi sobre polimorfisme d'un gen (G-308A) per veure si existia relació amb l'obesitat i la síndrome X, desenvolupat a la Xina, no es va associar a cap component de la síndrome³¹⁷. Un estudi similar però fet a caucàsics, on es relacionava un determinat marcador genètic amb els receptors solubles del TNF sobre casos (hipertensos) i controls (normotensos) va demostrar que als casos els nivells de receptor soluble foren superiors, i relacionats amb l'hipertensió i la hipercolesterolèmia³¹⁸.

I.3.6. VARIABILITAT DE LA FREQUÈNCIA CARDÍACA

En aquest apartat també s'inclouen altres alteracions de la funcionalitat cardíaca i de les cèl·lules musculars, els miòcits.

Ja des de fa temps diversos estudis suggerien que els desordres metabòlics presents a la síndrome plurimetabòlica podrien afectar de forma negativa el control cardíac autònom i subseqüentment contribuir al més alt risc cardiovascular present a la síndrome. L'estudi longitudinal ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) de malalties cardiovasculars i respiratòries dels EE.UU. va servir de font per avaluar la reducció en l'activitat autònoma cardíaca. Segons això, els subjectes afectes de la síndrome X tenien una variabilitat en la freqüència cardíaca significativament inferior als subjectes sans i als subjectes amb només alguns dels trets de la síndrome (exceptuant l'obesitat, que no es va considerar de manera independent)⁴. També s'ha trobat una relació entre la freqüència cardíaca elevada i la morbi/mortalitat cardiovascular; malgrat el valor predictiu de la taquicàrdia és diferent entre sexes: l'associació és més feble a les dones que als homes. Per diversos mecanismes, la hiperactivitat simpàtica condueix a la HTA i a la síndrome metabòlica, però sobretot als homes. A les dones, la freqüència cardíaca elevada podria significar simplement l'extrem d'una distribució normal. De totes

maneres, la taquicàrdia té un impacte directe sobre la paret arterial; d'aquí la necessitat de reduir farmacològicament la freqüència cardíaca a situacions tals com la HTA, l'infart de miocardi o la insuficiència cardíaca^{319, 320}. Les persones amb taquicàrdia tenen majors valors de colesterol total i de triglicèrids, major insulinèmia basal i majors glucèmies post-sobrecàrrega.

Propi a les teories de Reaven estaria l'article de Maier *et al* que relaciona la insulina amb l'activació dels canals del calci de tipus L als miòcits atrials humans: la insulinèmia estimularia aquest tipus de canal de forma dosi-dependent i reversible, en un procés que involucraria el receptor tirosin-kinasa. L'article postula que aquesta regulació seria força interessant per analitzar la síndrome plurimetabòlica³²¹.

Els factors que constitueixen components de la síndrome X són predictius de la disfunció sistòlica, quan s'estudien als homes en un seguiment de 20 anys³²².

La resistència a la insulina va ser un factor predictor independent d'hipertrofia ventricular esquerra, quan es va estudiar a població jove sana: aquesta condició és present molt abans de poder-se detectar alteracions a la glucèmia o hipertensió arterial, originant una sobrecàrrega de volum cardíac. Els autors suggereixen que l'increment de massa ventricular esquerra podria ser un altre component de la SM³²³.

Un estudi de cohorts poblacionals al Nord d'Itàlia, va trobar una prevalença a diabètics de l'interval QT (corregit per la freqüència cardíaca) allargat (>0.44 s) o dispers (>0.080 s) del 25,8% i 33,1%, respectivament: per anàlisi de regressió múltipla, això s'associava amb MCV. Probablement aquesta hipòtesi expliqui en part l'excés de mortalitat dels pacients amb SM³²⁴.

I.3.7. GGT (GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA)

Aquest conegut enzim hepàtic també s'ha vist relacionat amb major o menor grau amb la síndrome plurimetabòlica.

Un estudi de casos i controls, fet a Finlàndia, mesurant l'activitat GGT i els factors de risc cardiovascular, va trobar unes correlacions significatives amb els components de la síndrome metabòlica. Els elements predictors de la síndrome metabòlica van ser: IMC, àcid úric, colesterol total i logaritme de GGT (odds ratio 4,0). Per tant, de vegades els nivells elevats de GGT no indiquen consum excessiu d'alcohol, sinó que poden suggerir la existència de síndrome metabòlica amb les seves conseqüències³²⁵. També altres

manuscrits ho defensen, inclús amb nous factors encara per avaluar (colinesterasa sèrica)³²⁶.

1.3.8. ÀCID ÚRIC

L'elevació de l'àcid úric és habitual en persones amb malaltia cardiovascular, moltes d'elles amb característiques de la síndrome de resistència a la insulina. D'una banda, l'àcid úric podria ser una variable predictora per a desenvolupar DM2 en persones amb risc³²⁷. Malgrat molts estudis epidemiològics han suggerit que la hiperuricèmia és un factor de risc cardiovascular^{328, 329}, la relació encara és incerta doncs en alguns estudis, quan l'àcid úric s'ajusta per altres factors de risc cardiovasculars, l'associació desapareix^{330, 331}. Altres estudis semblen demostrar el contrari (risc ajustat de malaltia cardiovascular de 2,2 (IC 95%: 1,0-4,8) en el límit de la significació estadística; risc d'infart 1,7 (IC 95%: 0,8-3,3))³³².

Autors italians varen avaluar a pacients diabètics tant l'hiper com l'hipouricèmia, concloent que la hiperuricèmia s'associava a síndrome plurimetabòlica i major progressió a nefropatia; mentre que l'hipouricèmia s'associava a pitjor control metabòlic de la DM2, hiperfiltració glomerular i menor progressió cap a la nefropatia³³³. Un factor a tenir en compte és el sistema analític de mesurament de l'àcid úric emprat. Alguns mètodes colorimètrics poden ser interferits per la turbidesa del sèrum, i si tenim en compte la freqüent coexistència amb nivells alts de triglicèrids, podria ser que els nivells d'àcid úric en les analítiques es considerin falsament elevats, sobreestimant el seu paper.

Un estudi fet a l'Hospital Clínic de Barcelona, dissenyat per evitar aquesta interferència, doncs s'emprava un mètode de química seca en comptes del colorimètric per a mesura l'àcid úric, va trobar majors valors d'àcid úric a pacients amb disglucèmies, i amb diversos components de la síndrome metabòlica³³⁴.

Un altre punt de debat ho constitueix la naturalesa antioxidant de la molècula d'àcid úric, i el seu paper en l'estrès oxidatiu, que està augmentat en persones amb la síndrome metabòlica³³⁵.

La freqüència d'hiperuricèmia i gota ha augmentat en els últims 50 anys a totes les societats desenvolupades, paral·lelament als components de la síndrome metabòlica³³⁶.

També sembla ser que la leptinèmia està relacionada amb les concentracions d'àcid úric i pot ser un factor de la patogènia de la hiperuricèmia a l'obesitat³³⁷.

I.3.9. ENDOTELINA 1 I DISFUNCIÓ ENDOTELIAL

L'endoteli dista molt de ser una estructura passiva en l'intercanvi de substàncies. Es tracta de l'òrgan endocrí més gran de l'organisme (un individu d'uns 70 kg de pes, té un endoteli que pesa 1.800 grams amb unes 10^{12} cèl·lules, i una superfície equivalent a 6 camps de tennis). Produeix substàncies fonamentals per la coagulació sanguínia, el control de la tensió arterial, la funció renal i el metabolisme lipídic i glucídic. Participa en processos patològics com la inflamació i l'aterosclerosi. Forma una barrera contra agents nocius circulants. Els FRCV alteren la funció de les cèl·lules endotelials, i indueixen remodelació vascular: aquesta disfunció endotelial és el primer pas per malalties vasculars cròniques.

Diferents estudis semblen connectar la disfunció endotelial amb la síndrome de resistència a la insulina, malgrat la rellevància a la pràctica d'aquesta relació encara roman poc clara³³⁸. L'endotelina és un pèptid vasoactiu descobert el 1988, secretat per cèl·lules endotelials i amb una potent acció vasoconstrictora³³⁹. Se sintetitza com preproendotelina de 212 aminoàcids (codificada pel cromosoma 6) i per hidròlisi mitjançant endopeptidases a l'endoteli vascular es forma la *big*-endotelina (38 aminoàcids) que per acció de l'enzim conversor de l'endotelina (ECE) forma l'endotelina-1 (ET-1), pèptid de 21 aminoàcids. Els seus nivells són molt baixos (1-10 pmol/l és el rang normal) perquè s'allibera més cap a la fibra muscular llisa (FMLL) que a la llum del vas. A la circulació s'inactiva en pocs minuts per l'endopeptidasa neutra pulmonar, però als seus receptors vasculars exerceix un efecte pressor d'uns 60 minuts. Hi han dos receptors a la FMLL: ET_A i ET_B. Predominen els primers, i ambdós produeixen vasoconstricció (superior a l'angiotensina II), estimulació de la mitogènesi i del sistema nerviós simpàtic. A l'endoteli només hi han ET_B, amb efecte d'estimular l'alliberació d'òxid nítric (NO), prostaglandina PGI₂ i adrenomodulina, modulant doncs l'efecte sobre receptors de la FMLL vascular. La secreció d'ET-1 s'estimula per la pressió de roçament als vasos i la majoria de vasoconstrictors, i és inhibida pel NO, PGI₂ i pèptids natriurètics atrials.

La inhibició de la ECE o el bloqueig dels receptors ET_A en individus normotensos provoca descens a les xifres de tensió arterial.

El sistema endotelina està activat a la HTA essencial sensible a la sal, la preeclàmpsia i l'HTA d'origen renal, a més a les complicacions vasculares, cardíques i renals de l'HTA, incloent-hi arteriosclerosi, hipertròfia ventricular esquerra, nefroangiosclerosi i fase maligna de l'HTA³⁴⁰.

Un estudi casos-controls va avaluar la relació entre la endotelina-1 i les alteracions pròpies de la síndrome plurimetabòlica; essent els casos malalts amb ITG/DM2 sense síndrome X; i els controls subjectes normals. Els casos tenien nivells d'endotelina-1 superior a la resta, però l'anàlisi de regressió múltipla només va trobar correlació independent de la endotelina-1 amb els triglicèrids i la hemoglobina glicosilada, als subjectes amb síndrome X³⁴¹.

L'estudi experimental de Naderali *et al*, sobre rates, induint una síndrome metabòlica en els animals mitjançant una dieta rica en calories, va observar que la disfunció endotelial es pot presentar també en absència de resistència a la insulina. Segons el guany de pes que varen tenir, es van dividir en dos grups, i també es va mesurar la resposta de vasodilatació a l'acetilcolina, la insulina i el nitroprussiat sòdic, que es trobaven disminuïdes als animals alimentats amb la dieta hipercalòrica. Es va veure que l'elevació dels nivells de triglicèrids plasmàtics es correlacionava negativament amb la reactivitat vascular³⁴².

A la següent figura es pot apreciar el que s'ha nomenat "efecte de l'onada": la hiperglucèmia postprandial, com un fort vent, produeix al mar onades que xoquen violentament amb el mur endotelial, provocant-li desestructuració³⁴³.

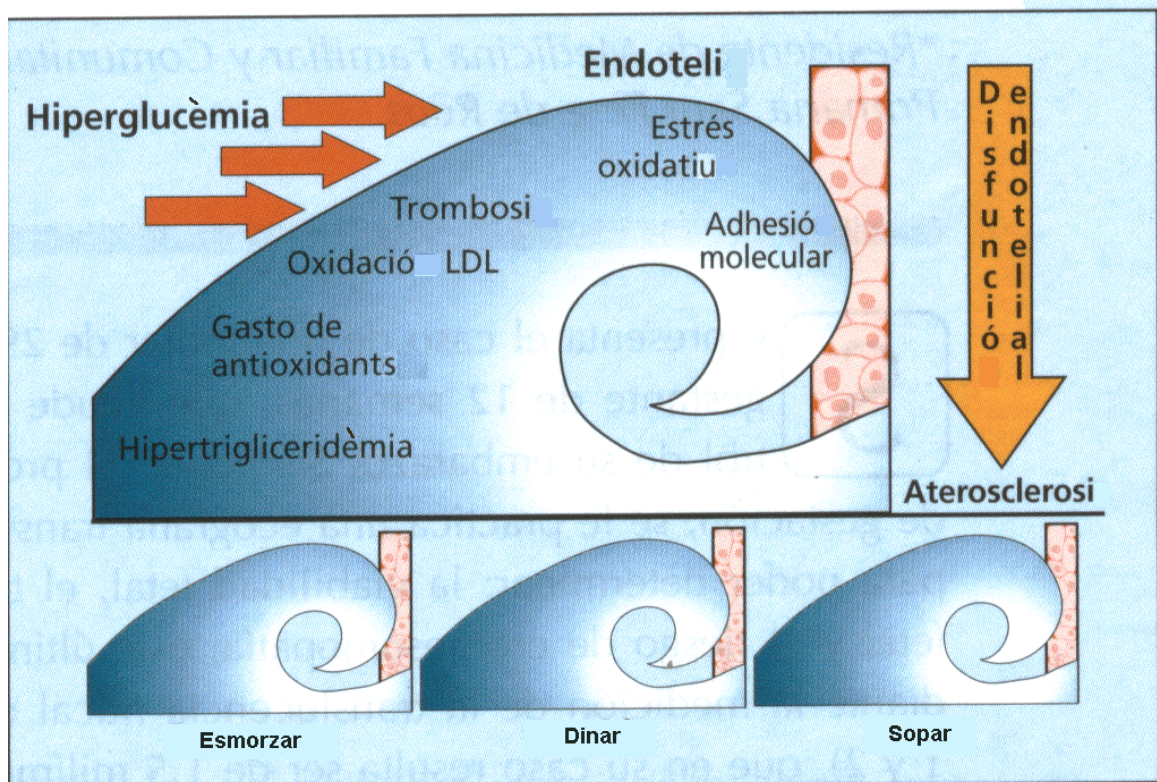


Figura 1.10. "Paral·lelisme de l'onada". Les hiperglucèmies postprandrials actuarien com grans onades, amb tota la seva força, provocant danys a l'endoteli en un procés molt imbricat amb altres fenòmens. El resultat és una disfunció endotelial, responsable de l'aterosclerosi.

1.3.10. PAI-1 (PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR 1)

L'inhibidor 1 de l'activador del plasminògen (PAI-1) és una glucoproteïna de cadena única que s'uneix de forma irreversible a l'activador del plasminògen de tipus hístic nadiu (tPA). La unió resultant prevé la conversió del plasminògen en plasmina. Com que la plasmina trenca enzimàticament la fibrina, nivells elevats de PAI-1 poden inhibir la lisi del trombus que conté la fibrina. El PAI-1 elevat s'ha descrit a nombrosos treballs com una associació freqüent amb hiperinsulinèmia a la síndrome metabòlica i que predisposa a la malaltia cardiovascular. Però altres estudis mostren signes contraris, com un realitzat sobre pacients àrabs on no es trobava correlacions significatives entre insulina i nivells de PAI-1 als pacients hiperlipidèmics o que tenen malaltia cardiovascular establerta³⁴⁴. Tampoc l'estudi realitzat a dones amb síndrome d'ovaris

poliquístics, mesurant el logaritme de l'activitat del PAI-1, dóna suport a l'hipòtesi de que el PAI-1 estigui relacionat amb la seva infertilitat o incrementi el risc trombòtic³⁴⁵. L'associació entre PAI-1 i els components de la síndrome metabòlica podria explicar la predisposició cap a l'aterotrombosi. El teixit adipós visceral és considerat un important origen del PAI-1 a l'home³⁴⁶, havent-se observat una possible correlació amb l'obesitat visceral³⁴⁷. Als estats inicials de l'aterosclerosi, es troben concentracions elevades d'activador del plasminògen (tPA *-tissue-type plasminogen activator-*), la qual cosa augmenta els nivells de PAI-1, dímers d i complexos plasmina-antiplasmina, creant un estat hipercoagulant³⁴⁸. Els complexos plasmina- α 2-antiplasmina (PAP) són un reflex de la generació de plasmina i el balanç fibrinolític: un treball sobre subjectes ancians de dos cohorts que va mesurar els nivells de PAP es va relacionar inversament amb els components de la síndrome de resistència a la insulina; no tenint suficient potència estadística l'estudi per detectar diferències a la cohort amb síndrome X³⁴⁹. Un subestudi del IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*) de la Universitat de San Antonio, Texas, va trobar que els nivells alts de PAI-1 es relacionaven amb partícules de LDL petites i denses i amb malaltia cardiovascular a pacients amb la síndrome metabòlica: El PAI-1 es relacionava inversament amb el tipus de LDL, independentment del gènere i grup ètnic, a individus amb tolerància normal a la glucosa. En canvi, als ITG/DM2 ja habitualment tenen nivells aixecats de PAI-1, sembla que altres factors (com les partícules petites i denses de LDL) són més importants com a possible explicació per l'elevada aterogenicitat en aquests pacients³⁰⁰.

I.3.11. ESTEATOSI HEPÀTICA NO ALCOHÒLICA

Últimament s'ha descrit un quadre clínic associat a l'obesitat i a la resistència a la insulina: la esteatohepatitis, o esteatosi no alcohòlica (en anglès NASH: *Non-alcoholic SteatoHepatitis*). Aquest procés, un dels més freqüents a països desenvolupats, com s'ha dit està associat a obesitat, sobre tot abdominal, i lligada a diversos marcadors clínics i biològics que componen la síndrome metabòlica. Especialment, sexe masculí, IMC, circumferència de cintura, hiperinsulinèmia, hipertrigliceridèmia i ITG/DM2. La pèrdua de pes millora tots aquests paràmetres i alhora comporta una regressió de l'esteatosi hepàtica^{350, 351}. A més, s'ha observat una disminució de la sensibilitat a la leptina, reforçant la hipòtesi de que l'esteatosi o fetge gras no alcohòlic pot estar relacionat amb la síndrome X³⁵². Un autor italià, es contraposa als autors precedents asseverant que el fetge gras és la malaltia hepàtica més comuna; per tant l'esteatohepatitis no alcohòlica pot tenir variades causes: entre elles, s'hauria d'investigar el virus de l'hepatitis tipus C i el metabolisme del ferro. Per tant, la relació amb la síndrome metabòlica requereix de moment més recerca al respecte³⁵³. En aquest sentit, un estudi francès de pacients amb sobrecàrrega hepàtica de ferro de causa incerta, va trobar que el 94% tenien resistència a la insulina. També va indicar unes prevalences d'esteatosi i d'esteatohepatitis d'un 25 i un 27%, respectivament. La presència de síndrome metabòlica no es va correlacionar amb el dany hepàtic mesurat pel grau de fibrosi portal. Val a dir, però, que la metodologia del treball feia que es considerés tenir la síndrome X només amb una de les seves característiques; i a més, amb criteris antics³⁵⁴. Un altre estudi canadenc sobre 551 pacients amb obesitat mòrbida intervinguda als quals es va realitzar biòpsia hepàtica en l'acte operatori, va trobar percentatges d'esteatosi del 86%, fibrosi en 74% i esteatohepatitis al 24%. Cada component de la síndrome plurimetabòlica augmentava el risc d'esteatosi exponencialment; la presència d'ITG/DM2 incrementava 7 vegades el risc d'esteatosi i fibrosi. En canvi, la inflamació hepàtica només es va relacionar amb l'edat³⁵¹. Altres estudis prospectius també semblen haver relacionat trets de la síndrome metabòlica amb infiltració grassa del fetge, amb una potencial reversibilitat quan milloren els components de la síndrome³⁵⁵.

Posteriorment s'ha observat la relació inversa entre la esteatohepatitis i la sensibilitat a la insulina³⁵⁶. Un estudi sobre 90 subjectes amb esteatohepatitis correlaciona inversament la severitat de la malaltia amb la sensibilitat a la insulina³⁵⁷. Cada cop són

més les evidències de que la esteatohepatitis pot constituir un estigma de la síndrome plurimetabòlica^{358, 359}. Les últimes evidències reforcen més aquesta tesi: l'esteatosi es relaciona gairebé sempre amb la resistència a la insulina, independentment de l'obesitat. En canvi, l'esteatosi és rara a les malalties fibròtiques del fetge³⁶⁰. També és excepcional que l'esteatosi sigui induïda per drogues hepatotòxiques³⁶¹.

L'esteatosi relacionada amb l'excés d'ingesta, regulada per la leptina, estaria dins de les nomenades "malalties lipotòxiques". S'entraria a una perillosa espiral al acumular-se lípids a teixits no adiposos, produint ceramides i òxid nítric, i causant apoptosi de cèl·lules beta i cardiomiòcits. Aquesta **lipoapoptosi** es pot prevenir amb restricció calòrica, tractament amb glitazones, o bloquejants de l'òxid nítric³⁶².

1.3.12. SÍNDROME DELS OVARIS POLIQUÍSTICS (SOPQ)

Aquest és un tema que últimament ha ressorgit amb força, amb una gran quantitat de literatura al respecte. L'interès sorgeix del fet de que algunes de les dones amb poliquistosi ovàrica poden tenir una síndrome metabòlica, amb el conseqüent augment del risc cardiovascular³⁶³, i que sembla que la resistència a la insulina pot ser l'eix central d'aquest trastorn. La síndrome dels ovaris poliquístics (SOPQ, en anglès PCOS –*polycystic ovaries syndrome*–) es defineix com l'existència d'ovaris poliquístics amb un o més dels següents trets: hirsutisme, distribució masculina del vell, acne, oligomenorrea o amenorrea, obesitat, o concentracions elevades a sèrum de testosterona i/o hormona luteinizant (LH)³⁶⁴; d'altra banda semblen haver factors genètics involucrats (50% de les germanes de dones amb SOPQ també tenen ovaris poliquístics i hiperandrogenèmia) i els seus germans tenen resistència a la insulina i nivells elevats de sulfat de dehidroepiandrosterona (DHEA)³⁶⁵, suggerint un model de transmissió autosòmica dominant³⁶⁶. És possible que una alteració a nivell molecular, sobre un complex enzimàtic (la proteïn-kinasa A / lipasa hormono-sensible (PKA-HSL)) sigui la responsable de la SOPQ³⁶⁷. Un dels tractaments més prometedors a la SOPQ són precisament els fàrmacs sensibilitzants a la insulina³⁶⁸ (metformina, tiazolidindiones, d-qui-ro-inositol). Altres tractaments, més antics, tenien una falta de consistència en els seus resultats (agonistes i antagonistes dopaminèrgics, contraceptius³⁶⁹, antiandrògens) doncs actuaven sobre la neuromodulació de la GnRH^{370, 371}. Un interessant estudi recentment publicat indicaria una relació amb la disfunció endotelial, i una resistència

demostrada a la acció vasodilatadora de la insulina, demostrada al flux sanguini femoral, en relació inversa als nivells circulants de testosterona³⁷².

Així mateix recentment s'ha relacionat la SOPQ amb la síndrome d'apnea obstructiva de la son (SAOS) i la hipersomnolència diürna, independentment de l'obesitat: els casos de SOPQ tenien un odds ratio de 30,6 comparades amb controls sans per trastorns de la son; i nivells significativament superiors d'insulinèmia basal³⁷³.

Diversos estudis han demostrat l'associació de la diabetis amb la SOPQ: tant de la diabetis tipus 1³⁷⁴ (prevalença del 38,8%), com de la diabetis gestacional³⁷⁵ (prevalença del 52%), com diabetis tipus 2³⁷⁶ (prevalença del 82%). Altres han fet estudis poblacionals per conèixer prevalences a altres grups: dones infèrtils³⁷⁷, població general (6,77%)^{378, 379} o dones que van a electrologistes (per tractar-se l'hirsutisme)(12%)³⁸⁰. La pubarquia prematura també s'ha vist relacionada amb perfils adversos lipídics, la qual cosa pot indicar que la síndrome metabòlica pot començar a l'infantesa^{381, 382}. La intolerància a la glucosa (ITG) precursora de DM2, avaluada a noies amb síndrome d'ovaris poliquístics es va relacionar amb alteracions a la primera fase de secreció de la insulina, major producció hepàtica de glucosa i carència de disminució de la pressió arterial nocturna³⁸³.

Sembla que la fisiopatologia de la SOPQ inclou, entre d'altres, la resistència a la insulina^{384, 385, 386, 387, 388}, causes genètiques^{389, 390}, disfunció ovàrica i adrenal^{391, 392, 393} i hipotalàmica^{394, 395} i altres factors (neuropèptid Y, leptina i galanina³⁹⁶, hormona del creixement³⁹⁷) i la mateixa anovulació crònica³⁹⁸. Una hipòtesi formulada indica que la SOPQ pot ser una conseqüència d'una hipersecreció d'andrògens pel ovari durant, o pels voltants del període puberal. Aquest hiperandrogenisme "programaria" l'eix hipotàlem-hipofissari per afavorir l'excés de secreció de LH, afavorint també l'adipositat abdominal i el desenvolupament de resistència a la insulina³⁹⁹.

Són molt variats els tractaments de la SOPQ que recull la bibliografia. Des de tractaments contraceptius combinats^{400, 401} (assenyalar que l'obesitat disminueix l'efecte positiu dels anticonceptius en el tractament⁴⁰²), flutamida⁴⁰³, octreòtida⁴⁰⁴ (malgrat empitjora la insulinèmia), metformina⁴⁰⁵ /ciproterona⁴⁰⁶, antiandrògens⁴⁰⁷ (malgrat que sembla que la hiperandrogenèmia és efecte, i no causa, i el seu control no millora la sensibilitat a la insulina⁴⁰⁸), d-qui-ro-ino-sitol⁴⁰⁹ o altres medicacions que milloren la resistència a la insulina^{410, 411}. També queda clar que la modificació dels estils de vida són un recurs terapèutic important al maneig d'aquesta síndrome^{412, 413}. Altres

tractaments són merament anecdòtics (electro-acupuntura)⁴¹⁴. En un assaig clínic, la utilització de metformina durant la gestació a dones amb SOPQ redueix el desenvolupament de diabetis gestacional amb una OR=0.115 i reduint 10 vegades la incidència de la mateixa (31% vs 3%) al grup tractat amb placebo i amb metformina, respectivament⁴¹⁵. Més bibliografia avala l'ús de la metformina que es considera fàrmac d'elecció quan es desitja concebre⁴¹⁶.

Finalment, podríem dir, en resum, que la SOPQ és una manifestació específica a la població femenina del complex de la síndrome plurimetabòlica, i que la prevalença d'alteracions metabòliques als familiars de dones amb SOPQ és especialment elevada, gairebé 2 vegades superior als familiars de dones normoovulants, constituint les primeres una cohort ideal per detectar i previndre la DM2 i la síndrome metabòlica⁴¹⁷.

I.3.13. EIX HIPOTALÀMIC-HIPOFISSARI-ADRENAL

Cada vegada més, connectant doncs amb l'apartat precedent, sembla que l'eix hipotalàmic-hipofissari-adrenal (HHA) té un paper destacat en la gènesi de la síndrome plurimetabòlica. Diversos treballs de revisió semblen posar damunt la taula evidències de que una regulació anormal de l'eix hipotàlem-pituitària-adrenal (*HPA axis*) cursa amb alteracions en els corticoides endògens que, a llarg termini, poden desenvolupar les variades complicacions de la síndrome X⁴¹⁸. Altres estudis clínics aporten noves evidències del pes d'aquesta hipòtesi: d'una banda, investigadors anglesos han demostrat una activitat superior de l'eix HHA a homes amb síndrome metabòlica i factors de risc cardiovascular⁴¹⁹; d'altra i segons científics americans sembla que l'estrès pot contribuir mitjançant un increment dels glucocorticoides, a agreujar els problemes ja presents a la síndrome metabòlica i a incrementar la mortalitat general fins 2-3 vegades més, podent-se anomenar els casos extrems com estats "pseudo-Cushing"⁴²⁰ i tenint un important paper el ritme circadià dels corticoides⁴²¹. Investigadors italians han comprovat així mateix l'augment de l'activitat de l'eix als homes obesos i la seva associació amb l'hiperinsulinèmia²³⁶. A nivell genètic s'han observat una sèrie d'alteracions relacionades amb la síndrome: l'expressió dels receptors a glucocorticoides α i 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipus I al múscul esquelètic, està relacionada amb els nivells de resistència a la insulina⁴²². Una revisió suggereix que la síndrome pot ser una conseqüència de perturbacions neuroendocrines

associades de manera característica amb l'estrès crònic⁴²³. També estan d'acord amb aquesta hipòtesi conjunta amb una hiperactivitat simpàtica un grup d'investigadors suecs^{424, 425}. Per tant, davant d'aquestes teories cal considerar l'importància de l'estrès crònic, com ja l'any 1998 suggerien certs estudis^{426, 427}, sobre la síndrome plurimetabòlica, tant per la seva avaluació com per al seu control.

Al següent gràfic es veuen les relacions que comporta el sistema de l'eix hipotàlem-hipòfisi-suprarenal.

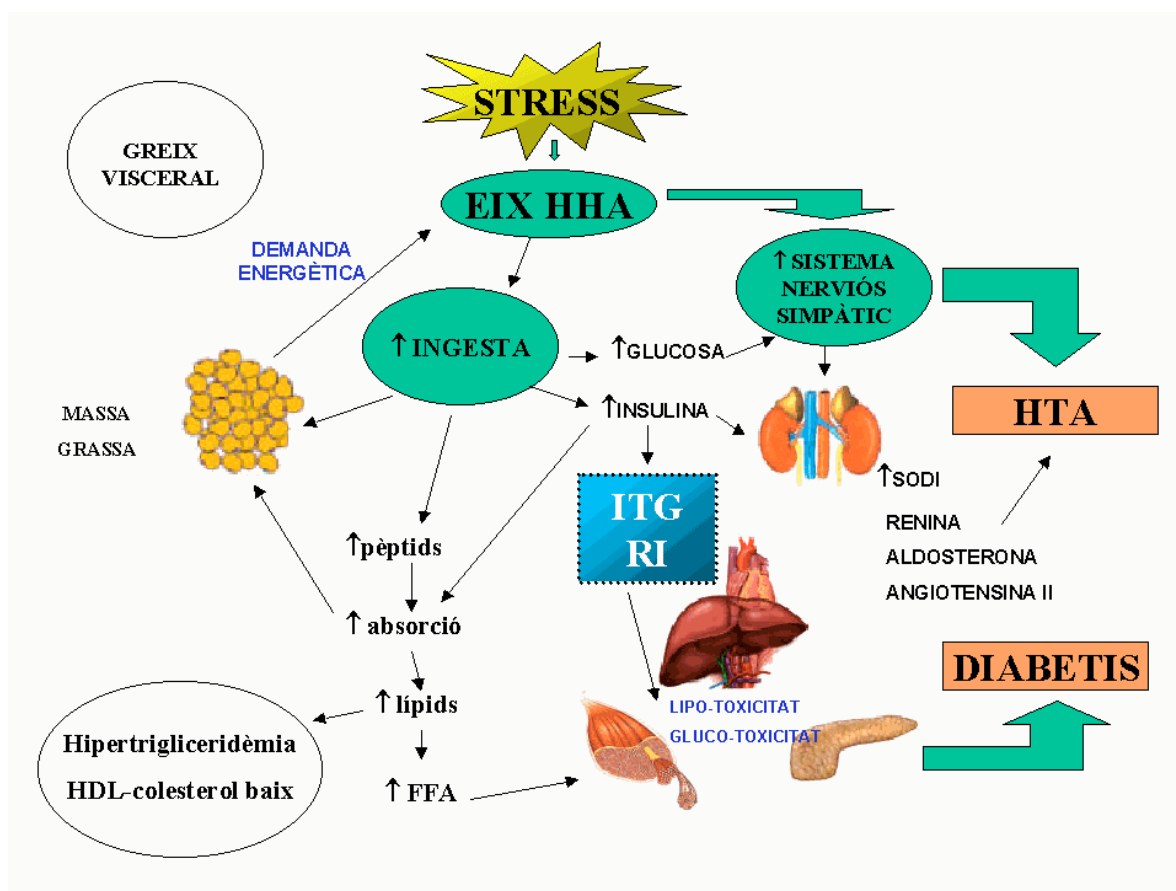


Figura 1.11. Relacions entre el sistema hipotàlem-hipofisari-adrenal i diferents òrgans com a patogènesi de diferents components de la síndrome metabòlica: HTA, diabetis, hipertrigliceridèmia, greix visceral, resistència a la insulina.

1.3.14. RESISTINA

Aquesta proteïna, descrita per primera vegada al Gener del 2001 a la revista *Nature*, per Steppan *et al*, va correlacionar l'obesitat amb la diabetis⁴²⁸. El seu bloqueig redueix la glucèmia i la resistència a la insulina en models animals, i els agonistes dels receptors PPAR γ (tiazolidindiones) redueixen aquesta hormona. Això obre noves expectatives en el tractament i pronòstic cardiovascular dels pacients diabètics⁷³¹. Posteriorment, tant els mateixos investigadors⁴²⁹ com altres varen descriure la proteïna (originalment feta a rosegadors) a altres espècies, així com la resistina humana (cromosoma 19p13.3), a una regió no implicada prèviament amb susceptibilitat a obesitat, resistència a la insulina, ni diabetis⁴³⁰. Sembla que a banda de la unió entre diabetis i obesitat, tant la resistina com

les molècules *resistin-like* també es relacionen amb les malalties inflamatòries (com l'arteriosclerosi)⁴³¹. Encara que hi han opinions contraposades: un estudi genètic no va trobar diferències entre variants del gen de la resistina humana i la DM2 i l'obesitat⁴³². A la **gràfica I.12** s'esquematitzen les relacions entre aquesta nova hormona i les seves accions.

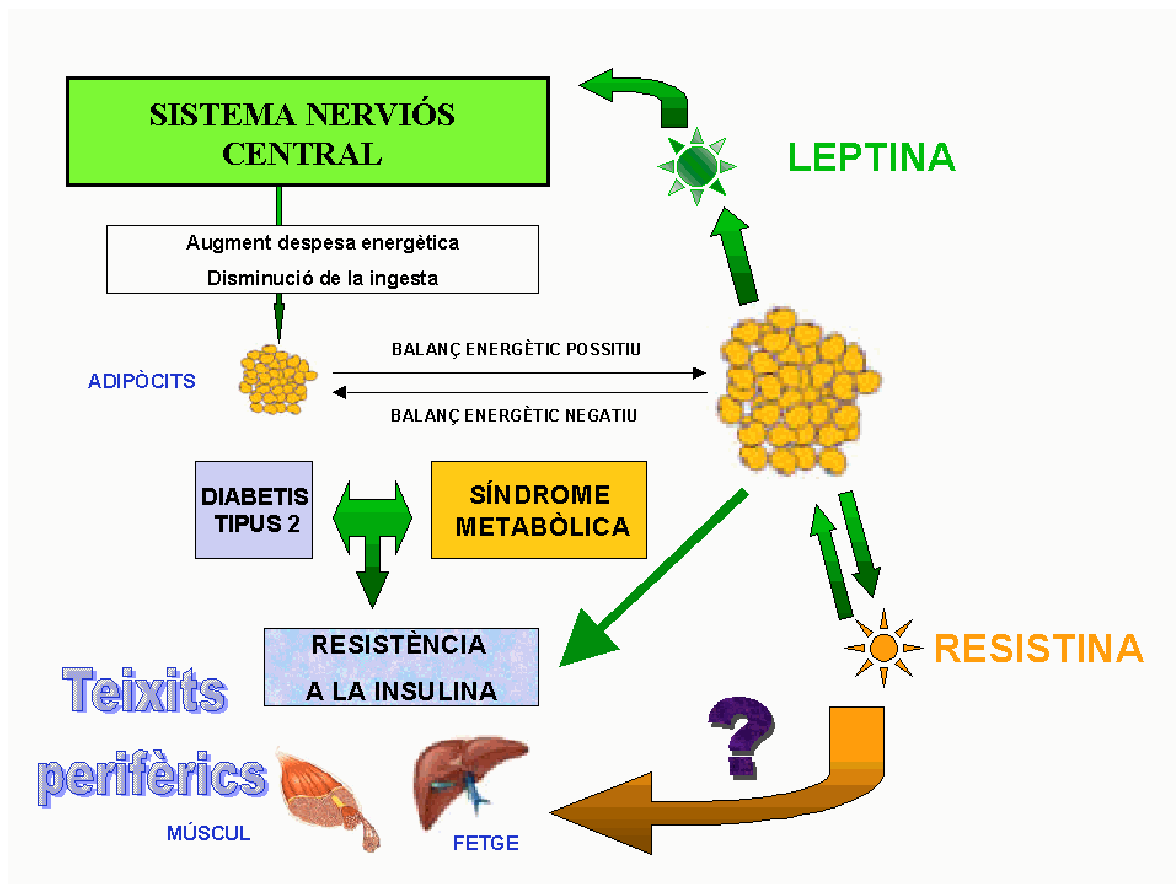


Figura I.12. Relacions entre la resistina i les seves accions metabòliques.

I.3.15. ESTRÈS OXIDATIU

La situació del estrès oxidatiu mitjançant els seus components, és indicativa del comportament metabòlic de les cèl·lules. El fet de viure a una atmosfera rica en oxigen, fa imprescindible comptar amb uns sistemes de protecció que evitin una oxidació enzimàtica que inutilitzi molts dels processos metabòlics vitals.

West indica que el dany oxidatiu i el dèficit d'enzims antioxidants de defensa i de vitamines són responsables dels efectes deleteris de la diabetis (tant tipus 1 com 2). La hiperglicèmia augmenta l'estrès oxidatiu, adoptant un rol primordial en la patogènesia de la síndrome metabòlica⁶¹¹. L'augment dels productes reactius de l'oxigen (en anglès ROS: *reactive oxygen species*) estan involucrats a la patogènesi de la DM2 i de la HTA⁴³³.

Una excel·lent revisió de Hayden *et al* al *Journal of Pancreas*⁴³⁴ subratlla la relació entre l'estrès oxidatiu i els productes reactius de l'oxigen, els productes reactius del nitrogen i els radicals lliures. Totes aquestes senyals interaccionen i multipliquen els efectes deleteris de la resistència a la insulina, la síndrome metabòlica i la hiperamilinèmia responsable de lesions internes a les cèl·lules beta per dipòsits d'amilina (els dipòsits d'amilina a la diabetis es van descriure fa més de cent anys). Així com fa 100 anys, la revista *JAMA* ja comentava a un article anònim que la diabetis era una malaltia múltipla⁴³⁵.

A la següent figura, es poden veure esquemàticament les relacions amb l'amilina i l'estrès oxidatiu.

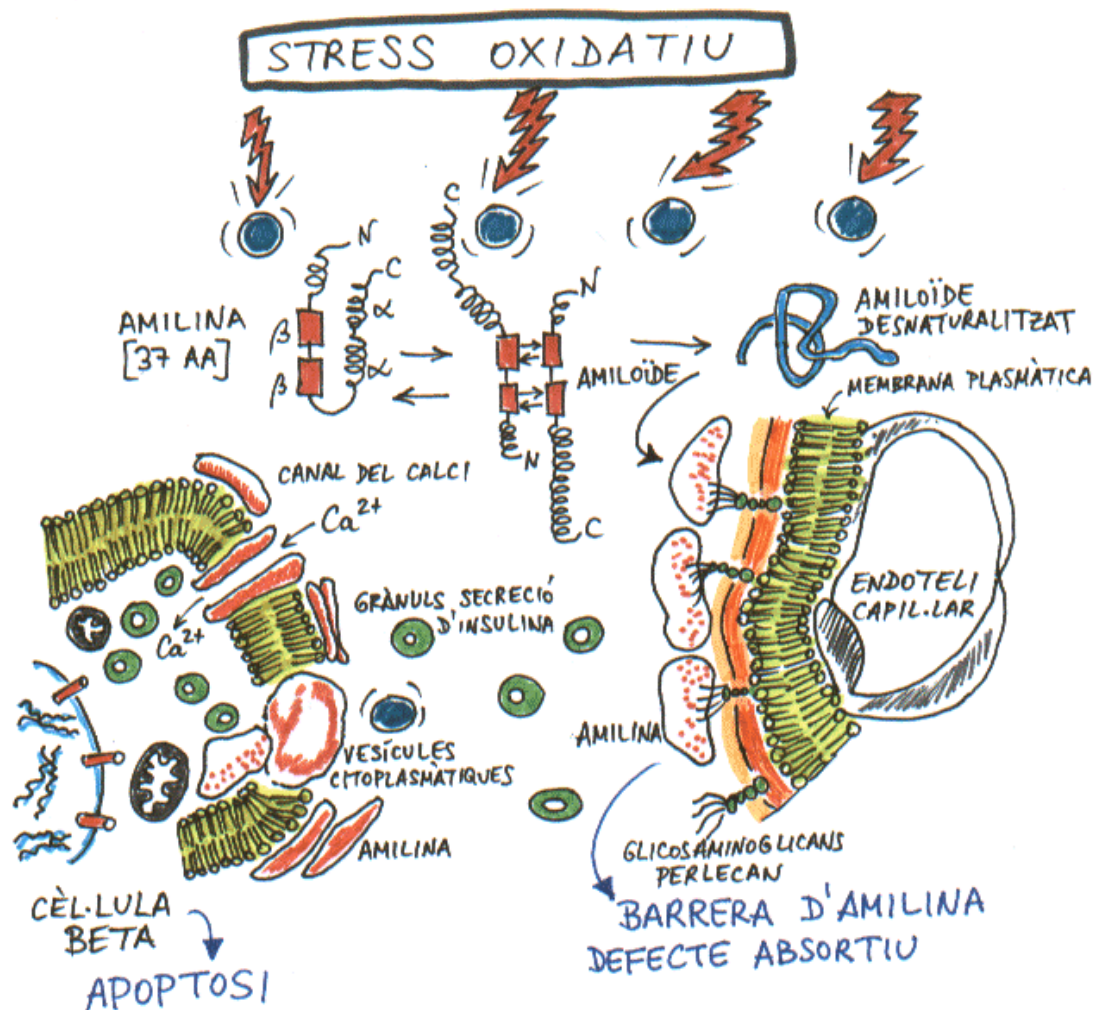


Figura I.13. L'estrès oxidatiu (derivats reactius de l'oxigen) és la primera anella d'una cadena que desnaturalitza l'amilina pancreàtica, formant derivats amiloïdogenics. En part indueixen una mort cel·lular programada (Apoptosi) a la cèl·lula beta; i a més la deposició d'amilina crea un efecte de barrera física a l'endoteli, amb un defecte absortiu dels grànuls de secreció de la insulina cap a la llum capil·lar. Aquests efectes multiplicatius fan que la pèrdua de funció pancreàtica sigui progressiva i irreversible.

I.3.16. AMILINA

Ja descrita des de les primeres observacions fa dos segles, com a substància que es dipositava als illots pancreàtics dels diabètics, cobra un paper substancial a la patogenèsi de les complicacions de la diabetis. Eugene L. Opie va descriure una "degeneració hialina dels illots de Langerhans", que posteriorment Westermarck *et al* varen identificar com un acúmul d'un pèptid, amb diversos noms, que modernament s'anomena amilina.

L'amiloïdosi engloba un grup d'entitats clíniques caracteritzades per un dipòsit extracel·lular de proteïnes d'estructura fibril·lar en òrgans i teixits. Així, hi han dipòsits d'amiloide en plaques a la malaltia d'Alzheimer i l'amiloide als illots pancreàtics en la diabetis tipus 2.

Les amiloïdosis es poden diferenciar en dos grups: amiloïdosi primària o AL, amb fibril·les de cadenes lleugeres d'immunoglobulines (per exemple, al mieloma múltiple) i amiloïdosi secundària o AA, amb fibril·les de proteïna A (com per cas, a l'artritis reumatoide o infeccions cròniques). Els dipòsits associats a un procés localitzat es formen característicament a un òrgan específic, per producció d'un únic polipèptid, que conté una seqüència amiloidogènica i que és capaç de presentar una estructura secundària en forma de configuració β : en el cas del Alzheimer, el pèptid és la proteïna amiloide- β ($A\beta$); en el carcinoma medul·lar de tiroide, és la calcitonina; en la DM2, és l'amilina. A més, els dipòsits poden contenir altres elements, com ara el component P, els components del complement C1q i C3, l'apolipoproteïna E i l'heparan sulfat proteoglican perlecan.

Els dipòsits d'amilina a la DM2, són causa o conseqüència de la malaltia?. Aquesta qüestió encara en debat, sembla que es pot contestar mitjançant evidències que a més gran dipòsit d'amilina, més reducció de la població cel·lular beta: per tant, pot ser un important factor etiopatogènic en el desenvolupament del fracàs de la cèl·lula. En més del 90% de les autòpsies de diabètics tipus 2 es troben dipòsits. A més els pacients que requerien insulina presenten dipòsits més prominents i difusos; i altres espècies animals susceptibles a la diabetis, com gats i primats, també mostren presència d'amiloide.

L'amiloide també s'observa a altres malalties com els insulinomes⁴³⁶.

L'amilina és un polipèptid de 37 aminoàcids, cosecretat junt amb la insulina. Els dipòsits d'amilina formen una barrera entre cèl·lules beta i cèl·lules endotelials, que dificulta la difusió entre membranes. Existeix una correlació entre el dany pancreàtic, els dipòsits d'amilina i l'estrès oxidatiu a que es veu sotmesa la cèl·lula beta⁴³⁴. A més, l'amilina tindria una acció lipolítica que agreujaria la ja present resistència a la insulina, i per si fóra poc, induint una apoptosi sobre les cèl·lules beta al trencar la membrana⁴³⁷. Altres estudis també relacionen la pèrdua de cèl·lules beta pancreàtiques i la deposició d'amilina als illots⁴³⁸.

A les següent figura es pot apreciar les característiques de l'amilina.

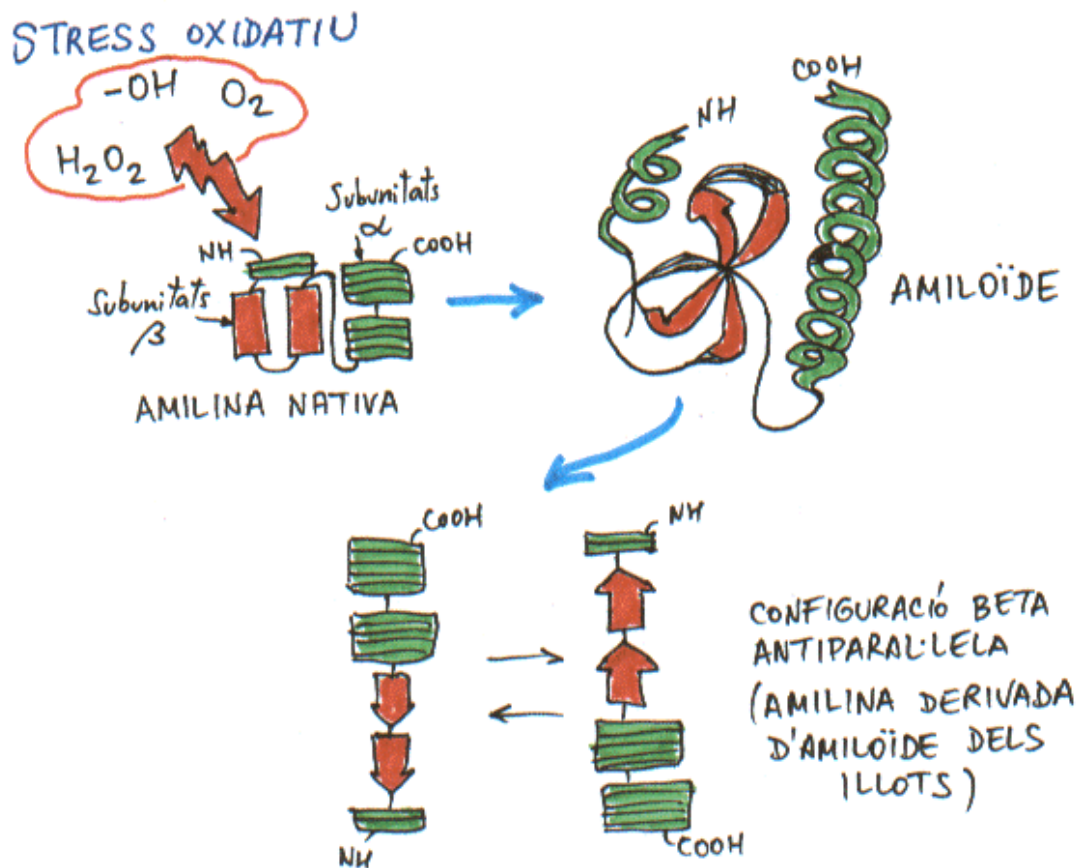


Figura I.14. Característiques de l'amilina, i transformació per l'estrès oxidatiu amb els canvis de conformació que precipiten la formació amiloïdògena.

I.3.17. BAIXA ABSORCIÓ DE COLESTEROL, ALTA SÍNTESI DE COLESTEROL

S'ha comprovat que aquells individus que tenen una baixa absorció del colesterol de la dieta, en canvi presenten una alta síntesi endògena de colesterol. En principi aquesta teoria explicaria, al menys en part, els fracassos terapèutics de moltes dietes. S'ha invocat aquesta teoria com un possible component de la síndrome metabòlica: l'absorció basal de colesterol i la seva síntesi estan condicionades per la SHBG sèrica, la glucosa i la insulina. La reducció de pes incrementa l'absorció del colesterol i millora les variables del metabolisme glucídic¹⁷⁶.

I.3.18. PROTEÏNA TANIS

Anotem aquesta nova proteïna descrita recentment, al Juny del 2002, nomenada *Tanis* pels autors, possiblement implicada en la diabetis tipus 2 i la inflamació⁴³⁹. Els estudis desenvolupats a la rata del desert (*Psammomys obesus*), model animal de síndrome plurimetabòlica, com ja s'ha comentat abans. La proteïna Tanis s'expressa al fetge en proporció inversa als nivells d'insulina i de glucosa circulants. Aquesta proteïna interactua amb l'amiloide sèrica A (SAA), una proteïna de fase aguda de la inflamació, la qual cosa podria explicar un punt d'unió entre la diabetis i la malaltia cardiovascular. Les rates diabètiques exhibeixen uns valors de proteïna Tanis 3,1 vegades superiors a les de les rates no diabètiques. A més, la glucosa inhibeix l'expressió del gen que codifica la proteïna Tanis als hepatòcits.

Aquest grup d'investigadors australians troben un gen que expressa la proteïna Tanis a la rata del desert, amb unes homologies entre diverses espècies, indicant un gen conservatiu amb una important funció fisiològica (a l'espècie humana, el gen corresponent (AD-105) es localitzaria al cromosoma 15q26.3).

El nom "Tanis" significa dejú en hebreu.

I.3.19. THRIFTY GENES (GENS ESTALVIADORS)

Tots els trets de la síndrome metabòlica estan dins d'una escala contínua, per tant, es poden definir com a *rasgs quantitativus*. Els rasgs quantitativus genètics són generalment deguts a herència poligènica, malgrat inclús trets monogènics poden ser quantitativus si el tret està influït per factors ambientals. Com que el RCV augmenta quan ho fan els trets, és difícil definir quan un tret determinat comença a ser patològic.

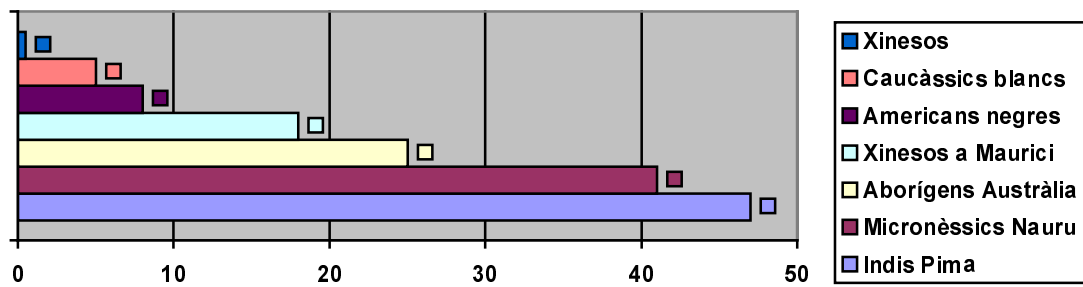
Els gens estalviadors són gens que faciliten la supervivència en condicions d'estrès ambiental. Per exemple, la forma del gen mutant heterozigot per l'anèmia de cèl·lules falciformes, protegeix en front el paludisme. Un altre exemple: el gen de l'apolipoproteïna E (apoE). L'al·lel $\epsilon 4$ s'associa amb risc augmentat de malaltia d'Alzheimer i és molt freqüent a aborígens però molt poc a societats desenvolupades: es creu que degut al risc de desenvolupar Alzheimer a edats avançades, l'al·lel ancestral

s'ha eliminat a poblacions amb esperança de vida llarga⁴⁴⁰. La primera hipòtesi que els gens estalviadors podrien estar connectats a la DM es va formular al 1962⁴⁴¹. Durant amplis períodes de temps, els mamífers i la raça humana, va estar subjecte a períodes de fam i d'abastament de nutrients impredecibles. Per tant, la selecció genètica va triar el dipòsit en forma de greix en comptes de glucogen, a fi d'evitar la mort. Un animal n'és exemple, el *Psammomys obesus*, o rata del desert: està ben adaptada al seu hàbitat natural al desert israelí, amb una alta supervivència en condicions de falta de menjar. S'alimenta de *saltbush* (una mala herba que viu al desert, del gènere *Atriplex*, amb fulles petites i que excreten sal). Doncs bé, sota unes condicions de laboratori, desenvolupa ràpidament obesitat, resistència a la insulina i diabetis (la síndrome metabòlica)⁴⁴². Aquest genotip estalviador sembla haver estat un mecanisme de selecció actiu durant l'evolució humana. La prevalença dels components de la SM és un fet conegut a diferents ètnies. A la Xina, la prevalença de DM era de 0,5% però actualment està pujant. Després que els aborígens australians adoptessin hàbits de la societat occidental, la prevalença de DM ha pujat al 25%. Els micronesis de Nauru i els indis Pima de Texas tenen la prevalença de DM més alta del món, afectant més del 40% de les poblacions⁴⁴³, com s'il·lustra a la **gràfica I.15**.

La prevalença major del món d'obesitat s'ha reportat a Samoa Occidental, amb un 60% dels homes i més del 80% de dones afectes²⁵². En aquestes poblacions amb alta prevalença de DM i obesitat, els al·lels estalviadors poden haver-se acumulat degut a l'aïllament genètic.

Sembla que en aquesta línia pot situar-se un estudi a territori espanyol, a Canàries: l'estudi de Guía (Las Palmas de Gran Canaria) va realitzar una TTOG a una mostra poblacional de 691 subjectes majors de 30 anys, trobant unes prevalences de DM2 del 15,9% (segons criteris ADA 1997) i de 18,7% (segons criteris OMS 1985), i d'ITG de 8,8 i 17,1%, respectivament. Aquestes xifres són de les més altes a poblacions caucàsiques⁴⁴⁴. Segons el sexe, la prevalença de DM2 va ser de 21% a dones i 18,4% a homes; i en quant a l'obesitat, 36,5% a dones i 23,6% a homes. La CCA es va perfilar com un predictor de diabetis en un model multivariat; no així l'IMC⁴⁴⁵.

PREVALENÇA DE DIABETIS SEGONS OCCIDENTALITZACIÓ



Gràfica I.15. Prevalença de diabetis segons el grau d'occidentalització. Els aborígens que han adoptat hàbits de societats occidentalitzades (Austràlia, Nauru, Mèxic) tenen prevalences molt majors (>40%) que els caucàsics (5-10%) i els aborígens rurals (<1%).⁴⁴³

A la **gràfica I.16** es veu un esquema que dona les possibles relacions entre la influència dels gens i de la programació perinatal sobre tots els paràmetres que estem estudiant.



Gràfica I.16. Interrelacions entre diversos mecanismes genètics i ambientals.

No cal remarcar la importància creixent que està prenent el camp de la genètica com a determinant de malalties i condicionants de salut a tots els països desenvolupats. Només a efecte d'exemple, la **seqüenciació completa del genoma humà**, que es preveïa tenir enllestida dins d'un parell d'anys, es va finalitzar el dia 14 d'Abril de 2003. Segurament, el que abans veiem com un camp reservat a especialistes d'alta resolució sigui, en el futur pròxim, el dia a dia en les nostres consultes.

I.3.20. ADIPONECTINA

També s'ha descrit una nova adipocitoquina, l'**adiponectina**, que actuaria paral·lelament al PAI-1. L'adiponectina és una proteïna plasmàtica tipus col·làgena, que mostra un efecte inhibitori sobre la proliferació de les cèl·lules musculars llises. Els seus nivells estan paradoxalment disminuïts a l'obesitat⁴⁴⁶. Un altre article recent, també exposa que l'adiponectina, hormona derivada del teixit adipós, sembla protegir en front la resistència a la insulina, i existeix un lligam entre el gen de l'adiponectina (cromosoma 3q27) i la susceptibilitat a la diabetis i la síndrome plurimetabòlica⁴⁴⁷. Encara amb més evidències, sembla que reverteix parcialment la resistència a la insulina associada amb l'obesitat⁴⁴⁸. Per tant, l'adiponectina seria un possible candidat a estar inversament correlacionat amb la severitat de la síndrome plurimetabòlica⁴⁴⁹. S'ha demostrat mitjançant l'assaig clínic aleatoritzat de Yang *et al*, que la rosiglitazona té la propietat d'augmentar els nivells d'adiponectina sèrica, amb les conseqüents millores antiinflamatòries i antiaterogèniques⁴⁵⁰.

El gràfic adjunt il·lustra algunes de les funcions de les citoquines.

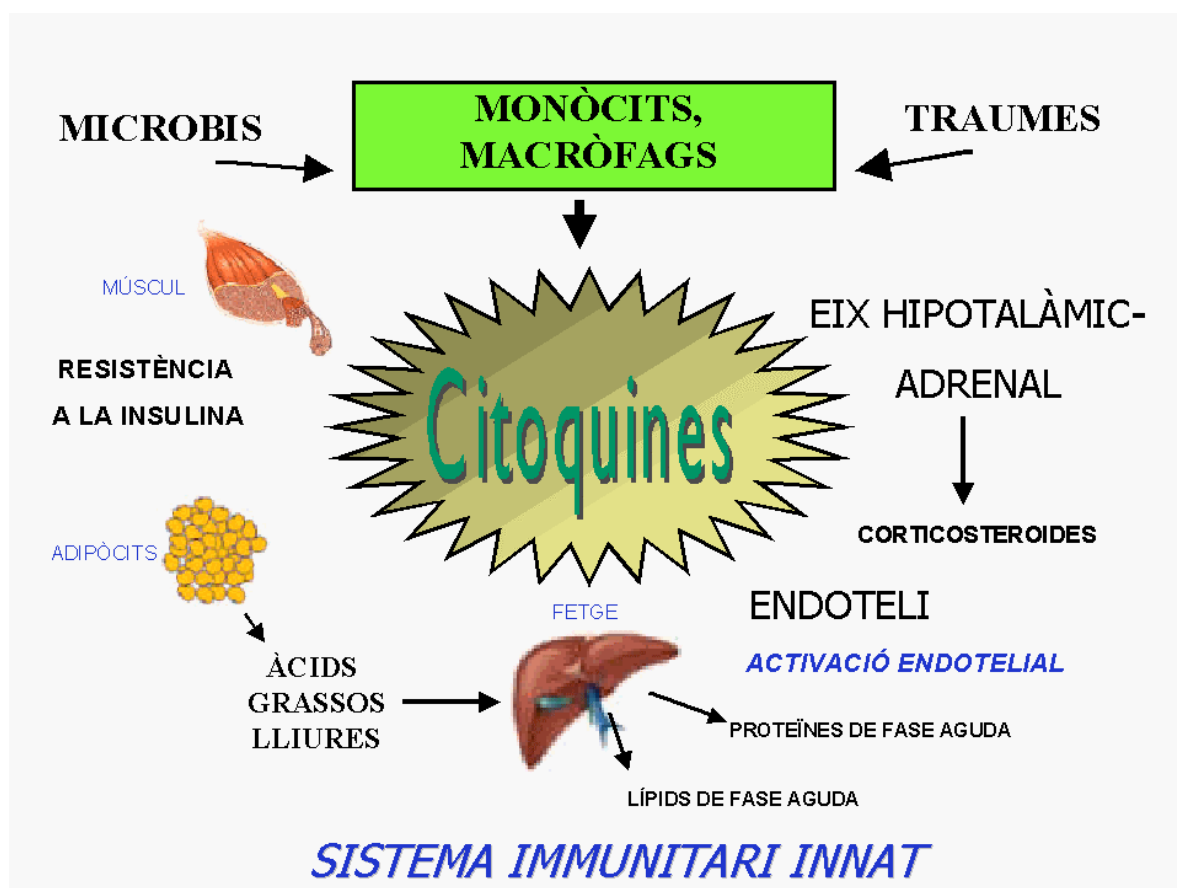


Figura I.17. Relacions entre les citoquines i el sistema immunitari innat: diferents agents (entre ells, agents biològics (bacteris, virus, Mycoplasma...), traumatismes, etc. indueixen la formació de citoquines a monòcits i macròfags. Les citoquines són capaces d'afavorir l'activació endotelial al mateix temps que sobre la massa grassa i el múscul afavoreixen la resistència a la insulina, eix central de la síndrome plurimetabòlica.

I.3.21. GHRELINA

Aquest pèptid descrit per investigadors japonesos a partir de l'any 1999⁴⁵¹, és un lligand endogen pel receptor secretagòg de la hormona del creixement (GH-Rs) i regula la secreció a la pituitària d'aquesta hormona⁴⁵². S'expressa a cèl·lules enteroendocrines de l'estòmac. Participa al balanç energètic disminuint l'utilització de greix sense canvis significatius de despesa energètica o d'activitat locomotriu. A rates i ratolins, l'administració perifèrica de Ghrelina causa augment de pes al reduir l'utilització del greix; mentre que l'administració intraventricular al cervell genera un increment del pes i de la gana de forma dosi-depenent. Les concentracions de Ghrelina a la rata

s'incrementen pel dejú i disminueixen amb el menjar o l'administració de glucosa, però no per l'administració d'aigua ⁴⁵³.

Les investigacions sobre humans indiquen que els nivells de Ghrelina disminueixen al menys un 50% sota el pinçament euglucèmic hiperinsulinèmic, per tant, la supressió dels nivells de Ghrelina circulant induïda per la insulina pot ser un mecanisme amb importància fisiopatològica sobre la síndrome metabòlica ⁴⁵⁴.

I.4. MESURA DEL RISC CARDIOVASCULAR

I.4.1. MESURA DEL RISC CARDIOVASCULAR

El risc cardiovascular expressa la probabilitat de tenir una malaltia cardiovascular (MCV) en un determinat període de temps, generalment 5 ó 10 anys. Entenent com a MCV la presència de manifestacions clíniques de les malalties ateroscleròtiques més importants: cardiopatia isquèmica, malaltia cardiovascular i arteriopatia perifèrica. Malgrat això, la majoria de mètodes de predicció del RCV es basa només en estimacions sobre episodis coronaris, aproximació bastant vàlida però insuficient.

El concepte de risc, per tant, es correspon amb una probabilitat.

Dels més de 120 factors possibles descrits (modificables) i marcadors de risc (no modificables), uns quants tenen una importància primordial sobre l'impacte del risc: la dislipèmia, la HTA, la DM i el tabaquisme. El càlcul del risc o probabilitat es pot fer de dues formes: quantitatives o qualitatives (però sempre en **prevenció primària**, doncs en prevenció secundària ja es considera que el risc és alt *per se*).

La mesura del risc cardiovascular dels pacients es realitza mitjançant diversos mètodes de càlcul. El risc cardiovascular es defineix com la probabilitat de presentar un episodi de malaltia càrdio-vascular en un determinat període de temps (variable depenent del tipus d'estudi utilitzat, però habitualment a 5 o 10 anys)^{455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464}. La limitació d'aquestes equacions és que estan inferides de població anglosaxona i no són totalment extrapolables a la nostra població. Diversos grups han estudiat la possible adequació d'aquestes taules a la població autòctona (grup de Girona⁴⁶⁵, grup de Manresa⁴⁶⁶). Precissament al primer trimestre del 2003 s'han publicat resultats sobre l'adequació de les taules de risc de Framingham a la població catalana, a la *Revista Española de Cardiología*.

Un grup europeu està elaborant unes taules que estimen el risc de malaltia cardiovascular fatal a deu anys (projecte SCORE)⁴⁶⁷. Aquestes taules avaluen el risc de mort per malaltia cardiovascular, i ho diferencien segons el país: hi ha un grup de risc elevat i un altre amb risc cardiovascular baix (on estaria Espanya).

Un estudi previ sobre diferents mètodes de càlcul, considerant: a) L'estudi Framingham⁴⁶⁸, que valora el risc a 10 anys; b) La taula de Sheffield (versió 1999) i c) L'estratificació del risc segons les recomanacions del JNC VI⁴⁶⁹; conclouia que existeix

una moderada concordança entre els tres instruments de mesura, essent més important en els grups de risc elevat. Els factors que més influïen a la taula de Framingham són: diabetis, sexe i edat⁴⁷⁰.

I.4.2. TAULES DE RISC CARDIOVASCULAR

En la present tesi s'esmenten les taules següents:

1. Taula de Framingham
2. Taules de Sheffield
3. Taules de les Societats Europees
4. Taules de Nova Zelanda
5. Taules de les Societats Britàniques
6. Taules del PROCAM
7. Taules del NCEP-ATP III
8. Taules de Girona (REGICOR)

Existeixen diversos mètodes de càlcul del risc, la majoria dels quals estan basats en l'estudi de Framingham⁴⁷¹. Descriurem somerament els diferents mètodes.

- Mètodes quantitativs: es basen en equacions de regressió logística multivariant per quantificar la importància de cada FRCV aïllant així el seu paper de la resta de factors presents. La majoria es basen en l'estudi clàssic de Framingham. Faciliten l'estratificació del risc. Els dividirem en apartats segons la població de referència d'on deriven:
 - a) *Derivades de població de Framingham*. Població propera a Boston, EE.UU. Cohort important i molt ben coneguda, amb seguiment superior als 25 anys.
- **Taula de Framingham** (versió 1991). Prediu el risc als 5 i 10 anys. Probablement, la més utilitzada fins l'actualitat. A la **figura I.18** es veu la versió d'Anderson.

TABLA 1. Tabla de Anderson (1991)											
Mujeres (edad)	Puntos	Varones (edad)	Puntos	cHDL (mg/dl)	Puntos	Colesterol (mg/dl)	Puntos	PAS (mmHg)	Puntos	Otros factores	Puntos
30	-12	30	-2	25-26	7	139-151	-3	98-104	-2	Tabaquismo	4
31	-11	31	-1	27-29	6	152-166	-2	105-112	-1	Diabetes	
32	-9	32-33	0	30-32	5	167-182	-1	113-120	0	Varones	3
33	-8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1	Mujeres	6
34	-6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2	HVI	9
35	-5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3		
36	-4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4		
37	-3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5		
38	-2	42-43	6	51-55	-1	289-315	5	173-185	6		
39	-1	44-45	7	56-60	-2	316-330	6				
40	0	46-47	8	61-66	-3						
41	1	48-49	9	67-73	-4						
42-43	2	50-51	10	74-80	-5						
44	3	52-54	11	81-87	-6						
45-46	4	55-56	12	88-96	-7						
47-48	5	57-59	13								
49-50	6	60-61	14								
51-52	7	62-64	15								
53-55	8	65-67	16								
56-60	9	68-70	17								
61-67	10	71-73	18								
68-74	11	74	19								

Puntos y riesgos coronarios a los 10 años							
Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
1	< 2	9	5	17	13	25	27
2	2	10	6	18	14	26	29
3	2	11	6	19	16	27	31
4	2	12	7	20	18	28	33
5	3	13	8	21	19	29	36
6	3	14	9	22	21	30	38
7	4	15	10	23	23	31	40
8	4	16	12	24	25	32	42

PAS: presión arterial sistólica; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; HVI: criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (en caso de no disponer electrocardiograma se asumirá como negativo).

Figura I.18. Taula de Framingham segons Anderson (1991)

- Taules de Framingham (versió 1998) adaptades a població blanca caucàsica, eliminant la hipertròfia ventricular esquerra.
- **Taules de Sheffield (figura I.19).** Dissenyades per decidir quins pacients havien de rebre tractament farmacològic per la dislipèmia. Només ens indica el llindar de risc (considera un 30% als 10 anys com a alt risc; o sigui, >3% anual) a partir del qual estaria indicat el tractament⁴⁷². Es basa en l'índex aterogènic (índex CT/HDLc).

Sheffield table for primary prevention of cardiovascular disease

Showing serum total:HDL cholesterol ratios conferring estimated risk of coronary heart disease events of 15% and 30% over 10 years.

Men Total: HDL cholesterol ratio																	
Hypertension Smoking Diabetes	Yes		No		Yes		Yes		No		No		Yes		No		
	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	
CHD risk	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	
Age	70	2.0	3.0	2.0	3.6	2.1	3.8	2.4	4.4	2.5	4.6	2.9	5.3	3.1	5.6	3.7	6.7
	68	2.0	3.2	2.1	3.8	2.2	4.1	2.6	4.7	2.7	4.8	3.0	5.6	3.3	6.0	3.9	7.1
	66	2.0	3.4	2.2	4.0	2.4	4.3	2.7	5.0	2.8	5.2	3.2	5.9	3.5	6.3	4.1	7.6
	64	2.0	3.6	2.4	4.3	2.5	4.6	2.9	5.3	3.0	5.5	3.5	6.3	3.7	6.8	4.4	8.1
	62	2.1	3.8	2.5	4.6	2.7	4.9	3.1	5.6	3.2	5.9	3.7	6.7	3.9	7.2	4.7	8.6
	60	2.2	4.1	2.7	4.9	2.9	5.2	3.3	6.0	3.4	6.3	3.9	7.2	4.2	7.7	5.0	9.2
	58	2.4	4.4	2.9	5.3	3.1	5.6	3.5	6.5	3.7	6.7	4.2	7.7	4.5	8.3	5.4	9.9
	56	2.6	4.7	3.1	5.7	3.3	6.0	3.8	7.0	4.0	7.2	4.6	8.3	4.9	8.9	5.8	10.6
	54	2.8	5.1	3.3	6.1	3.6	6.5	4.1	7.5	4.3	7.8	4.9	9.0	5.2	9.6	6.3	-
	52	3.0	5.5	3.6	6.6	3.9	7.0	4.4	8.1	4.6	8.4	5.3	9.7	5.7	10.4	6.8	-
	50	3.3	6.0	3.9	7.1	4.2	7.6	4.8	8.8	5.0	9.1	5.7	10.5	6.1	-	7.3	-
	48	3.6	6.5	4.3	7.8	4.5	8.3	5.2	9.6	5.4	9.9	6.3	-	6.7	-	8.0	-
	46	3.9	7.1	4.6	8.5	5.0	9.1	5.7	10.4	5.9	10.8	6.8	-	7.3	-	8.7	-
	44	4.3	7.8	5.1	9.3	5.4	9.9	6.3	-	6.5	-	7.5	-	8.0	-	9.6	-
	42	4.7	8.6	5.6	10.2	6.0	10.9	6.9	-	7.2	-	8.2	-	8.8	-	10.5	-
	40	5.2	9.5	6.2	-	6.6	-	7.6	-	7.9	-	9.1	-	9.7	-	-	-
	38	5.8	10.5	6.9	-	7.3	-	8.5	-	8.8	-	10.1	-	10.8	-	-	-
	36	6.4	-	7.7	-	8.2	-	9.5	-	9.8	-	-	-	-	-	-	-
	34	7.2	-	8.6	-	9.2	-	10.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	32	8.2	-	9.8	-	10.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	30	9.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	28	10.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Women Total: HDL cholesterol ratio																	
Hypertension Smoking Diabetes	Yes		No		Yes		Yes		No		No		Yes		No		
	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	
CHD risk	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	15%	30%	
Age	70	2.3	4.1	2.7	4.9	3.3	6.1	3.8	7.0	4.0	7.2	4.6	8.3	5.6	10.2	6.7	-
	68	2.3	4.2	2.7	5.0	3.4	6.1	3.9	7.0	4.0	7.3	4.6	8.4	5.7	-	6.8	-
	66	2.3	4.2	2.8	5.1	3.4	6.2	3.9	7.1	4.1	7.4	4.7	8.5	5.7	-	6.9	-
	64	2.4	4.3	2.8	5.2	3.5	6.4	4.0	7.3	4.2	7.6	4.8	8.7	5.9	-	7.0	-
	62	2.4	4.4	2.9	5.3	3.6	6.5	4.1	7.5	4.3	7.8	4.9	9.0	6.0	-	7.2	-
	60	2.5	4.6	3.0	5.5	3.7	6.7	4.2	7.7	4.4	8.1	5.1	9.3	6.2	-	7.4	-
	58	2.6	4.8	3.1	5.7	3.8	7.0	4.4	8.0	4.6	8.4	5.3	9.6	6.5	-	7.8	-
	56	2.7	5.0	3.3	6.0	4.0	7.4	4.6	8.4	4.8	8.8	5.5	10.1	6.8	-	8.1	-
	54	2.9	5.3	3.5	6.3	4.3	7.8	4.9	8.9	5.1	9.3	5.8	-	7.2	-	8.6	-
	52	3.1	5.6	3.7	6.8	4.5	8.3	5.2	9.5	5.4	9.9	6.2	-	7.7	-	9.2	-
	50	3.3	6.1	4.0	7.3	4.9	9.0	5.6	-	5.9	-	6.7	-	8.3	-	9.9	-
	48	3.6	6.6	4.3	7.9	5.3	9.8	6.1	-	6.4	-	7.3	-	9.0	-	-	-
	46	4.0	7.3	4.8	8.8	5.9	-	6.8	-	7.1	-	8.1	-	10.0	-	-	-
	44	4.5	8.2	5.4	9.8	6.6	-	7.6	-	7.9	-	9.1	-	-	-	-	-
	42	5.1	9.4	6.1	-	7.5	-	8.6	-	9.0	-	10.3	-	-	-	-	-
	40	5.9	-	7.1	-	8.7	-	10.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	38	7.0	-	8.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	36	8.5	-	10.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Read before using table

- Do not use for secondary prevention: patients with MI, angina, PVD, non-haemorrhagic stroke, TIA, or diabetes with microvascular complications have high CHD risk. Treat mild hypertension: treat with aspirin; and treat with statin if serum cholesterol ≥ 5.0 mmol/l
- Treat hypertension above mild range (average ≥ 160 or ≥ 100)
- Treat mild hypertension (140-159 or 90-99) with target organ damage (LVH, proteinuria, renal impairment) or with diabetes (type 1 or 2)
- Consider drug treatment only after 6 months of appropriate advice on smoking, diet and repeated BP measurements
- Use average of repeated total:HDL-C measurements. If HDL-C not available, assume 1.2 mmol/l
- Those with total:HDL-C ratio ≥ 8.0 may have familial hyperlipidaemia
- The table underestimates CHD risk in
 - LVH on ECG (risk doubled - add 20 years to age)
 - family history of premature CHD (add 6 years)
 - familial hyperlipidaemia
 - British Asians

Instructions

- Choose table for men or women
- Hypertension means SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90 or on antihypertensive treatment
- Identify correct column for hypertension, smoking, and diabetes
- Identify row showing age
- Read off total:HDL-C ratios at intersection of column and row. If there is an entry, measure serum cholesterol:HDL ratio. If no entry, lipids need not be measured unless familial hyperlipidaemia suspected
- If total:HDL-C ratio confers CHD risk of 15%, consider treatment of mild hypertension (SBP 140-159 or DBP 90-99) and with aspirin
- If total:HDL-C ratio confers CHD risk of 30%, consider statin if serum cholesterol ≥ 5.0 mmol/l
- Decisions on statin at CHD risk between 15%-30% depend on local policy
- The table can be used to assess CHD risk at an older age

Figura I.19. Taula de predicció de Sheffield.

- **Taula de les Societats Europees II.** Estableix 5 categories de risc (baix, (<5%), lleu (5-10%), moderat (10-20%), alt (20-40%) i molt alt (>40%). Es plasma en 4 taules³⁸ segons si s'és diabètic o no, home o dona; amb un sistema de representació gràfica en colors. **(Figures I.20 i I.21)**

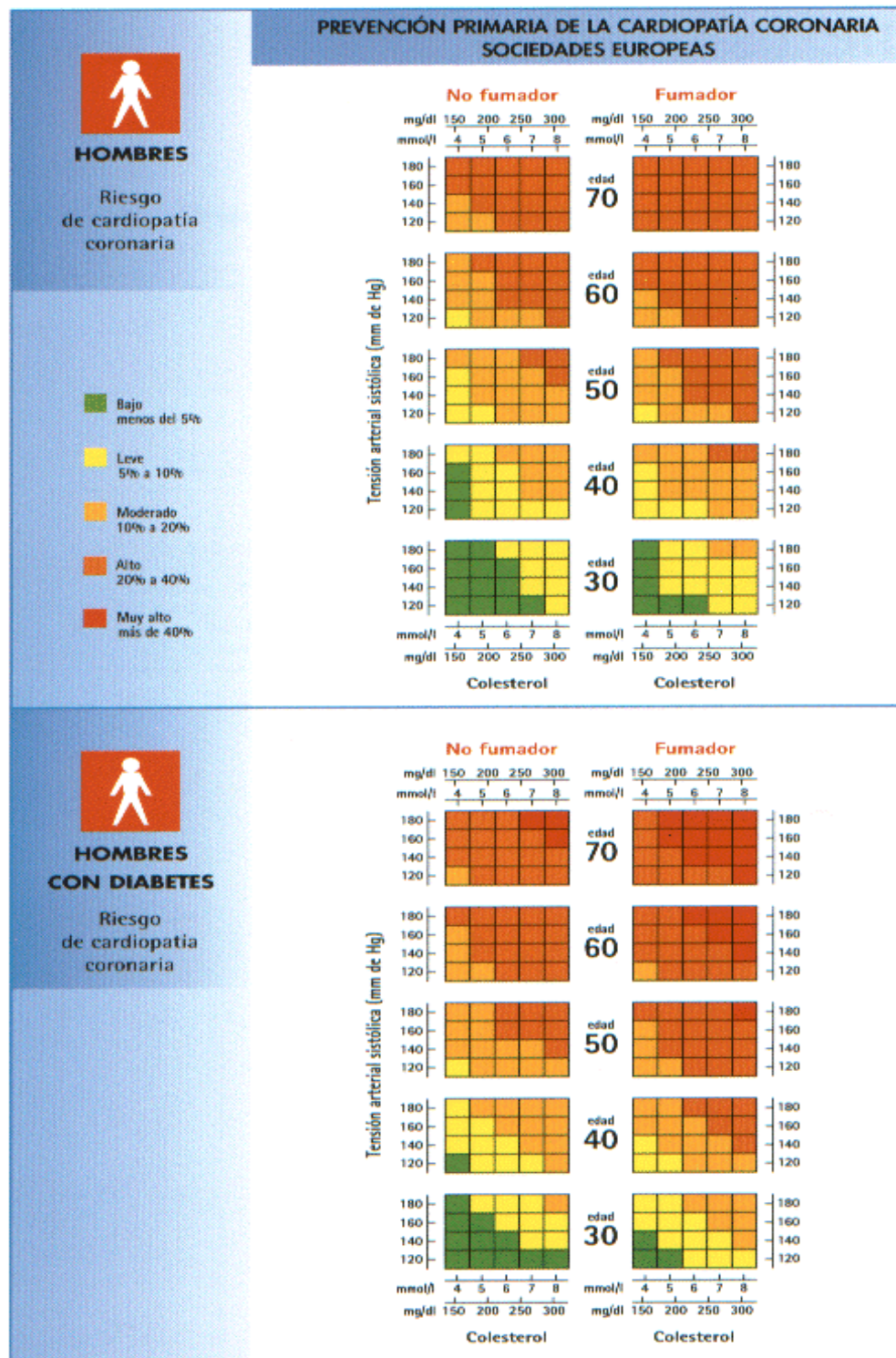


Figura I.20. Taula de les Societats Europees (homes).

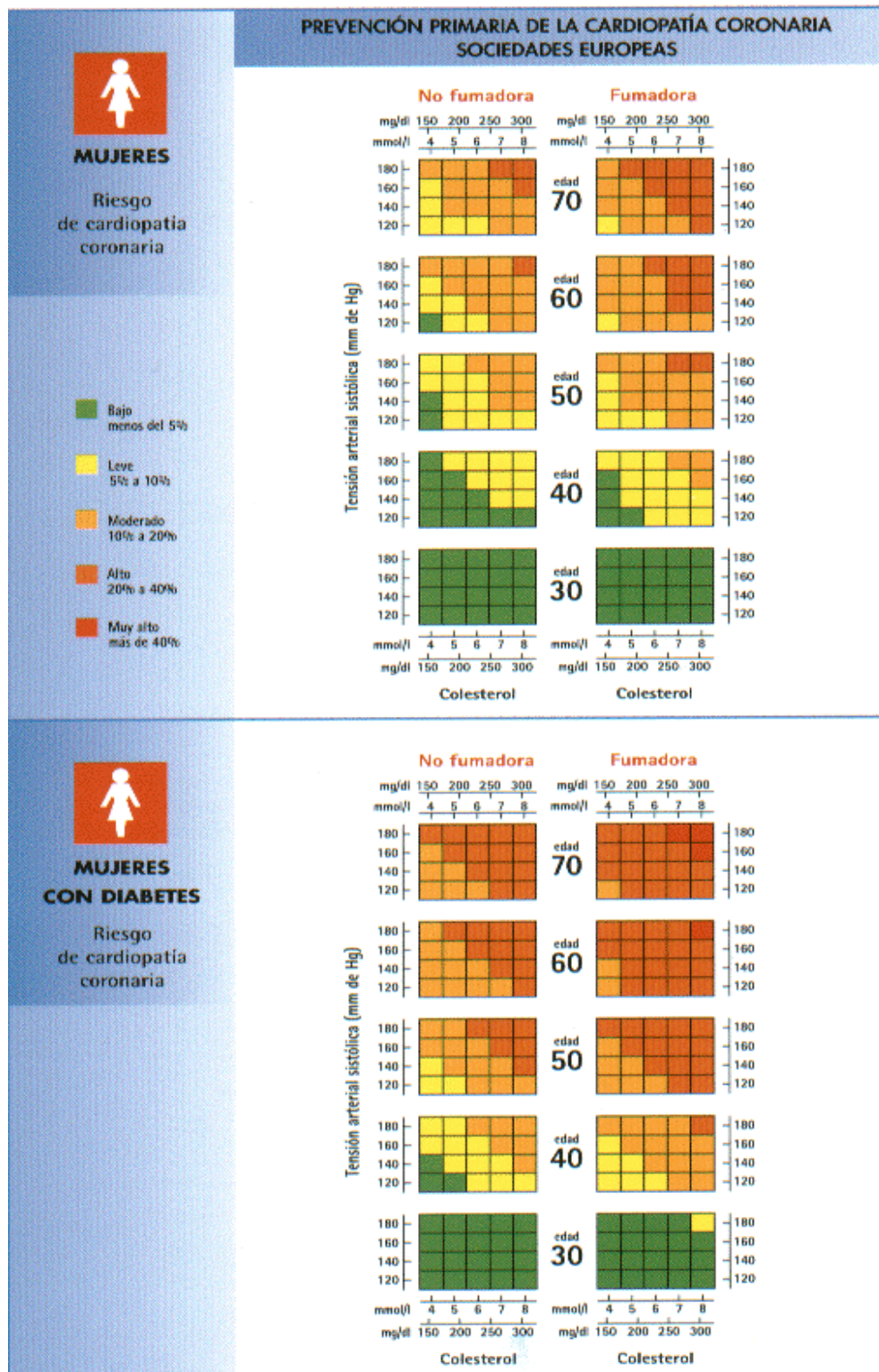


Figura I.21. Taules de les Societats Europees (dones).

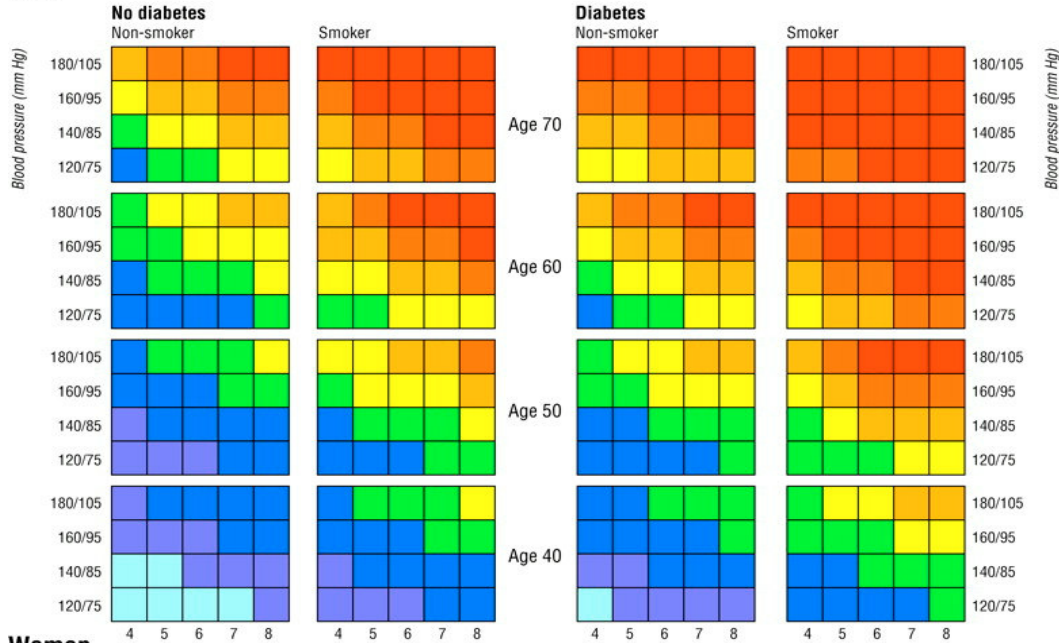
- **Taules de Nova Zelanda:** una altra adaptació amb representació gràfica en colors i que estima el risc a 5 anys. (**Figura I.22**).
- Taula de la AHA (*American Hearth Association*), (versió 1999). Es basa en una simplificació de la taula de Framingham per calcular el risc de malaltia isquèmica greu. Considera la GBA com un factor de risc independent. S'adapta a les recomanacions de la NCEP-II, el JNC-VI i la ADA-1997. Diferencia entre prevenció primària a curt i llarg termini, entenent com a risc coronari a curt plaç la probabilitat de desenvolupar un IAM fatal o no fatal >20% en els pròxims 10 anys.

New Zealand cardiovascular risk prediction charts

Risk level		Benefit (1)	Benefit (2)
5 year cardiovascular risk (non-fatal and fatal)		Cardiovascular events prevented per 100 treated for 5 years*	Number needed to treat for 5 years to prevent 1 event*
Very high	>30%	>10	<10
	25-30%	9	11
	20-25%	7.5	13
High	15-20%	6	16
	10-15%	4	25
Moderate	5-10%	2.5	40
	2.5-5%	1.25	80
	<2.5%	<0.8	>20

* Based on a 20% reduction in total cholesterol or a reduction in blood pressure of 10-15 mm Hg systolic or 5-8 mm Hg diastolic, which reduces risk of cardiovascular disease by about one third over five years

Men



Women

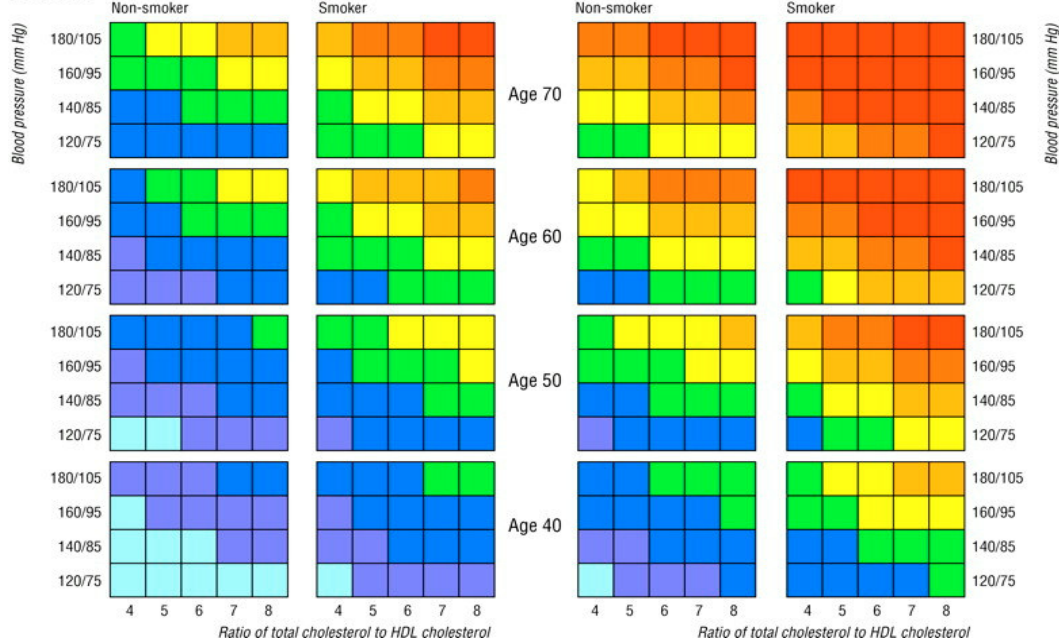


Figura I.22. Taules de risc cardiovascular de Nova Zelanda.

- **Taula d'Anderson de 1991.** És la que es recomana pel Grup de prevenció cardiovascular del PAPPS¹⁷⁰. (**Figures I.23 i I.24**).
- **Taula de Framingham.** És la clàssica pel càlcul⁴⁶⁸. La modificació de 1998 ja no inclou la hipertròfia ventricular esquerra⁴⁷³.

TABLA DE PREDICCIÓN DEL RIESGO CV GLOBAL SEGÚN EL MÉTODO DE FRAMINGHAM-1998 (MODIFICADA DE GEDAPS 2000)									
HOMBRES									
1.- Suma de puntos según presencia de FRCV									
Edad		CT		cHDL		DM		Tabaco	
Años	Puntos	(mg/dl)	puntos	(mg/dl)	puntos		puntos		puntos
30-34	-1	< 160	-3	< 35	2	No	0	No	0
35-39	0	160-199	0	35-44	1	Si	2	Si	2
40-44	1	200-239	1	45-49	0				
45-49	2	240-279	2	50-59	0				
50-54	3	> 279	3	> 59	-2				
55-59	4								
60-64	5								
65-69	6								
70-74	7								
Tensión arterial									
Sistólica	Diastólica								
		< 80 mm Hg	80-84 mm Hg	85-89 mm Hg	90-99 mm Hg	> 99 mm Hg			
	< 120 mm Hg	0 puntos							
	120-129 mm Hg		0 puntos						
	130-139 mm Hg			1 punto					
	140-159 mm Hg				2 puntos				
> 159 mm Hg					3 puntos				
2.- Conversión de la puntuación total a riesgo CV a los 10 años					3.- Comparación con riesgo CV para la misma edad y sexo (población Framingham)				
Puntos		Riesgo			Edad		Riesgo medio		Riesgo Bajo *
≤ - 1		2%			30-34 años		3%	2%	
0		3%			35-39 años		5%	3%	
1		3%			40-44 años		7%	4%	
2		4%			45-49 años		11%	4%	
3		5%			50-54 años		14%	6%	
4		7%			55-59 años		16%	7%	
5		8%			60-64 años		21%	9%	
6		10%			65-69 años		25%	11%	
7		13%			70-74 años		30%	14%	
8		16%			*El riesgo bajo se calculó en hombres de la misma edad, no diabéticos ni fumadores con TA normal, CT entre 160-199 mg/dl y cHDL de 55 mg/dl.				
9		20%							
10		25%							
11		31%							
12		37%							
13		45%							
≥ 14		≥ 53%							

Figura I.23. Taula de risc de Framingham, versió 1998 (modificada pel GEDAPS). Homes.

TABLA DE PREDICCIÓN DEL RIESGO CV GLOBAL SEGÚN EL MÉTODO DE FRAMINGHAM-1998 (MODIFICADA DE GEDAPS 2000)									
MUJERES									
1.- Suma de puntos según presencia de FRCV									
Edad		CT		cHDL		DM		Tabaco	
Años	Puntos	(mg/dl)	puntos	(mg/dl)	puntos		puntos		puntos
30-34	-9	< 160	-2	< 35	5	No	0	No	0
35-39	-4	160-199	0	35-44	2	Si	4	Si	2
40-44	0	200-239	1	45-49	1				
45-49	3	240-279	1	50-59	0				
50-54	6	> 279	3	> 59	-3				
55-59	7								
60-64	8								
65-69	8								
70-74	8								
Tensión arterial									
Sistólica	Diastólica		< 80 mm Hg	80-84 mm Hg	85-89 mm Hg	90-99 mm Hg	> 99 mm Hg		
	< 120 mm Hg		-3 puntos	0 puntos	0 punto	2 puntos	3 puntos		
	120-129 mm Hg								
	130-139 mm Hg								
	140-159 mm Hg								
	> 159 mm Hg								
2.- Conversión de la puntuación total a riesgo CV a los 10 años					3.- Comparación con riesgo CV para la misma edad y sexo (población Framingham)				
Puntos		Riesgo		Edad		Riesgo medio		Riesgo Bajo *	
≤ -2	1%	30-34 años	< 1%	< 1%	35-39 años	1%	< 1%		
-1	2%	40-44 años	2%	2%	45-49 años	5%	3%		
0	2%	50-54 años	3%	5%	55-59 años	8%	5%		
1	2%	60-64 años	4%	7%	65-69 años	12%	8%		
2	3%	70-74 años	4%	8%					
3	3%								
4	4%								
5	4%								
6	5%								
7	6%								
8	7%								
9	8%								
10	10%								
11	11%								
12	13%								
13	15%								
14	18%								
15	20%								
16	24%								
≥ 17	≥ 27%								

Figura I.24. Taula de Framingham, versió 1998 (modificada pel GEDAPS). Dones.

- **Taules de predicció segons categories dels factors de risc⁴⁶⁹.** No inclouen la hipertròfia ventricular esquerra. A més, pot utilitzar-se tant colesterol total com LDL pel càlcul. (**Figures I.25 i I.26**).
- **Ajust de les taules de predicció segons les categories dels factors de risc³⁸.** Es tracta d'un ajust sobre les taules anteriors, doncs calculen el risc de patir malaltia isquèmica del cor greu (component *hard*), a més, considerant el nou criteri diagnòstic de DM2 (glucèmia basal >126 mg/dl) i el concepte de disglucèmies (glucèmia basal entre 110 i 126 mg/dl). La resta de mètodes estimen el risc global de malalties coronàries, incloent-hi l'angina de pit.

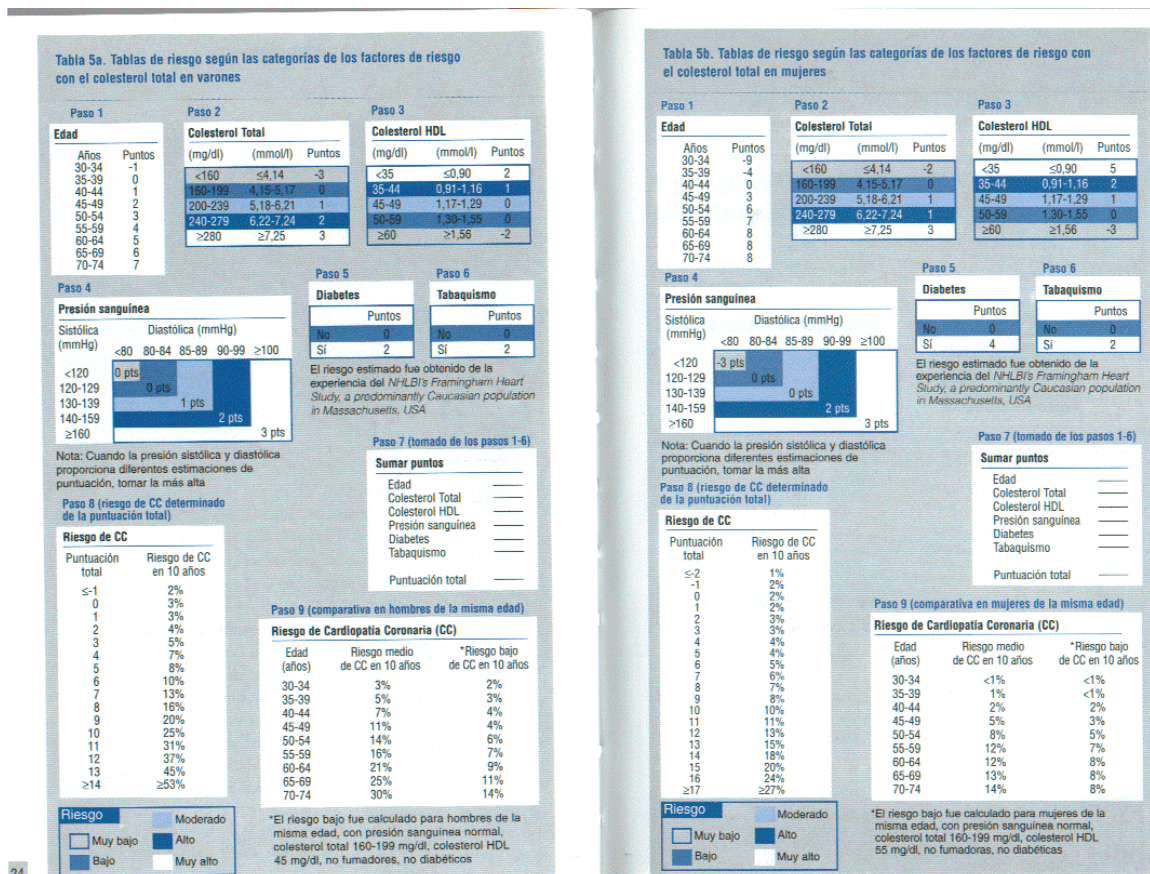


Figura I.25. La taula clàssica de Framingham amb colesterol total.

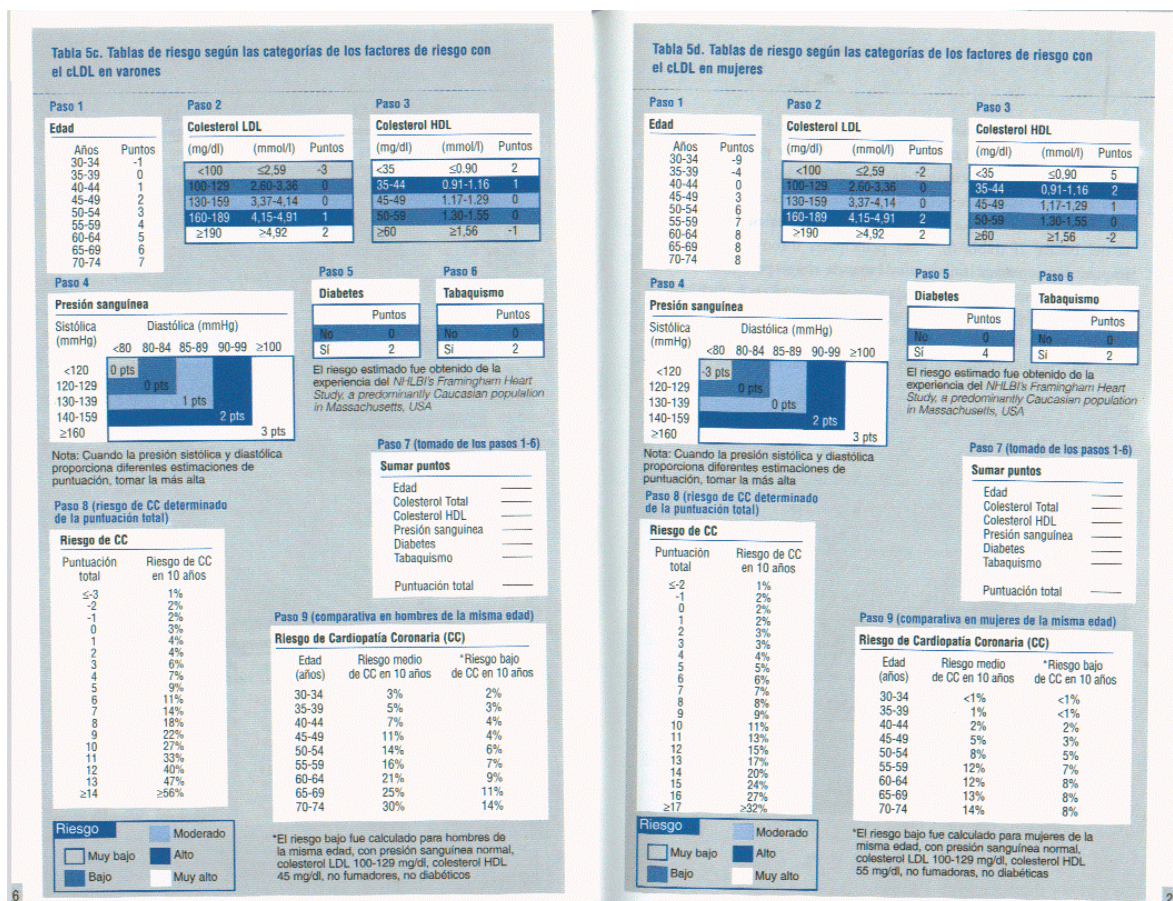


Figura I.26. La taula clàssica de Framingham amb LDL-colesterol.

b) Segons població del British Regional Heart Study. Escòcia, barons entre 40 i 59 anys. Prediu el risc a 10 anys. Distingeixen els diabètics; i el risc s'estratifica en major del 30%, entre 15 i 30%, i menor del 15%. (Figura I.27).

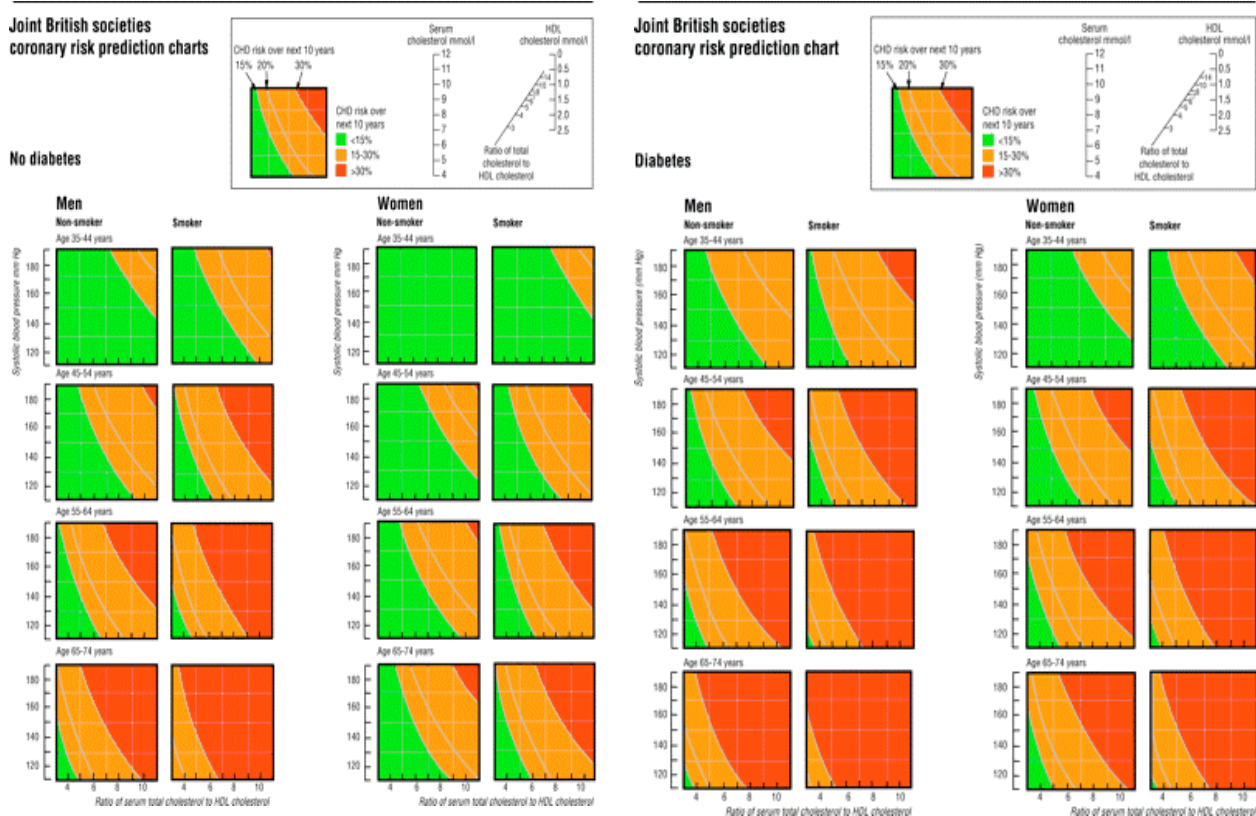




Figura I.27. Taules de risc de les Societats Britàniques.

- c) *Basats en població de Regne Unit.* Tant homes com dones entre 35 i 64 anys. Ha originat el mètode de càlcul del risc de Dundee (Dundee Coronary Disk Risk) que prediu el risc als 5 anys.
- d) *Basats a població de l'estudi dels Set Països.* Població europea masculina entre 40 i 59 anys. Va originar el mètode del grup col·laboratiu Europeu de l'OMS. Prediu també el risc coronari als 5 anys.
- e) *Basat al Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM)*⁴⁷⁴. Realitzat a Münster, Alemanya. No obstant, malgrat tenir coeficients de correlació comparat amb el Framingham, superiors a 0,75, existeix una gran variabilitat en les diferències a mesura que el risc augmenta: per a riscos baixos, el PROCAM infravalora el risc, mentre que el supervalora per a riscos alts⁴⁷⁵. (Figura I.28)




PROCAM Score

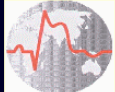


Age(years)		LDL cholesterol (mg/dl)		Systolic blood pressure (mm Hg)	
35-39	0	<100	0	<120	0
40-44	6	100-129	5	120-129	2
45-49	11	130-159	10	130-139	3
50-54	16	160-189	14	140-159	5
55-59	21	>189	20	>=160	8
60-65	26				
Triglycerides (mg/dl)		HDL cholesterol (mg/dl)		Smoker	
<100	0	<35	11	No	0
100-149	2	35-44	8	Yes	8
150-199	3	45-54	5		
>199	4	>54	0		
		Diabetes		MI in family history	
		No	0	No	0
		Yes	6	Yes	4

Assmann, Cullen, Schulte;
Circulation, 105: 310-315; 2002



PROCAM Score



No. of points	10-year risk of acute coronary events (%)	No. of points	10-year risk of acute coronary events (%)	No. of points	10-year risk of acute coronary events (%)
≤ 20	≤ 1.0	35	4.0	50	15.5
21	1.1	36	4.2	51	16.8
22	1.2	37	4.8	52	17.5
23	1.3	38	5.1	53	19.6
24	1.4	39	5.7	54	21.7
25	1.6	40	6.1	55	22.2
26	1.7	41	7.0	56	23.8
27	1.8	42	7.4	57	25.1
28	1.9	43	8.0	58	28.0
29	2.3	44	8.8	59	29.4
30	2.4	45	10.2	≥ 60	≥ 30.0
31	2.8	46	10.5		
32	2.9	47	10.7		
33	3.3	48	12.8		
34	3.5	49	13.2		

Assmann, Cullen, Schulte;
Circulation, 105: 310-315; 2002

Figura I.28. Mètode PROCAM de càlcul del risc cardiovascular.

- **Mètodes qualitius:** es basen en l'addició de diferents factors de risc. A major número de FRCV, major probabilitat de presentar l'event. Utilitzen variables categòriques (fumador/no fumador).
- **Taula del NCEP II**¹⁶⁹: basada en la població de Framingham, és molt fàcil de maneig i memorització, en canvi té l'inconvenient de ser imprecisa i marcar límits molt baixos per començar tractaments. Es reflecteix a la **taula I.11**.

Taula 1.11. Factors de risc segons el NCEP II.

FACTOR DE RISC	NCEP (II)
Edat i sexe	Baró ≥ 45 anys; Dona ≥ 55 anys
Hipertensió arterial	$\geq 140/90$ mm Hg o tractament hipotensor
Fumador	Sí
Diabetis	Sí
Història familiar de cardiopatia	< 55 anys (barons) / < 65 anys (dones)
HDL-colesterol	< 35 mg/dl (positiu)/ ≥ 69 mg/dl (negatiu)

- Taules enfocades al tractament de la HTA, com les recomanacions del JNC-VI i de l'OMS-SIH.

Recentment s'han publicat les noves recomanacions del NCEP III, on destaquem que el límit superior normal dels triglicèrids es situa als 150 mg/dl, doncs a partir d'aquesta xifra es comença a detectar al plasma un predomini de partícules LDL petites i denses (recordem que aquest límit és també el que defineix la hipertrigliceridèmia a la definició operativa de la síndrome plurimetabòlica)⁴⁸⁹. A la **figura I.29** es veu la taula del NCEP-ATP III.

Gairebé al tancament de la recerca bibliogràfica de la present tesi, han sortit a *Revista Espanyola de Cardiologia* del Març 2003 les **taules de risc coronari del grup de Girona (REGICOR)**, que empren una equació de Framingham calibrada. En ella, el risc observat és notablement inferior a les taules originals de Framingham⁴⁷⁶. Es poden observar aquestes taules a les **figures I.30 i I.31**, per homes i dones, respectivament.

Table B1. Estimate of 10-Year Risk for Men (Framingham Point Scores)						Table B2. Estimate of 10-Year Risk for Women (Framingham Point Scores)																																																																																																																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Age, y</th> <th colspan="5">Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>20-34</td><td colspan="5">-9</td></tr> <tr><td>35-39</td><td colspan="5">-4</td></tr> <tr><td>40-44</td><td colspan="5">0</td></tr> <tr><td>45-49</td><td colspan="5">3</td></tr> <tr><td>50-54</td><td colspan="5">6</td></tr> <tr><td>55-59</td><td colspan="5">8</td></tr> <tr><td>60-64</td><td colspan="5">10</td></tr> <tr><td>65-69</td><td colspan="5">11</td></tr> <tr><td>70-74</td><td colspan="5">12</td></tr> <tr><td>75-79</td><td colspan="5">13</td></tr> </tbody> </table>						Age, y	Points					20-34	-9					35-39	-4					40-44	0					45-49	3					50-54	6					55-59	8					60-64	10					65-69	11					70-74	12					75-79	13					<table border="1"> <thead> <tr> <th>Age, y</th> <th colspan="5">Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>20-34</td><td colspan="5">-7</td></tr> <tr><td>35-39</td><td colspan="5">-3</td></tr> <tr><td>40-44</td><td colspan="5">0</td></tr> <tr><td>45-49</td><td colspan="5">3</td></tr> <tr><td>50-54</td><td colspan="5">6</td></tr> <tr><td>55-59</td><td colspan="5">8</td></tr> <tr><td>60-64</td><td colspan="5">10</td></tr> <tr><td>65-69</td><td colspan="5">12</td></tr> <tr><td>70-74</td><td colspan="5">14</td></tr> <tr><td>75-79</td><td colspan="5">16</td></tr> </tbody> </table>						Age, y	Points					20-34	-7					35-39	-3					40-44	0					45-49	3					50-54	6					55-59	8					60-64	10					65-69	12					70-74	14					75-79	16				
Age, y	Points																																																																																																																																														
20-34	-9																																																																																																																																														
35-39	-4																																																																																																																																														
40-44	0																																																																																																																																														
45-49	3																																																																																																																																														
50-54	6																																																																																																																																														
55-59	8																																																																																																																																														
60-64	10																																																																																																																																														
65-69	11																																																																																																																																														
70-74	12																																																																																																																																														
75-79	13																																																																																																																																														
Age, y	Points																																																																																																																																														
20-34	-7																																																																																																																																														
35-39	-3																																																																																																																																														
40-44	0																																																																																																																																														
45-49	3																																																																																																																																														
50-54	6																																																																																																																																														
55-59	8																																																																																																																																														
60-64	10																																																																																																																																														
65-69	12																																																																																																																																														
70-74	14																																																																																																																																														
75-79	16																																																																																																																																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Total Cholesterol, mg/dL</th> <th colspan="5">Points</th> </tr> <tr> <th>Age 20-39 y</th> <th>Age 40-49 y</th> <th>Age 50-59 y</th> <th>Age 60-69 y</th> <th>Age 70-79 y</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><160</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>160-199</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>200-239</td><td>7</td><td>5</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>240-279</td><td>9</td><td>6</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>≥280</td><td>11</td><td>8</td><td>5</td><td>3</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>						Total Cholesterol, mg/dL	Points					Age 20-39 y	Age 40-49 y	Age 50-59 y	Age 60-69 y	Age 70-79 y	<160	0	0	0	0	0	160-199	4	3	2	1	0	200-239	7	5	3	1	0	240-279	9	6	4	2	1	≥280	11	8	5	3	1	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Total Cholesterol, mg/dL</th> <th colspan="5">Points</th> </tr> <tr> <th>Age 20-39 y</th> <th>Age 40-49 y</th> <th>Age 50-59 y</th> <th>Age 60-69 y</th> <th>Age 70-79 y</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><160</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>160-199</td><td>4</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>200-239</td><td>8</td><td>6</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>240-279</td><td>11</td><td>8</td><td>5</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>≥280</td><td>13</td><td>10</td><td>7</td><td>4</td><td>2</td></tr> </tbody> </table>						Total Cholesterol, mg/dL	Points					Age 20-39 y	Age 40-49 y	Age 50-59 y	Age 60-69 y	Age 70-79 y	<160	0	0	0	0	0	160-199	4	3	2	1	1	200-239	8	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2	≥280	13	10	7	4	2																																																		
Total Cholesterol, mg/dL	Points																																																																																																																																														
	Age 20-39 y	Age 40-49 y	Age 50-59 y	Age 60-69 y	Age 70-79 y																																																																																																																																										
<160	0	0	0	0	0																																																																																																																																										
160-199	4	3	2	1	0																																																																																																																																										
200-239	7	5	3	1	0																																																																																																																																										
240-279	9	6	4	2	1																																																																																																																																										
≥280	11	8	5	3	1																																																																																																																																										
Total Cholesterol, mg/dL	Points																																																																																																																																														
	Age 20-39 y	Age 40-49 y	Age 50-59 y	Age 60-69 y	Age 70-79 y																																																																																																																																										
<160	0	0	0	0	0																																																																																																																																										
160-199	4	3	2	1	1																																																																																																																																										
200-239	8	6	4	2	1																																																																																																																																										
240-279	11	8	5	3	2																																																																																																																																										
≥280	13	10	7	4	2																																																																																																																																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">Points</th> </tr> <tr> <th>Age 20-39 y</th> <th>Age 40-49 y</th> <th>Age 50-59 y</th> <th>Age 60-69 y</th> <th>Age 70-79 y</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Nonsmoker</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>Smoker</td><td>8</td><td>5</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>							Points					Age 20-39 y	Age 40-49 y	Age 50-59 y	Age 60-69 y	Age 70-79 y	Nonsmoker	0	0	0	0	0	Smoker	8	5	3	1	1	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">Points</th> </tr> <tr> <th>Age 20-39 y</th> <th>Age 40-49 y</th> <th>Age 50-59 y</th> <th>Age 60-69 y</th> <th>Age 70-79 y</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Nonsmoker</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>Smoker</td><td>9</td><td>7</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>							Points					Age 20-39 y	Age 40-49 y	Age 50-59 y	Age 60-69 y	Age 70-79 y	Nonsmoker	0	0	0	0	0	Smoker	9	7	4	2	1																																																																																						
	Points																																																																																																																																														
	Age 20-39 y	Age 40-49 y	Age 50-59 y	Age 60-69 y	Age 70-79 y																																																																																																																																										
Nonsmoker	0	0	0	0	0																																																																																																																																										
Smoker	8	5	3	1	1																																																																																																																																										
	Points																																																																																																																																														
	Age 20-39 y	Age 40-49 y	Age 50-59 y	Age 60-69 y	Age 70-79 y																																																																																																																																										
Nonsmoker	0	0	0	0	0																																																																																																																																										
Smoker	9	7	4	2	1																																																																																																																																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HDL, mg/dL</th> <th colspan="5">Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>≥60</td><td colspan="5">-1</td></tr> <tr><td>50-59</td><td colspan="5">0</td></tr> <tr><td>40-49</td><td colspan="5">1</td></tr> <tr><td><40</td><td colspan="5">2</td></tr> </tbody> </table>						HDL, mg/dL	Points					≥60	-1					50-59	0					40-49	1					<40	2					<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HDL, mg/dL</th> <th colspan="5">Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>≥60</td><td colspan="5">-1</td></tr> <tr><td>50-59</td><td colspan="5">0</td></tr> <tr><td>40-49</td><td colspan="5">1</td></tr> <tr><td><40</td><td colspan="5">2</td></tr> </tbody> </table>						HDL, mg/dL	Points					≥60	-1					50-59	0					40-49	1					<40	2																																																																												
HDL, mg/dL	Points																																																																																																																																														
	≥60	-1																																																																																																																																													
50-59	0																																																																																																																																														
40-49	1																																																																																																																																														
<40	2																																																																																																																																														
HDL, mg/dL	Points																																																																																																																																														
	≥60	-1																																																																																																																																													
50-59	0																																																																																																																																														
40-49	1																																																																																																																																														
<40	2																																																																																																																																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Systolic BP, mm Hg</th> <th colspan="2">If Untreated</th> <th colspan="2">If Treated</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><120</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>120-129</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>130-139</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>140-159</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>≥160</td><td>2</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr> </tbody> </table>						Systolic BP, mm Hg	If Untreated		If Treated		<120	0	0	0	0	120-129	0	1	1	1	130-139	1	2	2	2	140-159	1	2	2	2	≥160	2	3	3	3	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Systolic BP, mm Hg</th> <th colspan="2">If Untreated</th> <th colspan="2">If Treated</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><120</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>120-129</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr> <tr><td>130-139</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr> <tr><td>140-159</td><td>3</td><td>5</td><td>3</td><td>5</td></tr> <tr><td>≥160</td><td>4</td><td>6</td><td>4</td><td>6</td></tr> </tbody> </table>						Systolic BP, mm Hg	If Untreated		If Treated		<120	0	0	0	0	120-129	1	3	1	3	130-139	2	4	2	4	140-159	3	5	3	5	≥160	4	6	4	6																																																																								
Systolic BP, mm Hg	If Untreated		If Treated																																																																																																																																												
	<120	0	0	0	0																																																																																																																																										
120-129	0	1	1	1																																																																																																																																											
130-139	1	2	2	2																																																																																																																																											
140-159	1	2	2	2																																																																																																																																											
≥160	2	3	3	3																																																																																																																																											
Systolic BP, mm Hg	If Untreated		If Treated																																																																																																																																												
	<120	0	0	0	0																																																																																																																																										
120-129	1	3	1	3																																																																																																																																											
130-139	2	4	2	4																																																																																																																																											
140-159	3	5	3	5																																																																																																																																											
≥160	4	6	4	6																																																																																																																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Point Total</th> <th>10-Year Risk, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><0</td><td><1</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>4</td><td>1</td></tr> <tr><td>5</td><td>2</td></tr> <tr><td>6</td><td>2</td></tr> <tr><td>7</td><td>3</td></tr> <tr><td>8</td><td>4</td></tr> <tr><td>9</td><td>5</td></tr> <tr><td>10</td><td>6</td></tr> <tr><td>11</td><td>8</td></tr> <tr><td>12</td><td>10</td></tr> <tr><td>13</td><td>12</td></tr> <tr><td>14</td><td>16</td></tr> <tr><td>15</td><td>20</td></tr> <tr><td>16</td><td>25</td></tr> <tr><td>≥17</td><td>≥30</td></tr> </tbody> </table>						Point Total	10-Year Risk, %	<0	<1	0	1	1	1	2	1	3	1	4	1	5	2	6	2	7	3	8	4	9	5	10	6	11	8	12	10	13	12	14	16	15	20	16	25	≥17	≥30	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Point Total</th> <th>10-Year Risk, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td><9</td><td><1</td></tr> <tr><td>9</td><td>1</td></tr> <tr><td>10</td><td>1</td></tr> <tr><td>11</td><td>1</td></tr> <tr><td>12</td><td>1</td></tr> <tr><td>13</td><td>2</td></tr> <tr><td>14</td><td>2</td></tr> <tr><td>15</td><td>3</td></tr> <tr><td>16</td><td>4</td></tr> <tr><td>17</td><td>5</td></tr> <tr><td>18</td><td>6</td></tr> <tr><td>19</td><td>8</td></tr> <tr><td>20</td><td>11</td></tr> <tr><td>21</td><td>14</td></tr> <tr><td>22</td><td>17</td></tr> <tr><td>23</td><td>22</td></tr> <tr><td>24</td><td>27</td></tr> <tr><td>≥25</td><td>≥30</td></tr> </tbody> </table>						Point Total	10-Year Risk, %	<9	<1	9	1	10	1	11	1	12	1	13	2	14	2	15	3	16	4	17	5	18	6	19	8	20	11	21	14	22	17	23	22	24	27	≥25	≥30																																																						
Point Total	10-Year Risk, %																																																																																																																																														
<0	<1																																																																																																																																														
0	1																																																																																																																																														
1	1																																																																																																																																														
2	1																																																																																																																																														
3	1																																																																																																																																														
4	1																																																																																																																																														
5	2																																																																																																																																														
6	2																																																																																																																																														
7	3																																																																																																																																														
8	4																																																																																																																																														
9	5																																																																																																																																														
10	6																																																																																																																																														
11	8																																																																																																																																														
12	10																																																																																																																																														
13	12																																																																																																																																														
14	16																																																																																																																																														
15	20																																																																																																																																														
16	25																																																																																																																																														
≥17	≥30																																																																																																																																														
Point Total	10-Year Risk, %																																																																																																																																														
<9	<1																																																																																																																																														
9	1																																																																																																																																														
10	1																																																																																																																																														
11	1																																																																																																																																														
12	1																																																																																																																																														
13	2																																																																																																																																														
14	2																																																																																																																																														
15	3																																																																																																																																														
16	4																																																																																																																																														
17	5																																																																																																																																														
18	6																																																																																																																																														
19	8																																																																																																																																														
20	11																																																																																																																																														
21	14																																																																																																																																														
22	17																																																																																																																																														
23	22																																																																																																																																														
24	27																																																																																																																																														
≥25	≥30																																																																																																																																														

©2001 American Medical Association. All rights reserved.

(Reprinted) JAMA, May 16, 2001—Vol 285, No. 19 2497

Figura I.29. Taula de predicció del risc segons el NCEP-ATP III.

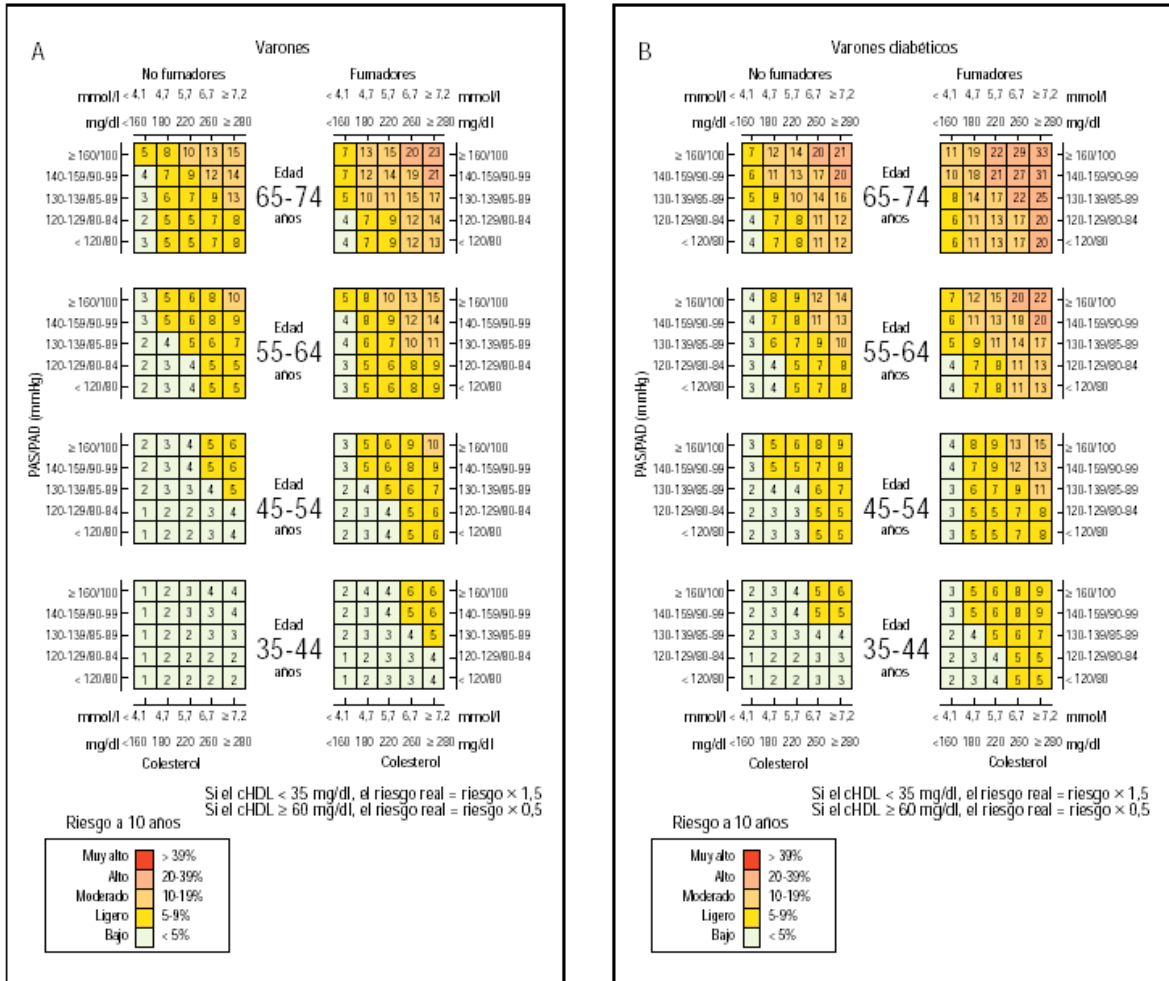


Figura I.30. Taula del risc cardiovascular de Girona. Homes.

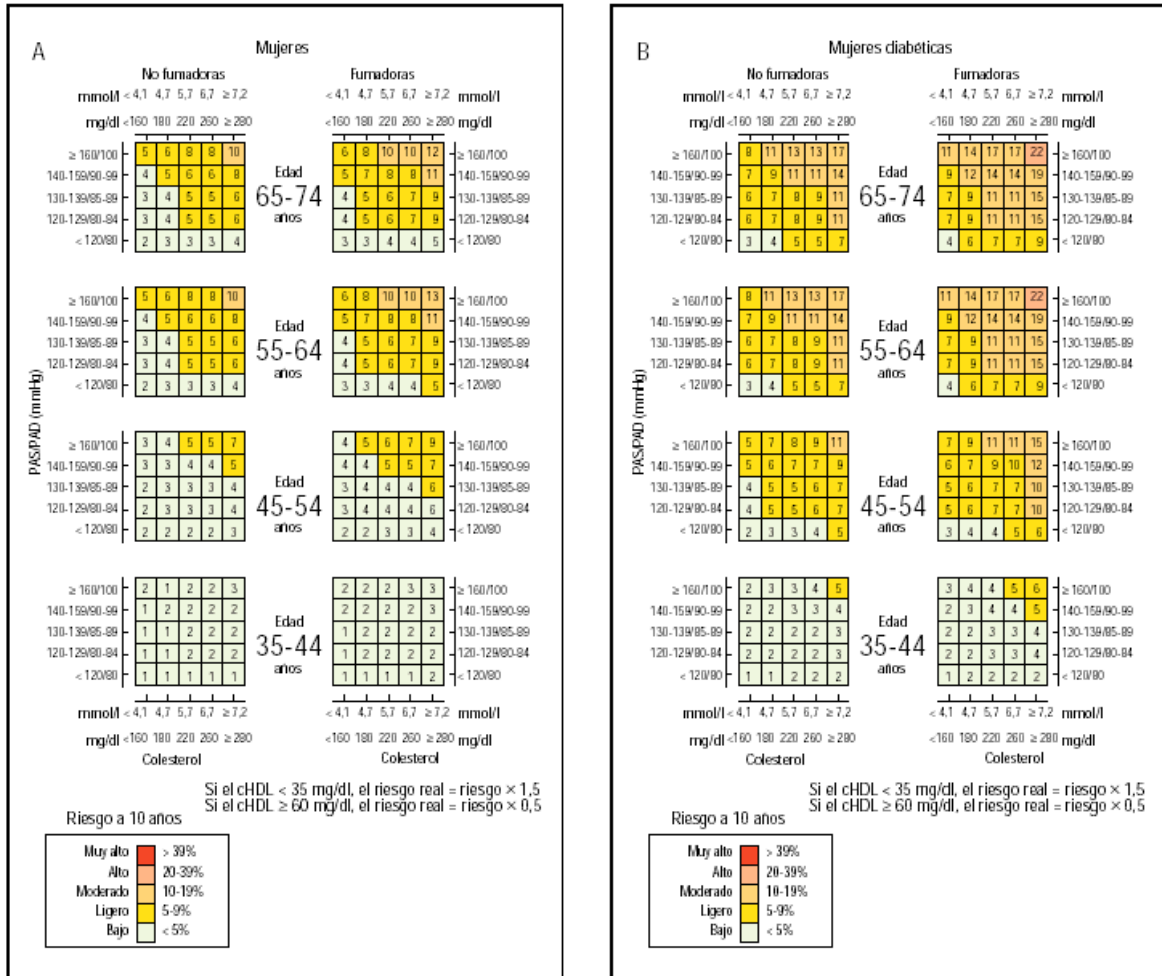


Figura 1.31. Taula del risc cardiovascular de Girona. Dones.

I. 5. LA SÍNDROME PLURIMETABÒLICA (SÍNDROME X)

És freqüent que en un mateix pacient trobem obesitat, dislipèmia, hipertensió arterial, hiperuricèmia i trastorns de la tolerància oral a la glucosa, habitualment en forma d'ITG o diabetis mellitus. Aquesta agrupació d'alteracions reben els noms de síndrome metabòlica, síndrome X o síndrome de resistència a la insulina, entre molts d'altres, com es veurà als següents capítols. Aquesta síndrome representa un reconegut factor de risc per a desenvolupar malalties cardiovasculars i per associar-se a l'arteriosclerosi accelerada i a la malaltia cardiovascular.

I.5.1. ANTECEDENTS HISTÒRICS

La mort per infart de miocardi va ser una causa rara al principi del segle passat, però amb el progressiu envelliment de la població va passar a ser una causa comuna de mort arreu del món. Prova d'això és la primera descripció clínica de l'IAM, formulada l'any 1912 a la revista *JAMA*⁴⁷⁷, donant idea de la seva relativa excepcionalitat abans. Diversos estudis epidemiològics confirmen la impressió clínica de que els factors de risc cardiovascular (hipertensió arterial, intolerància a la glucosa, dislipèmia, obesitat) tendeixen a agrupar-se (*cluster*) a certs individus.

La síndrome és molt antiga, Kylin ja la va observar l'any 1923, descrivint un agrupament d'hipertensió, hiperglicèmia i gota⁴⁷⁸. La primera descripció que es pot trobar a la base de dades MEDLINE de la *National Library of Medicine* dels EE.UU. d'aquesta síndrome metabòlica es va fer pel francès Camus l'any 1966 (trisíndrome metabòlica: gota, diabetis i hiperlipidèmia)⁴⁷⁹.

Al 1988, Gerald Reaven va definir l'existència d'un complex sindròmic que va denominar "síndrome X"² i que considerava sobre un mateix individu la coexistència de diferents factors de risc cardiovascular, originant un conseqüent efecte multiplicatiu sobre el risc⁴⁸⁰, establint com a nexa comú l'existència de resistència a la insulina o la hiperinsulinèmia^{481, 482}. Més tard altres autors com ara Kaplan o Lebovitz^{483, 484} varen aprofundir en aquesta síndrome on inclogueren alteracions del greix corporal, trastorns de la tolerància a la glucosa, dislipèmies i hipertensió arterial.

Altres estudis han afegit com a trets de la síndrome la microalbuminúria, i les anormalitats de la fibrinòlisi i de la coagulació^{485, 486, 487}.

Altres de les moltes sinonímies que trobem són: “síndrome de Reaven”, “síndrome plurimetabòlica” o “síndrome de resistència a la insulina”, també “quartet de la mort” i “síndrome dismetabòlica”. Per diferenciar-la de la síndrome X cardiològica, també s'accepta: “síndrome X metabòlica”. Curiosament, el terme síndrome X es va usar a partir de 1973 (H.G. Kemp) per a definir, en Cardiologia, l'angina de pit amb coronariografia normal. Les successives objeccions cap a en Reaven (doncs s'el va acusar d'usurpació del terme) varen dur a rèpliques d'aquest, fins que en 1994 publica que els pacients amb angina microvascular, tenen trets de la síndrome metabòlica: per tant, admet que només existeix una condició, la síndrome X, amb dues variables: la forma metabòlica i la forma cardiològica. Ambdues amb el factor comú de la resistència a la insulina⁴⁸⁸. Val a dir que Reaven defensa l'ús del terme síndrome X en detriment dels altres que proposa l'OMS com a preferibles (síndrome metabòlica), doncs al·lega que no només hi ha canvis de caire metabòlic, sinó que també existeixen canvis endotelials, a les partícules LDL, etc... no estrictament metabòlics. Per tant, la denominació fa més èmfasi sobre l'aspecte d'incògnita (la X en àlgebra).

Posteriorment existeixen línies d'investigació molt importants sobre aquesta síndrome, fonamentalment a institucions hospitalàries de tot el món, encara que també hi ha una minoria d'estudis realitzats a l'Atenció Primària de Salut. En els últims anys, amb el reconeixement de la importància dels factors de risc cardiovascular, aquest tema ha estat reprès per molts autors i es busquen alhora nous factors de risc (que podríem nomenar emergents) que ens serveixin per millorar l'atenció cap els pacients i aprofundir en aquesta constel·lació de factors.

A la **taula I.12** s'ha intentat esquematitzar els variats noms que ha rebut la síndrome fins l'adopció del nom síndrome metabòlica per part de l'OMS a 1998:

Taula I.12. Polinòmia de la síndrome metabòlica.

Sinonímia de la síndrome metabòlica
1. Síndrome X
2. Síndrome de Reaven
3. Síndrome de resistència a la insulina
4. Síndrome X de Reaven
5. Síndrome metabòlica (terme preferit per l'OMS)
6. Síndrome metabòlica X
7. Síndrome metabòlica múltipla
8. Síndrome plurimetabòlica
9. Síndrome dismetabòlica
10. Síndrome dismetabòlica cardiovascular
11. Síndrome cardiometabòlica
12. Quartet de la mort
13. Fenomen H
14. Fenomen metabòlic
15. Síndrome metabòlica crònica
16. Trisíndrome metabòlica
17. La tríada lipídica
18. "Diabesitat" (<i>diabesity = diabetes + obesity</i>)
19. Síndrome hipermetabòlica

Crida l'atenció, en aquest sentit, la falta d'uniformitat en el diagnòstic de la síndrome plurimetabòlica pels diferents autors. En efecte, els criteris són variables en cadascun dels treballs, derivat de la falta d'un criteri estricte i la progressiva ampliació del número de factors de risc implicats. És per això que, l'OMS, el 1998, per tal d'homogeneïtzar el diagnòstic va proposar uns criteris o condicions de diagnòstic^{489, 490} que s'exposen al següent apartat.

En quant a la terminologia, Hauner revisa la nomenclatura de la síndrome metabòlica: la menció original feia referència a un trastorn de l'adaptació genètica que es manifestava ja bé per alimentació inadequada (per excés) i/o per inactivitat muscular. Aquesta

concepció moderna està feta per Hanefeld i Leonhardt, i també per Kaplan, que va denominar-lo “Quartet de la mort” per emfasitzar el seu elevat potencial aterogènic⁴⁹¹. Així mateix trobem autors que es contraposen a la nomenclatura que va fer servir Reaven en la descripció de la síndrome⁴⁹².

Per acabar aquesta part terminològica, a continuació es pot veure un quadre sinòptic amb les diverses denominacions, característiques i autor que les va definir:

Taula 1.13. *Quadre sinòptic que esquematitza les diferents nomenclatures de la síndrome i les característiques que les defineixen.*

Denominació	Síndrome X	Quartet mortal	Quartet els quatre grans	Septet	Síndrome X Plus	Síndrome del Nou Món	Síndrome metabòlica	Síndrome metabòlica revisada
Any	1988	1989	1991	1992	1992	1997	1998	1999
Resistència a la insulina	x			x	x		x	x
Hiperinsulinèmia	x			x	x	x	x	x
Intolerància a la glucosa	x	x		x	x		x	x
DM2			x			x		
Hipertrigliceridèmia	x	x		x	x		x	x
HDL disminuït	x			x	x		x	x
Hiperlipidèmia			x			x		
Hipertensió arterial	x	x	x	x	x	x	x	x
Microalbuminúria							x	x
Obesitat			x					
Obesitat central		x		x	x	x	x	x
Resistència a la leptina								x
Hiperleptinèmia								x
Hiperuricèmia					x			
Augment de PAI-1								x
Sedentarisme					x			
Envelliment					x			

Síndrome X: Reaven

Quartet mortal: Kaplan (the Deadly Quartet)

Quartet “Els quatre grans”: Schwartz⁴⁹³ (the Big Four)

Septet: Zimmet

Síndrome X Plus (decet): Zimmet

Síndrome del Nou Món: Zimmet

Síndrome metabòlica: OMS

Síndrome metabòlica revisada: Alberti, Zimmet

I.5.2. CRITERIS DIAGNÒSTICS

Existeixen diferents criteris diagnòstics de la síndrome plurimetabòlica emesos per diverses entitats i grups d'experts que tot seguit es sistematitzen.

I.5.2.1. Criteris OMS 1998

I.5.2.2. Criteris OMS 1999

I.5.2.3. Criteris EGIR

I.5.2.4. Criteris NCEP 2001

I.5.2.5. Criteris AACE 2003

I.5.2.1. Criteris OMS 1998.

Tal com s'ha indicat, els criteris de diagnòstic de la síndrome plurimetabòlica emesos pels experts de l'OMS en 1998⁴⁸⁹ són:

- *Intolerància a la glucosa/ Glucèmia basal alterada / Diabetis mellitus*

i / o

- *Resistència a la insulina* (s'ha de determinar mitjançant proves funcionals de laboratori: quartil superior de l'índex $HOMA_{IR}$ (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*)).

Més

Dos o més dels següents criteris:

- Tensió arterial $\geq 160/90$ mmHg ó tractament hipotensor.
- Triglicèrids ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) i/ó HDL-colesterol < 35 (0,9 mmol/l)(home) / < 39 (1,0 mmol/l)(dona).
- IMC > 30 kg/m² i/ó ICC $> 0,90$ (home) / $> 0,85$ (dona).
- Microalbuminúria (≥ 20 µg/min) ó quocient Albúmina/Creatinina orina ≥ 20 mg/g.

I.5.2.2. Criteris OMS 1999.

Posteriorment, aquests nivells varen sofrir una lleugera modificació, encara que no reconeguda oficialment, en un informe de la OMS de 1999⁴⁹⁴ (entre els experts trobem a Alberti i Zimmet), suggerint una definició de treball que inclogui dues condicions:

- *Intolerància a la glucosa / Glucèmia basal alterada / Diabetis mellitus*

i / o

- Resistència a la insulina mitjançant proves de laboratori (sota condicions de hiperinsulinèmia i euglucèmia, captació de glucosa per sota del quartil inferior per la població considerada a l'investigació).

Més DUES o més de les següents condicions:

- Pressió arterial superior o igual a 140/90 mmHg.
- Triglicèrids elevats (superiors o iguals a 1.7 mmol/l, 150 mg/dl) i / o HDL-colesterol baix (inferior a 0.9 mmol/l o 35 mg/dl en homes; inferior a 1.0 mmol/l o 39 mg/dl en dones).
- Obesitat central (Homes: índex cintura-cadera major a 0.90; dones: índex cintura-cadera superior a 0.85) i / o IMC > 30 kg/m²
- Microalbuminúria (taxa d'excreció urinària d'albúmina superior o igual a 20 µg/min o quocient albúmina/creatinina superior o igual a 30 mg/g).
- La descripció d'altres components (per exemple, hiperuricèmia, alteracions en la coagulació, PAI-1 elevat, etc.) no són necessàries per el reconeixement de la síndrome⁴⁹⁵.

I.5.2.3. Criteris EGIR

A més, també es poden destacar els **criteris EGIR** (*European Group for the Study of Insulin Resistance*) que exigeixen pel diagnòstic de síndrome metabòlica, les següents característiques⁴⁹⁶:

- Presència de resistència a la insulina, o hiperinsulinèmia en dejú (superior al percentil 75)

Més DOS o més de les següents:

- Hiperglucèmia (glucèmia basal \geq 110 mg/dl, però no en marge diabètic)

- Hipertensió arterial ($\geq 140/90$ mmHg) o estar rebent tractament farmacològic
- Dislipèmia (Triglicèrids ≥ 180 mg/dl o colesterol HDL < 40 mg/dl)
- Obesitat central (Circumferència de cintura a homes superior o igual a 94 cm, i a dones superior o igual a 80 cm), o IMC >30 kg/m².

I.5.2.4. Criteris NCEP

Més recentment, al Maig de 2001, d'ençà la publicació a la revista *JAMA* de la tercera revisió del NCEP (*National Cholesterol Education Program*) s'indiquen uns criteris per la identificació ràpida de la síndrome plurimetabòlica (no obstant, ja s'indica que és una definició operativa pels propòsits del NCEP III)⁴⁹⁷.

El **diagnòstic** s'estableix amb **3 ó més dels següents criteris**:

- Obesitat abdominal (Circumferència de cintura): > 102 cm (homes) / > 88 cm (dones).
- Triglicèrids ≥ 150 mg/dl
- HDL-colesterol < 40 mg/dl (homes) / < 50 mg/dl (dones).
- Pressió arterial $\geq 130/ \geq 85$ mm Hg
- Glucosa basal ≥ 110 mg/dl

Cal destacar que aquesta definició no té en compte la recerca de la resistència a la insulina, i per tant, permet abastar grans mostres de població.

I.5.2.4. Criteris AACE

Els dies 25 i 26 d'Agost del 2002 es va fer a Washington la reunió anual dels membres del Col·legi Americà d'Endocrinòlegs (**AACE**: *American Association of Clinical Endocrinologists*)^{498, 499}. El motiu de la Conferència era la síndrome de resistència a la insulina. Aquest panel d'experts va alertar sobre una condició molt freqüent (1 de cada 3 estadunidencs està afectat pel SM), la seva prevalença s'ha disparat als últims 10 anys (la prevalença ha augmentat en un 61%) i els Pediatres estan començant a detectar nens amb SM, quan en el passat únicament solia afectar adults.

Dins de les conclusions que van emetre es pot destacar:

- a) Extendre el concepte de síndrome metabòlica del NCEP-ATP III
 - Reconèixer el fet central que és la resistència a la insulina, eix central de la resta de desordres metabòlics;
 - Reconèixer dins la SM altres patologies, com ara la síndrome dels ovaris poliquístics (SOPQ) i l'esteatosi hepàtica no alcohòlica;
 - Millorar la detecció del SM emfasitzant l'ús de la TTOG com la prova clínica més sensible per a detectar la RI;
 - Emfasitzar l'obesitat com a modulador de la RI, reforçant l'ús de l'IMC com el millor determinant de sobrepes/obesitat a la pràctica clínica.
- b) Considerar com a factor de risc per a la SM els següents:
 - $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$
 - Circumferència de cintura >40 polsades (101,6 cm) als homes; >35 polsades (88,9 cm) a dones
 - Triglicèrids $\geq 150 \text{ mg/dl}$ (1.69 mmol/l)
 - HDL-colesterol $< 40 \text{ mg/dl}$ (1.04 mmol/l) a homes; $< 50 \text{ mg/dl}$ (1.29 mmol/l) a dones.
 - Tensió arterial $\geq 130/85 \text{ mmHg}$
 - TTOG amb resultat a les 2 hores $> 140 \text{ mg/dl}$
 - Glucèmia basal entre 110 i 126 mg/dl
 - Sedentarisme
 - Edat superior als 40 anys

- Raça no caucàsica: Hispànics, africans, americans nadius, asiàtics, illes del Pacífic...
- Història familiar de DM2, hipertensió o malaltia cardiovascular
- Història d'intolerància a la glucosa o diabetis gestacional
- Diagnòstic d'HTA, hipertrigliceridèmia, nivells d'HDL-colesterol baixos, o malaltia cardiovascular
- *Acantosi nigricans*
- Síndrome dels ovaris poliquístics

Així doncs, encara no existeix un consens universal que permeti una total unificació tant de la terminologia, o , el que és més important, dels criteris diagnòstics emprats als estudis corresponents⁵⁰⁰. Encara que les prevalences publicades sobre diverses mostres poblacionals, indiquen amb total seguretat que aquest és un problema força prevalent i que el seu impacte no faci, possiblement, més que augmentar.

Altres iniciatives s'han dut a terme en grups d'Europa: a finals del 2002 es va publicar les primeres dades sobre freqüència de la SM a cohorts europees (de vuit països) i una definició alternativa, més ajustada a la realitat segons els autors. Comparen les dades segons la definició OMS i els criteris EGIR, ja esmentats abans. Crida l'atenció la variabilitat de les dades, depenent del criteri i del grup d'edat i sexe considerat. Encara amb tot això, l'article indica que són precisos més estudis per tal de trobar una definició de la síndrome més apropiada i pràctica⁵⁰¹. Altres manuscrits recents (Desembre 2002) també han incidit en la relativa falta de concordància diagnòstica entre les diverses classificacions, com han fet a Finlàndia: sembla que els criteris OMS són molt sensibles i específics predint la diabetis; mentres que la definició del NCEP és relativament poc sensible en predir-la⁵⁰².

La **Figura I.32** mostra la definició de la OMS de 1998. La síndrome metabòlica es defineix si es pateix al menys un dels components invariables i dos dels components variables.

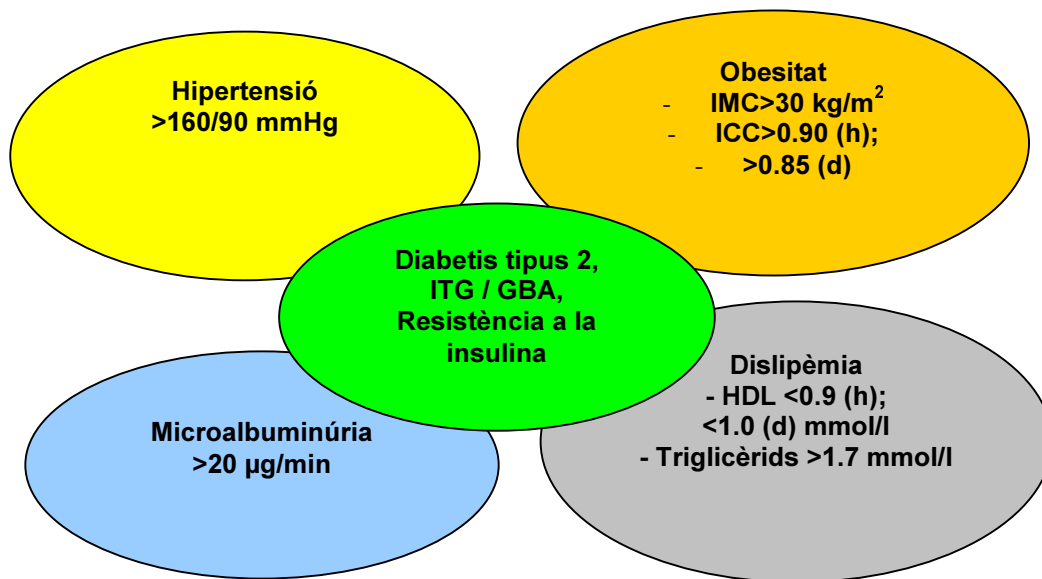


Figura I.32. La síndrome metabòlica segons la definició de 1998 de l'OMS. IMC, índex de massa corporal; ICC, índex cintura-cadera; ITG, intolerància a la glucosa; GBA, glucèmia basal alterada; HDL, colesterol unit a lipoproteïnes d'alta densitat.

La **figura I.33** representa les relacions entre els factors de risc i la resistència a la insulina, part central de la síndrome plurimetabòlica, i l'arteriosclerosi.

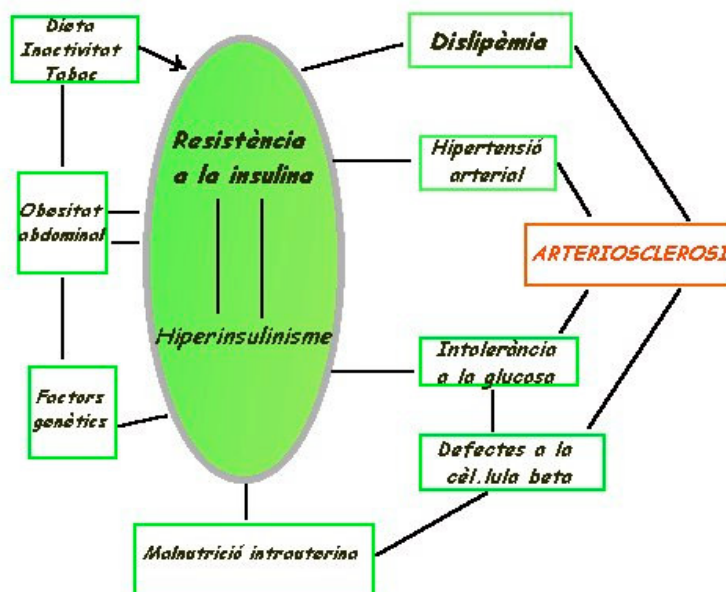


Figura I.33. Esquema de les relacions entre resistència a la insulina i arteriosclerosi.

I.5.3. EPIDEMIOLOGIA

En aquest apartat es descriuen els estudis que indiquen prevalences, incidències o estudis prospectius/retrospectius de la síndrome plurimetabòlica considerada com a tal.

Als últims anys s'ha dedicat un enorme interès a aquest tema, essent tractat des de l'Atenció Hospitalària i també des d'Atenció Primària, malgrat que en aquesta última el número de treballs publicats és sensiblement inferior a la primera. No obstant, i tenint en compte que certs estudis epidemiològics suggereixen que més del 25% de la població general desenvolupa de forma gradual resistència a la insulina⁵⁰³ sembla més adequat l'estudi d'una patologia tant prevalent en l'àmbit de l'Atenció Primària.

Adoptarem una sistemàtica per tal de descriure els estudis segons el lloc on s'han realitzat:

1. Estudis d'EE.UU. i altres països americans
2. Estudis Europeus
3. Estudis a altres països
4. Estudis Espanyols

1. *Estudis d'EE.UU. i altres països americans*

A partir dels nous criteris del NCEP ATP-III, s'han avaluat un total de 8814 individus majors de 20 anys del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* nord-americà (1988-1994) (NHANES-III) obtenint una prevalença global de SM del 21,8% (23,7% ajustat per l'edat), observant diferències segons edat (més prevalent quan més edat) i raça (màxima prevalença a hispànics: 31,9%). El número estimat d'habitants dels EE.UU. afectes de la síndrome ascendiria a 47 milions⁵⁰⁴.

Un estudi basat al *Quebec Family Study* canadenc indica que els indicadors de la síndrome X (suma de 3 plecs cutanis, pressió arterial mitjana, glucèmia basal, HDL-colesterol, ratio colesterol/HDL i triglicèrids) són bastant estables des de l'infantesa i adolescència fins l'edat adulta⁵⁰⁵.

Un estudi descriptiu recent sobre tres subpoblacions canadenques fa palès que, independentment del país on es calculi, per a cada grup ètnic la prevalença de

components de la síndrome pot ser diferent. En aquest cas, els grups són indis, Inuit i canadencs no aborígens⁵⁰⁶.

Un cas clínic publicat a l'edició electrònica de Juliol de 2002 de *Pediatrics*⁵⁰⁷ posa de manifest la gran prevalença de la SM (que l'autora nomena síndrome dismetabòlica): l'agrupació de factors de risc ja es troba a una pacient de 12 anys.

Un altre estudi realitzat a San Diego, Califòrnia, sobre dones de procedència filipina, comparades amb una cohort adequada de dones caucàsiques, va veure una diferència significativa de prevalences de la síndrome metabòlica (34% vs 13%, respectivament) i de DM2 per TTOG (36% vs 9%); en canvi, les filipines foren menys obeses (8,8% vs 14%). Aquests resultats remarquen la importància d'estendre els estudis a diferents poblacions⁵⁰⁸.

2. *Estudis a Europa*

La prevalença de la síndrome metabòlica s'incrementa amb el deteriorament de la tolerància a la glucosa. Així, a l'estudi de Botnia⁵⁰⁹, 10% dels subjectes amb normotolerància a la glucosa tenien la síndrome, mentre que un 50% dels que tenien ITG ó GBA complien criteris; d'altra banda, als subjectes diabètics tipus 2, la proporció pujava fins el 80%.

Investigadors portuguesos han evidenciat un elevat grau de superposició entre els 6 factors de risc analitzats⁵¹⁰, doncs les prevalences dels factors aïllats són molt inferiors a les que s'esperarien conjuntament.

Un estudi descriptiu indicava una prevalença de síndrome X a caucàsics d'un 16%, basant-se en dos bases de dades: EGIR (*European Group for the study of Insulin Resistance*) i el *Danish Twin Register*⁵¹¹.

Un estudi sobre homes finlandesos al servei militar, va determinar la prevalença de la síndrome plurimetabòlica, que era d'un 12% als fumadors i d'un 2% als no fumadors⁵¹².

Una branca del *British Heart Study* (BRHS) va trobar, sobre 5222 homes entre 40 i 59 anys, només un 2,9% de diagnòstics de síndrome X, sens dubte, per falta de definició exacta de la síndrome⁵¹³.

Molt similar al precedent és un estudi turc, que estima només un 3-4% de prevalença als majors de 30 anys, encara que admet un ràpid augment⁵¹⁴.

També s'han determinat les prevalences a població de països altament industrialitzats, com ara Alemanya, on han trobat xifres a població de mitjana edat d'entre 20 i 30%⁵¹⁵. Un estudi fet a una ciutat de Iugoslàvia (Novi Sad, segona ciutat del país) va determinar una prevalença del 13,62%⁵¹⁶.

3. *Estudis a altres països*

Un estudi sobre població xinesa (Shangai), avaluant 2776 individus majors de 20 anys a l'atzar, dona les següents prevalences: ITG del 10,8%, DM2 del 9,8%; hipercolesterolèmia i hipertrigliceridèmia en el 21% i 29,3%, respectivament. La prevalença de SM fou del 10,2%. És de destacar que a Xina la prevalença d'obesitat és molt baixa, d'un 4,3% només; la qual cosa situa, de moment (l'estudi es desenvolupà entre 1998 i 2000) aquest país en una de les taxes més baixes de SM, malgrat les tendències probablement no faran sinó augmentar espectacularment als propers anys⁵¹⁷.

Un treball desenvolupat a l'Atenció Primària del Pakistà va estimar una prevalença a majors de 40 anys de síndrome metabòlica d'un 2,6%⁵¹⁸.

Un estudi palestí, ja emprant els nous criteris de l'OMS, va comparar la prevalença de la síndrome dismetabòlica entre àrees urbanes i rurals (ajustant-la per l'edat, va ser la mateixa, d'un 17%) encara que amb major prevalença al medi urbà d'hipertrigliceridèmia, HDL baix i obesitat central⁶.

4. *Estudis a Espanya*

Existeixen pocs estudis desenvolupats a Espanya.

Camps *et al*, sobre familiars de primer grau de diabètics tipus 2, va determinar un risc relatiu 8,7 vegades majors que als controls en aquest treball hospitalari fet a Catalunya⁵¹⁹.

Recentment s'ha comunicat la prevalença de SM a la població de la Comunitat Canària, d'un 24,4%⁵²⁰.

També s'ha comunicat la prevalença de SM a la població d'alt risc cardiovascular atesa a l'Atenció Primària (Estudio EVENTO, desenvolupat durant 3 anys), éssent d'un 38,7%⁵²¹.

Recentment s'ha publicat la prevalença de SM a població de València⁵²², en un estudi desenvolupat sobre població d'Atenció Primària (que era remesa a un Hospital) i on sobre 283 subjectes va calcular una prevalença del 18.8% als pacients sense obesitat i d'un 48.4% als pacients obesos. Van realitzar insulinèmia a tots, per determinar l'índex HOMA-IR, trobant un 39.6% de resistència a la insulina.

1.5.4. ETIOPATOGENIA

Malgrat tots els estudis, com és lògic, abasten diferents temes, a fins didàctics s'ha considerat dividir en apartats: el primer fa relació amb l'etiologia; el segon amb aspectes genètics i el tercer amb aspectes ambientals.

1.5.4.1. ESTUDIS ETIOPATOGÈNICS

L'etiologia de la síndrome no és coneguda. El que sí es coneix és que el comú denominador és probablement la resistència a la insulina i que pot ésser la causa dels altres components. La síndrome metabòlica és, per definició, fenotípicament heterogènia: possiblement molts factors, incloent factors genètics i ambientals, puguin incrementar o reduir el risc de desenvolupar-la.

Existeixen causes ambientals i genètiques que afecten a la sensibilitat a la insulina i que poden contribuir a la resistència a la insulina (RI). Les causes genètiques expliquen l'important component hereditari de la DM tipus 2 (herència poligènica)⁵²³. En quant a les causes adquirides, la malnutrició intrauterina, l'edat avançada, l'embaràs o certs fàrmacs poden precipitar una DM tipus 2 en subjectes predisposats⁵²⁴.

La relació entre HTA i RI s'explica per la retenció de sodi i aigua pel ronyó, amb la qual cosa s'eleva també el calci intracel·lular que contrau la fibra muscular llisa vascular elevant les resistències vasculars perifèriques i la tensió arterial diastòlica (TAD)⁵²⁵.

La dislipèmia indueix una reducció dels nivells de HDL-colesterol i un augment de triglicèrids, la qual cosa predisposa a la malaltia coronària.

La distribució del greix corporal es relaciona amb la RI de tal forma que l'obesitat troncular té major predisposició a la RI i a intolerància hidrocarbonada⁵²⁶, suggerint que el greix visceral té major activitat lipolítica, amb gran alliberació d'àcids grassos no esterificats⁵²⁷.

L'exercici físic regular augmenta la sensibilitat a la insulina. Així, el sedentarisme present en la societat actual contribueix destacablement al desenvolupament de la RI i la DM.

Existeixen una sèrie de patologies que semblen relacionar-se amb la síndrome X, tal és el cas de la síndrome dels ovaris poliquístics, disfuncions de l'eix hipotalàmic-

hipofissari-suprarenal⁵²⁸, aterosclerosi accelerada i alteracions en les partícules LDL⁵²⁹.

Un article de Reaven, d'actualització sobre la síndrome (Juliol de 2002) a *Circulation* emfasitza sobre la necessitat de detectar i tractar el major nombre de pacients afectes de la síndrome. A més a més, inclou un llistat d'anomalies relacionades amb la resistència a la insulina (**Taula 1.14**)⁵³⁰.

Taula 1.14. Anormalitats pròpies de la síndrome metabòlica. Adaptada de Reaven i modificada parcialment pel autor.

Anomalies associades amb resistència a la insulina/hiperinsulinèmia
1. Algun grau d'intolerància a la glucosa
1.1 Intolerància a la glucosa (ITG)
1.2 Glucèmia basal alterada (GBA)
2. Anomalies metabòliques de l'àcid úric
2.1 Augment uricèmia
2.2 Disminució del aclarament renal de l'àcid úric
3. Dislipèmia
3.1 Augment de triglicèrids
3.2 Disminució d'HDL-colesterol
3.3 Disminució del diàmetre de les partícules LDL
3.4 Augment de lipèmia postprandial
3.5 Partícules LDL petites i denses
4. Hemodinàmica
4.1 Augment d'activitat del sistema nerviós simpàtic
4.2 Augment de retenció renal de sodi
4.3 Hipertensió arterial (Fins el 50% de pacients hipertensos són insulin-resistents)
5. Hemostàsia
5.1 Augment de PAI-1 (inhibidor de l'activador del plasminogen 1)
5.2 Augment de fibrinogen
6. Disfunció endotelial
6.1 Augment de l'adhesió de cèl·lules mononuclears
6.2 Augment de molècules d'adhesió cel·lular al plasma
6.3 Augment plasmàtic de dimetilarginina asimètrica (ADMA)
6.4 Disminució de la vasodilatació dependent de l'endoteli
7. Aparell reproductor
7.1 Síndrome dels ovaris poliquístics
8. Altres
8.1 Esteatosi hepàtica no alcohòlica

En aquest apartat esmentarem investigacions adreçades a determinar o formular hipòtesis per explicar el mecanisme pel qual es desenvolupa la síndrome metabòlica.

Altres investigadors han intentat trobar formules més senzilles pel principal obstacle de detecció de la síndrome, és a dir, la demostració de resistència a la insulina. Una comparació de l'índex QUICKI i l'índex HOMA va trobar que segons la correlació feta,

un índex QUICKI inferior a 0,357 representava una manifestació típica del SM. No obstant això, els autors remarquen que cada rang de normalitat d'aquest índex ha d'ésser establert per cada laboratori clínic amb un adequat grup control, per les diferències entre laboratoris i també entre poblacions⁵³¹.

L'estudi NHLBI va avaluar la història familiar d'alteracions metabòliques a pacients amb síndrome dismetabòlica (encara que els criteris d'inclusió no foren estrictes) i va observar una relació molt estreta amb l'obesitat (odds ratio: 2,5) mentre que als no obesos, destacava una predisposició familiar cap a la diabetis i hipertensió arterial⁵³².

Un subestudi analitzant un grup de dones postmenopàusiques de l'estudi Rancho Bernardo, va determinar que els factors que predeïen més la síndrome dismetabòlica foren el baix pes al néixer i l'obesitat a l'edat adulta⁵³³. L'estudi de cohorts HDDRISC-1, sobre 742 individus, va analitzar l'associació entre factors de risc i la síndrome metabòlica, destacant el tabaquisme, el consum d'alcohol i l'exercici físic: la síndrome millorava amb tots els graus d'activitat física⁵³⁴; d'altra banda una subanàlisi d'aquest seguiment suggeria un *pool* central de factors de risc per la síndrome dismetabòlica, on no estarien les HDL i probablement tampoc la tensió arterial⁵³⁵. Contràriament, al Regne Unit s'ha fet un seguiment poblacional de 10 anys que no va detectar cap relació entre les variables estudiades i l'excés de risc que atribuïen els autors a factors individuals⁵³⁶.

L'estudi Bogalusa, sobre una població de 4522 nens i adults joves, biracials, va determinar que la síndrome metabòlica es caracteritza per la concurrència d'un factor metabòlic (hiperinsulinèmia, dislipèmia o obesitat) amb un factor hemodinàmic (hipertensió), independentment d'edat i sexe a les dues poblacions⁵³⁷.

La relació entre exercici físic diari i desenvolupament de la SM s'ha estudiat a adults joves (entre 18 i 30 anys) de l'estudi CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) observant correlació inversa entre exercici i desenvolupament als 10 anys de trets de la síndrome (OR=0.28)⁵³⁸.

Un novedós article vincula la síndrome metabòlica a una activació crònica del sistema immunitari congènit, basant-se en troballes de l'estudi ARIC⁵³⁹. Un estudi experimental induint una síndrome X experimental a rates amb una dieta rica en greixos, millorava els perfils després d'instaurar una dieta amb restricció calòrica⁵⁴⁰. Un altre estudi experimental a rates, intentant demostrar la influència del baix pes al néixer amb diabetis i hipertensió als adults, va objectivar que la restricció de ferro a les rates

gestants va elevar la pressió arterial, els lípids i va reduir la tolerància a la glucosa als 3 mesos d'edat; comparablement al que succeeix amb una restricció proteica a les gestants⁵⁴¹. Un estudi realitzat a Atenció Primària del Regne Unit, sobre influència de factors dietètics sobre la síndrome, va determinar una protecció als subjectes que seguien una dieta equilibrada, amb abundància de verdures i fruites, peix, pasta i arròs; i baixa ingesta de fregits i salses (que podrien nomenar dieta mediterrània)⁵⁴².

Un paper clau, sense cap mena de dubtes, és la disfunció de la cèl·lula beta pancreàtica. En un estudi poblacional en japonesos seguits durant 5 anys, la disfunció cel·lular beta ja era present i va predir els qui varen desenvolupar diabetis en els cinc anys posteriors, contribuint a l'adipositat central per una alteració en el metabolisme de la insulina⁵⁴³.

Un estudi sobre la rata del desert *Psammomys obesus*, que sota una dieta il·limitada desenvolupa una síndrome plurimetabòlica, remarca el paper de la resistència a la insulina, la hiperleptinèmia, la disfunció endotelial i la ASP (*Acetylation-stimulating protein*)⁵⁴⁴. Ja prèviament s'havia vist que en aquests animals i d'altres, la capacitat de la insulina per activar el receptor tirosina-kinasa estava reduïda, degut a una sobreexpressió d'isoformes de protein-kinasa (PKC)⁵⁴⁵. També s'han observat correlacions amb nivells elevats de NEFA (àcids grassos no esterificats), però com a conseqüència, no pas com a causa de la síndrome metabòlica⁵⁴⁶. La implicació de l'eix simpaticoadrenal ha estat estudiat mitjançant la interrelació de l'adrenalina i la noradrenalina urinària en subjectes xinesos amb síndrome dismetabòlica: en aquests subjectes es va observar una reducció de l'excreció d'aquests metabòlits per l'orina i un augment a sèrum⁵⁴⁷.

Altres estudis han indagat sobre el mecanisme primari, el lloc del defecte i les possibles mesures terapèutiques a prendre⁵⁴⁸. Un estudi, comparant les característiques endotelials i metabòliques de pacients amb angina de pit amb coronàries normals i les de pacients amb la síndrome plurimetabòlica, amb pacients sense cap patologia, va trobar tant als individus amb síndrome X cardíaca com metabòlica valors superiors d'endotelina-1, d'òxid nítric i d'insulinèmia, suggerint uns trets comuns entre ambdós, que podria contribuir a la disfunció microvascular observada a tots dos processos⁵⁴⁹. Un estudi publicat l'any 2000 va trobar un augment plasmàtic de les concentracions de proteïnes C i S als pacients amb síndrome dismetabòlica, la qual cosa pot ser una contraregulació dels factors procoagulants (PAI-1, antitrombina III) presents a la síndrome⁵⁵⁰.

Per mesurar la distensibilitat vascular, es va dissenyar un estudi mitjançant el mesurament del flux sanguini al dit índex (mesurat per Doppler) i al dors de la mà, en

repòs i després d'escalfament i d'isquèmia del braç, va trobar que la vasodilatació neurogènica estava inhibida als subjectes amb DM2 encara que la funció endotelial i simpàtica estès relativament intacta. La vasodilatació induïda per calor pot ser una prova específica de les fibres C petites aferents, i servir com a marcador de la síndrome metabòlica⁵⁵¹.

També s'han fet estudis sobre dones que van tenir diabetis gestacional (DG): Un seguiment d'11 anys va determinar que 27,2% de les dones amb DG i només 8,2% dels controls, desenvolupaven RI als 11 anys. El risc de desenvolupar RI fou 5,6 vegades majors a les dones amb obesitat pregestacional (definida per IMC>27,3) i 4,4 vegades majors a la DG⁵⁵².

Comparant dones amb antecedents de diabetis gestacional (DG) i dones sense aquest antecedent, un estudi realitzat va correlacionar els nivells d'àcid siàlic durant un seguiment a 7 anys. Doncs bé, els nivells augmentats d'àcid siàlic varen predir el desenvolupament de SM, indicant que existeix una inflamació crònica moderada com avantsala de la SM⁵⁵³.

A les dones que van patir diabetis gestacional i se li's fa un seguiment llarg s'observa un baix percentatge d'autoanticossos, la qual cosa demostraria que la causa autoimmune és molt rara⁵⁵⁴.

Els models d'experimentació animal han suposat un camp on investigar en el metabolisme i teories patogenètiques del conjunt de condicions associats a la síndrome. Així mateix, per considerar o avaluar nous tractaments. Per exemple, en rates diabètiques i obesas, l'administració d'un inhibidor del cotransportador de sodi/glucosa (T-1095, un derivat de la florricina, glucòsid tòxic extret de l'escorça de la perera i que inhibeix la fosforilació oxidativa⁵⁵⁵) millorava la tolerància a la glucosa, els nivells d'HbA_{1c}, la glucosa plasmàtica, l'albuminúria i el pes corporal. Per tant, s'indicava que podria ser un agent beneficiós en el tractament de la diabetis⁵⁵⁶.

També s'ha involucrat en la síndrome diferents alteracions en les plaquetes, com reflexa un estudi suec sobre PAF (*platelet-activating factor*) que és un fosfolípid mediador de la resposta inflamatòria. Concretament va valorar els anticossos anti-PAF, que estaven

augmentats als pacients amb la síndrome dismetabòlica, reflectint uns canvis vasculars de tipus inflamatori⁵⁵⁷.

Una altra teoria postula que la hipofosfatèmia pot estar a la gènesi de la síndrome, però només es basa en estudis descriptius. Els baixos nivells de fosfat podrien condicionar una limitació en el metabolisme de la glucosa⁵⁵⁸. També s'ha invocat un dèficit de zenc, mesurat mitjançant l'anàlisi dels cabells dels pacients amb síndrome X⁵⁵⁹.

Una nova hipòtesi s'ha emès respecte a un mediador que podria predisposar cap a la síndrome metabòlica: la baixa producció d'interleukina-10, s'associaria amb la SM. Això suggeriria un mecanisme del sistema immunitari innat, on estarien també involucrats altres mediadors d'inflamació (TNF- α , interleukina-6, fibrinogen, proteïna C-reactiva...) segons aquest estudi fet als Països Baixos⁵⁶⁰.

Connectant amb el tema de les interleukines, un estudi autòcton també mesura els nivells d'interleukina-6, indicant que pot constituir una citoquina fonamentalment proaterogènica⁵⁶¹.

Un estudi descriu la **síndrome W**, un model que recull hiperinsulinèmia, hipertensió i guany de pes a l'edat mitjana a dones sanes amb tolerància normal a la glucosa. Aquestes dones estudiades tindrien en comú haver guanyat més de 20 lliures de pes respecte a quan tenien 20 anys. La nomenclatura d'aquesta nova síndrome, fa referència a que aniria abans de la síndrome X (seguint l'ordre de l'alfabet); i la seva identificació hauria de posar en alerta a l'adveniment d'ITG, diabetis franca, o manifestacions de coronariopatia⁵⁶².

Una possible nova causa de síndrome metabòlica serien els incidentalomes suprarenals: un estudi sobre 41 pacients, va mostrar que molts mostraven ITG, amb una sensibilitat a la insulina reduïda, amb comparació amb els controls ajustats per edat i sexe⁵⁶³.

Un estudi sobre rates obesas, demostra l'efectivitat del crom oral en el tractament de la SM⁵⁶⁴.

També s'ha estudiat la relació entre la resistència a la insulina i un inhibidor endogen de la sintasa de l'òxid nítric (la dimetilarginina asimètrica -ADMA-)⁵⁶⁵ que crearia una disfunció endotelial. Aquest compost inhibiria una substància implicada en la vasodilatació, detectant-se nivells alts d'ADMA a la HTA, diabetis tipus 2 i a la

insuficiència renal. Els adults avaluats que tenien resistència a la insulina es van tractar amb rosiglitazona durant 12 setmanes. Aquest subgrup va millorar la seva capacitat de resposta a la insulina i també van disminuir els seus nivells d'ADMA a sang.

Un estudi sudcoreà poblacional, relaciona els nivells elevats de ceruloplasmina amb la MCV i indica que pot ser un marcador de SM⁵⁶⁶.

1.5.4.2. ESTUDIS GENÈTICS

Fan referència a aquells que han intentat buscar una relació entre els gens i la síndrome. Són força nombrosos, i afecten als mecanismes moleculars de la gènesi de la malaltia.

Al 1994, amb el descobriment del gen de la leptina es va obrir una nova era en la investigació sobre l'obesitat²⁴³. El descobriment del seu paper regulant no només la gana, sinó també la reproducció⁵⁶⁷, aporta noves perspectives sobre el debat de la hipòtesi sobre el "genotip estalviador" (*thrifty*)⁵⁷⁴. La leptina actuaria de forma important sobre les condicions canviants de gana i sobreabundància, i regularia l'adaptació a la inanició i al començament del desenvolupament puberal: és per això que la selecció genètica natural faria que durant l'evolució s'hagués preservat aquest gen. La resistència a la leptina seria un avantatge evolutiu, garantint la supervivència de persones exposades a un subministrament variable d'aliment: si aquest abunda, s'en podrien consumir grans quantitats que s'emmagatzemarien en forma de greix, que es podria utilitzar posteriorment als períodes de fam. La resistència a la leptina suprimiria el senyal supressor de la gana habitual per la leptina, la qual cosa permetria menjar més. Per tant, la hiperleptinèmia seria l'anella perduda a la cadena de la síndrome plurimetabòlica⁵⁶⁸.

Un estudi casos-contròls a habitants de Maurici amb cardiopatia prematura i sense tractament amb β -bloquejants, va veure que a la població de casos era més freqüent un polimorfisme genètic del receptor adrenèrgic β -3⁵⁶⁹. Anàlogament, un estudi xinès sobre la mateixa mutació que a l'anterior estudi (Trp64Arg) a població d'Hong Kong no va trobar relació entre la mateixa i la síndrome metabòlica⁵⁷⁰. Un estudi de 303 parells de bessons va reportar l'heretabilitat de: glucèmia, IMC i HDL-colesterol, mentre que altres variables mostraven una influència ambiental més palesa; a més d'una variància entre sexes en alguns components⁵⁷¹.

Un estudi realitzat sobre els indis Pima, que tenen una elevada prevalença de diabetis però una baixa incidència de cardiopatia isquèmica, comparant-los amb població caucasiana, sobre l'enzim convertidor de l'angiotensina (ECA) no va trobar relació en els polimorfismes de l'enzim amb la cardiopatia isquèmica en els indis; en canvi sí en els caucàsics: els nivells d'ECA plasmàtics sí que estan relacionats amb el risc de cardiopatia⁵⁷². Jensen avalua en un 50% la contribució de factors genètics al desenvolupament de la síndrome dismetabòlica⁵⁷³. Contraposadament, Stern *et al* postulen si la relació de la síndrome amb el pes al néixer és una característica aportada pel fenotip o pel genotip; els autors troben una correlació positiva (és a dir, a més pes al néixer, pitjor pronòstic per a la síndrome X) oposadament a la literatura existent (amb tot el contrari: baix pes al néixer relacionat amb la síndrome). Defensen la seva hipòtesi argumentant que als treballs anteriors els efectius varen néixer a principis del segle XX, en canvi al seu treball havien nascut després de 1950⁵⁷⁴. Un estudi a rates WOKW, que representen un model de síndrome metabòlica, va trobar relació amb *locus* de rasg quantitatiu (QTL)* al cromosoma 3 per disglucèmies; cromosomes 1 i 5 per obesitat; i 4 i 17 per dislipèmies⁵⁷⁵. Una altra anàlisi de locus genètics per trets de la síndrome metabòlica sobre les mateixes rates, i també dels mateixos autors, va trobar determinació genètica al cromosoma 1 pel que fa al pes, i als cromosomes 3 i 10 pel que fa al colesterol, tant en mascles com en femelles⁵⁷⁶.

Un estudi francès també sobre QTL, sobre 216 famílies amb dos o més factors de risc, van suggerir una influència genètica sobre l'IMC i insulina; en canvi sembla més plausible que els triglicèrids i l'HDL siguin més influïts per factors ambientals⁵⁷⁷. Altres estudis també sobre animals demostren la relació entre l'obesitat i la síndrome^{578, 579}.

Un polimorfisme concret al gen de la FABP-2 no sembla associat amb marcadors de la síndrome metabòlica a pacients finlandesos que han tingut malaltia coronària (els pacients formaven part de l'estudi EUROASPIRE –*European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*-). Cal dir que aquest estudi ja incorpora els nous criteris de SM emesos per la NCEP-ATP III⁵⁸⁰.

Cada cop millora més l'estudi genètic de moltes malalties de tipus endocrí: entre elles, la diabetis tipus 2, obesitat, dislipèmies, malalties autoimmunes tiroïdals, SOPQ, etc⁵⁸¹.

* QTL= *Quantitative trait loci*. Es refereix a una tècnica de tipatge genètic que es realitza a l'atzar, doncs no es coneix prèviament quin gen pot contenir els cromosomes d'interès. Els rasgs quantitius fan referència precisament a això, per exemple: xifres quantitatives.

Només cal pensar que el 14 d'Abril de 2003, es va comunicar que s'havia completat la seqüenciació del genoma humà.

Groop postula que una sèrie de gens, que nomena *thrifty genes* (gens econòmics, o textualment “estalviadors”)⁵⁸² serien els encarregats a l'evolució humana de procurar un magatzem d'energia òptim per períodes de dejú, freqüents fa milers d'anys, quan no estava assegurat un aport constant d'aliments. Doncs bé, aquests gens que influïrien sobre el metabolisme dels greixos i dels carbohidrats, juntament amb desencadenants ambientals, contribuirien al fenotip de la síndrome metabòlica: entre ells, receptor β -3 adrenèrgic, lipasa hormono-sensitiva, lipoproteïnalipasa, IRS-1 (substracte del receptor d'insulina 1), PKC (protein kinasa C), glicogen-sintetasa del múscul esquelètic, i d'altres que es puguin identificar properament⁵⁸³. Estudis realitzats en animals (els gerbils nomenats rata del desert, *Psammomys*) emfasitzen la importància dels trastorns en els receptors de la insulina com a patogènesi de la síndrome metabòlica, quan les cèl·lules beta són làbils. Es va trobar una sobreexpressió d'isoformes èpsilon de la Protein Kinasa C (PKC) al múscle i al fetge, acceptant la hipòtesi de que és probable un paral·lelisme amb els humans que passen d'un estat d'escassetat de nutrients a un d'abundància, la qual cosa “dispararia” els “gens estalviadors”⁵⁸⁴.

Un altre article de Masana *et al*⁵⁸⁵ que indica la importància de la genètica sobre el tema que considerem, en aquest cas, la relació entre desordres del metabolisme lipídic a subjectes amb malaltia coronària prematura, estudia certs polimorfismes comuns a sis *loci* (Apo AI, apo B, apo CIII, apo E, lipasa hepàtica i LPL) a població autòctona.

S'ha proposat que el baix pes al néixer també és un factor de risc de DM2⁵⁸⁶, suggerint que el baix pes al néixer, reflex de malnutrició intrauterina, es relacionaria amb la ulterior aparició d'ITG, independentment del IMC i de la classe social⁵⁸⁷. Altres hipòtesis indiquen que potser els fetus, en un entorn de malnutrició intrauterina, que tinguin més possibilitats de sobreviure siguin els que portin un gen de “supervivència dels millors dotats”⁵⁸⁸: això connectaria amb la teoria dels gens estalviadors, i potser el treball anterior estaria esbiaixat per limitar-se, òbviamment, als supervivents i no tenir en compte l'alta mortalitat dels nounats de baix pes. Noves evidències sobre aquest tema comuniquen que el pes de naixement està influït per una variació genètica comuna al gen de la insulina (INS) o a un gen veí, com l'IGF2, regulat per un número variable de

repeticions en tàndem (NVRT*): els autors suggereixen que el INS NVRT classe III/III és un gen estalviador, que dóna lloc a un major creixement intrauterí i que conferiria l'avantatge de supervivència a períodes històrics on escassejava l'aliment⁵⁸⁹.

Per tant, sembla que la teoria dels gens estalviadors proporcionen la base per a la millor comprensió de les estratègies de prevenció de la DM2 i de la síndrome metabòlica: per tant, un mitjà lògic seria un retorn a la situació del caçador-recolector, amb una nutrició saludable acompanyada d'exercici físic, amb una reducció de pes. Aquesta noció queda avalada per l'estudi de Da Qing a Xina⁵⁹⁰, on la incidència de conversió d'ITG a DM2 es va reduir en un terç al grup d'intervenció comparat al grup control. Sembla una intervenció rentable, i més tenint en compte la teòrica epidèmia de diabetis que es projecta a un país com Xina⁵⁹¹. Per tant, pensem que el rellotge de la malaltia cardiovascular ja fa “tic-tac” des de molt abans que nosaltres ho poguem detectar.

D'altra banda, una anàlisi del genoma buscant la relació amb la malaltia coronària, va suggerir als individus analitzats (Indo-Mauricians) una susceptibilitat amb relació al cromosoma 3q27, que lligaria amb la síndrome plurimetabòlica⁵⁹².

S'ha observat una major expressió dels gens de l'angiotensinogen als obesos viscerals que als obesos subcutanis, mesurat mitjançant els nivells de mRNA de l'angiotensinogen, amb la seva conseqüent correlació amb la síndrome plurimetabòlica⁵²³. Un estudi realitzat a ratolins va descriure canvis al receptor hipotalàmic adrenèrgic (concretament, al subtipus α -2A) als ratolins obesos *ob/ob* essent determinants pel futur desenvolupament de síndrome metabòlica per l'increment en l'activitat de la noradrenalina hipotalàmica⁵⁹³. Ja un article de 1998 postulava l'existència d'un “lipostat” o “adipostat” de característiques genètiques que governaria el metabolisme dels lípids⁵⁹⁴.

* NVRT= Número variable de repeticions en tàndem. Aquesta conformació dins la càrrega genètica és un polimorfisme de DNA creat per ordenament en tàndem de còpies múltiples de seqüències curtes de DNA. És molt polimòrfic, proporcionant informació pel lligament genètic i també dins l'identitat individual (proves forenses i de paternitat) (“Huella digital” de DNA).

A mode de resum, a continuació es farà una relació d'aquells gens que són candidats a desenvolupar diabetis tipus 2 i la síndrome plurimetabòlica:

Aproximadament un miler de gens coneguts causen malaltia o clarament incrementen la susceptibilitat a la mateixa. Aproximadament la meitat de les mutacions als gens codifiquen enzims o coenzims⁵⁹⁵. Les malalties provocades per aquestes mutacions sovint es transmeten de forma recessiva. La presentació clínica sol expressar-se sobre tot als primers anys de vida o bé en malalties o condicions passats els 50 anys d'edat. En canvi, les mutacions en factors de transcripció solen desenvolupar-se al període fetal, i la seva transmissió és dominant. Per tot això, és més que probable que les mutacions que incrementen el risc de DM2 i de SM es trobin a enzims que regulen el metabolisme de la glucosa i dels lípids, i que el fenotip pugui ser obvi en portadors homozigots.

1. **Proteïna desacobladora 2 (UCP2).** Aquesta proteïna, descoberta al 1997²⁴¹, sembla estar relacionada amb una resposta positiva al dejú (els nivells de mRNA codificats per la UCP2 augmenten al dejú, i són menors als obesos). Aquesta relació es troba deteriorada als subjectes diabètics⁵⁹⁶. No obstant, un altre estudi no demostra associació entre les variants del gen UCP2 amb la despesa energètica basal²⁴⁰.
2. **Lipasa hormono-sensitiva (HSL).** Consitueix un regulador major de lipòlisi a molts teixits, catalitzant l'hidròlisi de mono, di i triacilglicerols i èsters de colesterol en àcids grassos lliures (FFA), glicerol i colesterol. La HSL interactua amb un gran nombre de proteïnes⁵⁹⁷, entre elles, la perilipina, la aP2 i la lipotransina. Totes aquestes proteïnes moderen l'activitat de la HSL. Qualsevol alteració deriva en un augment de l'activitat HSL, que a nivell del múscul esquelètic contribueix a la resistència a la insulina pel metabolisme dels FFA, que competeixen amb el de la glucosa. Efectivament, a la cèl·lula beta, l'activitat lipolítica modula la secreció d'insulina estimulada per la glucosa⁵⁹⁸. El marcador LIPE al gen de la HSL està associat amb obesitat abdominal i DM2, suggerint una susceptibilitat elevada per a la síndrome metabòlica¹³⁴.

3. **Lipoproteinlipasa (LPL).** És l'enzim primordial en la conversió dels triglicèrids a FFA; la seva màxima activitat requereix el co-activador ApoCII, present a les lipoproteïnes riques en triglicèrids. Contràriament a l'anterior descrit, la seva activitat és potenciada per la insulina. S'han descrit més de 80 variants i mutacions al gen de la LPL: per exemple, la hiperlipoproteïnèmia tipus I de Fredrickson. La sobreexpressió de la LPL al múscul esquelètic pot induir resistència a la insulina⁵⁹⁹, i sovint miopatia, suggerint que els nivells alts de FFA al múscul poden tenir efectes deleteris sobre el metabolisme muscular de la glucosa. Un treball associa una mutació, la variant Asn291Ser del gen de la LPL amb la dislipidèmia a subjectes normoglicèmics, amb especial afectació d'aquells amb resistència a la insulina: sembla, doncs, predisposar a la síndrome metabòlica⁶⁰⁰.
4. **PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma).** És un factor de transcripció de la família dels receptors nuclears. Els lligands naturals coneguts d'aquests receptors són àcids grassos i derivats de prostaglandines (15-PGJ2) i dels leucotriens (LTB4). El PPAR-alfa s'expressa al fetge i al múscul esquelètic, i controla la regulació dels gens implicats a l'oxidació dels àcids grassos. Per exemple, els fibrats actuen sobre el PPAR α . El PPAR δ és menys conegut. El PPAR γ forma un dímer amb un altre factor de transcripció, el receptor retinoïde X (RXR). Els FFA de cadena llarga i les prostaglandines han estat proposades com a lligands naturals del PPAR γ . Les tiazolidindiones són lligands activadors sintètics, pel heterodímer PPAR γ /RXR, i el PPAR γ mediatitza efectes pleiotròpics que les tiazolidindiones tenen sobre l'acció de la insulina, incloent-hi la captació de glucosa al múscul esquelètic⁶⁰¹. De les dues isoformes, la PPAR γ 2 és expressada a teixit adipós, i la PPAR γ 1 al múscul esquelètic a nivells d'un 10%⁶⁰². Els tractaments amb tiazolidindiones disminueixen el mRNA del PPAR γ 1 i l'expressió proteica tant en diabètics com a no diabètics, però es precisa teixit adipós per la seva acció sobre la glucosa i la insulina⁶⁰³. Una metaanàlisi estudiant un polimorfisme concret s'ha vist relacionat amb una modificació modesta (OR=1,25) però significativa (p=0.002) del risc de diabetis, la qual cosa unida a l'alta freqüència d'aquest al·lel (sobre el

85%) podria explicar, al menys, el 25% dels casos de DM2 a població general⁶⁰⁴.

5. **Fosfodiesterasa 3B (PDE3B).** Les fosfodiesterases hidrolitzen AMP cíclic, inactivant doncs un segon missatger intracel·lular. La PDE3B es localitza al reticle endoplàsmic i s'expressa a cèl·lules sensibles a la insulina, com ara adipòcits, hepatòcits i cèl·lules beta pancreàtiques. L'activació depèn de la fosfoinositol-3 kinasa i de la proteïnkina B. Els nivells alts de glucosa incrementen l'AMP cíclic, la insulina estimula al fetge la IGF-1 i aquesta estimula la PDE3B que actua com a retroalimentació negativa per a frenar la secreció d'insulina⁶⁰⁵. La variabilitat a les zones adjacents a la regió del gen PDE3B al cromosoma 11 contribuirien a nivells postprandials d'insulina elevats, en front de diferents estímuls⁶⁰⁶.

Tots aquests resultats indiquen que la variabilitat genètica als gens de lipòlisi i adipogènesi predisposen a la DM2 i a la síndrome metabòlica. Al voltant del 10-90% de la variabilitat dels factors de risc cardiovasculars estan determinades genèticament. L'agregació familiar de la RI també s'exemplifica amb una major prevalença als familiars de primer grau de subjectes diabètics (45%) comparats amb subjectes sense història familiar de diabetis (20%)⁶⁰⁷. S'estima que entre el 10 i el 80% de la variabilitat de la pressió arterial està determinada genèticament. Per tant, la síndrome metabòlica no sempre és heretada, però sí que sembla heretable⁶⁰⁸.

1.5.4.3. ESTUDIS AMBIENTALS: NUTRICIÓ, ESTILS DE VIDA I EXERCICI FÍSIC.

Cada cop hi ha més consens de la importància dels hàbits nutricionals, estils de vida i ambient sobre el desenvolupament de la SM.

En aquest apartat podríem nomenar, entre d'altres: una revisió excel·lent de Wolever sobre nutrició que fa palesa la importància del grau d'absorció dels carbohidrats en la gènesi de la síndrome: els aliments amb baix índex glucèmic milloren la sensibilitat a la insulina als humans⁶⁰⁹. En la mateixa línia es pronuncia un article que remarca la importància de l'índex glucèmic com a benefici per a la salut (particularment, de malaltia cardiovascular i de síndrome plurimetabòlica)⁶¹⁰. Una altra hipòtesi es formula sobre la influència dels radicals lliures: la hiperglucèmia podria incrementar l'estrès oxidatiu, influint sobre la diabetis i la síndrome X⁶¹¹. Un estudi sud-coreà suggereix que el nivell de DNA mitocondrial perifèrics durant el pinçament euglucèmic, podria estar relacionat amb aspectes de la resistència a la insulina en homes joves sans⁶¹².

Un article alemany publicat a *Atherosclerosis* destaca la relació entre la hiperglucèmia postprandial i el dany de l'endoteli: 403 subjectes no diabètics sotmesos a una corba de glucosa se'ls hi mesurava el gruix de la capa íntima i mitja de les caròtides. Doncs bé, els dos quintils superiors a la distribució de glucosa postprandial s'associaven amb factors de risc corresponents a la síndrome plurimetabòlica⁶¹³. Els baixos nivells d'activitat física al temps de lleure semblen predir el desenvolupament de la síndrome metabòlica, segons un estudi finlandès a Kuopio: de la cohort de 612 homes de mitjana edat sense SM, al seguiment a 4 anys, es varen desenvolupar 107 SM. Qui feia més de tres hores setmanals d'exercici aeròbic moderat o vigorós, varen tenir la meitat de risc que els sedentaris⁶¹⁴.

Sembla que la inflamació crònica subclínica està fortament relacionada a la resistència a la insulina, així, factors tals com ara el recompte leucocitari, la proteïna C-reactiva i nivells de fibrinogen estan significativament correlacionats amb la RI, però no amb la secreció d'insulina⁶¹⁵.

Un article ha relacionat la demència, sobre tot de tipus vascular, amb un seguiment des de 1965 fins 1991 a població d'origen japonès que vivia a Nordamèrica (L'estudi Honolulu-Asia): el risc relatiu de demència, per un augment d'una desviació estàndard a la suma dels factors avaluats, augmentava d'un 5%. No hi havia una correlació amb la

demència tipus Alzheimer⁶¹⁶. Un estudi finlandès apunta la possibilitat de que el valproat pugui induir una síndrome metabòlica a les dones epilèptiques, comparat amb un grup de tractades amb lamotrigina, relacionat amb la síndrome dels ovaris poliquístics⁶¹⁷. Un altre estudi suec, sobre dones sanes, avaluant el suport social, va relacionar l'aïllament social amb la síndrome X⁶¹⁸. Un assaig amb reemplaçament (tractament amb hormona del creixement (GH) durant 9 mesos) a homes amb dèficit de GH i síndrome metabòlica, va millorar la sensibilitat a la insulina, i tots els paràmetres lipídics adversos, suggerint que els valors baixos o indetectables de la GH són un factor clau en la fisiopatologia de la síndrome dismetabòlica⁶¹⁹. La relació entre l'activitat física, o sia, la despesa energètica i la síndrome s'ha estudiat també (malgrat és una apreciació molt difícil, doncs la variabilitat en el registre és alta, com passa en molts estudis) intentant que el disseny de l'estudi eviti els biaixos presents a la majoria d'estudis: mesurant el consum màxim d'oxigen ($VO_2 \text{ màx. kg}^{-1}$) i l'activitat física mitjançant qüestionaris d'ús comú. La multitud de factors de confusió fa que els qüestionaris siguin de poca utilitat, però la despesa d'energia sí que va ser pronòstica per a la síndrome: s'associava fortament amb una despesa energètica baixa⁶²⁰. També s'ha estudiat una relació hipotètica entre la síndrome X cardíaca i la metabòlica, a través de l'activitat del contratransportador de sodi/liti, al detectar en un estudi casos-contròls que la majoria de pacients amb síndrome X cardíaca tenien augment d'activitat del contratransportador Na^+/Li^+ i hiperinsulinèmia, entroncant amb les alteracions metabòliques i vasculars presents a la síndrome plurimetabòlica⁶²¹. Un estudi similar a l'anterior, va indicar una prevalença de resistència a la insulina 6 vegades superior en els subjectes amb activitat del contratransportador sodi/liti, particularment relacionat amb l'obesitat i els triglicèrids⁶²².

I.5.4.4. ASSOCIACIONS AMB DETERMINADES MALALTIES

Existeix una certa relació de la SM amb altres malalties o problemes de salut. Un tema estudiat ha estat les característiques psicològiques dels afectats per la síndrome. Un estudi nord-americà sobre 1081 barons vells, que havien completat el test MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) i a qui després es passava un qüestionari sobre hostilitat per obtenir-ne una escala, va determinar que l'hostilitat podria estar relacionada amb la síndrome X, però també hi havia una relació amb l'IMC i l'ICC⁶²³.

Un estudi finlandès amb semblant objectiu, sobre homes joves, amb seguiment de 6 anys, va trobar relació amb el temperament i el posterior desenvolupament de síndrome plurimetabòlica⁶²⁴.

Així mateix, s'ha correlacionat la malaltia esporàdica d'Alzheimer amb trets de la síndrome: sembla que la hiperinsulinèmia influiria sobre la funció cognitiva a malalts diabètics i intolerants a la glucosa, segons una tesi doctoral⁶²⁵.

S'ha estudiat la relació de la síndrome amb l'educació: un nivell cultural més baix s'associa amb un risc major de síndrome X a dones de mitjana edat⁶²⁶.

També en relació amb dèficits de memòria, un article americà postula la relació entre el deteriorament de la tolerància a la glucosa i les alteracions neurològiques (particularment, atròfia hipocampal)⁶²⁷.

La relació entre hipertròfia prostàtica benigna (HBP) i trets de la síndrome també s'ha analitzat. Els nivells alts d'insulinèmia s'han relacionat amb major prevalença d'HBP i els homes amb major taxa de creixement anual de l'hipertròfia han estat els afectes de síndrome X⁶²⁸. Un estudi sobre 307 pacients avaluant l'índex anual de creixement prostàtic, mesurat mitjançant ultrasons, va correlacionar aquest índex amb els valors d'insulinèmia plasmàtica basal, suggerint una relació entre la síndrome X i el desenvolupament d'hipertròfia prostàtica benigna, possiblement per augment de l'activitat simpàtica⁶²⁹.

La relació amb la síndrome d'apnea obstructiva de la son (SAOS) de la síndrome de resistència a la insulina també s'ha trobat: n'és un factor independent, sobre 270 subjectes amb SAOS i sense diabetis coneguda⁶³⁰.

S'ha proposat que la hiperinsulinèmia està involucrada a la carcinogènesi de colon. Un estudi americà (*Chicago Heart Association Detection Project in Industry*) sobre 20433 homes i 15149 dones, per mètode de regressió de Cox, va trobar una relació entre els nivells de glucosa post-sobrecàrrega i el càncer de colon. Globalment, el risc relatiu va ser de 1,67 a homes i 1,29 a dones. Per tant, podria haver una associació entre intolerància a la glucosa i càncer colorectal⁶³¹.

Així mateix s'ha relacionat l'esquizofrènia amb la SM: potser pels tractaments emprats, o per l'estil de vida, dieta inadequada o falta d'exercici físic. També una sobreactivitat

de l'eix hipotàlem-hipofissari-adrenal pugui crear una hipercortisolèmia que origini un excés de greix visceral⁶³². Tanmateix una tesi doctoral que s'ha revisat, indica que tant la clozapina com la olanzapina, poden influir sobre els nivells d'insulina i leptina originant una síndrome metabòlica; per tant proposa una recerca activa del SM en pacients que prenguin tals tractaments antipsicòtics durant temps⁶³³.

I. 6. LA SÍNDROME PLURIMETABÒLICA I LA MALALTIA CARDIOVASCULAR

Al 1988, Reaven acunya el terme de “síndrome X” per referir-se a la constel·lació que agrupa la resistència a la captació de glucosa estimulada per l'insulina, la intolerància a la glucosa, la hiperinsulinèmia compensadora, l'augment de nivells de VLDL riques en triglicèrids, la disminució de HDL-colesterol i la HTA, a la seva lectura clàssica². Posteriorment s'han anat afegint nous factors a la descripció inicial de la síndrome, tals com la hiperuricèmia, nivells alts de PAI-1, disminució de l'activitat del tPA i l'angina microvascular⁶³⁴.

A més la seva implicació amb l'augment de risc cardiovascular, en relació directa amb la resistència a la insulina, ja va ser comentada pel mateix Reaven⁶³⁵.

La resistència a la insulina, entitat fisiopatològicament molt complexa i pel contrari, extremadament freqüent, està implicada en patologies tant aparentment diverses com la diabetis tipus 2, l'arteriosclerosi, les dislipidèmies i la síndrome dels ovaris poliquístics, entre d'altres⁶³⁶. Es pot definir aquesta síndrome com la disminució de l'efecte de la insulina per a estimular normalment la captació de glucosa, davant una concentració d'insulina donada. El principal lloc de resistència a la insulina sembla estar a nivell postreceptor, als teixits diana, sobre tot al múscul esquelètic, tal com s'ha esquematitzat als capítols precedents d'aquesta tesi. Aquest defecte condiciona una elevació compensatòria en la secreció d'insulina, de manera que la troballa comuna als individus resistents a la insulina és una elevació dels nivells d'aquesta hormona, tant en situació basal com postprandial⁶³⁷.

La resistència a la insulina és una entitat metabòlica que no només cursa amb alteracions al metabolisme dels hidrats de carboni, sinó que també al de les proteïnes i els lípids. L'efecte més important de les alteracions lipídiques a la diabetis és el desenvolupament de malaltia cardiovascular (MCV), essent l'infart agut de miocardi (IAM) la primera causa de mortalitat als pacients diabètics⁶³⁸. Els resultats d'un estudi multinacional WHO (*Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*) va demostrar que les malalties cardiovasculars suposaven el 55% de la causa de mort als diabètics, i que el 39% s'atribuïen directament als IAM⁶³⁹.

Els adults diabètics associen amb més freqüència HTA i dislipèmia, però el risc de MCV associada sembla ésser independent d'aquests factors⁶⁴⁰. D'altra banda, s'ha demostrat que la síndrome metabòlica està associada amb un increment del risc de MCV⁶⁴¹. Tant en estudis casos-controls com en estudis epidemiològics s'ha observat que la insulinèmia i la glucèmia basals, i després de sobrecàrrega oral de glucosa, constitueixen factors de risc independents de cardiopatia isquèmica⁶⁴².

La controvèrsia sobre si la insulina *per se* constitueix un factor de risc encara continua. La primera evidència de que la hiperinsulinèmia estava relacionada amb la malaltia coronària es va publicar al 1965, on els pacients amb IAM tenien nivells d'insulina elevats després de sobrecàrrega oral amb glucosa⁶⁴³. Posteriorment, podem constatar altres estudis que investiguen aquesta associació:

1. *The Caerphilly Prospective Study*, evidenciant un augment d'events coronaris a l'augmentar el nivell d'insulina en dejú⁶⁴⁴.
2. *The Gothenburg Study*, on no es varen trobar diferències significatives als nivells basals d'insulina i darrera sobrecàrrega, als individus no diabètics que havien tingut episodis coronaris i els no diabètics que no n'havien tingut⁶⁴⁵.
3. *The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*, on la insulina basal fou similar als individus que havien mort per patologia coronària i els supervivents. Si s'estratificava per fenotips d'Apo E 3/2, 3/3, 3/4, hi havia associació significativa entre insulinèmia basal i malaltia coronària als individus amb genotip E3/2, però no als altres⁶⁴⁶.
4. *The Kuopio Study on elderly subjects*, on la hiperinsulinèmia i la microalbuminúria varen identificar un grup d'individus amb alt risc de malaltia coronària⁶⁴⁷.
5. *The Rancho Bernardo Study*, on la insulina en dejú i a les dues hores fou similar als barons i dones que varen morir per malaltia coronària i als que varen sobreviure als cinc anys de seguiment⁶⁴⁸.
6. *The Quebec Cardiovascular Study*, on es va correlacionar els nivells d'àcids grassos lliures a homes (el tercil superior de la distribució va tenir una OR de 2,1 per la MCV)⁶⁴⁹.
7. *A l'estudi de Botnia*, els ITG/GBA tenien un risc de malaltia cerebrovascular 3,6 vegades superiors als normotolerants; i els diabètics 2,2 vegades més risc de patir malaltia coronària que els subjectes amb tolerància normal⁵⁰⁹.

Les característiques de la síndrome metabòlica ja poden estar presents als subjectes entre 5 i 8 anys abans del diagnòstic de la DM2, com es demostra pels estudis epidemiològics^{650, 651} (Rancho Bernardo). El risc i per tant, el desenvolupament de la MCV comença, segons Haffner *et al* probablement molts anys abans de la manifestació de la intolerància a la glucosa⁶⁵² (com diu, ¿comença a funcionar el rellotge de la cardiopatia coronària abans de que s'iniciï la diabetis clínica?). Conseqüentment, la prevenció de la MCV a persones diabètiques hauria de començar molt abans del diagnòstic de diabetis, paradoxalment. Precissament el diagnòstic de síndrome metabòlica, sense DM2, perfila un grup de risc molt elevat de desenvolupar en el futur la DM2. El tractament enèrgic i precoç de la síndrome metabòlica pot tenir un impacte considerable tant en la prevenció de la DM2 com en la mortalitat per MCV. La glucosa basal pot convertir-se en un marcador útil per a detectar la presència de components del *cluster* de FRCV per MCV, associat amb la SM i que augmenten el risc de desenvolupar MCV, cosa que s'ha estudiat a adolescents canadencs entre 16 i 18 anys d'edat⁶⁵³.

Es fa palesa la relació entre l'obesitat severa i la patologia hepàtica⁶⁵⁴. La relació amb la malaltia cardiovascular, segons un estudi a població xinesa de Hong Kong, també queda ben demostrada⁷. Un article de Vanhala contraposa dues teories: *a)* que la sotsnutrició durant la vida intrauterina podria “programar” la resistència a la insulina, la coagulació i el metabolisme del colesterol i la pressió sanguínia i tenir un paper destacat a l'etiologia de les malalties cardiovasculars; i *b)* la teoria de que el risc cardiovascular es relacionaria amb el creixement somàtic durant l'infantesa. Als països occidentals, actualment la proporció de nascuts amb baix pes està disminuint, mentre la proporció de diabetis i d'obesitat augmenta; per tant, sembla refermar la segona teoria⁶⁵⁵. Un altre estudi (amb una mostra molt petita) correlaciona una circumferència abdominal >100 cm amb un estrès metabòlic i mental que predisposen a un grup d'afroamericans envellits a la malaltia cardiovascular⁶⁵⁶.

Com que la síndrome constitueix un complex d'alteracions del metabolisme, adoptar el terme “Síndrome dismetabòlica” acunyat per Groop⁶⁵⁷, sembla que és molt més realista. Tal com ens indica, la importància es deriva de la reducció de l'esperança de vida, sobre tot derivada de mortalitat cardiovascular. Sembla que el seu origen és d'una conjunció entre factors genètics (gens que regulen la lipòlisi, la termogènesi, i el metabolisme de la glucosa i del múscul) i una influència molt important de tipus ambiental.

Un interessantíssim article d'Isomaa *et al* del grup de Botnia, examinant dos cohorts de 85 malalts diabètics cadascuna, una d'elles amb síndrome metabòlica i l'altre sense, va determinar que els pacients amb síndrome X tenien major prevalença de MCV (52% en front del 21% dels diabètics sense síndrome X) i de microalbuminúria (23 vs 7%, respectivament). El risc relatiu de malaltia coronària associada a la síndrome fou de 3.84, i de microalbuminúria de 3.99. Amb tot això demostra que el risc està fortament influenciat pels components de la síndrome⁶⁵⁸.

Un estudi realitzat a Canadà, relacionant la disglucèmia amb l'arteriosclerosi, sobre població del estudi SHARE (*Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups*) va determinar que el deteriorament de la tolerància a la glucosa indueix directa o indirectament una progressió major de l'arteriosclerosi, i això es va veure relacionat amb els nivells de glucohemoglobina de tots els subgrups de població analitzats⁶⁵⁹.

En el mateix sentit que l'anterior, un estudi prospectiu sobre 181 pacients d'unitats coronàries a Suècia, no diabètics, que havien patit un infart, va comprovar que tenien taxes d'alteracions del metabolisme de la glucosa no detectades molt altes (un 35%) i que el 25% d'ells evolucionaren cap a la diabetis tipus 2 en un plaç de 3 mesos⁶⁶⁰.

Un estudi casos/controls a pacients diabètics amb coronariografia, demostra que el control glucèmic és bàsic per el control de la microangiopatia coronària⁶⁶¹.

Un seguiment de més d'onze anys a Kuopio, Finlàndia, (*Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study*) va observar que els homes amb SM, no diabètics, eren més propensos a patir malaltia cardiovascular de tota mena (2.9 vegades més)⁶⁶².

1.6.1. ESTUDIS EPIDEMIOLÒGICS

La prevalença de resistència a la insulina a múltiples condicions es va estudiar sobre població a un petit poble italià (Bruneck): va ser de 65,9% als ITG, 83,9% als DM2, 53,5% als hipercolesterolèmics, 84,2% als hipertrigliceridèmics, 88,1% en subjectes amb HDL-colesterol baix, 58% als hipertensos i 62,8% a hiperuricèmics. A pacients amb SM la prevalença de RI fou del 95,2% (però val a dir que fixen un criteri de SM previ al de l'OMS-98)⁶⁶³.

L'estudi de Rancho Bernardo, Califòrnia (1984-87), sobre una població envellida, va correlacionar la cardiopatia isquèmica amb tots els components de la síndrome X (odds ratio: 1,6)⁶⁶⁴.

S'han avaluat aspectes tals com la prevalença de la síndrome, a diversos grups etaris i d'edat, com per exemple, a nens obesos entre 5 i 10 anys⁶⁶⁵. Un estudi va determinar la prevalença de síndrome X a pacients amb IAM: dels 101 pacients amb IAM, el 47,52% complien criteris de síndrome metabòlica segons OMS; mentre a la població general la prevalença teòrica seria entre 3 i 4%. També els afectes per SX tingueren una taxa superior de reinfart i d'insuficiència cardíaca posterior a l'IAM⁶⁶⁶.

Un estudi realitzat a Veneçuela, avaluant factors de risc cardiovascular silencis a població aparentment sana, dona incidències sobre la població: obesitat 45%, sedentarisme 84%, HTA 15%, ITG 14%, DM2 5%, hiperinsulinèmia 50%, hipertrigliceridèmia 28%. L'agrupació de 3 o més FRCV fou del 59%. Considerant només els obesos, la síndrome metabòlica es va presentar al 72%. Això significa una altíssima prevalença de FRCV a la població hispànica, amb un risc molt elevat de MCV i DM2⁶⁶⁷.

També esmentarem els resultats d'una tesi doctoral (J.B. Pardo López-Abad) duta a terme a Almeria, sobre població general urbana: va determinar que la hiperinsulinèmia és un factor de risc per desenvolupar DM i HTA, amb un efecte sinèrgic multiplicatiu de 8 vegades quan s'associaven aquests dos factors⁶⁶⁸.

Una revisió de la síndrome, destaca la seva relació amb la diabetis gestacional i la poliquistosi ovàrica, indicant que de moment no es recomana cap tractament farmacològic per la mateixa⁶⁶⁹. La relació amb el risc cardiovascular es fa palesa als següents articles de revisió^{670, 671, 672, 673}. També s'ha descrit en persones molt velles (de

80 a 100 anys) amb una relació amb alteracions hemostàtiques i metabòliques⁶⁷⁴; i en persones entre 65 i 100 anys en relació amb factors de fibrinòlisi, inflamació i procoagulació⁶⁷⁵.

Uns altres autors discrepen de la veritable entitat de la síndrome: al menys, haver 4 diferents sistemes involucrats en la seva suposada gènesi⁶⁷⁶ (contestant a la referència bibliogràfica anterior); altres opinen que tampoc hi ha res a fer i que l'any 2230 pot haver un 100% (sic) de prevalença d'obesitat als Estats Units⁶⁷⁷.

Deedwania, adopta la denominació de “síndrome dismetabòlica cardiovascular” (CDS: *cardiovascular dysmetabolic syndrome*)⁶⁷⁸ doncs suggereix que la diabetis és un desordre vascular fonamentalment. La seva rellevància és màxima donat l'alt risc cardiovascular, i que la resistència a la insulina precedeix la diabetis franca en, al menys, entre 5 i 6 anys. Proposa una identificació precoç dels trets de la síndrome, definint uns nous criteris (de fàcil maneig: mnemotècnia DROP) que s'esquemmatitzen a la taula següent:

Taula I.15. Criteris de la síndrome dismetabòlica cardiovascular. El diagnòstic requereix al menys 2 dels 3 primers criteris. Sia notori que no es diferencia el gènere.

Alteració	Criteri
Dislipèmia (D)	Triglicèrids > 140 mg/dl, ó HDL < 40 mg/dl, ó tamany de les partícules LDL < 260 Å
Resistència a la insulina (R)	Glucosa basal ≥ 110 mg/dl, ó Diabetis tipus 2.
Obesitat (O)	IMC > 25 kg/m ² ó ICC > 0.85, ó circumferència de cintura > 100 cm.
Hipertensió (P)	Pressió arterial sistòlica ≥ 140 mmHg, ó diastòlica ≥ 90 mmHg

L'autor propugna una recerca activa de casos de CDS, promovent la pèrdua de pes i l'exercici físic, i tractament farmacològic quan sigui necessari. L'emergent “epidèmia” de diabetis, cada cop a edats més precoces, farà esclatar una veritable “epidèmia” de coronariopatia prematura.

S'ha buscat una relació entre el pèptid-C (que recordem, es produeix de forma equimolecular respecte a la insulina) i la MCV: un estudi va trobar una correlació dels nivells de pèptid-C amb les lipoproteïnes, sobre tot mitjançant un coeficient CpG (pèptid-C x glucèmia basal) suggerint que els valors elevats són predictors dels FRCV associats a la síndrome X⁶⁷⁹.

Les complicacions a diabètics (avaluades a un subgrup de 698 individus de l'estudi KID) varen ser del 46,6% (en quant a complicacions microangiopàtiques demostrades); 74,7% tenien síndrome plurimetabòlica; 15,9% tenien retinopatia i 12,6% microalbuminúria. Hi havia una forta correlació entre hiperlipoproteïnèmia, hipertensió i nivells aixecats de pèptid-C⁶⁸⁰. Un article d'Isomaa *et al* destaca que els pacients amb LADA que tenen controls glucèmics deficients tenen menys risc cardiovascular que pacients amb DM2, possiblement relacionat amb la menor prevalença de síndrome metabòlica als primers⁶⁸¹.

Un estudi nord-americà sobre diferents ètnies (blancs, negres i hispans) destaca el valor de la circumferència de la cintura com a marcador de risc, i proposa la seva utilitat clínica, especialment als punts de tall de 102 cm per homes i 88 cm per dones⁶⁸². En la mateixa línia se situa un treball anglès relacionat amb les subfraccions de les lipoproteïnes i el perímetre de cintura, que recomana mesurar a la població general⁶⁸³. S'han fet estudis pediàtrics de casos i controls (180 nens obesos i 239 controls sans) detectant una prevalença de 8,9% de síndrome metabòlica entre els obesos; i del 0% en els nens controls. Només el 14,4% dels nens obesos estaven lliures de qualsevol factor de risc de la síndrome; contra el 79,1% dels nens normals. L'estudi suggereix que la síndrome metabòlica s'origina a l'infantesa⁶⁸⁴. Un estudi brasiler emet la hipòtesi que l'acúmul de greix intraabdominal constitueix un factor predisposant a la resistència a la insulina, als subjectes descendents de japonesos avaluats⁶⁸⁵.

Destaquem l'excel·lent article de Pi-Sunyer sobre desnutrició i sobrenutrició com a modificadors de les respostes metabòliques a les malalties⁶⁸⁶. Així com l'article, del mateix autor, on defineix l'obesitat com una "epidèmia dels nostres dies"⁶⁸⁷. Un estudi suec defensa la tesi de que una mesura clínica útil seria el diàmetre sagital abdominal, doncs la correlació amb factors de risc cardiovascular és superior en el seu estudi (sobre 885 homes i dones) que altres mesures antropomètriques com l'IMC, la circumferència de cintura i l'índex cintura/cadera⁶⁸⁸. Un estudi fa una distinció entre dos tipus d'adipositat subcutània: la superficial i la profunda, segons la seva localització segons TAC. Així doncs, observen una forta relació entre greix profund superficial i resistència

a la insulina⁶⁸⁹. Un estudi comparatiu entre diversos grups ètnics (europeus, xinesos, sudasiàtics) que viuen al Regne Unit va observar que no totes les mesures antropomètriques es relacionaven amb trets de la síndrome X; les més consistents foren la circumferència abdominal i la raó cintura/pes; la menys consistent la raó cintura/cadera⁶⁹⁰.

1.6.2. ESTUDIS ETIOLÒGICS

Per una banda, l'estimulació per insulina dels triacilglicerols hepàtics sembla estar a la etiologia de la síndrome metabòlica⁶⁹¹.

També s'ha comprovat la relació entre la resistència a la insulina i la troballa (mitjançant mètodes de tomografia d'emissió de positrons) d'arteriopatia coronària asimptomàtica⁶⁹².

Altres estudis han relacionat la leptina entre d'altres quadres, amb la poliquistosi ovàrica i la reproducció humana⁶⁹³; altres articles defensen que la massa de greix subcutani és el determinant major del nivell de leptina plasmàtica, i de resistència a la insulina⁶⁹⁴. Una publicació alemanya distingeix entre leptina lliure i leptina lligada a proteïnes, atribuint-li diferents papers fisiològics: es varen monitoritzar els nivells d'ambdues leptines tant a sèrum com a líquid cefaloraquidi (LCR), en pacients sotmesos a reducció de pes i pacients amb tirotoxicosi sotmesos a tractament. La leptina unida a proteïnes va disminuir durant la pèrdua de pes i el tractament de l'hipertiroïdisme. La leptina lliure al LCR no segueix un paral·lelisme a la leptina lliure sèrica (se satura el sistema de transport ràpidament); en canvi la leptina lligada s'incrementa al LCR quan ho fa la sèrica⁶⁹⁵. Un estudi grec presenta l'hipòtesi de que la hiperleptinèmia (i la hiperinsulinèmia, i la freqüència cardíaca basal elevada) precedeixen els casos d'hipertensió essencial⁶⁹⁶. A un grup d'homes no diabètics, es va trobar correlació significativa entre leptina i insulinèmia i glucèmia basals, triglicèrids, apolipoproteïna B i pressió sistòlica⁶⁹⁷.

S'han descrit associacions entre nivells de leptina a sang i diversos paràmetres, com ara IMC, pressió arterial, triglicèrids, glucosa basal, àcid úric i insulina. Així com una relació inversa entre leptina i sensibilitat a la insulina⁶⁹⁸. En canvi, un altre estudi a dones postmenopàusiques no va trobar relació entre leptina i síndrome

plurimetabòlica⁶⁹⁹. La hiperinsulinèmia present als casos d'obesitat adolescent poden arribar a disminuir els nivells circulants d'hormona del creixement⁷⁰⁰. El tractament de l'obesitat mòrbida amb gastroplàstia amb banda indueix canvis metabòlics de tipus favorable a la síndrome metabòlica, amb milloria significativa dels nivells d'hiperinsulinèmia⁷⁰¹.

El grup de Stanford, Califòrnia, va publicar que tant la obesitat com la resistència a la insulina són els factors predictors més potents de malaltia cardiovascular, i que la presència de insulinoresistència afegida a qualsevol grau d'obesitat magnifica el risc de MCV així com el de diabetis tipus 2. Per tant, un factor etiològic de primer ordre seria la mateixa obesitat⁷⁰².

En el mateix sentit que l'anterior es mostra un estudi (*The Olivetti Heart Study*) que es va realitzar sobre obrers sans d'aquestes factories italianes. Es va trobar una correlació significativa entre el perímetre de cintura i la pressió arterial, així com amb la resistència a la insulina, destacant el rol de la obesitat central sobre l'expressió plena de la síndrome metabòlica⁷⁰³.

Björntorp ja fa esment en un article de revisió de les comorbilitats de l'obesitat central, destacant les anomalies neuroendocrines amb el paper principal de l'eix hipotalàmic-hipofisari-suprarenal⁷⁰⁴. Un altre estudi també suec indica que l'obesitat és el resultat d'un mecanisme primitiu de supervivència, acumulant greix, sobre unes condicions ambientals d'abundància de nutrients⁷⁰⁵. L'obesitat visceral està correlacionada amb disminució dels nivells de testosterona en homes i de SHBG a ambdós sexes⁷⁰⁶. Diversos manuscrits defensen una actitud agressiva davant l'obesitat com a factor de risc cardiovascular^{707, 708}. L'adipositat central en noies adolescents obeses es correlaciona inversament amb la resistència a la insulina ($r=-0,87$)⁷⁰⁹. Un article finlandès no va trobar relació entre el pes al néixer i el desenvolupament de síndrome X, però sí que va trobar que l'obesitat a l'edat de 7 anys predeia el risc de síndrome X als adults⁷¹⁰. Un article espanyol destaca l'índex de massa corporal com punt de sortida de la síndrome metabòlica⁷¹¹. Un altre article escrit a Oxford posa la controvèrsia sobre la falta de causa clara entre greix visceral i resistència a la insulina, defensant la tesi de que el greix subcutani abdominal no s'ha d'oblidar com a origen de concentracions elevades de NEFA⁷¹². En consonància amb l'anterior, una revisió anteriorment publicada ja esmentava l'importància dels NEFA⁷¹³.

Haffner descriu que existeix correlació entre l'obesitat visceral i l'augment de risc cardiovascular; sobre tot als estats prediabètics, segons va observar al *San Antonio Heart Study*⁷¹⁴. Un article suec de revisió apunta que un dels factors gallets primaris de l'obesitat visceral seria una activitat incrementada de l'eix hipotalàmic-hipofissari-adrenal⁷¹⁵.

1.6.3. ASPECTES PRONÒSTICS I TERAPEÛTICS

Un article fa palesa la necessitat de no considerar la síndrome metabòlica, cada cop més prevalent a països desenvolupats, com una cosa "normal" i per tant sovint infravalorada. Això és particularment cert quan s'associa a un cert tipus de vida ("la bona vida") que fa que sembli menys seriós⁷¹⁶. Són convenients estratègies a nivell governamental degut al seu increment, doncs el tipus de dieta d'un país és responsable dels seus problemes de salut, donant una sèrie de possibilitats d'actuació⁷¹⁷.

També incideix en aquest punt l'editorial de Grundy a *Circulation* on fa una actualització de les evidències disponibles que relacionen la SM amb l'arteriosclerosi coronària, incidint en la necessitat d'iniciatives de tipus governamental arreu degut a esdevenir un problema de salut pública de conseqüències incommensurables⁷¹⁸.

L'absorciometria dual amb raigs X (DEXA) apareix en un assaig clínic com a idoni per a predir els paràmetres diagnòstics de la síndrome plurimetabòlica: un sol tall practicat a nivell abdominal sobre L1-L4 té el major valor predictiu de les variables metabòliques, d'una manera relativament barata, acurada, vàlida i segura⁷¹⁹.

Els tractaments dietètics són especialment importants. Citem un estudi experimental a rates, amb dietes riques amb àcids grassos omega-3 i omega-6 sobre la síndrome metabòlica: el grup tractat amb àcids grassos ω -3 va millorar la pressió, insulinèmia i triglicèrids. L'altre grup tractat amb àcids grassos ω -6 va millorar els triglicèrids⁷²⁰. Un estudi comparatiu entre una dieta rica en sucre i una altra rica en fècules, va observar que a la primera hi havia un augment postprandial d'àcids grassos⁷²¹. Diversos treballs avaluen diverses dietes factibles⁷²², l'ús de fibra dietètica, carbohidrats d'absorció lenta⁷²³, una dieta amb limitació de greixos saturats, amb alt contingut en fibra i nutrients amb baix índex glucèmic, i permetent-se petites quantitats de greix

monoinsaturat^{724, 725}. Un estudi emprant fibra de Konjac-Mannan *versus* fibra de blat, afegida a dietes isocalòriques en dos grups de subjectes amb ITG, va observar una significativa milloria en els perfils lipídics i en els nivells de fructosamina en el grup dels suplementats amb glucomanans⁷²⁶. Les dietes baixes en greix, i altes en carbohidrats són especialment útils en individus amb la síndrome metabòlica: permeten una moderada disminució del pes i una modesta millora al colesterol⁷²⁷.

Un article posa de manifest una possible milloria de la síndrome mitjançant els àcids grassos poliinsaturats, sobre tot els ω -3, doncs activen la transcripció del PPAR- α ⁷²⁸.

En canvi, els possibles tractaments farmacològics són més escassos. Una revisió actualitzada s'ofereix a la revista *Nature*⁷²⁹. Destaquem un assaig clínic amb rilmenidina *versus* amlodipino, on ambdós grups van aconseguir una reducció en la tensió arterial, però només el grup de rilmenidina va millorar el metabolisme de la glucosa⁷³⁰. Els agonistes dels PPAR- γ també s'han assajat⁷³¹. La rosiglitazona, per exemple, mostra un perfil favorable de cara al tractament de pacients, a part de la coneguda indicació a diabètics tipus 2, amb la síndrome plurimetabòlica per l'efecte sensibilitzador a la insulina que poseeix⁷³².

Si considerem els tractaments, tot tipus de fàrmacs es descriuen: des de la metformina, que millora la funció endotelial (mesurada a l'assaig clínic a través de la resposta vascular a l'administració intraarterial d'acetilcolina) i la resistència a la insulina⁷³³; la millora amb els IECA segons s'ha observat a diversos estudis, més enllà de la reducció de les xifres tensionals assolides⁷³⁴. Una revisió actualitzada del ventall terapèutic s'ofereix a la revista *American Family Physician*⁷³⁵. Altres articles fan referència als nous agents orals, les glitazones o sensibilitzadors a l'insulina, que poden tenir acció favorable sobre la síndrome dismetabòlica⁷³⁶. En el mateix sentit el següent article aboga per una millora de la malaltia macrovascular⁷³⁷. Un assaig sobre ratolins, demostra que la troglitazona té un efecte inhibitori de l'arteriosclerosi mesurat a les plaques d'ateroma a l'aorta d'aquests animals, augmentant les HDL i disminuint la hiperglicèmia⁷³⁸. Un article de Zimmet *et al* va esmentar l'utilitat de la metformina com a prevenció de la progressió de la ITG cap a DM2, i per la reducció de la mortalitat associada a la malaltia cardiovascular (com diu el títol de l'article, "*enfonsant l'iceberg*")⁷³⁹. Un assaig clínic amb 105 individus amb síndrome X, va determinar que el grup que rebia acarbossa durant 16 setmanes, va millorar la HbA_{1c}, la glucèmia basal,

els triglicèrids i va limitar la resposta glucèmica i insulínica a un menjar estandaritzat; sembla que podria tenir un efecte beneficiós potencial per a limitar la progressió cap a l'aterogènesi⁷⁴⁰. De nou es considera la metformina, en aquest estudi a la regió de Botnia, als pacients disglucèmics⁷⁴¹. Així com el gemfibrozilo, que millora la sensibilitat a la insulina⁷⁴². L'ús de tiazolidindiones s'ha proposat, a banda del tractament per la diabetis, per l'ITG, el SOPQ i la lipodistròfia pel VIH⁷⁴³. En quant a la prevenció de la diabetis, l'ambiciós programa DPP (*Diabetes Prevention Program*) americà mitjançant modificació d'estils de vida i metformina, va aconseguir reduir l'incidència de DM2 en un 58%¹¹⁰, la mateixa xifra que al *Finnish Diabetes Prevention Study*⁷⁴⁴. El tractament de l'obesitat a la DM2 (amb dieta, orlistat o sibutramina) per a aconseguir una pèrdua ponderal d'un 10% és una opció molt atractiva si es fa de manera precoç⁷⁴⁵.

Si parlem de tractaments no farmacològics, tots els autors estan d'acord en que un punt molt important de l'abordatge multifactorial de la SM és l'exercici físic. Com ja va es suggerir, un manteniment d'exercici moderat d'aproximadament 30 minuts cada dia estaria especialment indicat en persones d'edat⁷⁴⁶, on és molt freqüent l'acumulació de greix intraabdominal. El paper de l'exercici físic es fa palès al millorar la captació de glucosa al múscul; recomanant-se per la prevenció i millora de la síndrome plurimetabòlica⁷⁴⁷. Una crida d'atenció sobre l'increment de la DM2 a nens i adolescents es fa a un article, on també es posen sobre la taula les consideracions terapèutiques, connectant amb els gens estalviadors, que a un ambient d'abundància alimentària i d'inactivitat física es torna en contra de la salut⁷⁴⁸.

I. 7. ABORDATGE DE LA SÍNDROME PLURIMETABÒLICA A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Ja des de fa temps s'està posant èmfasi a l'Atenció Primària en detectar una sèrie de condicionants i problemes que s'associen a la malaltia cardiovascular. D'una banda la protocolització de molts problemes d'alt impacte, mitjançant guies de pràctica clínica i diferents sistemes d'assegurar una assistència sanitària de qualitat i basada en evidències⁷⁴⁹. Per altra banda, analitzant situacions estadístiques d'augment del risc cardiovascular mitjançant diverses iniciatives, com per exemple, la present tesi.

L'Atenció Primària de Salut es caracteritza per oferir una atenció integral; és a dir, contempla l'individu de d'una òptica biopsicosocial; integrada, interrelacionant les activitats de diagnòstic i tractament, amb les de promoció de la salut, de la prevenció de la malaltia, de rehabilitació i d'inserció social; activa, millorant el nivell de salut de la comunitat; accessible, afavorint l'accés del ciutadà i garantint la universalitat de l'assistència; acceptada, satisfent les expectatives i les necessitats de la població amb el sistema sanitari; basada en el treball en equip, col·laborant estretament tots els professionals relacionats amb la salut; continuada i permanent, al llarg de la vida de la persona i comunitària i participativa, dirigida a resoldre els problemes de la comunitat. A més, és avaluable, basada en programes de salut amb objectius clars i mesurables i sotmesa a una política de qualitat activa i permanent per assolir els màxims nivells d'eficàcia, efectivitat i eficiència amb la millor satisfacció dels usuaris.

Dins l'Atenció Primària es poden establir tres nivells de prevenció: la prevenció primària, que té per objectiu disminuir la probabilitat d'ocurrència de les afeccions, i epidemiològicament pretén reduir la incidència de malaltia; la prevenció secundària, que es realitza un cop produït l'estímul inductor de la malaltia, i que des d'el punt de vista epidemiològic pretén reduir la prevalença de la malaltia (diagnòstic precoç); i per últim la prevenció terciària, que intervé quan les lesions patològiques són irreversibles i la malaltia ha passat a la cronicitat, hagin aparegut o no seqüeles. El seu objectiu és alentir el curs de la malaltia i atenuar les incapacitats quan existeixin.

Tots aquests aspectes, característiques de l'atenció primària com nivells de prevenció són de vital importància en l'abordatge de les malalties cardiovasculars i de la síndrome metabòlica.

No existeix dubte que a l'atenció primària els esforços han d'anar adreçades a la promoció de la salut i la prevenció de la malaltia, preferentment amb activitats de prevenció primària: educació sanitària, actuacions sobre el medi ambient, reforçament d'hàbits positius.

Respecte a la prevenció secundària, l'atenció primària és el lloc ideal pel desenvolupament d'activitats (detecció precoç, per tal d'alentir la malaltia i evitar l'aparició de complicacions). Per tant, en aquest apartat es descriu, des d'el punt de vista de la Medicina de Família, totes aquelles mesures que nosaltres, a la nostra tasca del dia a dia, estem en disposició de poder realitzar per ser assolibles, així com indicar línees presents o futures d'investigació sobre el tema.

Deixant de banda els components de la síndrome metabòlica, la valoració de la resistència a la insulina, la connexió fisiopatològica entre la diabetis i la SM, la mateixa etiopatogènia de la resistència a la insulina i les consideracions epidemiològiques pròpies de cada indret considerat, la veritable importància clínica derivada de la SM és precisament el seu alt risc de malaltia cardiovascular. Els dilemes esquematitzats abans requereixen una formació i temps que habitualment manca a les nostres consultes d'Atenció Primària. És per això que és molt més preferible disposar d'eines útils per la nostra funció i que continguin una bona dosi de realitat.

La nostra posició com a professionals d'atenció primària és excel·lent per tal de considerar l'individu com un tot, no oblidant cap dels factors susceptibles de risc cardiovascular, com per exemple: HTA, dislipèmies, manca d'exercici físic, obesitat, tabaquisme, i conducta tipus A (hostilitat, irritabilitat i estrès emocional) –malgrat que no és considerada un factor de risc clàssic, un estudi realitzat a una tesi noruega, suggereix una relació important de la MCV amb l'estrès⁷⁵⁰. Així mateix, l'Atenció Primària constitueix una magnífica plataforma des d'on abordar el problema de l'agregació de factors de risc, com es reflecteix a l'estudi nord-americà a Beaver Dam, Wisconsin⁷⁵¹, sobre 4423 subjectes entre 43 i 84 anys sense diabetis seguits durant 5 anys, on es va determinar que quants més components de la síndrome estessin presents, major fou el risc de malaltia cardiovascular (2.5% de risc als 5 anys amb un component sol; 14.9% de risc amb els quatre o més components) així com l'evolució cap a la diabetis (1.1% evolucionaren a diabetis si tenien un component de la SM; mentre que va ser del 17.9% si en tenien quatre o més).

No obstant, cal incidir potser en la importància de fets molt evidents però poc valorats: per exemple, a Suècia, l'estudi d'una unitat d'obesitat, sobre 500 derivacions consecutives, va concloure que la informació rellevant sobre possibles comorbilitats, particularment la síndrome metabòlica, no hi figurava entre un 92 i un 97%. Només un 7% de les derivacions tindrien una qualitat "ideal" pels avaluadors, la qual cosa indicaria una actitud per part dels professionals de donar-li poca importància⁷⁵².

Altres mesures pràctiques també s'han estudiat a Atenció Primària: respecte a l'identificació precoç o cribratge de la síndrome dismetabòlica, cosa molt més eficaç que tractar després d'haver-se presentat ja les complicacions conegudes de la mateixa; un article espanyol de Cuenca fa palesa l'utilitat de la prova d'O'Sullivan (sobrecàrrega de glucosa amb 50 grams) i la microalbuminúria per tal de detectar subjectes amb resistència a la insulina⁵.

Un article de revisió publicat a la revista *Atención Primaria* sobre el tema de la síndrome metabòlica, proposa línies de futur pel diagnòstic, la detecció i el tractament global mitjançant estils de vida o teràpia farmacològica⁷⁵³. L'última consulta a l'apartat *Los más leídos* d'aquesta revista en format electrònic⁷⁵⁴ mostra aquest article en tercer lloc dels més llegits de la història de la revista en format electrònic⁷⁵⁵, per darrera de dos temes d'informàtica i Internet. Per tant, considerant que els lectors (en la seva majoria) són metges d'atenció primària, sembla que un dels primers temes clínics del seu interès és precisament la síndrome metabòlica.

També mostra d'aquesta inquietud és la progressiva aparició de revisions i actualitzacions clíniques. Destaquem l'excel·lent actualització de Wilson i Grundy apareguda al Setembre de 2003^{756, 757}, on proporciona una visió molt pràctica i aplicable a les consultes d'atenció primària. El mateix Grundy, en un editorial aparegut poc abans a la mateixa revista *Circulation*⁷⁵⁸ aporta també un caire pràctic al incidir molt més en aspectes de la dieta com factor reductor de la inflamació i per tant, millorador de l'arteriosclerosi present en la síndrome metabòlica.

També cal esmentar que l'àmbit de l'atenció primària permet una investigació acurada i que respon a les necessitats de la població. Per exemple, un estudi mixte (Atenció Primària/Hospital) desenvolupat a València, mostra la prevalença de SM entre pacients diagnosticats de cardiopatia isquèmica⁷⁵⁹. Els pacients amb cardiopatia isquèmica van mostrar una prevalença del 41.08% en front del 4.32% en els pacients sense cardiopatia (seguint els criteris EGIR). Aquests autors consideren que la detecció del SM és una eina molt eficaç per identificar als pacients d'elevat risc vascular.

El Grupo Español de Resistencia a la Insulina, liderat pel Dr. Serrano Ríos, defineix un fenotip característic a la població espanyola: la obesitat central, amb hipertrigliceridèmia i disminució del colesterol HDL. No obstant, aquest mateix autor propugna un estàndard per cada país; doncs la mesura de circumferència abdominal de cintura és vàlida pels Estats Units, però no a d'altres indrets. Aquest autor va comunicar el passat 16 i 17 d'Octubre de 2003, a una reunió a Madrid sobre la SM que "la SM és dinàmica", es a dir, que per una banda, la resistència a la insulina no sempre forma part comuna a la SM; i per altra, que si es fa una anàlisi factorial no tots els agregats de components són equivalents.

L'estudi Viva que es va desenvolupar a Espanya per determinar prevalences sobre 1949 individus a qui s'els va practicar índex HOMA per determinar la resistència a la insulina, i que va comparar les prevalences segons criteris OMS, EGIR i NCEP, va donar un grau de discordància del 19.6% entre OMS i EGIR, que d'altra banda són els més semblants (doncs mesuren la resistència a la insulina) [Serrano Ríos, comunicació personal]. Cal destacar que a Espanya existeix una major prevalença de SM a dones (dades estudi de Lorenzo/Serrano Ríos/Haffner; en premsa) contràriament a altres països europeus. També cal considerar, obviament, la influència del lloc de naixement i inclús de la genètica (raça) sobre la salut de les persones i el posterior desenvolupament de malaltia cardiovascular. Així, per exemple, existeix una contribució dels gens espanyols que fan que la prevalença de diabetis tipus 2 sigui superior a les poblacions d'origen mexicà que viuen als Estats Units⁷⁶⁰. Aquest estudi va considerar la població de 7 ciutats espanyoles (Arévalo, Talavera de la Reina, Guadalajara, La Corunya, Avilés, Vic, Alacant i Mèrida) i van realitzar TTOG sobre 2123 subjectes dels 2949 participants. Es van comparar amb les dades del *San Antonio Heart Study* (Haffner) i les dades del *Mexico City Diabetes Study* (González Villalpando). La prevalença de diabetis a Espanya va ser intermitja entre els americans blancs no hispànics i els mexicans. Una

subanàlisi sobre la base de dades del NHANES-III, que recordem, va ser la font pel càlcul de la prevalença de SM de Ford *et al*⁵⁰⁴, mesura la prevalença de malaltia coronària als participants de 50 o més anys d'edat d'aquesta cohort, segons els criteris NCEP de definició de la SM⁷⁶¹.

La diabetis, *per se*, consitueix un risc per la malaltia cerebrovascular molt important: l'addició de la SM a aquella condició significa una petita amplificació del risc cerebrovascular, al menys, mesurat segons les taules de Framingham i aplicat a la població espanyola⁷⁶². Igualment és força elevada la prevalença de SM entre la població diabètica atesa a l'atenció primària, del voltant del 60%⁷⁶³.

L'Atenció Primària és també l'àmbit ideal per determinar prevalences de malalties, tal és el cas de la diabetis com d'alteracions intermitjtes del metabolisme glucídic. Aquestes iniciatives europees han abastat tant població avaluada als hospitals com a l'atenció primària. El grup DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe*) ha publicat aquestes prevalences a 13 cohorts europees⁷⁶⁴. Pel que fa al nostre país, s'han avaluat els estudis Viva, a medi urbà i rural (1948 individus entre 1996-97); la cohort de Catalunya (1835 individus de medi urbà, al 1994); i l'estudi de Guía (Canàries) amb 588 subjectes, de l'illa de Gran Canària, desenvolupat durant 1997. Totes aquestes cohorts que han realitzat una TTOG als individus que s'indiquen, han obtingut unes prevalences de DM2 i de disglucèmies segons el grup d'edat considerat que es resumeixen en:

- Estudi Viva: Diabetis entre 0.4 i 10.4%. ITG/GBA o ambdues, entre 6.2 i 17.3%.
- Estudi Catalonia: Diabetis entre 1.3 i 30.9%. Disglucèmies totals entre 13 i 41 %.
- Estudi Guía: Diabetis entre 0 i 56.5%. Disglucèmies entre 10.7 i 30.4%.

Cal indicar que aquestes prevalences varien molt considerant el sexe i l'edat dels subgrups d'individus. Per tant, la màxima prevalença de diabetis es dona a les Canàries, seguida de Catalunya. Aquests estudis permeten inferir dins la població general la veritable proporció de malaltia. Per tant, ens proporcionen una aproximació sobre els individus que tenen una diabetis o una disglucèmia i que no és prèviament coneguda.

Teràpia no farmacològica

L'Atenció Primària pot fomentar el compliment de mesures tals com la dieta saludable, la promoció de l'exercici físic regular i altres hàbits de vida, com es basa, per exemple, l'estudi danès Steno-2⁷⁶⁵, un assaig clínic aleatoritzat sobre diabètics (80 pacients en cada branca) on un dels subgrups realitzava mesures no farmacològiques (modificacions d'estils de vida, exercici físic) (i l'altre intervencions farmacològiques intensificades) seguits una mitjana de 7.8 anys, va obtenir uns resultats d'una reducció d'events cardiovasculars de tot tipus d'un 50% al grup d'intervenció intensificada *versus* el grup d'intervenció normal. Les odds ratio foren de 0.47 per cardiopatia, 0.39 per nefropatia, 0.42 per retinopatia i 0.37 per neuropatia autonòmica.

Les mesures relacionades amb l'alimentació són força importants, tal i com un estudi grec va suggerir: un terç dels events coronaris aguts es podien previndre en pacients amb SM mitjançant l'ingesta d'una dieta típicament mediterrània⁷⁶⁶. En aquest estudi prospectiu, el diagnòstic de SM es correlacionava amb un risc coronari ajustat dues vegades superior (OR=2.35; IC 95%: 1.87-2.84). La dieta mediterrània mostrava una reducció del risc coronari d'un 35% (OR=0.65; IC 95%:0.44-0.95). Aquesta dieta és rica en cereals no refinats, fruites i verdures i manté una elevada proporció de greixos monoinsaturats. Malgrat hi han nombrosos estudis que avalúen aquest tipus de dieta en relació amb la supervivència, aquest és un dels primers que analitzen l'associació amb el desenvolupament d'esdeveniments coronaris aguts en subjectes amb SM.

Teràpia farmacològica

Evidentment no es pot desllindar de la teràpia no farmacològica, però disposem de nombrosos estudis que relacionen teràpies farmacològiques amb diversos graus de millorament dels events cardiovasculars. Haffner *et al* ja fa anys proposaven, per tal de disminuir la incidència de malaltia coronària, una sèrie d'estratègies: *a)* millorar el control glucèmic; *b)* tractament agressiu dels factors de risc per malaltia coronària; *c)* prevenció primària de la DM2 i *d)* ús d'hipoglicèmians que millorin, a més, la sensibilitat a la insulina i els FRCV⁷⁶⁷.

Tornant a l'estudi Steno-2 ja mencionat abans⁷⁶⁵, el grup d'intervenció farmacològica intensiva va obtenir uns resultats molt millors que el grup control.

Diversos autors assenyalen la conveniència de que, a pacients amb síndrome metabòlica, el tractament hipotensor no sols serveixi per baixar les xifres tensionals, sinó que tingui un valor afegit: ha de tenir un efecte neutral o positiu sobre l'espectre metabòlic per aconseguir una millor protecció en front la malaltia cardiovascular⁷⁶⁸.

A Tarragona-Reus tenim l'estudi PREDIAP⁷⁶⁹ que comença a donar alguns resultats preliminars, augurant una efectivitat de l'acarbosa sobre els subjectes disglucèmics que la rebien. També sobre una població similar, l'estudi STOP-NIDDM obté bons resultats sobre la mateixa terapèutica, amb una reducció d'incidència de diabetis del 33%⁷⁷⁰.

Dins la nostra posició de metges d'atenció primària, el futur, que ja està entre nosaltres, i que en certs casos s'aplicarà tant al nostre àmbit d'atenció primària com a l'atenció especialitzada passarà per:

Nous fàrmacs. S'estan assatjant noves molècules, com per exemple, el desenvolupament de les nomenades "superestatives" (rosuvastatina, pitavastatina), els ja comercialitzats inhibidors de l'absorció del colesterol (ezetimibe) i per suposat els nous fàrmacs que es puguin comercialitzar (inhibidors dels enzims ACAT: Acetil-CoA colesterol acil-transferasa; MTP: *microsomal triglyceride transfer proteins*; CETP: *cholesteryl-ester transfer protein...*).

Nova estratificació del risc. La publicació de la nova estratificació de la *Third Joint Task Force* d'Europa⁷⁷¹ farà ajustar els tractaments presents a les guies de pràctica

clínica i als protocols. A les cada cop més nombroses taules pel càlcul del risc cardiovascular, entre elles, les taules calibrades per Espanya (REGICOR), les taules de països europeus (SCORE) on Espanya es considera de baix risc, ja referenciades en aquest manuscrit, fa que tinguem serioses dificultats en decidir si emprar una o l'altra. A la taula clàssica de Framingham adaptada per Anderson es refereixen el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) a la seva revisió recent del 2003⁷⁷² doncs presenta una fiabilitat més robusta, mesurant el risc coronari total (la qual cosa és la mateixa que obtenen les taules de les Societats Europees, però amb nivells més adequats d'HDL-colesterol que en aquestes pel càlcul del risc). En canvi, altres taules calculen el risc d'infart de miocardi (cas del NCEP-ATP III).

Recentment s'ha publicat un article de Maiques⁷⁷³ que respon a la pregunta de quina taula de risc cardiovascular utilitzar, d'entre les nombroses que estan al nostre abast i la profusió de les quals, recomanades per diferents organismes i societats científiques, creen una gran confusió. Malgrat aquesta és una qüestió encara en debat, es recomana continuar amb la taula d'Anderson (1991) recomanada pel PAPPS i calculant el risc coronari.

En qualsevol cas, i lluny de qualsevulla polèmica, sembla que un problema d'una extensió tan gran com és la síndrome metabòlica, ha de ser avaluat, diagnosticat i tractat per l'atenció primària. Però no només això, sinó que també és lògic que la investigació sobre aquest tema es dugui a terme al mateix àmbit.

En resum, l'Atenció Primària és l'àmbit idoni per l'abordatge de la síndrome metabòlica per diferents motius:

- a) Prevenció primària: la prevenció primària de la SM ens permet augmentar l'esperança de vida dels nostres pacients.
- b) Prevenció secundària: ens permetrà iniciar una sèrie de tractaments també encaminats a augmentar l'esperança de vida una vegada s'ha patit l'event cardiovascular.
- c) La síndrome metabòlica com a diagnòstic principal en la llista de condicionants i problemes. Això ens permet un control específic dels factors de risc i conèixer l'alt risc cardiovascular d'aquests pacients.

- d) Ens permet aconsellar sobre estils de vida i també adequar els tractaments farmacològics a la realitat que necessiten els afectats per la SM.
- e) Permet la utilització de taules de càlcul del risc cardiovascular a la pràctica clínica.

II. Hipòtesi i objectius

II. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

II.1. HIPÒTESIS

La prevalença de síndrome metabòlica al nostre àmbit és diferent (probablement inferior) a la dels països occidentals del nostre entorn. La incidència de malaltia cardiovascular estarà incrementada significativament en els subjectes que compleixin criteris diagnòstics de síndrome metabòlica respecte els que no la presentin. Cada component diferent de la síndrome metabòlica tindrà un determinat impacte sobre la probabilitat de presentació de la malaltia cardiovascular activa.

II.2. OBJECTIUS

- 1) Determinar les prevalences de la síndrome metabòlica a l'Atenció Primària, segons els criteris més acceptats universalment per les seves evidències (OMS, NCEP).
- 2) Analitzar la concordança entre ambdós criteris diagnòstics (OMS i NCEP).
- 3) Determinar el risc cardiovascular associat als individus segons presentin síndrome metabòlica o no.
- 4) Comparar l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars segons es complissin els criteris de síndrome metabòlica o no.
- 5) Quins trets de la síndrome metabòlica tenen més impacte sobre l'aparició de complicacions cardiovasculars.
- 6) Analitzar el període de temps en que es presenten les complicacions cardiovasculars, diferenciant entre els que compleixen criteris de SM i els que no els compleixen.
- 7) Comparar el risc obtingut amb la taula de Framingham segons Anderson i les de REGICOR (Girona).

III. Material i mètodes

III. MATERIAL I MÈTODES

III.1. DISSENY

Estudi transversal per tal de conèixer la prevalença de síndrome metabòlica en població general representativa.

Posteriorment es realitza un estudi ambiespectiu (retrospectiu i prospectiu)^{774, 775} des d'el moment del diagnòstic de síndrome metabòlica. Per observar els events cardiovasculars, s'estudien dues cohorts: pacients amb el diagnòstic de síndrome metabòlica (SM) i pacients sense SM. Per tal de garantir un seguiment suficient, de cinc anys, d'events cardiovasculars, es revisen les complicacions cardiovasculars prèvies dels tres anys anteriors al diagnòstic i es fa seguiment de dos anys.

III.2. POBLACIÓ DE L'ESTUDI

Pacients pertanyents a dues Àrees Bàsiques de Salut (ABS) (ABS Reus-1 i ABS Reus-2) urbanes de diferents equips mèdics, de la ciutat de Reus. Es van seleccionar pacients d'ambdós sexes, majors de 14 anys d'edat, que a les històries clíniques tenien enregistrada una visita als tres últims anys com a mínim.

L'ABS Reus-1 atén a 13.544 usuaris, mentre que l'ABS Reus-2 atén 24.209 persones. Per tant, la població final assoleix 37.753 individus. Gairebé la meitat (un 42%) de la població total de Reus (89.864 habitants).

Les ABS estudiades tenen característiques socio-econòmiques ben diferenciades: així, l'ABS Reus-1 atén el centre antic de la ciutat de Reus, amb població envellida i d'un nivell econòmic baix, amb forta immigració; en tant que l'ABS Reus-2 atén un quadrant de la resta de ciutat, i comprén tant zones de nivell mig i mig-alt com altres barris perifèrics d'un nivell més baix. Per tant podem dir que en la mostra estudiada s'hi veuen representats tots els grups de població.

Mitjançant el Sistema Informàtic d'Atenció Primària (SIAP) es va obtenir un llistat aleatori de població assignada als diferents centres.

En el cas de l'ABS Reus-1, l'aleatorització consistí en obtenir una història de cada 21 del registre, també exclouent aquelles en edat pediàtrica i com s'ha dit abans les que no tinguessin cap visita als tres anys anteriors.

En el cas de l'ABS Reus-2, el número d'aleatorització va ser incloure una història clínica de cada 31 del registre, amb les mateixes salvetats esmentades abans.

III.3. PERÍODE D'ESTUDI

Des de l'ú de Gener de 1998 fins el 31 de Desembre de 2002.

III.4. DETERMINACIÓ DE LA GRANDÀRIA MOSTRAL

Acceptant un risc alfa de 0.05 per una precisió de +/- 2 unitats percentuals en un contrast bilateral per una proporció estimada de síndrome metabòlica del 17%, es va precisar una mostra aleatòria poblacional de 1500 subjectes assumint que la població és de 38.000 individus. Es va estimar una taxa de reposició del 20%.

III.5. FONTS D'INFORMACIÓ

Es va confeccionar un full multiparamètric de recollida de dades d'elaboració pròpia, específic per aquest projecte, apart de l'ús de l'arxiu d'històries clíniques (HCAP) de les Àrees Bàsiques de Salut. Aquest full es pot veure als annexos. Es varen enregistrar 79 ítems que inclouen: dades de filiació, antecedents familiars i personals, factors de risc cardiovascular, tractaments dietètics i/o farmacològics, paràmetres analítics i presència de complicacions vasculars. Així mateix i segons tres mètodes diferents es va procedir al càlcul del risc cardiovascular individual per a cada pacient.

ABS REUS-1: La qualitat de les HCAP és força uniforme entre els professionals. A més, des del Desembre de 1999 es va informatitzar l'ABS arribant gairebé al 100% d'històries d'adults informatitzades en data 31/12/2001. D'altra banda, l'ABS es va obrir el 1995 i les HCAP són molt complertes, i a més s'hi dipositen els informes procedents d'altres nivells i permet fer un seguiment acurat de les complicacions cardiovasculars.

ABS REUS-2: Es tracta d'una ABS oberta ja fa més de 9 anys; amb docència MIR de Família. Des d'el mes d'Agost de 2001 també es va informatitzar. La qualitat de les

HCAP pot variar dependent de l'equip concret (si té o no docència i resident assignat), però el major temps que porta oberta fa que les dades siguin més assolibles.

III.6. PROCEDIMENTS

Una vegada obtingut el llistat es van citar als subjectes per tal d'informar-los sobre aquest estudi en termes entenedors, sol·licitant la seva col·laboració i oferint-lis un examen bàsic de salut i el corresponent seguiment durant el desenvolupament del mateix. També es va proposar-los la realització d'una analítica bàsica. Tot això es va donar per escrit i es va demanar el seu consentiment informat. El seguiment ha comprés tant mesures farmacològiques com no farmacològiques (consell antitabac, dieta...) tant en els diagnòstics de SM com als no SM, però sempre els mateixos que es realitzarien en la pràctica clínica habitual.

En la primera visita es va citar al pacient per fer-li esment de l'estudi, demanar la seva col·laboració i el seu consentiment. Als annexos d'aquesta tesi es pot veure aquest consentiment, tant en català com en castellà. Es va aprofitar per fer l'exploració física amb presa de pressió arterial, talla, pes i circumferència de cintura abdominal. Així mateix es varen registrar els diversos factors de risc que pogué tenir i que no constessin en la història clínica; també es va reinterrogar sobre l'hàbit tabàquic i de consum de begudes alcohòliques i es varen actualitzar aquestes dades.

També es va aprofitar per demanar una analítica (en el cas que no s'en disposés de recents, en els últims tres mesos). Aquesta analítica era bàsica (cas que no existissin factors de risc associats) o més complexa (en funció del nombre i característiques d'aquests factors), com per exemple, es va demanar la microalbuminúria protocolària en diabètics quan era esqueient.

III.7. DEFINICIÓ DE LES VARIABLES

Es van recollir les següents variables: edat, sexe, pes, talla, índex de massa corporal, nivells de triglicèrids, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, àcid úric, insulinèmia basal, glucèmia basal, fibrinogenèmia, proteïna C-reactiva*, recompte leucocitari, hemoglobina glicosilada, índex cintura-cadera, circumferència cintura abdominal (CCA), xifres tensionals, antecedents familiars de cardiopatia isquèmica (CI) i de DM, tabaquisme actiu, consum d'alcohol, tractaments dietètics i/o farmacològics i presència de complicacions vasculares, així com la data en que es varen presentar. La pressió de pols (PP) es va obtenir per diferència entre la TAS i la TAD.

També es van recollir totes aquelles variables necessàries per poder calcular tant els riscos cardiovasculars segons els mètodes de Framingham i Framingham calibrat (taules de Girona) com pel càlcul del risc cerebrovascular.

En total, i considerant les variables intermèdies per realitzar ulteriors càlculs, es van recollir per cada individu 143 variables.

Com a criteris de definició de malalties es van considerar:

- Hipertensió arterial, si les xifres de TA eren $\geq 140/90$ en varies ocasions, als no diabètics; als diabètics ja es considerava HTA si TA $\geq 130/85$ ⁷⁷⁶. O bé tractament amb hipotensors.

- Diabètics, si glucèmia basal > 126 mg/dl (7,0 mmol/L)⁷⁷⁷. Sota els mateixos criteris de la ADA, es considera ITG si 2 hores després d'una sobrecàrrega oral amb glucosa les glucèmies estan entre 140 i 200 mg/dl (7,8-11,1 mM). Així mateix, al 1997, la ADA va afegir la nova categoria de GBA per subjectes amb glucèmia basal de 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mM), que sembla lògic considerar al menys equivalent a un risc elevat^{778, 779}.

- Dislipèmics, si colesterol ≥ 240 mg/dl (6,2 mmol/L) i/o triglicèrids ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L)⁷⁸⁰.

- Obesitat, si IMC >30 ⁷⁸¹.

* En el treball de camp d'aquesta tesi no es considerarà, malgrat estar recollida en els casos que estigués disponible, doncs les dades de PCR no corresponen a la d'alta sensibilitat, que és la que la bibliografia consultada considera relacionada amb el risc cardiovascular.

- Resistència a la insulina, segons insulinèmia basal ($> 30,0 \mu\text{U/ml}$) o pel càlcul de l'índex de Bennett.

Com a criteris de definició de la síndrome X (plurimetabòlica) es van considerar segons el consens de la OMS de l'any 1998⁷⁸² els següents:

- Intolerància a la glucosa / Diabetis i/o resistència a la insulina (determinada mitjançant proves funcionals de laboratori), **més:**

- **Dos o més dels següents criteris:**

- Hipertensió arterial (o el seu tractament)
- Hipertrigliceridèmia ($> 150 \text{ mg/dl}$) o HDL < 35 (homes) / < 39 (dones)
- IMC > 30 ó ICC > 0.9 (homes) o > 0.85 (dones)
- Microalbuminúria ($> 20 \text{ mcg/min}$; quocient albúmina/creatinina orina $> 20 \text{ mg/g}$)⁷⁸³.

Els pacients que complissin criteris de síndrome plurimetabòlica varen formar la cohort nomenada **síndrome X**.

La cohort no exposada, nomenada **No síndrome X** estava formada per pacients que no complissin els criteris considerats.

Donat que el càlcul de la prevalença del SM seguint els criteris EGIR només és possible en el cas de tenir mesurada la resistència a la insulina de manera sistemàtica mitjançant mètodes de laboratori; i malgrat molts mètodes es poden utilitzar per tal fi, sembla que el nostre àmbit, l'Atenció Primària, no sembla l'idoni per demanar determinades proves. Per tant el que podem fer és una aproximació, doncs en un gran percentatge, els pacients diabètics o amb disglucèmia demostrada, semblen exhibir una resistència a la insulina de característiques variables (el criteri EGIR parteix de valors superiors al 75% percentil; a la pràctica tots els diabètics/disglucèmics el tindran). Per tant, sobre la mostra de 1500 individus que tenim, 447 són o bé diabètics o bé tenen disglucèmia (GBA, ITG o ambdues). A partir d'aquesta sub població és d'on fem el càlcul de les combinacions definitòries de la SM segons l'EGIR. A l'apartat de discussió es redundarà en aquest tema.

Com a criteris de definició de complicacions es van considerar:

-Vasculopatia coronària: història clínica de CI (infart de miocardi, angina de pit) i/o insuficiència cardíaca, amb valoració d'exploracions complementàries (ECG, prova d'esforç, gammagrafies...)

-Vasculopatia cerebral: història clínica suggestiva d'accident isquèmic transitori/accident cerebrovascular i/o proves d'imatge que els evidencïin.

-Vasculopatia perifèrica: absència de polsos perifèrics o demostració mitjançant Eco-Doppler.

-Retinopatia diabètica: troballes compatibles al fons d'ull [informades pel oftalmòleg]

-Nefropatia diabètica: microalbuminúria superior a 30 mg/dia.

-Neuropatia diabètica: exploració patològica amb diapassó o monofilament.

-Així mateix, es va considerar complicació aquells èxits relacionats amb la malaltia cardiovascular: com per exemple, un IAM que causa la mort o una mort sobtada d'origen cardiovascular.

III.8. MESURA DE LES VARIABLES

Edat en anys, IMC en kg/m², glucosa, colesterol, triglicèrids, etc... en mmol/l; tensió arterial en mmHg.

Antecedents familiars i personals: variables qualitatives

Tabaquisme: categorització del consum de tabac

Consum d'alcohol: quantificació per grams d'alcohol/dia o nombre de *drinks*.

Tractaments farmacològics o dietètics: variables qualitatives

Complicacions vasculars: variables qualitatives

El risc cardiovascular es va mesurar segons tres mètodes diferents: el mètode de Framingham, el Framingham abreviat i el mètode RCVAP (de Córdoba *et al*)⁷⁸⁴.

- El mètode de Framingham es va realitzar mitjançant la taula d'Anderson de 1991⁴⁷¹, que és la més utilitzada a la bibliografia internacional.
- El Framingham abreviat⁴⁶⁸ es va calcular mitjançant un disc que ofería una lectura del resultat en cinc possibles categories associades a un color.

- El mètode de RCVAP (risc cardiovascular a l'Atenció Primària) es calculava mitjançant una multiplicació de factors que eren els següents:
 - Edat (30-39 anys=1; 40-49 anys=2; >50 anys=3 punts)
 - Sexe (Dona=1; Home=2 punts)
 - Tabaquisme (No=1; Sí=2 punts)
 - Colesterol total (<220 mg/dl=1; 221-270 mg/dl=2; >271 mg/dl=3 punts)
 - Glucèmia basal (<120 mg/dl=1; >120 mg/dl=2 punts)
 - Pressió arterial (<150/90 mmHg=1; >150/90 mmHg=2 punts).

Aquest mètode per tant dóna un resultat entre 1 i 144. Es considera punt de tall de risc elevat els 24 punts (sensibilitat 76,3%; especificitat 95,7%; VPP 74%; VPN 96,2%).

Posteriorment es va calcular el risc segons les noves taules del REGICOR⁴⁷⁶ calibrades per població espanyola.

Així com es va procedir al càlcul del risc cerebrovascular segons l'equació de Framingham publicada a *Stroke*⁷⁸⁵.

El pes i la talla es mesuren a una bàscula estàndard amb tallímetre incorporat. El pes es mesura arrodonint-lo al decimal de kilogram més proper i la talla al centímetre més pròxim, amb els subjectes vestint robes lleugeres i sense sabates. L'índex de massa corporal es va calcular com a pes en kilograms dividit per el quadrat de la talla en metres.

La cintura abdominal es va mesurar al nivell umbilical, i la circumferència de cintura sobre els trocànters, amb el subjecte dempeus amb l'abdomen relaxat i els peus junts. La mesura es va prendre a la dècima de centímetre més propera, amb una cinta mètrica flexible inextensible de plàstic.

La tensió arterial es va mesurar previ repós dels subjectes durant deu minuts, al braç dret, amb un esfigmomanòmetre de mercuri degudament calibrat. Es prenen tres mesures, separades dos minuts cadascuna. La primera es descarta i es fa el promig de les altres dues. La pressió sistòlica i diastòlica es van determinar en la primera i cinquena fase dels sorolls de Korotkoff, respectivament.

La mostra de sang es va obtenir per venopunció, després de 12 hores de dejú complet. Les mostres eren remeses immediatament al Laboratori Clínic Tarragona-Reus, que compta amb la certificació ISO 9002.

Es va realitzar un seguiment semestral de tots els individus. Per tal de assegurar un seguiment acurat de les complicacions cardiovasculars, es va contactar amb els registres hospitalaris (Hospital de Sant Joan de Reus, i també Hospital Joan XXIII de Tarragona) així com es va contactar telefònicament amb aquells pacients que no havien acudit al seguiment programat.

A continuació s'inclou el resum de l'estudi pilot, sobre **RELACIÓ ENTRE OBESITAT (IMC) I CIRCUMFERÈNCIA DE CINTURA**.

El propòsit de l'estudi pilot era determinar si existeix alguna fórmula que correlacioni l'índex de massa corporal (IMC) amb la circumferència de cintura (CCA) a fi i efecte de calcular la prevalença de SM segons criteris NCEP-2001.

Varem analitzar una mostra aleatòria de 65 individus (40 dones i 25 homes) dels pacients de l'estudi, enregistrant les mesures antropomètriques: CCA, cintura, maluc, pes, talla, i els corresponents índexos.

Els homes mostren les mesures descriptives següents: IMC $27,91 \pm 5,36$, edat $61,6 \pm 16,48$, pes $77,14 \pm 14,22$, CCA $96,08 \pm 15,54$. Les mesures descriptives de les dones estudiades són: IMC $31,98 \pm 6,59$, edat $64,28 \pm 12,7$, pes $77,45 \pm 14,58$ i CCA $102,78 \pm 15,16$.

L'anàlisi estadística de regressió lineal ens va permetre emetre dues equacions, diferenciades per gènere:

HOMES: $CCA = 2,276 \text{ IMC} + 0,064 \text{ Edat} + 32,533$

DONES: $CCA = 1,735 \text{ IMC} + 0,181 \text{ Edat} + 47,282$

L'aplicació d'aquestes fórmules, sense tenir en compte l'edat, significa que:

a) Totes aquelles dones amb IMC $>23,46$, tindrien una CCA >88 cm (que és el punt de tall que posa el NCEP-ATP III⁷⁸⁶ per considerar el criteri).

b) Tots els homes amb IMC $>30,52$, tindrien CCA >102 cm (criteri del NCEP). No obstant, el mateix NCEP fa la salvetat que alguns homes, poden tenir risc elevat a partir de CCA >94 cm. Per tant, i recalculant, aquests barons tindrien IMC $>27,00$.

III.9. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les dades obtingudes es van analitzar mitjançant el programa estadístic SPSS versió 11.0. (SPSS version 11.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois)

Anàlisi univariant:

Inicialment es va fer una anàlisi univariant de les variables.

Anàlisi bivariant:

Es va realitzar mitjançant les següents proves estadístiques, segons procedeixin:

- Comparació de proporcions, Chi quadrada, prova exacta de Fisher; Comparació de mitjanes, t d'Student-Fisher; Correlació, regressió lineal simple, Índex de kappa ponderat.
- Riscos proporcionals de Cox, Prova de Levene de l'igualtat de les variàncies.
- Corbes de supervivència de Kaplan-Meier, pel seguiment dels esdeveniments cardiovasculars.

Anàlisi multivariant:

- Regressió lineal múltiple

Es va utilitzar per ponderar la importància dels diferents factors de risc com a causa de nombre d'events cardiovasculars.

La variable dependent va ser doncs “nombre d’events cardiovasculars”

Es va realitzar mitjançant el model "stepwise" (pas a pas). Aquest model dóna com a resultat el coeficient de determinació (R²) que explica la variabilitat o el percentatge de predicció de les variables que han resultat significatives dintre del model.

Es va fer una validació del model de regressió múltiple:

Seguint les etapes:

- 1.- Comprobació si els signes dels paràmetres analitzats coincideix amb el signe esperat.
- 2.- Significació estadística de l'equació estimada i dels paràmetres del model
- 3.- Qualitat de la informació mostral: "outliers", colinealitat
- 4.- Significació de les hipòtesis relatives a les pertorbacions aleatòries:
Comprobació de distribució normal, supòsit d'homocedasticitat, no autocorrelació (prova de Durbin-Watson)

- Anàlisi de regressió logística:

Es realitzà regressió logística utilitzant la variable dependent per cadascun dels events cardiovasculars com a variable dicotòmica .

Les variables dependents que s’analitzaren varen ser:

- 1.- existència de complicacions cardiovasculars (si o no)
- 2.- vasculopatia coronària (si o no)
- 3.- vasculopatia cerebral (si o no)
- 4.- vasculopatia perifèrica (si o no)
- 5.- retinopatia diabètica (si o no)
- 6.- nefropatia diabètica (si o no)
- 7.- neuropatia diabètica (si o no)

Els resultats s’han obtingut mitjançant la utilització del mètode « forward condicional » amb un PIN de 0.05 i un POUT de 0.10.

Es treballà amb un nivell de confiança del 95 % i es varen considerar diferències estadísticament significatives valors de $p < 0.05$.

IV. Resultats

IV. RESULTATS

En primer lloc es fa una exposició dels resultats descriptius: característiques de la població, prevalença dels diversos factors de risc, prevalença de la síndrome metabòlica segons els diversos criteris de classificació, aparició de complicacions cardiovasculars durant el seguiment de l'estudi.

En segon lloc es presenten els càlculs del risc cardiovascular de la població de la mostra, segons les diverses classificacions i criteris utilitzats. S'han inclòs les últimes tendències, com ara la consideració expressa de les taules calibrades de risc de Girona (REGICOR: Registre Gironí de Coronariopaties).

En tercer lloc es presenta l'anàlisi de la supervivència dels subjectes, segons el mètode de Cox, considerant l'aparició de malaltia cardiovascular.

En quart lloc es presenta l'anàlisi bi i multivariant. La anàlisi de regressió lineal múltipla s'obté de diferents models que ens donen el coeficient de determinació que explica la variabilitat o percentatge de predicció de les variables que han resultat significatives dintre el model.

IV.1.1. CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ

Del total dels 1500 subjectes analitzats, 629 han estat homes (41.93%) i 871 dones (58.07%).

Les pèrdues per seguiment, considerant trasllats de domicili o pèrdua per no tenir més visites successives, només varen ser de 59 (48 trasllats i 11 casos en que no s'ha tingut més visites dels individus). Això representa una pèrdua real del 3.93%.

La distribució de la mostra per edats i sexes es presenta a la **taula IV.1**.

Taula IV.1. Distribució de la mostra segons sexe i grups d'edat.

Categoria d'edat	Freqüència	Homes	Dones	Percentatge (%)	Percentatge acumulat (%)
< 35 anys	282	97	135	15.5	15.5
35-44 anys	188	76	112	12.5	28.0
45-54 anys	268	109	159	17.9	45.9
55-64 anys	312	148	164	20.8	66.7
65-74 anys	309	127	182	20.6	87.3
> 75 anys	191	72	119	12.7	100.0
TOTAL	1500	629	871	100.0	

El número de factors de risc que presenta la població de la mostra es reflexa a la **taula**

IV.2:

Taula IV.2. Percentatges de número de factors de risc diferents a la mostra.

Número de factors de risc	Número d'individus	Percentatge (%)
0	548	36.5
1	355	23.7
2	292	19.5
3	193	12.9
4	81	5.4
5	31	2.1
TOTAL	1500	100.0

IV.1.2. MESURES DESCRIPTIVES DE LA POBLACIÓ

La **taula IV.3** mostra les prevalences de diversos factors de risc.

Taula IV.3. Prevalences dels diversos factors de risc.

Factor de risc	Número d'individus	Percentatge (%)
HIPERTENSIÓ ARTERIAL	561	37.4
DIABETIS MELLITUS	236	15.7
DISGLICÈMIES	360	24.0
OBESITAT	486	32.4
DISLIPÈMIES	344	22.9
TABAQUISME	280	18.7

La següent taula mostra els antecedents familiars (A.F.) enregistrats a la mostra:

Taula IV.4. Tipus i percentatges d'Antecedents familiars.

Antecedent	Número d'individus	Percentatge (%) (sobre els A.F.)
Diabetis mellitus	54	36.5
Cardiopatia isquèmica	39	26.4
Neoplàsies	11	7.4
AVC o HTA	36	24.3
Dislipèmia	8	5.4
TOTAL	148	100.0

A continuació, es mostren els antecedents personals (A.P.) d'interès pel desenvolupament de la síndrome metabòlica:

Taula IV.5. Antecedents personals que estan en relació amb trets de la síndrome plurimetabòlica.

Antecedent	Número d'individus	Percentatge (%) (sobre els A.P.)
Disglucèmia (ITG/GBA)	25	32.9
Diabetis gestacional	9	11.8
Eclàmpsia-Preeclàmpsia	2	2.6
Malalties hepàtiques	5	6.6
SAOS	1	1.3
SOPQ	2	2.6
Malalties renals	5	6.6
AVC / Accident isquèmic transitori	4	5.3
ICC / Angor / Cardiopatia isquèmica	6	7.9
Malalties autoimmunes	4	5.3
Neoplàsies	13	17.1
TOTAL	76	100.0

SOPQ: síndrome d'ovaris poliquístics; SAOS: síndrome d'apnea obstructiva de la son.

El número de malalties concomitants que presenta la població (excloent els factors de risc, que ja s'han presentat abans) es resumeixen en les següents taules:

Taula IV.6. Distribució del número de malalties concomitants (diferents de les que constitueixen els factors de risc de la SM).

Número de malalties	Número d'individus	Percentatge (%)
CAP	710	47.33
UNA	416	27.73
DOS	94	6.26
TRES	215	14.33
QUATRE	55	3.66
CINC O MÉS	10	0.66

Taula IV.7. Malalties més freqüents.

Malaltia	TOTAL	Percentatge (%)
Anèmies	19	2.35
Ansietat	25	3.10
Artritis reumatoidea	6	0.74
Artrosi	52	6.45
Asma	46	5.70
Demències	9	1.11
Depressió	100	12.40
Diverticulosi	9	1.11
Diabetis Gestacional	8	0.99
DM1	5	0.62
Enolisme	7	0.86
Epilepsia	9	1.11
Esquizofrènia	9	1.11
Esteatosi	18	2.22
Fibromiàlgia	13	1.61
Glaucoma	45	5.58
Goll	12	1.48
Gota	16	1.98
HBP	59	7.32
Hepatitis crònica	22	2.72
Hernia hiatus	33	4.09
Hiperuricèmia	39	4.83
Hipotiroidisme	41	5.08
Migranya	17	2.10
MPOC	66	8.18
Neoplàsies	37	4.60
Osteoporosi	44	5.45
SAOS	9	1.11
SOPQ	2	0.25
Úlcus Gastro-Duodenal	25	3.10
VIH +	4	0.49

DM1=Diabetis mellitus tipus 1; HBP=Hipertròfia prostàtica benigna; MPOC= Malaltia pulmonar obstructiva crònica; SAOS=Síndrome d'apnea obstructiva de la son; SOPQ=Síndrome dels ovaris poliquístics; VIH+=Virus de la immunodeficiència humana.

S'han indicat les malalties més significatives en aquesta relació.

El número de fàrmacs que pren la població, són les que segueixen:

Taula IV.8. Tractaments farmacològics (número de fàrmacs) sobre la mostra.

Número de fàrmacs	Número d'individus	Percentatge (%)
CAP	566	37.73
UN	236	15.73
DOS	228	15.20
TRES	163	10.86
QUATRE	168	11.20
CINC O MÉS	139	9.26

Agrupant aquests fàrmacs per categories, trobem que:

Taula IV.9. Tipus de fàrmacs utilitzats.

Fàrmac	TOTAL	Percentatge (%)	Fàrmac	TOTAL	Percentatge (%)
AAS	104	6.15	Inhaladors	58	3.43
Acarbosa	21	1.24	Insulina	34	2.01
Acenocumarol	17	1.00	Irbesartan	9	0.53
Alopurinol	44	2.60	Lisinopril	13	0.76
Alprazolam	25	1.47	Lorazepam	29	1.71
Amilorida	28	1.65	Losartan	22	1.30
Amlodipino	55	3.25	Lovastatina	22	1.30
Anticonceptius orals	19	1.12	Metformina	75	4.43
Atenolol	35	2.07	Nifedipino	17	1.00
Atorvastatina	38	2.24	Omeprazol	72	4.26
Bisoprolol	20	1.18	Paroxetina	27	1.59
Calci	26	1.53	Pravastatina	41	2.42
Captopril	25	1.47	Quinapril	32	1.90
Digoxina	22	1.30	Ramipril	6	0.35
Doxazosina	41	2.42	Simvastatina	71	4.20
Enalapril	149	8.81	Tamsulosina	12	0.71
Espironolactona	16	0.94	THS	26	1.53
Fluoxetina	23	1.36	Tiazida	141	8.34
Fluvastatina	5	0.29	Tiroxina	35	2.07
Furosemida	24	1.42	Torasemida	17	1.00
Gemfibrozilo	31	1.83	Valsartan	11	0.65
Glibenclamida	67	3.96			
Gliclacida	32	1.89			

AAS=Àcid acetilsalicílic; THS=Teràpia hormonal substitutiva.

A les següents taules es veu la prevalença d'hàbit tabàquic i de consum d'alcohol, respectivament, per cada grup etari considerat.

Taula IV.10. *Consum de tabac.*

Categoria d'edat	Tabac SI	Tabac NO	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	74	158	232	31.9
35-44 anys	50	138	188	26.6
45-54 anys	51	217	268	19.0
55-64 anys	49	263	312	15.7
65-74 anys	45	264	309	14.5
> 75 anys	11	180	191	5.7
TOTAL	280	1220	1500	18.7

Taula IV.11. *Consum de begudes alcohòliques.*

Categoria d'edat	Alcohol SI	Alcohol NO	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	29	203	232	12.5
35-44 anys	26	162	188	13.8
45-54 anys	28	240	268	10.4
55-64 anys	38	274	312	12.2
65-74 anys	40	269	309	12.9
> 75 anys	11	180	191	5.7
TOTAL	172	1328	1500	11.5

A la taula següent es poden apreciar els temps mitjans d'evolució (en anys) dels diferents factors de risc considerats:

Taula IV.12. *Temps mitjà d'evolució de cada factor de risc.*

Factor de risc	Mitjana	Desviació estàndard
Hipertensió	7,16	5,33
Diabetis	4,83	3,44
Dislipèmia	5,84	5,75
Obesitat	10,30	10,75

Com es veu, el factor amb més temps d'evolució va ser l'obesitat, seguida de l'hipertensió arterial i la dislipèmia. En canvi, la diabetis era un diagnòstic en general més recent a la mostra estudiada, amb la qual cosa això potser podria influir als resultats observats, com es comentarà en la discussió.

A continuació es poden veure els temps, diferenciant entre la població amb SM i la població sense criteris de SM:

Taula IV.13. Temps mitjà d'evolució de cada factor de risc, segons criteris síndrome metabòlica.

Factor de risc	No SM (mitjana \pm SD)	SM (mitjana \pm SD)
Hipertensió	6,48 \pm 4,95	7,69 \pm 5,54
Diabetis	4,60 \pm 2,22	5,11 \pm 3,68
Dislipèmia	6,31 \pm 5,76	5,58 \pm 5,79
Obesitat	10,32 \pm 13,63	10,29 \pm 9,44

A la següent taula es veuen les dades antropomètriques de la mostra:

Taula IV.14. Paràmetres antropomètrics de la mostra.

Paràmetre	Mitjana	Desviació estàndard
ICC	0,90	0,22
IMC	27,88	5,49
CCA	97	28,28
Cintura	97,75	13,92
Maluc	100,02	15,10

ICC= índex cintura-cadera; IMC=índex de massa corporal ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$); CCA= circumferència cintura-abdominal (cm); cintura i maluc en centímetres.

A continuació es veu la taula que recull els mateixos paràmetres, segons si existeix o no la síndrome metabòlica:

Taula IV.15. Paràmetres antropomètrics de la mostra, segons criteris de SM.

Paràmetre	No SM (Mitja ± SD)	SM (Mitja ± SD)
ICC	0,88 ± 0,24	0,93 ± 0,24
IMC	26,88 ± 5,02	32,58 ± 5,17
CCA	95,2 ± 17,2	99,15 ± 10,8
Cintura	96,2 ± 12,8	99,9 ± 14,1
Maluc	99,2 ± 12	101,6 ± 16,10

ICC= índex cintura-cadera; IMC=índex de massa corporal ($kg.m^{-2}$); CCA= circumferència cintura-abdominal (cm); cintura i maluc en centímetres.

Un paradoxal resultat obtingut és la relació entre consum d'alcohol i trets de la SM:

La prevalença de SM, tant segons criteris OMS-98 com amb els criteris NCEP-01 entre bevedors és menor que als que no consumeixen alcohol de manera habitual. Aquesta diferència és major si fem els criteris de la OMS. No obstant, no arriba a la significació estadística:

Taula IV.16. Prevalença de consum de begudes alcohòliques. Criteris OMS-98.

	No SX	Sí SX	Percentatge	
Alcohol No	1090	238	17.92	P=0.09
Alcohol Sí	150	22	12.79	

Taula IV.17. Prevalença de consum de begudes alcohòliques. Criteris NCEP-01.

	No NCEP-01	Sí NCEP-01	Percentatge	
Alcohol No	1054	274	20.63	P=0.42
Alcohol Sí	141	31	18.02	

Tampoc desagregant la mostra segons el sexe, s'obtenen diferències estadísticament significatives:

Taula IV.18. Prevalença de consum de begudes alcohòliques. Homes.

HOMES	No SX	Sí SX	Percentatge	
Alcohol No	397	122	23.50	P=0.22
Alcohol Sí	90	20	18.18	

HOMES	No NCEP	Sí NCEP	Percentatge	
Alcohol No	384	114	22.89	P=0.71
Alcohol Sí	103	28	21.37	

Taula IV.19. Prevalença de consum de begudes alcohòliques. Dones.

DONES	No SX	Sí SX	Percentatge	
Alcohol No	693	28	3.88	P=0.11
Alcohol Sí	148	2	1.33	

DONES	No NCEP	Sí NCEP	Percentatge	
Alcohol No	670	27	3.87	P=0.16
Alcohol Sí	171	3	1.72	

Però, en canvi, si tenim en compte el consum d'alcohol en grams/dia, sí que observem diferències entre sexes:

Taula IV.20. Mitjana del consum de grams d'alcohol pur /dia. Homes.

HOMES	Mitjana	DE	
No SX	54,23	45,08	P=0.17
Sí SX	74,40	72,73	

HOMES	Mitjana	DE	
No NCEP	51,87	44,20	P=0.05
Sí NCEP	72,87	64,81	

Taula IV.21. Mitjana del consum de grams d'alcohol pur /dia. Dones.

DONES	Mitjana	DE	
No SX	42,42	90,49	P=0.01
Sí SX	28,00	16,97	

DONES	Mitjana	DE	
No NCEP	44,66	91,97	P=0.02
Sí NCEP	22,00	15,87	

IV. 1.3. PREVALENCIA DE LA SÍNDROME METABÒLICA

La prevalença global de Síndrome Metabòlica (segons criteris OMS-1998) ha estat del 17.4% (17.48% i 17.33% respectivament, per homes i per dones).

La prevalença global de Síndrome Metabòlica (segons criteris NCEP-2001) ha estat del 20.33% (per homes i per dones, un 20.82% i un 19.97% respectivament).

A continuació es presenten les prevalences segons el grup d'edat i el gènere. A la **taula IV.22** es veuen les prevalences als homes, segons criteris OMS-98.

Taula IV.22. Prevalences de SM a homes (Criteris OMS-98) segons grup d'edat

Categoria d'edat	Síndrome X	No síndrome X	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	2	95	97	2.0
35-44 anys	7	69	76	9.21
45-54 anys	15	94	109	13.76
55-64 anys	33	115	148	22.29
65-74 anys	29	98	127	22.83
> 75 anys	24	48	72	33.33
TOTAL	110	519	629	17.48

Es veu que la màxima prevalença, als homes, es detecta als més grans de 75 anys (33.33%).

A la **taula IV.23** podem apreciar les prevalences a dones, segons criteris OMS-98

Taula IV.23. Prevalences de SM a dones (Criteris OMS-98) segons grups d'edat.

Categoria d'edat	Síndrome X	No síndrome X	Total	Percentatge(%)
< 35 anys	1	134	135	0.74
35-44 anys	5	107	112	4.46
45-54 anys	18	141	159	11.32
55-64 anys	38	126	164	23.17
65-74 anys	65	117	182	35.71
> 75 anys	24	95	119	19.32
TOTAL	151	720	871	17.33

En aquesta taula es reflexa com la màxima prevalença a dones es troba a la franja d'edat compresa entre els 65 i els 74 anys.

A la **taula IV.24** s'aprecien les dades globals, sense consideració de sexe (OMS-98).

Taula IV.24. Prevalences globals de SM segons grups d'edat.

Categoria d'edat	Síndrome X	No síndrome X	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	3	229	232	1.29
35-44 anys	12	176	188	6.38
45-54 anys	33	235	268	12.31
55-64 anys	71	241	312	22.75
65-74 anys	94	215	309	30.42
> 75 anys	48	143	191	24.60
TOTAL	261	1239	1500	17.33

Novament i considerant de manera global la població, la màxima prevalença es situa sobre l'interval entre 65 i 74 anys i seguida de la major de 75 anys.

A la **figura 1**, es veu l'índex de superposició diagnòstica segons els dos criteris emprats en aquesta tesi.

S'ha trobat una concordança entre els criteris OMS-98 i els NCEP-01, segons l'índex kappa ponderat del 0.693. Aquesta concordança ha estat estadísticament significativa ($p < 0.0001$).

Taula IV.25. Índex Kappa ponderat (concordància entre els dos criteris principals emprats per la classificació de la síndrome metabòlica).

	SM OMS-98 NO	SM OMS-98 SI	TOTAL
SM NCEP-01 NO	1147	48	1195
SM NCEP-01 SI	93	212	305
TOTAL	1240	260	1500

Índex kappa ponderat = 0,693. Significació estadística $p < 0,0001$.

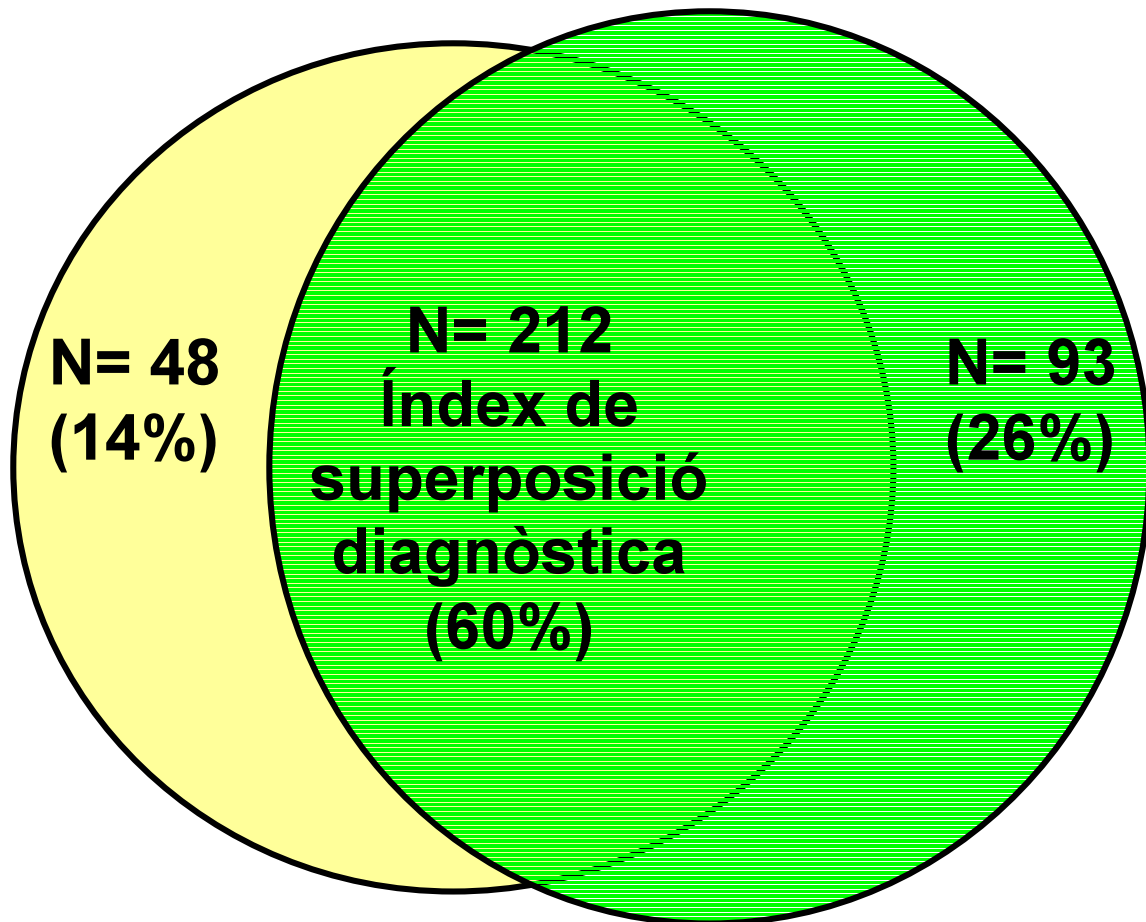
Aquest valor trobat es considera una bona concordància, doncs valors superiors a 0,5 es consideren bons; més de 0,7 excel·lents i els inferiors a 0,3 que tenen poca concordància.

Posteriorment, a les **taules sinòptiques 2, 3 i 4**, es pot apreciar, respectivament, les característiques clíniques i analítiques de la mostra segons criteris OMS-1998 en el primer cas; segons criteris NCEP-2001 en el segon cas; i per últim considerant (segons criteris NCEP-2001) una gradació del número de components de la síndrome (tenint en compte que tres o més criteris ja són diagnòstics de la mateixa).

Figura IV.1. Índex de superposició diagnòstica segons criteri emprat. Índex kappa ponderat= 0.69

SM criteris OMS

SM criteris NCEP



TAULA SINÒPTICA 1. Característiques clíniques i metabòliques dels subjectes en funció de la presència del diagnòstic de SM segons criteris OMS-1998

	TOTAL (n=1500)	No SM (OMS'98) (n=1239)	SM (OMS'98) (n=261)	p
Sexe (dones)	58.06 (871)	58.1 (720)	42.1 (151)	0,01
Edat (anys)	52.31 (DE 17.6)	50.15 (DE 17.9)	62.56 (DE 11.32)	<0,001
IMC (kg/m ²)	27.8 (DE 5.5)	26.88 (DE 5.03)	32.59 (DE 5.17)	<0,001
DONES	27.96 (DE 6.02)	26.77 (DE 5.56)	33.63 (DE 4.74)	<0,001
HOMES	27.77 (DE 4.68)	27.05 (DE 4.17)	31.17 (DE 5.42)	<0,001
Hipertensió arterial	37.5 (563)	27.7 (342)	84.7 (221)	<0,001
TAS (mmHg)	132.0 (DE 17.6)	128.9 (DE 18.4)	146.7 (DE 18.8)	<0,001
DONES	131.6 (DE 20.7)	128.34 (DE 19.7)	147.4 (DE 18.5)	<0,001
HOMES	132.5 (DE 18.1)	129.6 (DE 16.5)	146.0 (DE 19.3)	<0,001
TAD (mmHg)	78.9 (DE 11.6)	77.4 (DE 11.3)	86.2 (DE 10.7)	<0,001
DONES	78.46 (DE 11.7)	76.8 (DE 11.3)	86.5 (DE 10.5)	<0,001
HOMES	79.58 (DE 11.6)	78.2 (DE 11.3)	85.9 (DE 11.0)	0,05
Glucèmia basal (mmol/l)	5.93 (DE 2.15)	5.52 (DE 1.96)	7.07 (DE 2.22)	<0,001
HbA _{1c} (%)	5.65 (DE 1.55)	5.44 (DE 1.55)	5.95 (DE 1.49)	<0,001
Dislipèmia	22.9 (344)	14.9 (185)	61.3 (159)	<0,001
Colesterol total (mmol/l)	5.68 (DE 1.11)	5.60 (DE 1.09)	5.88 (DE 1.13)	0,01
DONES	5.69 (DE 1.10)	5.58 (DE 1.10)	6.02 (DE 1.03)	0,05
HOMES	5.66 (DE 1.12)	5.64 (DE 1.07)	5.70 (DE 1.24)	NS
LDL-Colesterol (mmol/l)	3.66 (DE 0.94)	3.65 (DE 0.93)	3.68 (DE 0.96)	NS
DONES	3.70 (DE 0.92)	3.66 (DE 0.92)	3.79 (DE 0.92)	NS
HOMES	3.60 (DE 0.95)	3.64 (DE 0.93)	3.51 (DE 0.99)	NS
HDL-Colesterol (mmol/l)	1.40 (DE 0.49)	1.45 (DE 0.49)	1.29 (DE 0.45)	<0,001
DONES	1.45 (DE 0.41)	1.53 (DE 0.42)	1.30 (DE 0.33)	<0,001
HOMES	1.32 (DE 0.57)	1.34 (DE 0.56)	1.28 (DE 0.58)	NS
Triglicèrids (mmol/l)	1.74 (DE 1.26)	1.55 (DE 1.25)	2.08 (DE 1.22)	<0,001
DONES	1.54 (DE 0.91)	1.31 (DE 0.82)	1.96 (DE 0.92)	<0,001
HOMES	1.99 (DE 1.56)	1.85 (DE 1.58)	2.24 (DE 1.51)	0,002
Microalbuminúria (mg/g)	38.29 (DE 131.2)	15.23 (DE 28.9)	71.98 (DE 198.5)	0,002
DONES	17.83 (DE 42.32)	11.72 (DE 15.1)	26.89 (DE 63.25)	<0,001
HOMES	65.51 (DE 191.3)	19.98 (DE 40.41)	130.88 (DE 283.3)	<0,001
Tabaquisme actiu	18.7 (280)	19.0 (235)	17.2 (45)	NS
DONES	8.6 (75)	9.2 (66)	6.0 (9)	0,04
HOMES	32.6 (205)	32.6 (169)	32.7 (36)	NS
GOT	27.64 (DE 16.6)	27.26 (DE 16.4)	28.68 (DE 17.5)	NS
GPT	29.36 (DE 21.6)	28.47 (DE 20.1)	31.85 (DE 25.4)	NS
GGT	41.82 (DE 52.9)	40.35 (DE 47.3)	46.13 (DE 67.1)	NS
Fibrinogen	340 (DE 141.9)	307 (DE 118)	408.5 (DE 166.5)	0,04
Àcid úric	351.6 (DE 111.2)	339.1 (DE 110.3)	377.1 (DE 109.5)	<0,001
Leucòcits	7081 (DE 1988)	6943 (DE 2002)	7401 (DE 1928)	0,04
Plaquetes	224960 (DE 61649)	223367 (DE 58210)	230138 (DE 72383)	0,04
RCV (% 10 anys)	11.18 (DE 9.82)	9.44 (DE 8.48)	19.56 (DE 11.37)	<0,001
DONES	8.67 (DE 7.87)	6.98 (DE 6.16)	16.76 (DE 9.91)	<0,001
HOMES	14.68 (DE 11.11)	12.87 (DE 9.96)	23.52 (DE 12.16)	<0,001
Malaltia cardiovascular	13.0 (191)	8.2 (100)	36.4 (91)	<0,001
DONES	11.0 (94)	7.1 (50)	30.1 (44)	<0,001
HOMES	15.9 (97)	9.9 (50)	42.7 (47)	<0,001

Les dades s'expressen com percentatges (valors absoluts) i mitjanes (DE: desviació estàndard). DM: Diabetis mellitus; TAS: pressió arterial sistòlica; TAD: pressió arterial diastòlica; IMC: índex de massa corporal; RCV: risc cardiovascular a 10 anys segons l'equació de predicció de Framingham. NS: no significatiu.

TAULA SINÒPTICA 2. Característiques clíniques i metabòliques dels subjectes en funció de la presència del diagnòstic de SM segons criteris NCEP-2001

	TOTAL (n=1500)	No SM (NCEP'01) (n=1195)	SM (NCEP'01) (n=305)	p
Sexe (dones)	58.06 (871)	58.1 (697)	43 (174)	0,01
Edat (anys)	52.31 (DE 17.6)	50.15 (DE 17.9)	62.56 (DE 11.32)	<0,001
IMC (kg/m ²)	27.8 (DE 5.5)	26.65 (DE 4.87)	32.68 (DE 5.17)	<0,001
DONES	27.96 (DE 6.02)	26.58 (DE 5.45)	33.46 (DE 4.95)	<0,001
HOMES	27.77 (DE 4.68)	26.75 (DE 3.92)	31.64 (DE 5.28)	<0,001
Hipertensió arterial	37.5 (563)	27.1 (324)	78.4 (239)	<0,001
TAS (mmHg)	132.0 (DE 17.6)	128.1 (DE 18.1)	147.2 (DE 18.2)	<0,001
DONES	131.6 (DE 20.7)	127.4 (DE 19.3)	148.4 (DE 17.8)	<0,001
HOMES	132.5 (DE 18.1)	129.1 (DE 16.3)	145.6 (DE 18.7)	<0,001
TAD (mmHg)	78.9 (DE 11.6)	77.1 (DE 11.1)	86.2 (DE 11.0)	<0,001
DONES	78.46 (DE 11.7)	76.4 (DE 11.1)	86.6 (DE 10.5)	<0,001
HOMES	79.58 (DE 11.6)	78.0 (DE 11)	85.7 (DE 11.6)	<0,001
Glucèmia basal (mmol/l)	5.93 (DE 2.15)	5.38 (DE 1.76)	7.17 (DE 2.40)	<0,001
HbA _{1c} (%)	5.65 (DE 1.55)	5.32 (DE 1.37)	6.07 (DE 1.65)	<0,001
Dislipèmia	22.9 (344)	12.4 (148)	64.3 (196)	<0,001
Colesterol total (mmol/l)	5.68 (DE 1.11)	5.59 (DE 1.08)	5.89 (DE 1.15)	0,01
DONES	5.69 (DE 1.10)	5.58 (DE 1.10)	6.21 (DE 1.74)	<0,001
HOMES	5.66 (DE 1.12)	5.59 (DE 1.04)	5.79 (DE 1.26)	0,01
LDL-Colesterol (mmol/l)	3.66 (DE 0.94)	3.65 (DE 0.91)	3.67 (DE 0.98)	NS
DONES	3.70 (DE 0.92)	3.67 (DE 0.93)	3.75 (DE 0.92)	NS
HOMES	3.60 (DE 0.95)	3.63 (DE 0.89)	3.56 (DE 1.05)	NS
HDL-Colesterol (mmol/l)	1.40 (DE 0.49)	1.51 (DE 0.49)	1.23 (DE 0.43)	<0,001
DONES	1.45 (DE 0.41)	1.59 (DE 0.41)	1.24 (DE 0.30)	<0,001
HOMES	1.32 (DE 0.57)	1.40 (DE 0.56)	1.22 (DE 0.56)	NS
Triglicèrids (mmol/l)	1.74 (DE 1.26)	1.42 (DE 1.1)	2.21 (DE 1.35)	<0,001
DONES	1.54 (DE 0.91)	1.20 (DE 0.68)	2.04 (DE 0.98)	<0,001
HOMES	1.99 (DE 1.56)	1.70 (DE 1.41)	2.42 (DE 1.68)	0,002
Microalbuminúria (mg/g)	38.29 (DE 131.2)	25.88 (DE 75.8)	57.99 (DE 187)	0,002
DONES	17.83 (DE 42.32)	13.7 (DE 18.2)	24.48 (DE 64.1)	<0,001
HOMES	65.51 (DE 191.3)	42.49 (DE 112.4)	101.72 (DE 269.4)	<0,001
Tabaquisme actiu	18.7 (280)	19.1 (228)	17 (52)	NS
DONES	8.6 (75)	9.6 (67)	4.6 (8)	<0,001
HOMES	32.6 (205)	32.3 (161)	33.6 (44)	NS
GOT	27.64 (DE 16.6)	27.54 (DE 14.9)	30.01 (DE 18.8)	NS
GPT	29.36 (DE 21.6)	27.54 (DE 18.3)	32.70 (DE 26.4)	NS
GGT	41.82 (DE 52.9)	38.92 (DE 41.2)	47.42 (DE 70.2)	NS
Fibrinogen	340 (DE 141.9)	318.3 (DE 155.5)	364 (DE 125)	0,03
Àcid úric	351.6 (DE 111.2)	337.2 (DE 107.6)	372.0 (DE 113.6)	<0,001
Leucòcits	7081 (DE 1988)	6871 (DE 2024)	7397 (DE 1898)	0,02
Plaquetes	224960 (DE 61649)	224018 (DE 58476)	227222 (DE 69329)	0,04
RCV (% 10 anys)	11.18 (DE 9.82)	9.44 (DE 8.48)	19.9 (DE 11.12)	<0,001
DONES	8.67 (DE 7.87)	6.49 (DE 5.35)	17.32 (DE 10.05)	<0,001
HOMES	14.68 (DE 11.11)	12.43 (DE 9.80)	23.42 (DE 11.6)	<0,001
Malaltia cardiovascular	13.0 (191)	8.2 (103)	30.2 (88)	<0,001
DONES	11.0 (94)	7.6 (52)	25 (42)	<0,001
HOMES	15.9 (97)	10.5 (51)	37.4 (46)	<0,001

Les dades s'expressen com percentatges (valors absoluts) i mitjanes (DE: desviació estàndard). DM: Diabetis mellitus; TAS: pressió arterial sistòlica; TAD: pressió arterial diastòlica; IMC: índex de massa corporal; RCV: risc cardiovascular a 10 anys segons l'equació de predicció de Framingham.

TAULA SINÒPTICA 3. Característiques clíniques i metabòliques dels subjectes segons el número de components de la SM segons criteris NCEP-2001 (3 ó més: SM)

	COMPONENTS DE LA SM			
	0 (n=548)	1 ó 2 (n=647)	3 (n=193)	4 ó 5 (n=112)
Sexe (dones)	61.9 (339)	55.3 (358)	52.3 (101)	65.2 (73)
Edat (anys)	40.7 (DE 18)	57.8 (DE 14.2)	61.4 (DE 11.0)	61.3 (DE 11.3)
Obesitat	0 (0)	38.6 (250)	69.4 (134)	85.7 (63)
IMC (kg/m ²)	23.95 (DE 3.52)	28.94 (DE 4.68)	31.85 (DE 4.78)	34.11 (DE 5.5)
DONES	23.41 (DE 3.6)	29.6 (DE 5.2)	32.46 (DE 4.6)	34.8 (DE 5.1)
HOMES	24.83 (DE 3.22)	28.13 (DE 3.81)	31.2 (DE 4.9)	32.7 (DE 6.0)
Hipertensió arterial	4.6 (25)	46.2 (299)	75.6 (146)	83 (93)
TAS (mmHg)	116.8 (DE 11.3)	137.7 (DE 17.2)	146.1 (DE 18.4)	149.1 (DE 17.9)
DONES	115.3 (DE 11.6)	139.0 (DE 18.0)	148.1 (DE 18.2)	148.8 (DE 17.5)
HOMES	119.2 (DE 10.4)	136.2 (DE 16.0)	143.9 (DE 18.5)	149.6 (DE 18.8)
TAD (mmHg)	70.8 (DE 8)	82.4 (DE 10.6)	85.5 (DE 10.7)	87.4 (DE 11.5)
DONES	70.1 (DE 8)	82.4 (DE 10.3)	86.6 (DE 9.7)	86.6 (DE 11.6)
HOMES	71.9 (DE 7.8)	82.4 (DE 16.0)	84.3 (DE 11.6)	88.9 (DE 11.2)
Glucèmia basal (mmol/l)	4.63 (DE 0.65)	5.68 (DE 1.96)	6.92 (DE 2.53)	7.59 (DE 2.11)
HbA _{1c} (%)	4.92 (DE 0.80)	5.36 (DE 1.41)	5.88 (DE 1.74)	6.41 (DE 1.43)
Dislipèmia	2.7 (15)	20.6 (133)	59.1 (114)	73.2 (82)
Colesterol total (mmol/l)	5.20 (DE 1.04)	5.76 (DE 1.05)	5.91 (DE 1.24)	5.86 (DE 0.99)
DONES	5.20 (DE 1.03)	5.78 (DE 1.09)	5.91 (DE 1.12)	6.02 (DE 0.97)
HOMES	5.20 (DE 1.07)	5.73 (DE 0.99)	5.90 (DE 1.36)	5.56 (DE 0.96)
LDL-Colesterol (mmol/l)	3.40 (DE 0.94)	3.70 (DE 0.90)	3.65 (DE 1.03)	3.70 (DE 0.89)
DONES	3.47 (DE 0.96)	3.71 (DE 0.92)	3.76 (DE 0.98)	3.73 (DE 0.85)
HOMES	3.32 (DE 0.93)	3.69 (DE 0.87)	3.53 (DE 1.09)	3.62 (DE 0.96)
HDL-Colesterol (mmol/l)	1.57 (DE 0.43)	1.49 (DE 0.50)	1.30 (DE 0.48)	1.13 (DE 0.33)
DONES	1.65 (DE 0.41)	1.57 (DE 0.41)	1.31 (DE 0.32)	1.16 (DE 0.25)
HOMES	1.45 (DE 0.44)	1.38 (DE 0.58)	1.28 (DE 0.60)	1.07 (DE 0.44)
Triglicèrids (mmol/l)	1.03 (DE 0.32)	1.49 (DE 1.17)	2.09 (DE 1.39)	2.39 (DE 1.26)
DONES	0.93 (DE 0.32)	1.25 (DE 0.71)	1.76 (DE 0.89)	2.37 (DE 0.99)
HOMES	1.16 (DE 0.27)	1.79 (DE 1.51)	2.42 (DE 1.70)	2.43 (DE 1.67)
Microalbuminúria (mg/g)	8.94 (DE 15)	27.42 (DE 78.8)	42.32 (DE 142.5)	89.67 (DE 253.5)
DONES	4.23 (DE 3.2)	14.27 (DE 18.53)	14.64 (DE 25.1)	41.7 (DE 99.8)
HOMES	11.94 (DE 18.8)	46.41 (DE 119.1)	74.62 (DE 204.6)	168.7 (DE 386.3)
Tabaquisme actiu	22.1 (121)	16.5 (107)	20.2 (39)	11.6 (13)
DONES	14.2 (48)	5.3 (19)	5.9 (6)	2.7 (2)
HOMES	34.9 (73)	30.4 (88)	35.9 (33)	28.2 (11)
GOT	24.15 (DE 10.5)	26.78 (DE 16.2)	32.43 (DE 21.1)	27.25 (DE 15.7)
GPT	26.73 (DE 19.9)	27.89 (DE 17.6)	35.04 (DE 31.3)	29.77 (DE 18.4)
GGT	30.33 (DE 27)	42.72 (DE 45.6)	48.48 (DE 74.2)	46.07 (DE 65.5)
Fibrinogen	363.2 (DE 174.2)	313.6 (DE 157.9)	398.8 (DE 95.0)	325.3 (DE 147.7)
Àcid úric	351.3 (DE 112)	332.5 (DE 106.1)	367.7 (DE 105)	376.9 (DE 123.4)
Leucòcits	6600 (DE 2247)	7004 (DE 1902)	7676 (DE 1798)	7101 (DE 1972)
Plaquetes	221217 (DE 49259)	226096 (DE 64789)	222476 (DE 79087)	231375 (DE 60973)
RCV (% 10 anys)	5.46 (DE 5.43)	11.92 (DE 8.7)	18.41 (DE 10.7)	22.34 (DE 11.3)
DONES	4.15 (3.33)	8.7 (DE 5.93)	14.9 (DE 9.1)	20.62 (DE 10.4)
HOMES	7.58 (DE 7.22)	15.9 (DE 9.93)	22.45 (DE 11.1)	25.56 (DE 12.4)
Malaltia cardiovascular	1.8 (10)	14.8 (93)	28.4 (52)	33.3 (36)
DONES	1.5 (5)	13.5 (47)	18.8 (18)	33.3 (24)
HOMES	2.4 (5)	16.5 (46)	39.1 (34)	33.3 (12)

Abreviatures: veure taules sinòptiques anteriors.

IV.2. RISC CARDIOVASCULAR

Aquest subapartat de resultats incideix en els diferents mètodes de càlcul del risc cardiovascular dels individus.

A la següent taula es pot veure que la valoració segons equació de Framingham del risc cardiovascular dels individus de la mostra ha estat estadísticament significativa

($p < 0.0001$):

Taula IV.26. Evolució del risc cardiovascular segons criteris OMS-98.

<i>Variable</i>	Mitjana %	Desviació standard	EEM
<i>Framingham inicial</i>			
No Síndrome Metabòlica OMS	9.44	8.48	0.24
Síndrome Metabòlica OMS	19.59	11.38	0.72
<i>Framingham final</i>			
No SM OMS	10.45	9.63	0.27
SM OMS	20.08	7.78	0.49

EEM=error estàndard de la mitjana.

De la mateixa manera, a la **taula IV.27** es veu la evolució segons els criteris NCEP-2001.

Taula IV.27. Evolució del risc cardiovascular segons criteris NCEP-2001.

<i>Variable</i>	Mitjana %	Desviació standard	EEM
<i>Framingham inicial</i>			
No SM NCEP	8.96	8.07	0.23
SM NCEP	19.89	11.12	0.64
<i>Framingham final</i>			
No SM NCEP	10.00	9.46	0.28
SM NCEP	20.33	7.62	0.44

EEM=error estàndard de la mitjana.

A les següents taules, es veu cadascun dels factors de risc i la prevalença de síndrome metabòlica corresponent, sempre segons els dos criteris diagnòstics.

Taula IV.28. Prevalences de SM en pacients hipertensos, segons els diferents criteris.

HIPERTENSIÓ			Total	Prevalença %
NO	OMS-98 NO 898	OMS-98 SI 41	939	4.36
SI	342	219	561	39.03
NO	NCEP-01 NO 871	NCEP-01 SI 68	939	7.24
SI	324	327	561	42.24

Taula IV.29. Prevalences de SM en pacients amb alteracions del metabolisme de la glucosa (diabètics i disglucèmics).

DIABETIS MELLITUS			Total	Prevalença %
NO	OMS-98 NO 903	OMS-98 SI 1	904	0.11
SI	104	132	236	55.93
DISGLICÈMIES	233	127	360	35.27
NO	NCEP-01 NO 875	NCEP-01 SI 29	904	3.20
SI	84	152	236	64.40
DISGLICÈMIES	236	124	360	34.44

Taula IV.30. Prevalences de SM en pacients obesos.

OBESITAT			Total	Prevalença %
NO	OMS-98 NO 952	OMS-98 SI 62	1014	6.11
SI	288	198	486	40.74
NO	NCEP-01 NO 939	NCEP-01 SI 75	1014	7.39
SI	256	230	486	47.32

Taula IV.31. Prevalences de SM segons criteris en pacients amb dislipèmia.

DISLIPÈMIA			Total	Prevalença %
NO	OMS-98 NO 1056	OMS-98 SI 100	1156	8.56
SI	184	160	344	46.51
NO	NCEP-01 NO 1047	NCEP-01 SI 109	1156	9.42
SI	148	196	344	56.97

Taula IV.32. Prevalences de SM segons hàbit tabàquic.

TABAQUISME			Total	Prevalença %
NO	OMS-98 NO 1005	OMS-98 SI 215	1220	17.62
SI	235	45	280	16.07
NO	NCEP-01 NO 967	NCEP-01 SI 253	1220	20.73
SI	228	52	280	18.57

Valorant independentment els valors de la puntuació de Framingham al inici de l'estudi i al final del mateix, respectivament, per cada una de les classificacions (segons els criteris emprats) per tal de conèixer si una de les dues prediu millor el risc vertader de malaltia cardiovascular, obtenim els valors que segueixen:

(Utilitzant la prova de Levene per l'igualtat de les variances)

Taula IV.33. Diferències entre risc segons Framingham inicial i final. Criteris NCEP-2001.

Framingham (inici)	Número casos	Mitjana	EEM
SM NCEP-01 NO	1162	8,96	0,23
SM NCEP-01 SI	296	19,89	0,64
Framingham (final)	Número casos	Mitjana	EEM
SM NCEP-01 NO	1162	10,00	0,27
SM NCEP-01 SI	296	20,33	0,44

EEM= error estàndard de la mitjana

Taula IV.34. Diferències entres risc segons Framingham inicial i final. Criteris OMS-98.

Framingham (inici)	Número casos	Mitjana	EEM
SM OMS NO	1208	9,44	0,24
SM OMS SI	250	19,59	0,72
Framingham (final)	Número casos	Mitjana	EEM
SM OMS NO	1208	10,45	0,27
SM OMS SI	250	20,08	0,49

EEM= error estàndard de la mitjana

Aquests resultats indiquen que no hi ha cap diferència significativa sobre la puntuació del risc cardiovascular, tant si fem els criteris OMS-98 de SX com amb els criteris NCEP-01 més recents. Per la qual cosa, podem usar de manera gairebé equivalent tant l'un com l'altre.

A continuació es farà anàlogament el mateix amb els altres sistemes de càlcul del risc cardiovascular.

Respecte al mètode Abreviat, que considera 5 esglaons de risc:

Taula IV.35. Mètode abreviat del risc cardiovascular. Criteris OMS-1998.

Abreviat	Grup 1 (risc molt baix)	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5 (molt alt)
SM OMS NO	393	275	365	166	9
SM OMS SI	20	66	86	67	11

Taula IV.36. Mètode abreviat del risc cardiovascular. Criteris NCEP-2001.

Abreviat	Grup 1 (risc molt baix)	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5 (molt alt)
SM NCEP NO	391	271	345	146	9
SM NCEP SI	22	70	106	87	11

A continuació, segons el mètode RCV-AP de Córdoba *et al.*

Taula IV.37. Mètode RCVAP del risc cardiovascular. Criteris OMS-1998.

RCVAP (Punts)	1	2	3	4	6	8	9	12	15	16	18
SM OMS NO	168	197	72	105	249	33	31	197	0	13	31
SM OMS SI	5	12	7	9	30	10	7	74	1	4	11
RCVAP (Punts)	24	32	36	48	72	96	144				
SM OMS NO	71	1	15	21	4	0	0				
SM OMS SI	52	1	10	11	2	2	2				

Taula IV.38. Mètode RCVAP del risc cardiovascular. Criteris NCEP-2001.

RCVAP (Punts)	1	2	3	4	6	8	9	12	15	16	18
SM NCEP NO	167	195	73	105	233	36	30	185	0	12	26
SM NCEP SI	6	14	6	9	46	7	8	86	1	5	16
RCVAP (Punts)	24	32	36	48	72	96	144				
SM NCEP NO	66	1	14	15	4	0	0				
SM NCEP SI	57	1	11	17	2	2	2				

S'ha realitzat un càlcul del risc cardiovascular segons l'equació calibrada pel grup de Girona (REGICOR) i recentment publicada. S'han aplicat tant les taules com les fórmules originals de l'article, en base als riscos proporcionals de Cox, per tal de comparar amb la població del nostre estudi de Reus. Aquestes taules només consideren els subjectes entre 35 i 75 anys, a diferència del article original de Framingham que ho fa entre 30 i 74 anys (per tant, a la mostra, han estat 711 individus a qui s'ha calculat).

Els resultats d'aquest mètode de càlcul es presenten a les següents taules:

Taula IV.39. Risc cardiovascular al nostre estudi aplicant les taules de Girona (REGICOR). Total població.

Variable	Risc segons REGICOR	Desviació standard	Interval de confiança al 95%	Número individus
TOTAL POBLACIÓ	9.97	13.90	8.95 – 11.00	711
SM OMS	12.54	15.44	10.40 – 14.67	203
No SM OMS	3.95	13.11	7.81 – 10.09	508

F=9.781

En els individus amb criteris OMS de síndrome X, el risc segons taules del REGICOR és en promig del 12.54%. En canvi, els que no reuneixen els criteris de SM, el mostren del 3.95% (p=0.002).

Taula IV.40. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Homes.

Variable	Risc segons REGICOR	Desviació standard	Interval de confiança al 95%	Número individus
Homes Total	19.11	17.49	17.13 – 21.10	301
SM OMS	25.41	25.41	21.81 – 29.02	85
No SM OMS	16.63	17.20	14.32 – 18.94	216

F=16.14

Als homes, que compleixen els criteris OMS de SM, mostren un risc cardiovascular segons taules del REGICOR d'un 24.41%; mentres que als exempts de la síndrome tenen un risc cardiovascular del 16.63% (p<0.0001).

Taula IV.41. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Dones.

Variable	Risc segons REGICOR	Desviació standard	Interval de confiança al 95%	Número individus
Dones Total	3.26	2.11	3.06 – 3.47	410
SM OMS	3.26	2.11	2.87 – 3.65	118
No SM OMS	3.26	2.11	3.02 – 3.47	292

F=0

A les dones, tant las que compleixen els criteris OMS de síndrome X com las que no els compleixen, tenen un risc cardiovascular del 3.26%. No hi han diferències significatives.

A continuació, i seguint el paral·lelisme amb l'anterior, es fa referència als diagnòstics de SM segons criteris NCEP-2001.

Taula IV.42. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Criteris NCEP-2001. Total de la població.

<i>Variable</i>	Risc segons REGICOR	Desviació standard	Interval de confiança al 95%	Número individus
TOTAL POBLACIÓ	9.97	13.90	8.95 – 11.00	711
SM NCEP	13.62	16.25	11.56 – 15.68	241
No SM NCEP	8.11	12.13	7.00 – 9.20	470

F=25.95

A la població total, considerant els criteris NCEP-2001 de SX, es troba que exhibeixen un risc cardiovascular del 13.62%; mentres que si no compleixen tals criteris el risc és del 8.11% ($p < 0.0001$).

Taula IV.43. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Criteris NCEP-2001. Homes.

<i>Variable</i>	Risc segons REGICOR	Desviació standard	Interval de confiança al 95%	Número individus
Homes Total	19.11	17.49	17.13 – 21.10	301
SM NCEP	26.51	16.79	23.31 – 29.72	108
No SM NCEP	14.97	16.51	12.63 – 17.32	193

F=33.39

Als homes que compleixen els criteris NCEP-2001 de SX tenen un risc cardiovascular segons les taules del REGICOR del 26.51%; en canvi, si no reuneixen els criteris pel diagnòstic, només és del 14.97% ($p < 0.0001$).

Taula IV.44. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Criteris NCEP-2001.

Dones.

Variable	Risc segons REGICOR	Desviació standard	Interval de confiança al 95%	Número individus
Dones Total	3.26	2.11	3.06 – 3.47	410
SM NCEP	3.15	2.23	2.76 – 3.53	133
No SM NCEP	3.32	2.05	3.08 – 3.56	277

F=0.581

A les dones, en canvi, complint els criteris NCEP de SX, tenen un risc cardiovascular del 3.15%; si no reuneixen dits criteris, el risc corresponent és del 3.32%. No hi ha diferències significatives.

La correlació entre les puntuacions de risc de Framinhgam i les de les taules gironines, pels 711 casos que podem comparar, dona una bona correlació (coeficient de Pearson=0.53) amb $p < 0.0001$ en prova de significació bilateral.

A la propera taula es consignen diferents paràmetres clínics-analítics, en referència a l'evolució que han seguit:

Taula IV.45. Evolució dels paràmetres de la mostra, amb indicació de la diferència estadística corresponent.

PARÀMETRE	INICI	FINAL	p
TAS	130.78 ± 16.53	128.73 ± 13.82	<0.0001
TAD	79.13 ± 10.43	73.49 ± 9.3	<0.0001
HDL-COLESTEROL	1.31 ± 0.38	1.41 ± 0.47	0.038
LDL-COLESTEROL	3.68 ± 1.07	3.72 ± 1.00	NS
COLESTEROL TOTAL	5.81 ± 1.17	5.66 ± 1.08	0.039
TRIGLICÈRIDS	2.56 ± 1.57	2.57 ± 2.02	NS
PLAQUETES	209666 ± 106944	197216 ± 91314	NS
LEUCÒCITS	8321 ± 2548	8972 ± 3393	NS
GLUCOSA	6.55 ± 2.37	6.75 ± 2.63	NS
HbA _{1c}	7.13 ± 1.51	7.06 ± 1.48	NS
MICROALBUMINÚRIA	33.39 ± 61.00	39.32 ± 81.58	NS
ÀCID ÚRIC	347.9 ± 107.1	366.8 ± 109.0	NS
IMC	27.88 ± 5.49	30.85 ± 5.15	NS

NS: no significatiu.

Al nostre estudi, hem calculat la pressió de pols (PP) de tota la població (mitjançant diferència entre la TAS i la TAD) i hem agrupat els valors en cinc categories: menors o iguals a 40 mmHg; de 41 a 60 mmHg; de 61 a 80 mmHg; de 81 a 100 mmHg i superiors o iguals a 101 mmHg. La següent taula indica el número de subjectes amb un determinat estrat, els esdeveniments cardiovasculars, el percentatge de malaltia cardiovascular i el risc relatiu en base al primer dels estrats:

Categories	Número	Events	Percentatge	Risc relatiu
0 (<40 mmHg)	364	25	6.86 %	1
1 (41-60 mmHg)	810	76	9.38 %	1.36
2 (61-80 mmHg)	270	46	17.03 %	2.48
3 (81-100mmHg)	53	13	24.52 %	3.57
4 (>101 mmHg)	3	1	33.33 %	4.85
Total	1500	161		

Durant el seguiment s'han produït 7 morts per causa cardiovascular i 8 morts de causa no cardiovascular.

Els pacients de la mostra amb diagnòstic de hipertròfia prostàtica benigna (60 individus) tenien associat el diagnòstic de SM segons OMS 10 d'ells (16.66%) i segons criteris NCEP 11 d'ells (18.33%). La seva mitjana d'edat fou de 68.02 anys \pm 8.36.

Els pacients diagnosticats d'esteatosi hepàtica (18 subjectes, 13 homes i 5 dones) d'edat mitjana 57.17 \pm 11.83, tenien el diagnòstic associat de SM segons OMS 7 d'ells (38.9%) i segons criteris NCEP 8 d'ells (44.4%). Per tant sí que sembla plausible que aquesta condició estigui lligada a la SM, doncs la mitjana esperable era molt menor ($p=0.017$).

Considerant els individus amb diagnòstics de demència, val a dir que n'hi han 7 demències senils, 2 demències no filiades, i 10 malalties d'Alzheimer (4 homes i 6 dones, d'edat mitjana 76,9 anys \pm 10,26) i dels quals cap compleix criteris de SM segons OMS-98 (0%) i només 1 segons els NCEP-2001 (10%).

Respecte la síndrome dels ovaris poliquístics (SOPQ) només s'en van detectar dos casos, de mitjana 39 anys (una dona de 23 i una altre de 55 anys). Tant amb una o altra classificació, la dona més gran va tenir la SM i la jove no.

Respecte al SAOS (Síndrome de l'apnea obstructiva de la son), s'han detectat 9 pacients que compleixen criteris (7 homes i 2 dones) amb mitjana d'edat de 51.89 ± 13.31 anys. Tant amb una o altra classificació, 3 pacients compleixen criteris de SX (33.33%).

IV.3. COMPLICACIONS CARDIOVASCULARS

Les complicacions considerades globalment, són 191 subjectes de la mostra. Per tant, és un 12.73%. No obstant, cal comentar que 30 són prèvies a l'inici de l'estudi (per tant, n=161).

La distribució respectiva segons el tipus de complicació és la següent:

Taula IV.46. Distribució del tipus de complicacions.

COMPLICACIÓ	Número individus	Percentatge (%)
Cerebrovasculars	37	2,5
Coronàries	46	3,1
Vasculars perifèriques	37	2,5
Retinopatia	28	1,9
Nefropatia	72	4,8
Neuropatia perifèrica	6	0,4
QUALSEVOL	191	12,73

En aquesta taula es pot apreciar com la complicació globalment més freqüent és la nefropatia, amb un 4.8%, seguida de les complicacions coronàries (infarts aguts de miocardi i angina de pit) amb un 3.1%.

A continuació es veurà com influeix l'edat sobre aquesta aparició d'events:

Taula IV.47. Influència de l'edat sobre l'aparició d'events cardiovasculars.

Categoria d'edat	Complicacions	Complicacions	Pèrdues	Total	Percentatge (%)
	SI	NO			
< 35 anys	1	231	0	232	0.43
35-44 anys	8	175	5	188	4.25
45-54 anys	18	244	6	268	6.71
55-64 anys	42	256	14	312	13.46
65-74 anys	69	232	8	309	22.33
> 75 anys	53	129	9	191	27.74
TOTAL	191	1267	42	1500	12.73

La màxima prevalença de complicacions es dona a edats superiors als 75 anys, amb un 27.74%, seguides de la franja entre 65 i 74 anys, amb un 22.33%. Les diferències entre tots els grups d'edat són significatives ($p < 0.0001$).

Avaluant separatament cadascuna de les patologies:

Taula IV.48. *Influència de l'edat sobre l'aparició d'events cerebrovasculars.*

Categoria d'edat	Cerebrals SI	Cerebrals NO	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	0	232	232	0.00
35-44 anys	0	188	188	0.00
45-54 anys	3	265	268	1.11
55-64 anys	5	307	312	1.60
65-74 anys	9	300	309	2.91
> 75 anys	20	171	191	10.47
TOTAL	37	1463	1500	2.46

En aquesta taula es pot apreciar com l'aparició de complicacions cerebrovasculars (tant ictus com trastorns isquèmics transitoris) és màxima als majors de 75 anys, amb un 10.47%. En canvi, hi han franjes d'edat en que són inexistents (és el cas dels menors de 45 anys, on no s'ha detectat cap).

Taula IV.49. *Influència de l'edat sobre l'aparició d'events coronaris.*

Categoria d'edat	Coronàries SI	Coronàries NO	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	0	232	232	0.00
35-44 anys	0	188	188	0.00
45-54 anys	2	266	268	0.74
55-64 anys	12	300	312	3.80
65-74 anys	22	287	309	7.11
> 75 anys	10	181	191	5.23
TOTAL	46	1454	1500	3.06

L'aparició de coronariopatia, com es pot apreciar, mostra la seva màxima prevalença al grup d'edat entre els 65 i 74 anys (amb un 7.11%), seguit dels majors de 75 anys. Tampoc se n'ha detectat cap cas als menors de 45 anys de la mostra.

Taula IV.50. *Influència de l'edat sobre l'aparició d'esdeveniments vasculars perifèrics.*

Categoria d'edat	Vasculars perifèriques SI	Vasculars perifèriques NO	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	0	232	232	0.00
35-44 anys	1	187	188	0.53
45-54 anys	2	266	268	0.74
55-64 anys	8	304	312	2.56
65-74 anys	17	292	309	5.50
> 75 anys	9	182	191	4.71
TOTAL	37	1463	1500	2.46

Els esdeveniments vasculars perifèrics, mostren un pic màxim entre els 65 i els 74 anys (5.5%), seguit d'un 4.71% als majors de 75 anys.

Taula IV.51. *Influència de l'edat sobre l'aparició de retinopatia.*

Categoria d'edat	Retinopatia SI	Retinopatia NO	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	1	231	232	0.43
35-44 anys	0	188	188	0.00
45-54 anys	3	265	268	1.11
55-64 anys	8	304	312	2.56
65-74 anys	7	302	309	2.26
> 75 anys	9	182	191	4.71
TOTAL	28	1472	1500	1.86

La retinopatia mostra un màxim als majors de 75 anys (4.71%), seguit d'una prevalença similar entre els grups de 55 a 64 anys (2.56%) i els de 65 a 74 anys (2.26%).

Taula IV.52. *Influència de l'edat sobre l'aparició de nefropatia.*

Categoria d'edat	Nefropatia SI	Nefropatia NO	Total	Percentatge (%)
< 35 anys	0	232	232	0.00
35-44 anys	8	180	188	4.25
45-54 anys	11	257	268	4.10
55-64 anys	23	289	312	7.37
65-74 anys	17	292	309	5.50
> 75 anys	13	178	191	6.80
TOTAL	72	1428	1500	4.80

L'aparició de nefropatia mostra un màxim entre els 55 i 64 anys (7.37%). En segon lloc, als majors de 75 anys (6.8%). La resta és bastant uniforme, exceptuant els menors de 35 anys, on no s'ha detectat cap complicació en aquest sentit.

Considerant els diagnòstics de la SM, tant segons criteris OMS com NCEP, obtenim el següent:

Taula IV.53. *Influència del diagnòstic de SM sobre l'aparició d'events cardiovasculars.*

	Complicacions NO	Complicacions SI	Pèrdues	Prevalença %
SM OMS NO	1116	97	27	7.82
SM OMS SI	159	86	15	33.07

	Complicacions NO	Complicacions SI	Pèrdues	Prevalença %
SM NCEP NO	1071	99	25	8.28
SM NCEP SI	204	84	17	27.54

En els dos casos, o sigui, tant sota un criteri com amb l'altre, les prevalences observades difereixen àmpliament (7.82% als sense SM per criteris OMS i 33.07% als que sí tenen criteris, $p < 0.0001$). Pel criteri NCEP les prevalences són del 8.28% vs el 27.54%, respectivament, segons no complissin el criteri o si que el complissin ($p < 0.0001$).

Tot seguit la comparació es fa segons el nombre de complicacions. En primer lloc, segons criteris OMS-98:

Taula IV.54. Prevalences de complicacions en funció del diagnòstic corresponent de SM i el criteri emprat. Criteri OMS-1998.

COMPLICACIÓ	Complicacions NO	Complicacions SI	Prevalença (%)	Significació estadística
Cerebrals- SM OMS NO	1210	30	2.41	NS
Cerebrals- SM OMS SI	253	7	2.69	
Coronàries- SM OMS NO	1214	26	2.09	P<0.0001
Coronàries- SM OMS SI	240	20	7.69	
Vasculars- SM OMS NO	1217	23	1.85	P<0.001
Vasculars- SM OMS SI	246	14	5.38	
Retinopatia- SM OMS NO	1226	14	1.11	P<0.0001
Retinopatia- SM OMS SI	246	14	5.38	
Nefropatia- SM OMS NO	1215	25	2.01	P<0.0001
Nefropatia- SM OMS SI	213	47	18.07	
Neuropatia- SM OMS NO	1237	3	0.24	P<0.05
Neuropatia- SM OMS SI	257	3	1.11	

En segon lloc, s'analitza segons criteris NCEP-2001:

Taula IV.55. Prevalences de complicacions en funció del diagnòstic corresponent de SM i el criteri emprat. Criteri NCEP-2001.

COMPLICACIÓ	Complicacions NO	Complicacions SI	Prevalença (%)	Significació estadística
Cerebrals-SM NCEP NO	1172	23	1.92	P<0.001
Cerebrals-SM NCEP SI	291	14	4.59	
Coronàries-SM NCEP NO	1166	29	2.42	P<0.001
Coronàries-SM NCEP SI	288	17	5.57	
Vasculars-SM NCEP NO	1175	20	1.67	P<0.0001
Vasculars-SM NCEP SI	288	17	5.57	
Retinopatia-SM NCEP NO	1181	14	1.17	P<0.0001
Retinopatia-SM NCEP SI	291	14	4.59	
Nefropatia-SM NCEP NO	1161	34	2.84	P<0.0001
Nefropatia-SM NCEP SI	267	38	12.45	
Neuropatia-SM NCEP NO	1193	2	0.16	P<0.05
Neuropatia-SM NCEP SI	301	4	1.31	

Estudi del risc cerebrovascular

Hem considerat així mateix, l'aplicació d'un sistema de puntuació, derivat de l'estudi de Framingham, que permet valorar el risc de malaltia cerebrovascular (RCBV)⁷⁸⁷. Aquestes equacions deriven com s'ha dit de l'estudi de l'evolució dels individus de la cohort de Framingham⁷⁸⁸.

Hi han 728 individus compresos entre la franja d'edat (entre 54 i 85 anys) que considera l'estudi (316 homes i 412 dones).

S'ha calculat el risc segons el gènere, i també en funció de les franjes d'edat. Els riscos respectius dels sexes són els següents:

Taula IV.56. Promitjos de probabilitat a 10 anys d'accident vascular cerebral en funció de l'edat i el sexe.

Grups edat	HOMES		DONES	
	Punts	Probabilitat (10 anys)	Punts	Probabilitat (10 anys)
GLOBAL	10.35 ± 4.77	12.71 ± 10.70	10.67 ± 4.57	9.97 ± 9.66
55-59 anys	7.03 ± 7.52	7.23 ± 4.65	5.57 ± 3.01	3.30 ± 2.66
60-64 anys	9.06 ± 4.10	10.07 ± 7.42	8.98 ± 3.20	6.30 ± 5.53
65-69 anys	11.20 ± 4.18	13.56 ± 9.74	11.28 ± 3.16	9.50 ± 6.96
70-74 anys	12.91 ± 3.92	16.67 ± 11.60	11.21 ± 3.53	14.01 ± 11.15
75-79 anys	14.68 ± 5.12	22.65 ± 16.97	15.22 ± 2.80	18.47 ± 10.41
80-84 anys	14.33 ± 1.96	18.50 ± 5.00	16.72 ± 3.40	24.55 ± 13.99

La màxima probabilitat de malaltia cerebrovascular, als homes, correspon al grup d'edat entre els 75 i els 79 anys. A les dones, el màxim apareix a la franja entre els 80 i els 84 anys.

A continuació, es fan 4 grups (combinant les possibilitats: síndrome metabòlica i diabetis) a la mostra considerant la franja d'edat entre 54 i 85 anys:

Taula IV.57. Paràmetres necessaris pel càlcul del risc cerebrovascular (RCBV) a la mostra.

	No SM No DM (n=457)	Si SM No DM (n=93)	No SM Si DM (n=72)	Si SM Si DM (n=106)	p
Sexe (dones)	256 (56,0)	55 (59,1)	38 (52,8)	63 (59,4)	0,781
Tractament Antihipertensiu	184 (40,3)	49 (52,7)	29 (40,3)	73 (68,9)	<0,0001
Tabaquisme actiu	57 (12,5)	13 (14,0)	10 (13,9)	15 (14,2)	0,948
Malaltia Coronària	36 (7,9)	12 (12,9)	17 (23,6)	26 (24,5)	<0,0001
Hipertròfia Ventricular	7 (1,5)	0 (0)	8 (11,1)	5 (4,7)	<0,0001
Esquerra Fibril·lació Auricular	15 (3,3)	1 (1,1)	8 (11,1)	6 (5,7)	0,006
Edat (anys)	66 (7,5)	66,7 (7,2)	67,6 (8)	67,1 (6,6)	0,210
Índex de massa Corporal (kg/m²)	28,4 (4,6)	31,7 (4,4)	27,8 (4)	32,3 (5)	<0,0001
Tensió arterial Sistòlica (mmHg)	137,1 (17,8)	150,1 (19,6)	137,6 (18,4)	146,4 (16,3)	<0,0001

SM=Síndrome metabòlica; DM=Diabetis Mellitus

Taula IV.58. Risc cerebrovascular a 10 anys en absència o presència de síndrome metabòlica i diabetis mellitus. S'expressa la probabilitat mitjana i interval de confiança al 95%.

	Diabetis Mellitus	
Síndrome Metabòlica	NO	SI
NO	8,4 [7,7-9]	18 [14,6-21,5]
SI	10,8 [9-12,7]	18,8 [16,3-21,4]

A continuació es veuen les prevalences de SM, tant per criteris OMS com per NCEP, sobre subgrups de la mostra (formats per diferents graus d'alteracions del metabolisme hidrocarbonat, i diversos factors de risc):

Taula IV.59. Prevalences de SM segons cadascuna de les classificacions, segons subgrups de la mostra.

Subgrup	Prevalença SM OMS-98 (%)	Prevalença SM NCEP-01 (%)
ITG	65.9	34.1
GBA	34.9	46.5
ITG + GBA	55	60
DM2	55.9	64.4
HTA	39.3	42.5
Obesitat	40.9	47.3
Dislipèmia	46.5	57
Tabaquisme	16.1	18.6

S'ha fet un càlcul de la incidència real de cardiopatia isquèmica en 10 anys així com els paràmetres clínics i analítics, sobre la població de la mostra compresa entre 35 i 75 anys (n=1086).

Taula IV.60. Població entre 35-75 anys.

	Homes	Dones	Total
Individus	469	617	1086
Edat mitjana	56.2	56.4	56.31
Colesterol total			
<160	6.3%	4.9%	5.5%
160-199	23.9%	21.4%	22.4%
200-239	40.9%	41.0%	41.0%
240-279	20.9%	25.0%	23.3%
>280	8.0%	7.8%	7.9%
HDL-colesterol			
<35	10.6%	5.6%	7.7%
35-44	45.2%	14.1%	27.2%
45-49	6.6%	35.4%	23.3%
50-59	21.9%	19.2%	20.3%
>59	15.6%	25.7%	21.5%
Pressió arterial			
Òptima	7.7%	14.4%	11.5%
Normal	22.2%	18.5%	20.1%
Normal alta	22.6%	17.2%	19.5%
Grau I	34.1%	34.7%	34.4%
Graus II-III	13.4%	15.2%	14.5%
Diabetis	17.7%	18.5%	18.1%
Tabaquisme	31.1%	5.7%	16.7%
Incidència			
Cardiopatia	4.9%^b	2.8%^b	3.7%^b
a 10 anys			
isquèmica^a			

(a) Infart de miocardi fatal i no fatal, angina. (b) Estimat segons dades reals d'incidència.

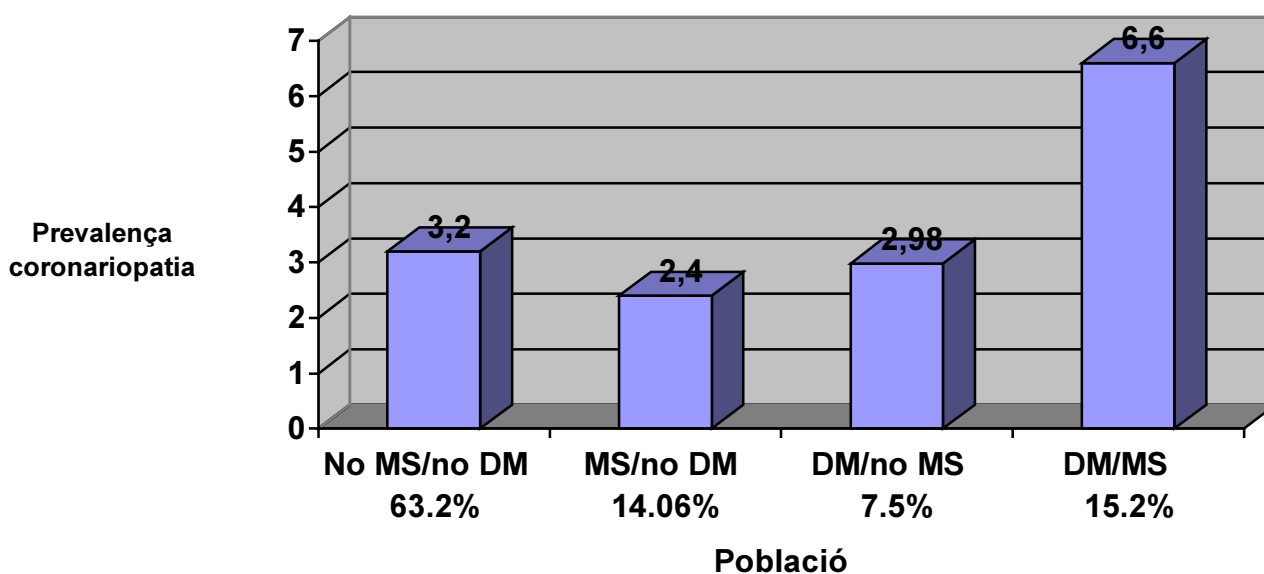
Classificació pressió arterial: òptima (TAS<120/TAD<80); normal (TAS 120-129/TAD 80-84); normal alta (TAS 130-139/TAD 85-89); grau I (TAS 140-159/TAD 90-99); graus II-III (TAS >160/TAD >100).

TAS= tensió arterial sistòlica; TAD= tensió arterial diastòlica.

També s'ha fet una anàlisi de prevalença de coronariopatia, considerant la població major de 50 anys (n=889). S'ha estudiat segons els diagnòstics de diabetis (sí o no) i de síndrome metabòlica (sí o no).

La prevalença de malaltia coronària als no diabètics ha estat globalment del 3%; de manera diferenciada, els no diabètics que tenien SM van mostrar un 2.4% en front del 3.2% d'aquells que no tenien SM (diferències no significatives, p=0.63).

La prevalença de coronariopatia, a la població diabètica, globalment ha estat del 5.4%. Va ser del 6.6% quan coexistia el diagnòstic de SM i del 2.98% quan no tenien SM (diferències no significatives, p=0.27).

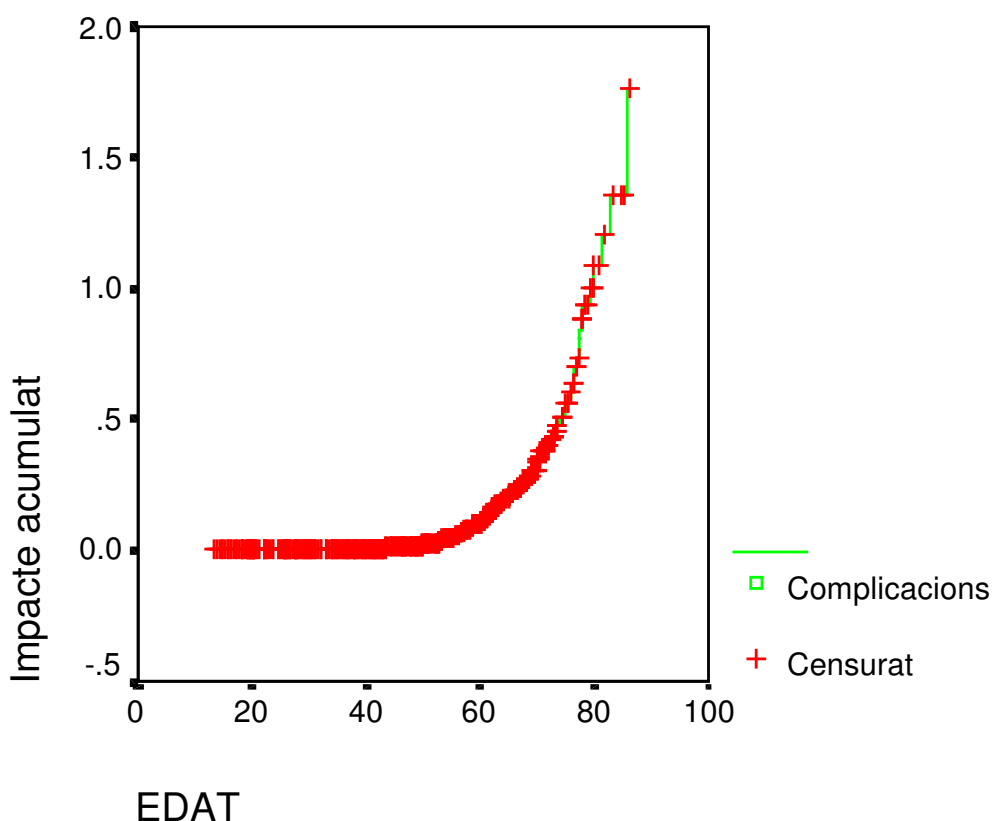


IV.4. CORBES DE SUPERVIVÈNCIA REFERENTS A L'APARICIÓ DE LA MALALTIA CARDIOVASCULAR

A les següents gràfiques es veu, diferenciat per sexes, la aparició de complicacions cardiovasculars. En aquesta part s'ha considerat que la supervivència es refereix al fet d'estar lliure de malaltia cardiovascular (o sigui, de complicacions). Les gràfiques poden mostrar o bé l'impacte (aparició de complicacions) o bé la funció de supervivència (o sigui, persones lliures de complicacions).

Impacte de complicacions

SEXE = home

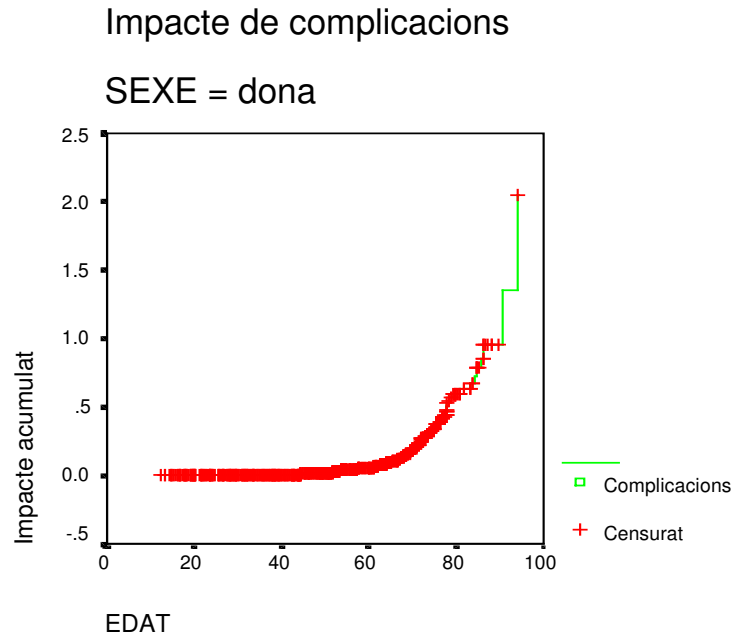


Als homes es veu com a major edat, major impacte de complicacions.

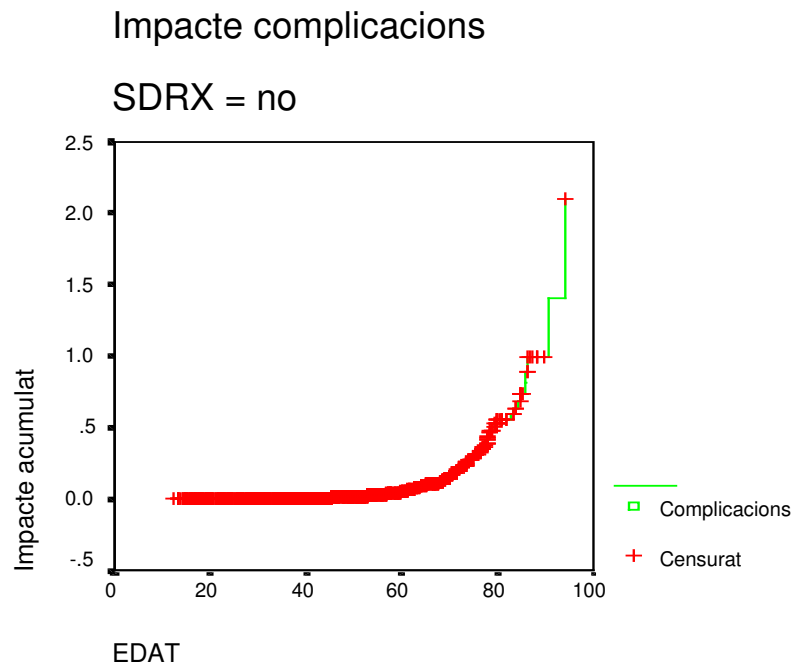
El terme censurat* s'explica a peu de pàgina.

* En les gràfiques es pot apreciar el terme "censurat". Això fa referència a aquells casos que en el seguiment realitzat no han tingut la complicació considerada.

A les dones podem apreciar que, a diferència del grup d'homes, les complicacions es donen lleugerament a una edat superior, aproximadament uns 10 anys més que als homes.

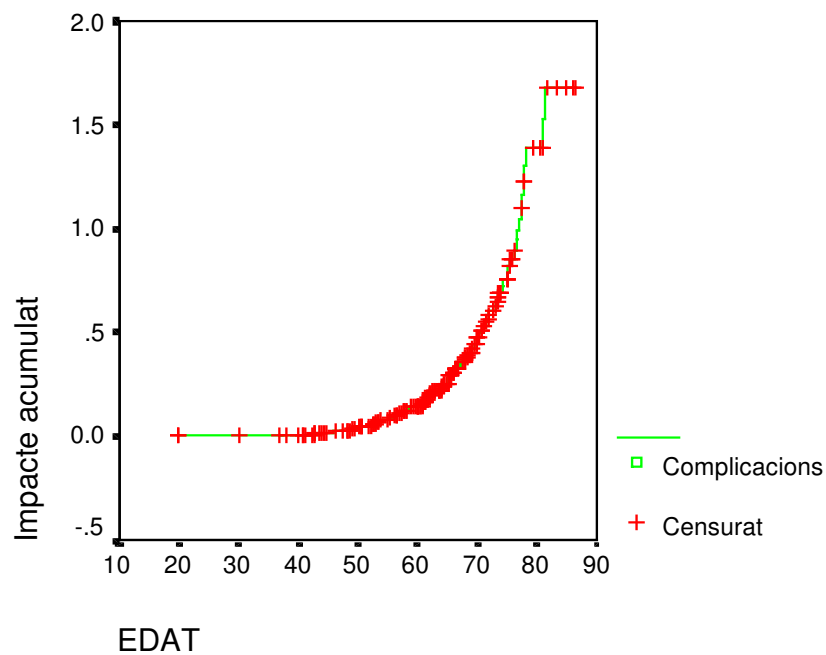


Tot seguit es veuen les gràfiques diferenciades segons es complís els criteris de Síndrome X o no, segons criteris OMS.



Impacte complicacions

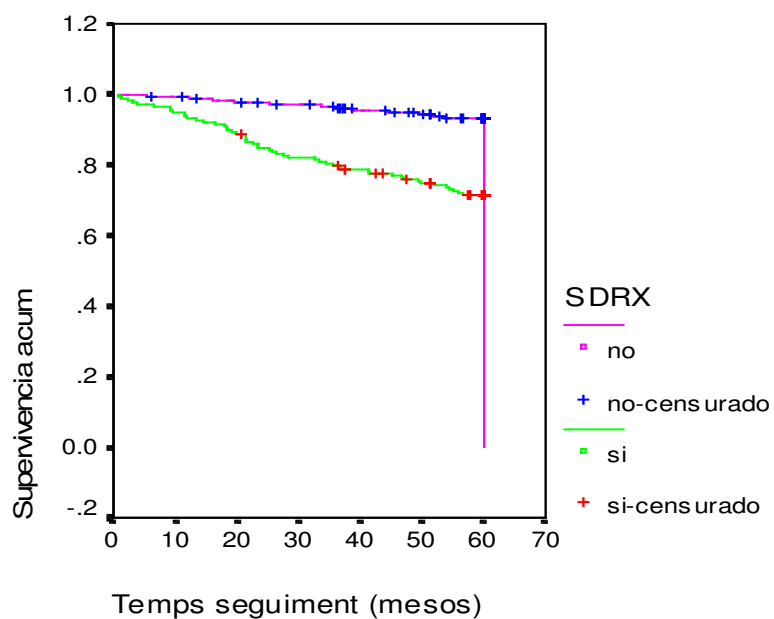
SDRX = si



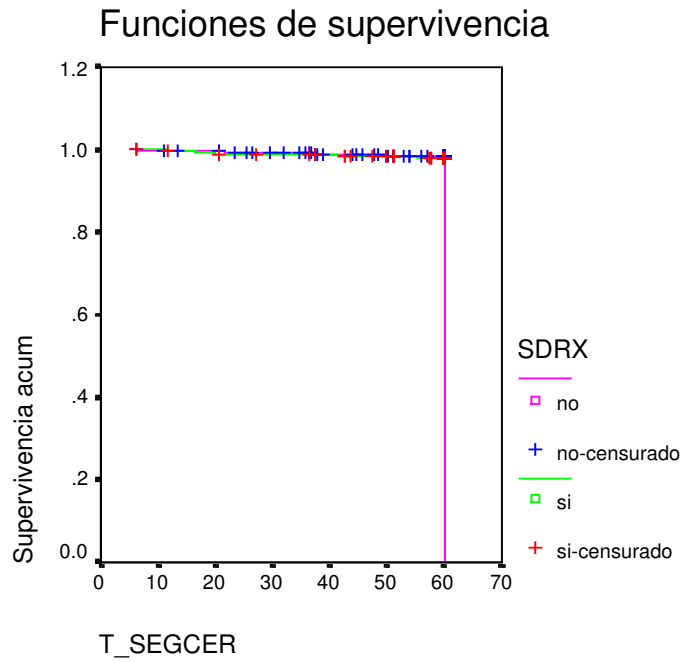
A continuació i de manera diferenciada, es veurà el diferent impacte de la consideració de la SM i la seva relació amb la malaltia cardiovascular.

En primer lloc, es veu la influència sobre la malaltia cardiovascular considerada de manera global:

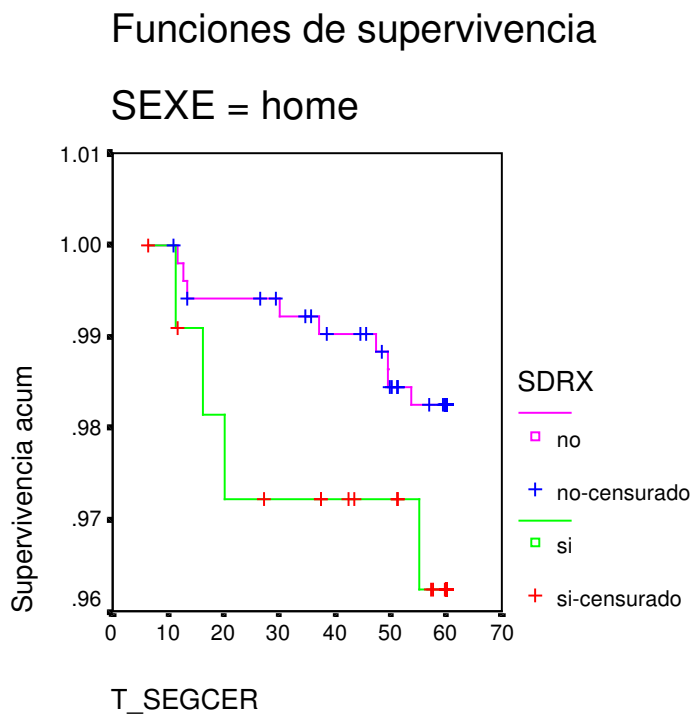
Funció de supervivència



En canvi, considerant les complicacions cerebrovasculars, les corbes de supervivència són pràcticament superposables com es pot apreciar al següent gràfic:

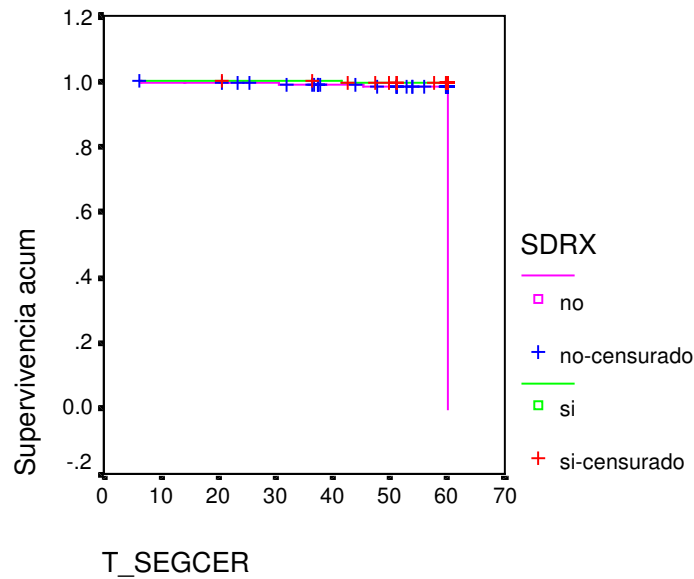


Aquests resultats els hem analitzat de manera separada, per sexes. Posteriorment es considera l'aplicació de logaritmes per una millor observació de les tendències.



Funciones de supervivencia

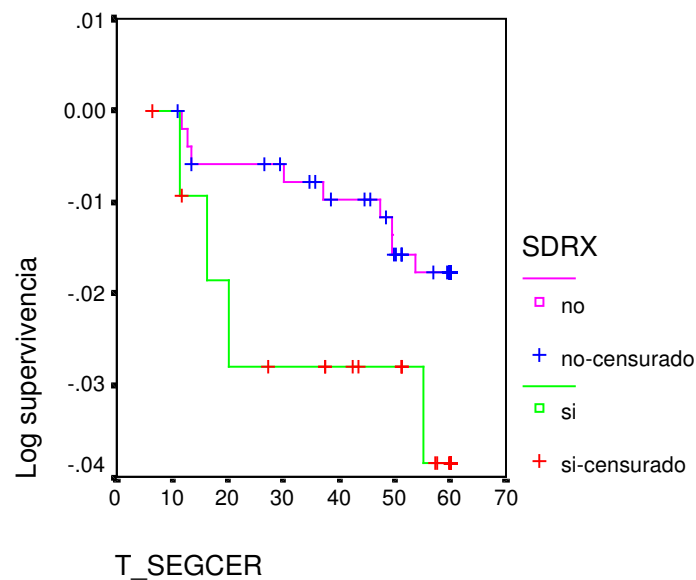
SEXE = dona

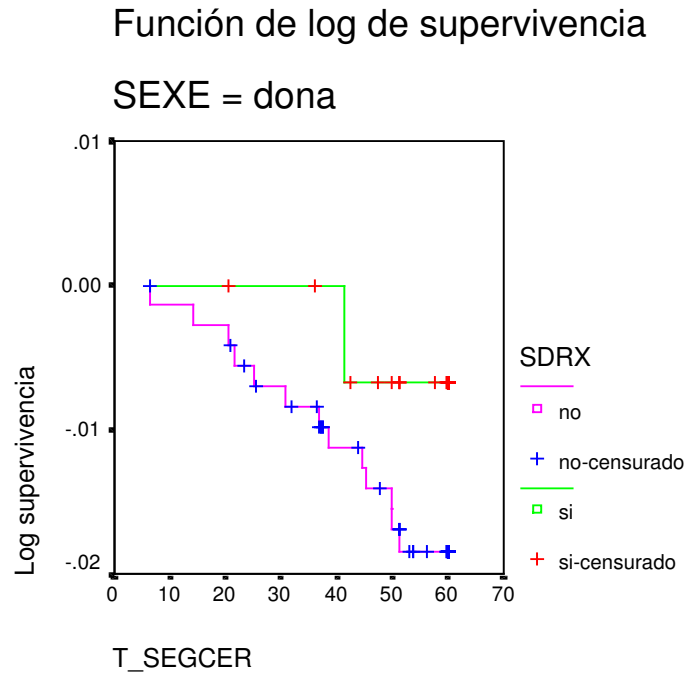


Segons aquestes noves corbes, sembla que als homes la tendència es manté, i en canvi, a les dones existeix com un possible efecte paradoxal. Per tal de poder apreciar millor aquest fenomen, es va utilitzar l'escala logarítmica.

Función de log de supervivencia

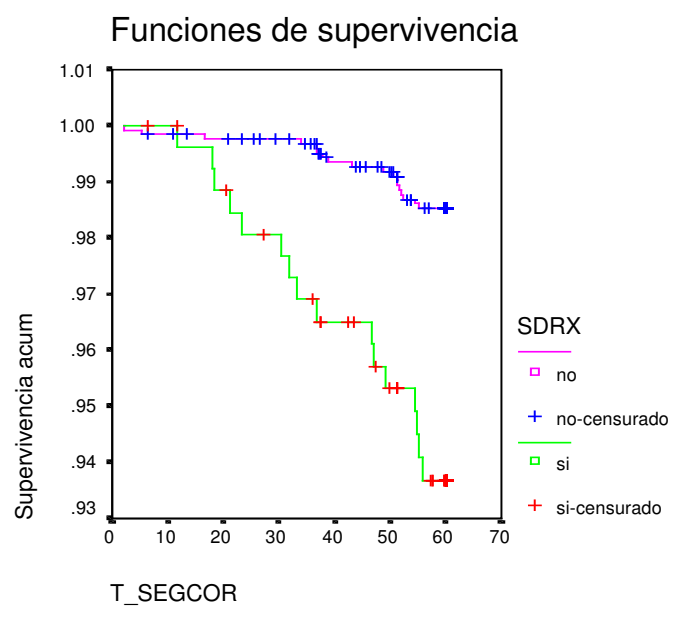
SEXE = home



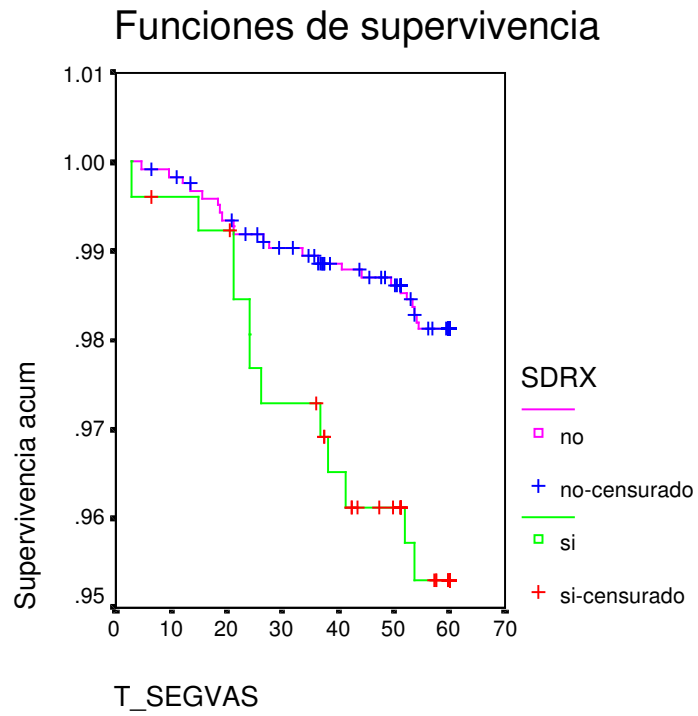


Efectivament, comparant les dues últimes gràfiques es pot apreciar que les dones que tenen la síndrome X estan “protegides” en front de l’aparició de complicació cerebrovascular. A l’apartat de discussió es fa esment sobre aquesta particularitat.

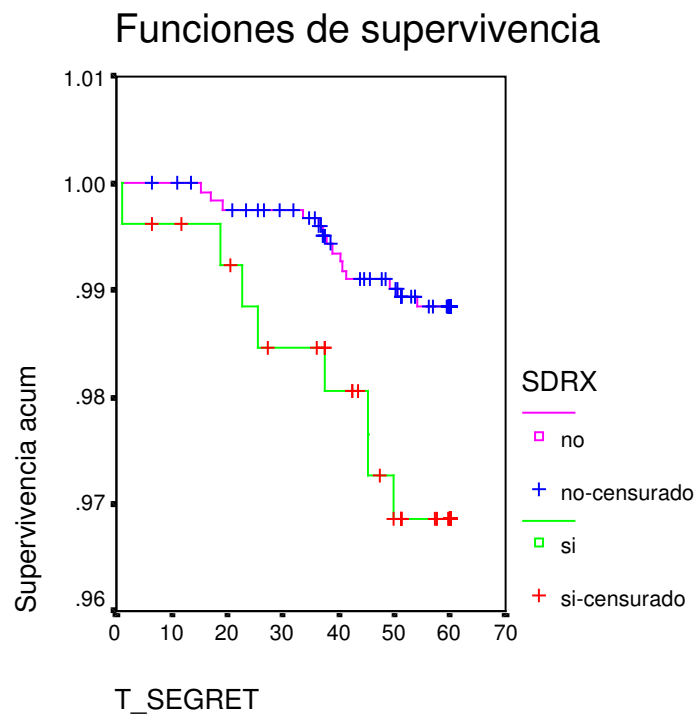
Si considerem les complicacions coronàries (infarts, angina de pit...) observem com les corbes es separen ràpidament:



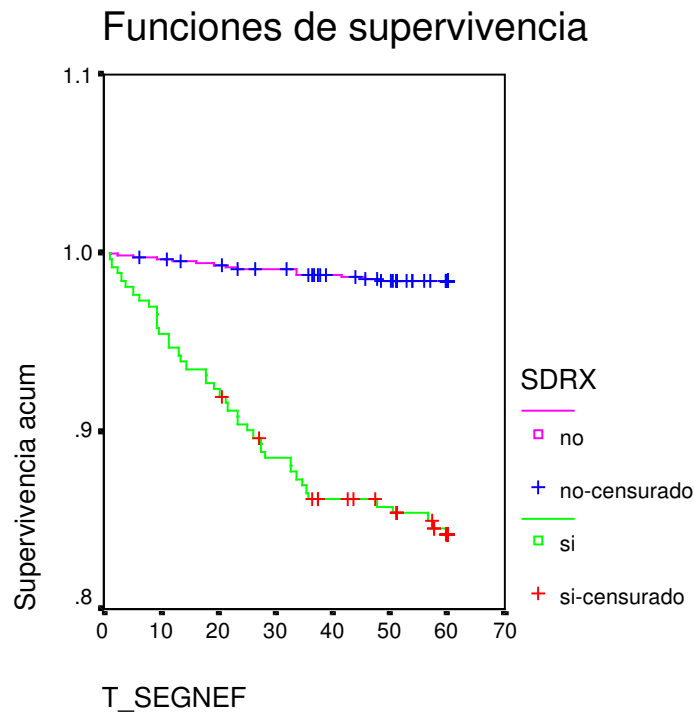
Quan considerem la malaltia vascular perifèrica, es pot apreciar a continuació:



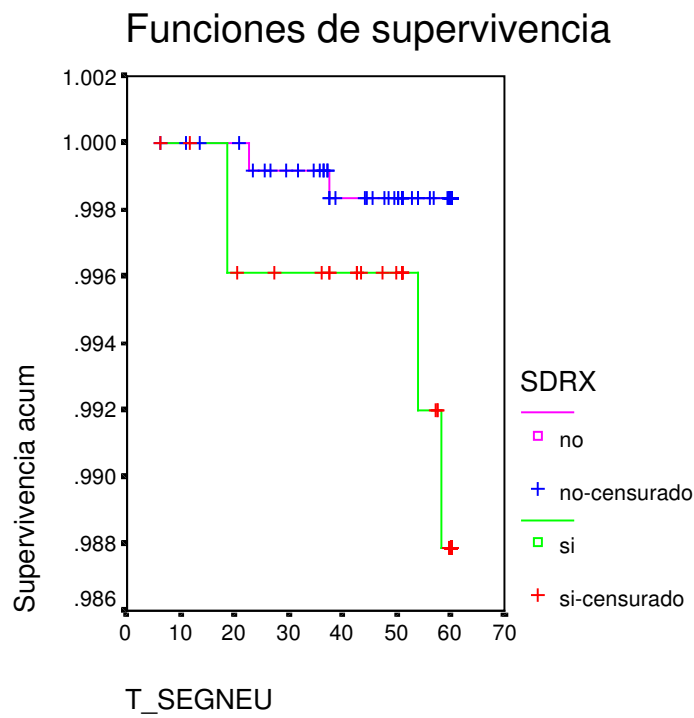
Respecte la retinopatia, les corbes de supervivència són:



I considerant la nefropatia, a continuació es mostren les corbes de supervivència:



Així com, considerant la neuropatia, com es pot apreciar a continuació:

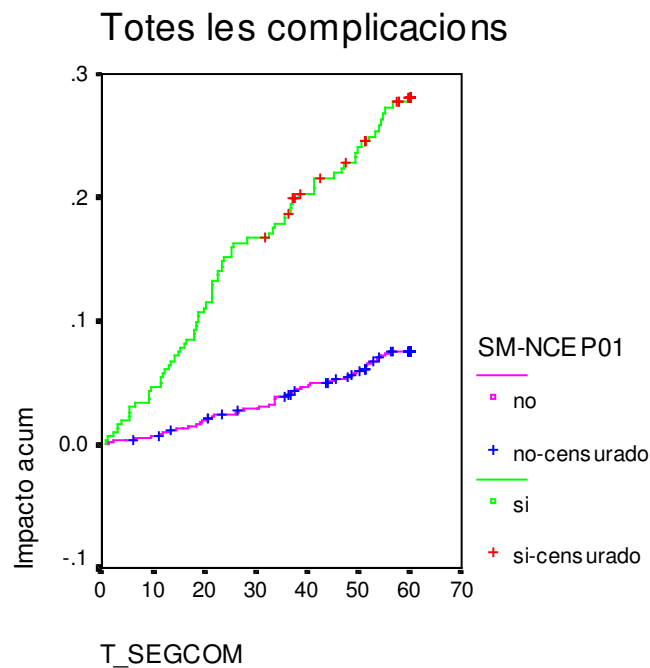


La incidència global de complicacions és de 10.73% en 5 anys. En aquest punt, no s'han tingut en compte les complicacions prèvies a l'inici de l'estudi.

Considerant les complicacions cerebrals, són 1.9% en 5 anys. Les coronàries són 2.26% també en el mateix període; i les vasculars perifèriques d'un 2.33%. La retinopatia té una incidència de 1.5% als 5 anys, i la nefropatia d'un 4.1%.

Corbes de Kaplan-Meier

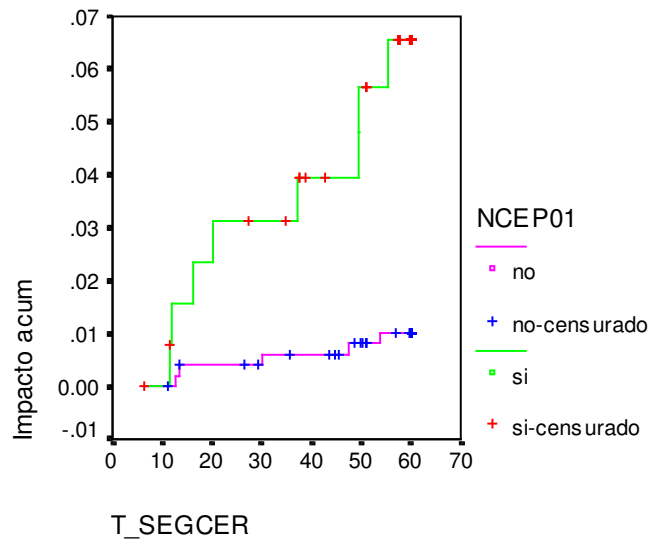
A continuació es pot apreciar la corba de Kaplan-Meier sense ajustar, on es diferencia els subjectes amb síndrome metabòlica (segons els criteris del NCEP-2001) i els que no compleixen criteris:



A continuació es veu el risc de malaltia cerebrovascular, en aquesta ocasió diferenciada segons gènere:

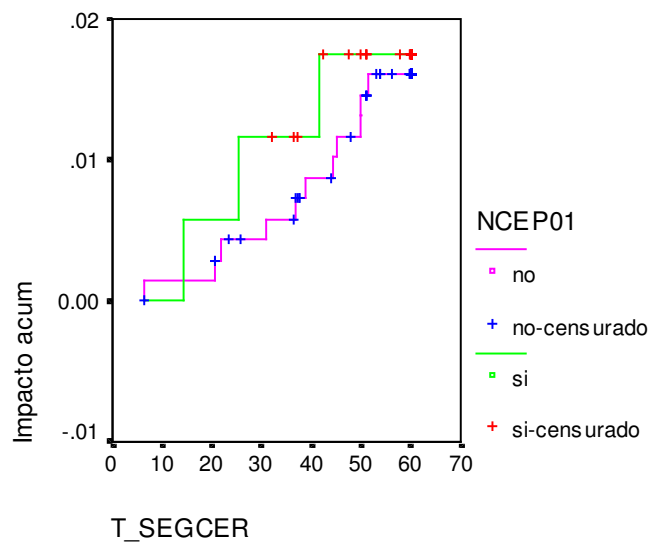
Complicacions cerebrovasculars

SEXE = home

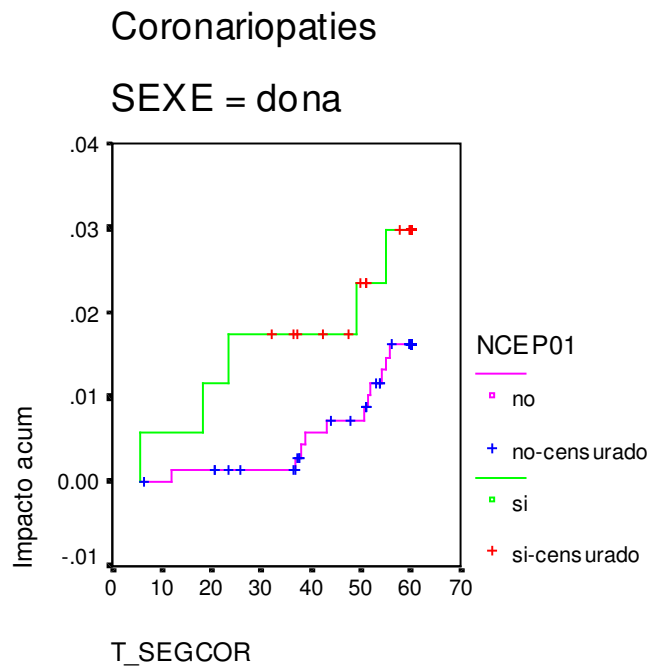
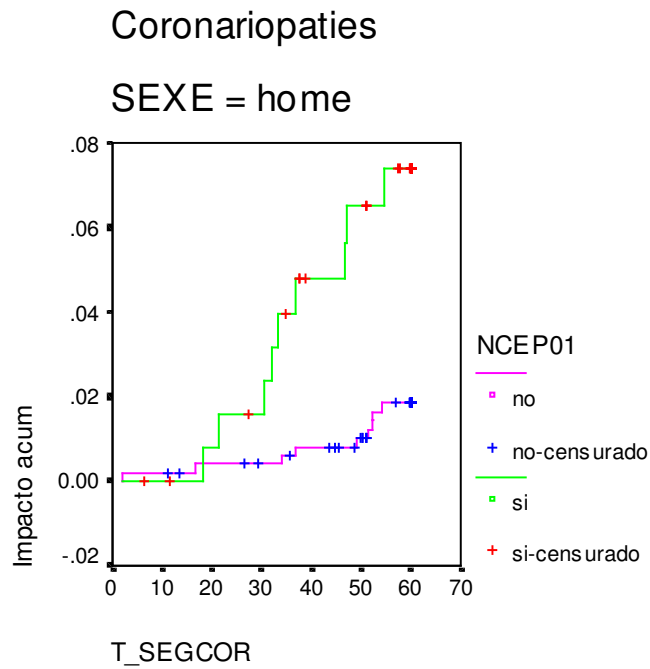


Complicacions cerebrovasculars

SEXE = dona



I finalment, hem fet el mateix procés per la malaltia coronària, també diferenciada per homes i dones:



S'ha realitzat una subanàlisi per comprobar la influència de les complicacions cròniques en pacients amb diabetis tipus 2. Per això hem dividit la mostra de diabètics entre aquells que també reuneixen criteris de Síndrome Metabòlica i diabètics sense aquest diagnòstic. Durant el seguiment realitzat, s'han recollit un total de 132 diabètics amb SM (53 homes i 79 dones) i 104 sense SM (48 homes i 56 dones) (Considerant sempre els criteris OMS-1998).

Taula IV.61. Mesures descriptives de la població segons criteris OMS de SM. S'indica la significació estadística.

Paràmetres	SM (mitjana, SD)	No SM (mitjana,SD)	p
Edat	63.73 ± 10.46	60.63 ± 13.64	NS
IMC	32.92 ± 5.42	27.27 ± 4.06	<0.001
Glucosa	7.92 ± 2.59	8.46 ± 3.34	0.001
Colesterol	5.99 ± 1.22	5.51 ± 1.05	NS
HDL-colesterol	1.18 ± 0.30	1.26 ± 0.33	<0.001
LDL-colesterol	3.73 ± 0.94	3.64 ± 0.91	<0.05
Triglicèrids	2.17 ± 1.11	1.35 ± 0.61	<0.0001
Àcid úric	386.4 ± 107.7	291.1 ± 100.7	<0.001
GGT	43.24 ± 68.93	33.99 ± 52.39	<0.05
HbA _{1c}	7.00 ± 1.63	7.19 ± 1.97	<0.05
Microalbuminúria	113.8 ± 233.3	5.71 ± 5.93	<0.0001
Framingham	24.59 ± 9.09	19.96 ± 10.36	<0.001
Probabilitat ^a	13.44 ± 15.55	9.41 ± 13.35	<0.001
RCBV ^b	16.93 ± 12.98	14.06 ± 13.70	<0.001

(a) Segons taules de REGICOR; (b) Risc cerebrovascular segons taules de Stroke.

Respecte aquesta taula, cal comentar que els diabètics amb SM tenen xifres tant de glucosa (7.92 vs 8.46 mg/dl, respectivament) com de glucohemoglobina (7% vs 7.19%, respectivament) millors que els diabètics sense SM.

A continuació es veu la diferent presentació de complicacions cròniques de la diabetis, també dividides segons subgrup considerat:

Taula IV.62. Complicacions de la població segons criteris OMS de SM. S'indica la significació estadística.

Complicació	SM (OMS)	No SM (OMS)	p
N (homes/dones)	132 (53/79)	104 (48/56)	
Cerebrovasculars (%)	3	4.8	NS
Coronàries (%)	8.3	1.9	<0.0001
Vasculars perifèriques (%)	7.6	10.6	NS
Retinopatia (%)	4.5	10.6	<0.0001
Nefropatia (%)	13.6	1.9	<0.0001
Neuropatia (%)	2.3	1.9	NS
GLOBAL (%)	32.6	21.2	<0.0001

No hi ha diferències significatives entre complicacions cerebrovasculars, perifèriques ni en la neuropatia. La retinopatia és més freqüent als individus sense SM (7.6% vs 10.6%; $p < 0.0001$).

Índex anual d'aparició de complicacions

Utilitzant els criteris OMS, i emprant taules de supervivència, l'índex anual d'aparició global de complicacions és la següent, desglossada per anys naturals i també s'indiquen els resultats acumulats, o sigui, el número de casos al final de l'any considerat:

- Primer any: 0.0016 (16 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 16 casos/1000 subjectes/any
- Segon any: 0.0025 (25 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 41 casos/1000 subjectes/any
- Tercer any: 0.0015 (15 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 56 casos/1000 subjectes/any
- Quart any: 0.0017 (17 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 73 casos/1000 subjectes/any
- Cinquè any: 0.0022 (22 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 95 casos/1000 subjectes/any

És notori que el segon any de seguiment mostra un índex més alt, inclús, que el cinquè any.

Diferenciadament per complicacions cerebrovasculars, l'índex anual per les taules de mortalitat o supervivència són les següents:

- Primer any: 0.0002 (2 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 2 casos/1000 subjectes/any
- Segon any: 0.0004 (4 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 6 casos/1000 subjectes/any
- Tercer any: 0.0002 (2 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 8 casos/1000 subjectes/any
- Quart any: 0.0004 (4 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 12 casos/1000 subjectes/any
- Cinquè any: 0.0004 (4 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 16 casos/1000 subjectes/any

Aquestes xifres són paral·leles al risc global de complicacions. També el risc al segon any de seguiment és equiparable amb els dels quart i cinquè anys.

Respecte l'aparició de coronariopatia (infart de miocardi i angina) els índexs respectius per cadascún dels anys de seguiment són:

- Primer any: 0.0002 (2 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 2 casos/1000 subjectes/any
- Segon any: 0.0003 (3 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 5 casos/1000 subjectes/any
- Tercer any: 0.0002 (2 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 7 casos/1000 subjectes/any
- Quart any: 0.0005 (5 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 12 casos/1000 subjectes/any
- Cinquè any: 0.0008 (8 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 20 casos/1000 subjectes/any

Es veu que també al segon any hi han més casos que al tercer; però després la tendència ja és creixent.

Si considerem la vasculopatia perifèrica, els índexs són:

- Primer any: 0.0002 (2 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 2 casos/1000 subjectes/any
- Segon any: 0.0007 (7 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 9 casos/1000 subjectes/any
- Tercer any: 0.0003 (3 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 12 casos/1000 subjectes/any
- Quart any: 0.0003 (3 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 15 casos/1000 subjectes/any
- Cinquè any: 0.0005 (5 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 20 casos/1000 subjectes/any

Destaca l'alt índex observat el segon any de seguiment.

Al considerar la retinopatia de manera aïllada, les dades són:

- Primer any: 0.0001 (1 cas/1000 subjectes/any). Acumulat: 1 cas/1000 subjectes/any
- Segon any: 0.0003 (3 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 4 casos/1000 subjectes/any
- Tercer any: 0.0001 (1 cas/1000 subjectes/any). Acumulat: 5 casos/1000 subjectes/any
- Quart any: 0.0006 (6 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 11 casos/1000 subjectes/any
- Cinquè any: 0.0002 (2 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 13 casos/1000 subjectes/any

En aquest cas observem un màxim índex al quart any del seguiment.

Finalment, considerant la nefropatia, els índexs són els següents:

- Primer any: 0.0011 (11 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 11 casos/1000 subjectes/any
- Segon any: 0.0010 (10 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 21 casos/1000 subjectes/any
- Tercer any: 0.0009 (9 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 30 casos/1000 subjectes/any
- Quart any: 0.0002 (2 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 32 casos/1000 subjectes/any

- Cinquè any: 0.0004 (4 casos/1000 subjectes/any). Acumulat: 36 casos/1000 subjectes/any.

En aquest cas es pot apreciar que la nefropatia és la complicació més precoç de totes, ja el primer i segon any del seguiment.

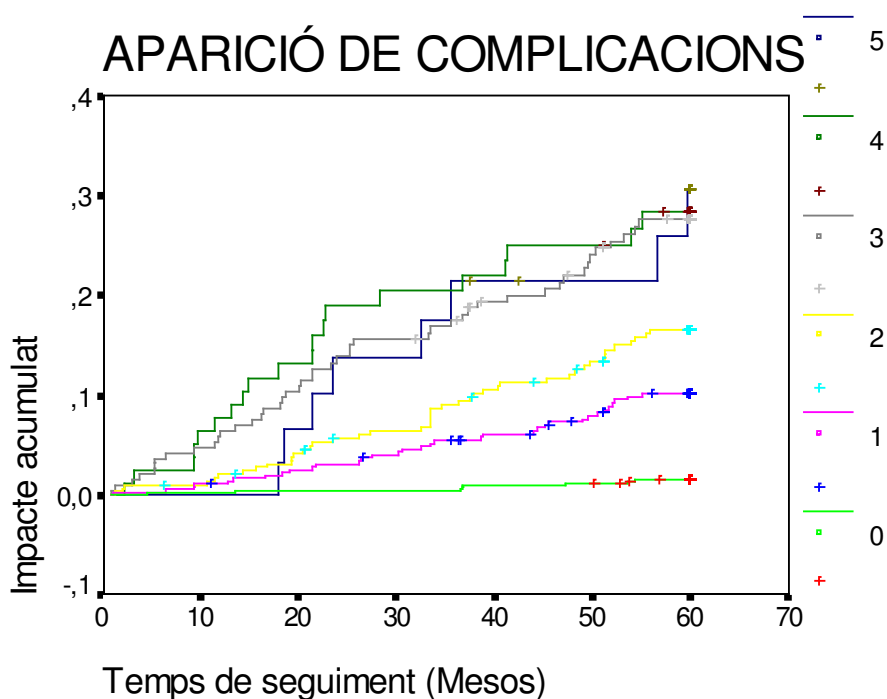
Comparació entre grups d'alt risc i de baix risc

Hem considerat oportú analitzar diferenciadament l'evolució dels subjectes que reunien 4 ó 5 factors components de la síndrome metabòlica (considerant els criteris NCEP-2001) i aquells que no en reunien cap d'ells. Per un doble motiu: en primer lloc, poder observar si hi han diferències entre les complicacions cardiovasculars, com seria lògic pensar; i en segon lloc, avaluar en els cinc anys de seguiment l'evolució cap a la diabetis tipus 2 en aquells pacients que al inici de l'estudi estiguessin lliures de la malaltia.

El número de pacients amb 4 ó 5 factors és de 112 (81+31). D'ells, fan complicacions 28 individus (25%). Els pacients amb cap (0) factor són 548. D'ells, han fet complicacions un total de 8 (1.5%). La diferència és un RISC RELATIU de 16.66.

En quant a l'evolució a diabetis (nous casos) dels subjectes amb 4 ó 5 factors, es van registrar 6 casos (3 homes, 3 dones) durant el seguiment (un 5.35%); mentres que l'evolució a diabetis dels que tenien 0 factors només va estar un cas (dona), la qual cosa representa un 0.18%. La diferència suposa un RISC RELATIU de 29.72.

A la gràfica següent es pot observar, diferenciadament segons el nombre de factors components de la SM (rang de 0 a 5), la diferent evolució que tenen els subjectes cap a la presentació de malaltia cardiovascular:

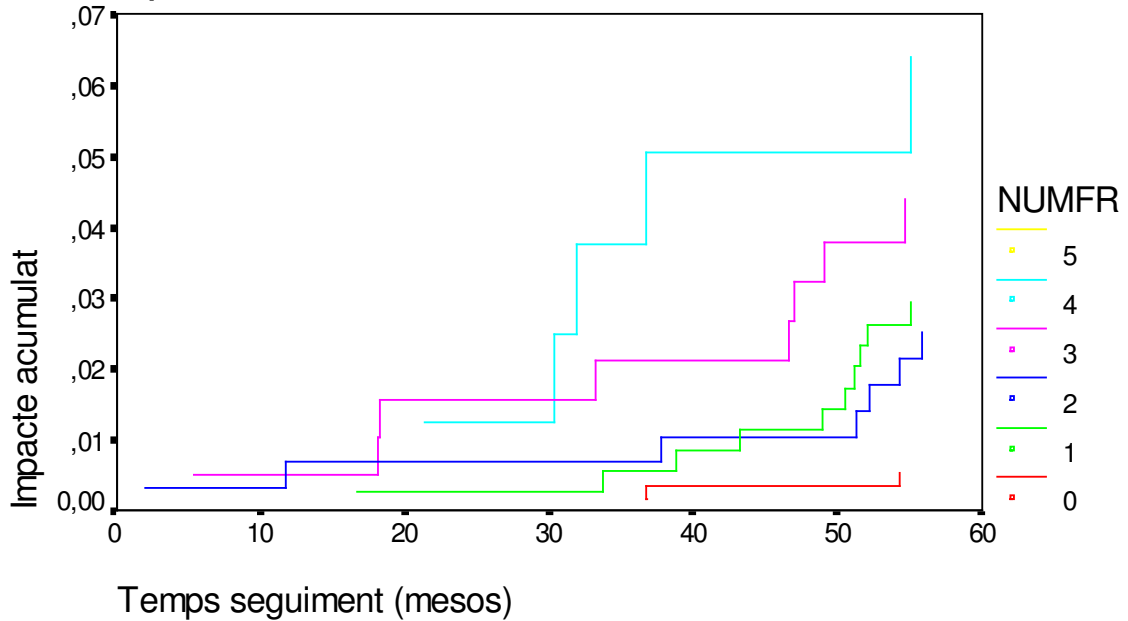


En aquest gràfic apreciem que qui no té factors pràcticament mai es complica. A més factors, pitjor és el pronòstic de malaltia cardiovascular. És notori que qui té 5 factors comença a desenvolupar complicacions més tard que qui en té 3 ó 4, però aquest

fenomen pot estar condicionat pel baix nombre de subjectes (n=31) que té el màxim, cinc, de factors components.

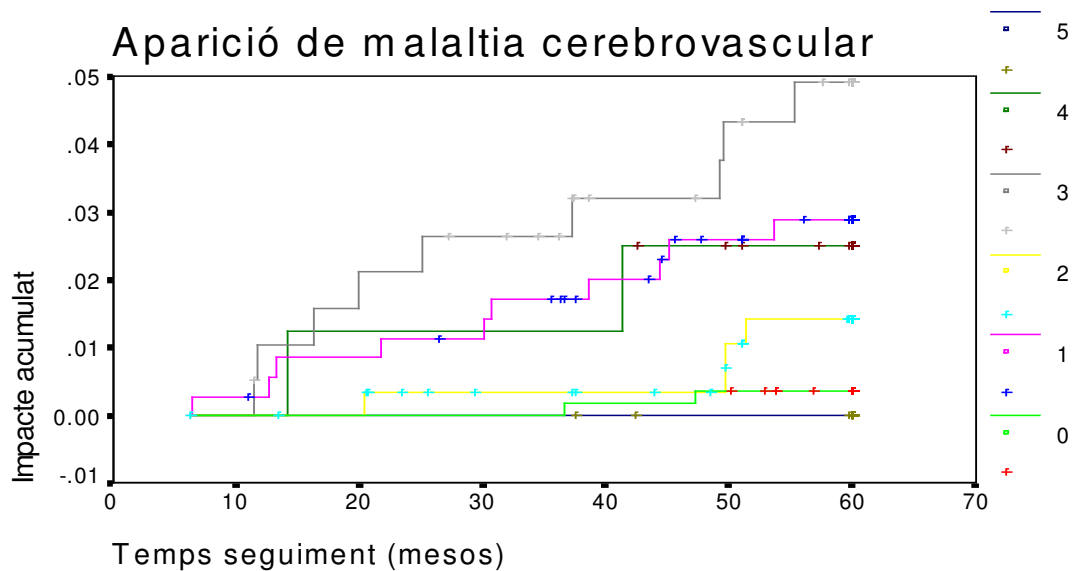
A les següents gràfiques es pot observar de manera específica l'aparició de malaltia coronària, com es veu, influïda directament pel número de factors components de la síndrome; així com la malaltia cerebrovascular:

Aparició de malaltia coronària



IV.5. ANÀLISI MULTIVARIANT

Aparició de malaltia cerebrovascular



A continuació s'indiquen els resultats de les anàlisis multivariants realitzades.

Es diferencia segons el criteri diagnòstic utilitzat, es a dir, un càlcul considerant els criteris OMS-1998 i un altre segons els criteris NCEP-2001.

a. Regressió logística múltipla:

Taula IV.63. Regressió logística segons components de la SM. Criteris OMS-1998.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	2.1876	0.2042	114.7782	1	0.0000	0.2852	8.9137
Diabetis	0.3982	0.1163	11.7174	1	0.0006	0.0837	1.4891
Obesitat	1.9855	0.1887	110.7211	1	0.0000	0.2800	7.2828
Dislipèmia	1.8886	0.1828	106.7477	1	0.0000	0.2749	6.6101
Constant	-8.4171	0.5853	206.7879	1	0.0000		

Segons criteris OMS-1998. *OR*= odds ratio.

B=beta, SE=error estàndard de beta; Sig=significació estadística; OR=odds ratio.

Les odds ratio ens indiquen que el factor principal en la consideració del SM (segons criteris OMS) és la hipertensió arterial (OR=8.91) seguit de la obesitat (OR=7.28) i de la dislipèmia (OR=6.61). En quart lloc apareix la diabetis, amb OR=1.48.

Taula IV.64. Regressió logística segons components de la SM. Criteris NCEP-2001.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	1.8030	0.1903	89.7721	1	0.0000	0.2407	6.0676
Diabetis	0.8262	0.1235	44.7879	1	0.0000	0.1681	2.2847
Obesitat	2.3539	0.1943	146.6954	1	0.0000	0.3090	10.5265
Dislipèmia	2.53026	0.1922	173.2725	1	0.0000	0.3362	12.5560
Constant	-10.6796	0.6652	257.7397	1	0.0000		

Segons criteris NCEP-2001. *OR*= odds ratio.

B=beta, SE=error estàndard de beta; Sig=significació estadística; OR=odds ratio.

La taula precedent es basa en els criteris NCEP de la SX. En aquest cas, s'aprecia que el factor més important és la dislipèmia (OR=12.55) seguit de la obesitat (OR=10.52) i en tercer lloc la hipertensió arterial (OR=6.06). En quart lloc la diabetis amb OR=2.28.

b. Regressió logística de les complicacions

Complicacions cardiovasculars:

Taula IV.65. Regressió logística de les complicacions cardiovasculars, considerades globalment.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	1.0313	0.1948	28.0380	1	0.0000	0.1596	2.8047
Diabetis	-1.1293	0.1927	34.3466	1	0.0000	-0.1778	0.3233
Obesitat	-0.0606	0.1887	0.1030	1	0.7482	0.0000	0.9412
Dislipèmia	0.5160	0.1906	7.3305	1	0.0068	0.0722	1.6753
Constant	0.0777	0.4374	0.0316	1	0.8590		

Si considerem les complicacions cardiovasculars d'una manera global, el major odds ratio trobem que el té el factor de la hipertensió arterial (OR=2.80), seguit en segon lloc de la dislipèmia (OR=1.67). Els altres factors ja tenen OR inferiors a la unitat.

Complicacions cerebrovasculars:

Taula IV.66. Regressió logística de les complicacions cerebrovasculars.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	1.8387	0.4666	15.5274	1	0.0001	0.2204	6.2881
Diabetis	-0.6997	0.4344	2.5950	1	0.1072	-0.1778	0.4967
Obesitat	-0.7146	0.4408	2.6283	1	0.1050	0.0000	0.4894
Dislipèmia	-0.8158	0.5180	2.4804	1	0.1153	0.0722	0.4423
Constant	4.1523	1.2230	11.5266	1	0.0007		

En aquesta subanàlisi només s'ha trobat significació en la hipertensió arterial (OR=6.28).

Complicacions coronàries:

A continuació, a la taula següent es mostren les complicacions de tipus coronari (infarts aguts de miocardi, i cardiopatia isquèmica).

Taula IV.67. Regressió logística de les complicacions coronàries.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	1.0766	0.4153	6.7195	1	0.0095	0.1206	2.9347
Diabetis	-0.7015	0.3853	3.3147	1	0.0687	-0.0636	0.4958
Obesitat	-0.4681	0.3821	1.5007	1	0.2206	0.0000	0.6262
Dislipèmia	01.1478	0.3778	9.2305	1	0.0024	0.1492	3.1513
Constant	1.2783	0.8651	2.1834	1	0.1395		

Aquí podem veure la influència en dos factors de risc: en primer lloc, la dislipèmia amb un OR=3.15 i en segon lloc la hipertensió arterial (OR=2.93).

Complicacions vasculars perifèriques:

Taula IV.68. Regressió logística de les complicacions vasculars perifèriques.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	-0.0239	0.3900	0.0038	1	0.9511	0.0000	0.9764
Diabetis	-2.1940	0.3895	31.7229	1	0.0000	-0.2991	0.1115
Obesitat	-1.0037	0.4204	5.6995	1	0.0170	-0.1055	0.3665
Dislipèmia	0.7659	0.3811	4.0380	1	0.0445	0.0783	2.1509
Constant	4.9738	1.0343	23.1263	1	0.0000		

Respecte les complicacions vasculars perifèriques, s'ha trobat només un odds ratio superior a la unitat: la dislipèmia, amb OR=2.15.

Complicacions de retinopatia:

Taula IV.69. Regressió logística de les complicacions de retinopatia.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	0.7253	0.5032	2.0772	1	0.1495	0.0183	2.0652
Diabetis	-3.0175	0.5464	30.5027	1	0.0000	-0.3525	0.0489
Obesitat	-0.4690	0.4747	0.9759	1	0.3232	0.0000	0.6257
Dislipèmia	-0.8683	0.5415	2.5711	1	0.1088	-0.0499	0.4197
Constant	6.7820	1.4078	23.2072	1	0.0000		

La retinopatia mostra la seva associació a la hipertensió arterial (OR=2.06). Cap dels altres odds ratio supera la unitat.

Complicacions de nefropatia:

Taula IV.70. Regressió logística de la nefropatia.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	1.1479	0.3149	13.2876	1	0.0003	0.1487	3.1516
Diabetis	-0.4615	0.2994	2.3755	1	0.1233	-0.0271	0.6303
Obesitat	0.4649	0.2832	2.6948	1	0.1007	0.0369	1.5918
Dislipèmia	0.5132	0.2842	3.2598	1	0.0710	0.0497	1.6706
Constant	0.0102	0.6348	0.0003	1	0.9872		

Si considerem la nefropatia, i de manera ordenada, el factor de risc amb major odds ratio ha estat la hipertensió arterial (OR=3.15), seguida de la dislipèmia (OR=1.67) i en tercer lloc de la obesitat (OR=1.59).

I finalment, per la neuropatia, s'han obtingut els següents valors:

Taula IV.71. Regressió logística de la neuropatia.

Variable	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B) (OR)
HTA	-0.4662	0.9544	0.2386	1	0.6252	0.0000	0.6274
Diabetis	-10.2503	33.915	0.0913	1	0.7625	0.0000	0.0000
Obesitat	0.2785	0.9417	0.0874	1	0.7674	0.0000	1.3211
Dislipèmia	0.7261	0.9526	0.5809	1	0.4460	0.0000	2.0669
Constant	13.2436	33.990	0.1518	1	0.6968		

La neuropatia es pot apreciar associada a la dislipèmia (OR=2.06) seguida de la obesitat (OR=1.32).

V. Discussió

V. DISCUSSIÓ

La present discussió fa esment, tant a dades sobre la metodologia de l'estudi com als resultats obtinguts.

V.1. METODOLOGIA DE L'ESTUDI

El tipus d'estudi (ambiespectiu) com s'ha referenciat, s'ha escollit donat que l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars en la població general requereix un temps perllongat, i la revisió de les complicacions prèvies de tres anys i el posterior seguiment prospectiu de dos anys ens permet assolir cinc anys, amb la qual cosa ens permet un seguiment suficient per observar un número significatiu d'events.

Aquest tipus d'estudi, referenciat per Argimón *et al*⁷⁷⁴ es basa en una recollida de la informació anterior a l'inici de l'estudi. Així mateix, i tal com també s'ha referenciat⁷⁷⁵, al capítol 9 on parla d'estudis de cohorts, l'autor del capítol descriu que aquest tipus d'estudi és el més freqüent, i es caracteritza perquè el factor de risc ha començat a actuar abans de l'inici de la investigació. Les dades referents a la història anterior estan disponibles. A més, com que en malalties amb temps de latència perllongat és difícil conèixer exactament quan comença a actuar l'agent etiològic, a la pràctica els estudis ambiespectius es contemplen com prospectius per la seva relació amb l'efecte.

S'ha observat un baix índex de pèrdues (total: 59) bàsicament degudes a trasllat de domicili. Aquestes pèrdues suposen un 3.93% (S'havia calculat, a la determinació de la grandària de la mostra, unes pèrdues fins del 20%) amb la qual cosa, la potència de l'estudi està assegurada àmpliament.

Aquestes pèrdues no es distribueixen homogèniament segons les ABS: en efecte, les pèrdues a l'ABS Reus-1 per trasllat foren només 6; la resta a l'ABS Reus-2. Obviament, les característiques d'una població més jove fa que la seva mobilitat pel que respecta a residència sigui més gran que a una població més envellida.

El mostreig s'ha fet de manera aleatòria, excloent, com s'ha indicat a l'apartat de material i mètodes d'aquesta tesi, aquelles històries sense cap visita enregistrada als tres anys previs.

La comparació amb les piràmides poblacionals de la ciutat de Reus (obtingudes, respectivament, mitjançant el departament d'Informàtica del Centre, l'Ajuntament de Reus i l'Institut d'Estadística de Catalunya) mostren una bona superposició que fa que poguem considerar la mostra obtinguda com representativa. Cal indicar que la població de Reus mostra una excel·lent superposició amb la població catalana (veure annexe número XIII.3).

Un tema que mereix una consideració especial és l'explicació de que la prova de tolerància oral a la glucosa (TTOG) s'hagi realitzat en un gran percentatge dels casos. Aquesta particularitat és deguda al cribratge que es va fer, en el seu dia, tant a Reus-1 com a Reus-2 per l'estudi ITG de Costa *et al*¹⁰⁹. L'estudi també es va dur a terme al reste de la ciutat i altres poblacions (Tarragona, Mòra d'Ebre, Falset, etc...). No hi ha dubte que això dona un valor afegit al present estudi, doncs redueix enormement el marge d'error que es podria considerar al classificar als individus només en base a una glucèmia basal, el resultat de la qual no és definitiu, i permet doncs tenir una millor aproximació a les veritables prevalences de diabetis mellitus, intolerància a la glucosa i glucèmia basal alterada a la població estudiada.

Connectant amb els criteris de definició de la síndrome metabòlica (SM), un punt que també s'ha de considerar a la metodologia emprada, és el càlcul de la prevalença de SM segons els criteris de la NCEP-2001. Al no poder disposar de totes les mesures antropomètriques adequades (circumferència de cintura) de tota la mostra; però sí de la talla i pes de tots ells, ens varem proposar realitzar un estudi pilot per veure si aquestes dades eren suficients per un càlcul matemàtic de la primera. Aquest estudi s'ha referenciat a l'apartat de material i mètodes.

Existeixen diverses fòrmules predeterminades que relacionen la densitat corporal amb l'edat i el percentatge de greix de l'organisme (com per exemple, les de Siri, Brozek, Durnin i Jackson). Un estudi desenvolupat a Glasgow, determina que hi han dues equacions diferenciades pel sexe, pel càlcul del percentatge de massa grasa, comparada per densimetria. Les que tenien millor predicció amb el menor biaix foren les que consideraven la CCA ajustada per l'edat (% greix a homes = $0.567 \text{ CCA (cm)} + 0.101 \text{ edat (anys)} - 31.8$; % greix a dones = $0.439 \text{ CCA (cm)} + 0.221 \text{ edat (anys)} - 9.4$)⁷⁸⁹.

Un article canadenc observa un coeficient de correlació de Pearson de 0.13 entre CCA i percentatge de greix després d'ajustament per edat i IMC (malgrat l'estudi només es va desenvolupar a dones)⁷⁹⁰.

En aquest sentit, l'assumpció de que tots els individus de la mostra amb el criteri definit d'obesitat (IMC >30) també compleixen el criteri de CCA superior als límits dictats pel NCEP-2001, sembla ser cert a la població de la mostra. Això ens permet obtenir també les prevalences corresponents aplicant els criteris del NCEP-2001, tal com s'ha fet amb els criteris OMS-1998 (que no oblidem, són el "patró d'or" del diagnòstic, al menys fins la data).

El treball de Sattar *et al*⁷⁹¹, que no va recollir la circumferència de cintura, també es basa en un estudi de regressió relacionant la circumferència de cintura amb l'IMC a una sèrie d'homes escocesos (Haffner, comunicació personal). Al igual que l'estudi pilot sobre circumferència de cintura que varem desenvolupar a Reus, descrit a material i mètodes (dades no publicades), utilitzen la referència de Glasgow de Lean i Han⁷⁹² que analitza la relació circumferència de cintura/IMC, en una versió lleugerament més antiga que la que varem adoptar nosaltres.

També en aquest punt podem mencionar la metodologia emprada per Ridker *et al*⁷⁹³ en el seu estudi on analitzen la relació entre la proteïna C-reactiva i els components de la síndrome metabòlica a dones sanes que participaven a l'assaig clínic WHS (*Women Health's Study*), que realitzava prevenció primària mitjançant aspirina i vitamina E. Com que la cintura abdominal no es va mesurar fins a l'any sisè de seguiment, els autors van escollir també emprar un punt de tall d'obesitat d'IMC > 26.7 kg/m² per tal de definir-la i poder aplicar degudament els criteris NCEP-2001, per tal d'obviar aquesta inconveniència. La prevalença de SM per aquestes dones, va ser del 24.4% en el moment d'entrar a l'estudi.

Els valors de circumferència cintura-abdominal del NCEP-2001 són acceptables per població americana; però l'aplicació sistemàtica en altres comunitats s'hauria de validar. No seria sorprenent que requerís un ajustament, tal com recentment el grup REGICOR ha indicat sobre les taules de risc cardiovascular de Framingham. En aquest sentit, els resultats preliminars nostres poden ser un bon referent.

En quant a la prevalença del SM segons criteris EGIR, ja s'ha comentat a material i mètodes que es tracta d'una aproximació doncs no és possible realitzar un mesurament sistemàtic de la resistència a la insulina a una mostra tan ampla.

La principal dificultat és el criteri de diagnòstic de la síndrome plurimetabòlica. Com que aquest punt és fonamental per la distribució de la mostra, varem adoptar els nous criteris de la OMS de 1998 per tal d'assegurar que un determinat individu té o no la síndrome plurimetabòlica. S'haguessin pogut seguir els criteris NCEP de 2001, però requereixen la mesura de la cintura de tots els individus a l'inici de l'estudi, a banda de no estar encara validats oficialment per altres institucions. Tanmateix, partint dels criteris OMS-1998 podem recalculer fàcilment les dades emprant l'actualització oficiosa de la mateixa OMS de l'any 1999, com basant-nos en els criteris NCEP-2001, però no a l'inrevés. No varem considerar els criteris EGIR doncs requereixen de forma sistemàtica una prova de sensibilitat a la insulina.

D'altra banda, pel càlcul del tamany o grandària mostral, utilitzem un referent d'estudis realitzats a països nòrdics per dos motius: *a)* perquè utilitzen els criteris OMS-1998 pel seu càlcul, i *b)* doncs malgrat potser la població no és superposable a la nostra, tampoc és tan semblant a la població nord-americana, on sí que tindriem més referències a prendre.

Al ser la població d'estudi representativa de la ciutat de Reus, les conclusions es poden inferir a poblacions similars a l'estudiada. En aquest punt creiem força interessant indicar que la piràmide poblacional de Reus és superposable a la del Baix Camp, i també a la piràmide poblacional de Catalunya (Font: Institut d'Estadística de Catalunya) (veure annexos).

Respecte a altres temes metodològics, lògicament l'atenció sanitària proporcionada dependrà dels factors de risc dels individus: previsiblement en la visita podrem ja detectar-ne alguns (obesitat, possible hipertensió) que requeriran una resposta per la nostra part (confirmació diagnòstica, consell dietètic, modificació d'estils de vida) tots ells comuns a la nostra tasca habitual.

Aquest estudi també serà beneficiós per la població de la mostra com activitats de cribratge: ens permetrà detectar patologia inadvertida (com per exemple, identificar una

hiperglucèmia a les analítiques, o constatar xifres altes de tensió arterial) amb la qual cosa podem identificar factors de risc no coneguts ni pel individu ni per nosaltres.

A més, el detectar (i explicar) els pacients amb diagnòstic de síndrome metabòlica, farà que nosaltres tinguem una actitud més global sobre l'individu en qüestió, i també podrem transmetre-li que no només ens preocupem d'un dels seus factors de risc, sinó que intentem tractar-li els màxims que siguin possibles, sense descuidar-ne cap.

Malgrat això, repetim que aquest no és un estudi d'intervenció, i que per tant, les mesures seran les habituals a la pràctica clínica diària.

V.2. RESULTATS

V.2.1. MESURES DESCRIPTIVES

Les prevalences dels diversos factors de risc que s'han trobat en aquest estudi són similars a les descrites a la literatura. L'estudi Olivetti Heart sobre obrers sans (entre 36 i 66 anys) de plantes de la factoria Olivetti italiana, dona una prevalença d'HTA del 29%⁷⁹⁴.

Els autors de l'estudi CORSAIB d'Illes Balears⁷⁹⁵ (on es fa un estudi de la prevalença dels FRCV a les Illes Balears, sobre una mostra representativa de 1685 subjectes (entre 30 i 74 anys) van trobar unes prevalences: tabaquisme, 36,6% a homes i 18,3% a dones (32,6% i 8,6% respectivament a les nostres dades); HTA del 47,8% (37,4% en el nostre treball); hipercolesterolèmia de 24,2%; hiperglucèmia (considerant valors superiors a 126 mg/dl) d'un 11,7%; i obesitat (IMC>30 kg.m⁻²) del 34% (32,4% al nostre estudi). Considerant que a l'estudi CORSAIB només entraven pacients més joves, sembla que a les Illes Balears hagi major prevalença global de factors de risc (de fet, Balears ocupa el tercer lloc a Espanya en prevalença de malalties cardiovasculars amb una taxa de mortalitat per CI de 295/100000 habitants l'any 1992, mentre Catalunya el tretzè lloc amb una taxa de 235)⁷⁹⁶.

L'estudi de Manresa⁷⁹⁷ dona altres prevalences: 15,4% de HTA, 4,9% de diabetis, i 67% de tabaquisme (cal dir que es va fer un seguiment d'obriers sans des de 1968, homes entre 30 i 59 anys).

L'estudi CARDIOTENS 1999 va trobar un 33% de prevalença d'HTA a Espanya sobre 32051 pacients avaluats a les consultes⁷⁹⁸. Cal dir que una desena part de la mostra s'avaluà dins de les consultes dels especialistes de Cardiologia.

Un estudi observacional realitzat a la Comunitat Valenciana (Alacant, Vega Baixa del riu Segura)⁷⁹⁹ va oferir unes prevalences de HTA coneguda del 30.3% (resultat a la nostra població: 37.4% -no obstant, a València, la prevalença total de HTA, tant coneguda com no coneguda, va ser del 50.1%); de dislipèmia 22.6% (a Reus, 22.9%); de diabetis del 10.1% (nosaltres, 15.7%); obesitat 31.6% (a Reus, 32.4%). La prevalença de tabaquisme és notablement diferent, ells van detectar un 33.6% en front del 18.7% detectat per nosaltres.

En el nostre estudi s'ha observat una prevalença de consum d'alcohol (grams/dia), comparable amb un treball d'Estocolm⁸⁰⁰ on els autors van observar que el consum moderat de vi (10-30 grams/dia, suposem que d'alcohol pur) té un millor patró que els que beuen menys (prevalença de la SM de 8% vs 20%, respectivament) sobre persones majors de 60 anys. Al nostre estudi, les dones amb SM mostren un consum promig d'alcohol diari de 28 grams, mentres que aquelles sense SM consumeixen més de 42 grams al dia. Aquesta relació no existeix als homes. Consums superiors a 52 grams/dia s'associen en ambdós sexes a major prevalença de la SM.

La distribució per número de factors de risc de la població de la mostra és superposable a un article que s'ha revisat a una població de Màlaga⁸⁰¹. Es revisen 1134 persones d'un poble malagueny (Pizarra), d'uns 5000 habitants, entre 18 i 64 anys. Però cal remarcar que aquests autors donen el percentatge de *clusters* o número de factors clínics de la SM. A banda, consideren dislipèmia amb colesterol >200 mg/dl ó triglicèrids >200 mg/dl ó HDL-colesterol < 35 mg/dl.

V.2.2. PREVALENCES DE SÍNDROME METABÒLICA

Com s'explicita a la tesi d'Asko Rantala⁸⁷, que ja es va presentar a l'any 2001, recull en una exhaustiva taula **vint-i-tres** definicions diferents per criteris de la síndrome utilitzats a diversos estudis, fins arribar a la emesa per Alberti i Zimmet a l'any 1998. Per tant, cada autor pot emetre una prevalença diferent d'un altre simplement per utilitzar un criteri o un punt de tall diferent. Inclús, dins de cada definició, la variabilitat també està assegurada: els punts de tall d'hipertensió arterial, o de diabetis i alteracions de la glucosa, o dels valors dels triglicèrids, poden variar en funció de seleccionar un o altre criteri. Això sense considerar que potser els punts de tall en les mesures antropomètriques també puguin ser característiques pròpies de les poblacions estudiades.

La prevalença del 17.40% obtinguda en aquest estudi, de síndrome metabòlica és molt propera a d'altres estudis (si tenim en compte els criteris de la OMS-1998):

- Estudi EGIR (16.0%)⁵¹¹. En aquest apartat realitzat sobre la raça caucàsica, diferenciariem dues parts:
 - a) La base de dades del EGIR pròpiament dita. Es dona una prevalença de SM del 15.6%, puntualitzant el propi autor (Beck-Nielsen), que els punts de tall usats potser no fossin massa adequats. A més, per considerar la diabetis, es va fer a partir de 7.8 mmol/l (140 mg/dl).
 - b) La base de dades del *Danish Twin Register*. En aquestes 303 parelles de bessons, la prevalença de SM fou del 12.5%, encara que amb les degudes precaucions doncs es varen excloure els subjectes diabètics. Per tant, és possible un infraregistre de casos en aquestes bases. La dada d'intolerància a la glucosa que obtenen (34%) és propera a la nostra (24%) així com l'obesitat (30.7% vs 32.4%).
- Estudi palestinià de West Bank (17.0%)⁶. En aquest estudi es van enregistrar 500 individus d'àmbit rural i 492 urbans. També van detectar prevalences de diabetis elevades (rural, 11.3% i urbana 13.9%), i un 25.4% i 21.5% de prevalença d'hipertensió, respectivament.

- Altres estudis de prevalença: en aquests destaca la gran variabilitat observada: Pakistà 2.6% ⁵¹⁸, Veneçuela 75.2% ⁶⁶⁷. Aquests estudis amb valors extrems tenen uns biaixos que afecten a la mostra escollida, que en el cas del primer fou incloure només subjectes sans i al segon només obesos.
- Altres: Xina 10.2% ⁵¹⁷, Iugoslàvia 13.62% ⁵¹⁶. Donen prevalences més properes a la realitat, la primera s'explica per la baixa prevalença d'obesitat a un país com Xina. El segon es va fer a la segona ciutat de Sèrbia (ex-Iugoslàvia), on s'han començat a adquirir hàbits de vida occidentalitzats. La prevalença que dona d'obesitat és del 32.64% (a Reus, 32.4%) i d'hipertensió del 29.88% (Reus: 37%).

S'ha fet una revisió extensa de la bibliografia disponible en països escandinaus, doncs malgrat potser les característiques d'aquesta població sigui diferent de la nostra, típicament mediterrània, sí que tenen l'avantatge de la seva estandarització i ajustament a uns criteris molt estrictes (tant de definició dels diagnòstics, com de registre d'events cardiovasculars, així com de les causes de mort: per exemple, a Suècia aquestes dades s'obtenen d'un registre centralitzat i són molt fiables). També val a dir que molts d'aquests països disposen de cohorts d'estudi seguides en el temps d'una manera força sistemàtica (com l'estudi Botnia, per exemple). A més, la major part de projectes parteixen d'una definició de la síndrome metabòlica segons els criteris oficials de la OMS ja fòra de l'any 1998 com 1999.

Així, a l'estudi de Botnia, Isomaa ⁵⁰⁹ dona les prevalences de SM segons la categorització de l'estat de sensibilitat a la insulina: els normotolerants a la glucosa, mostren prevalences del 15% i 10%, respectivament, per homes i dones (al nostre estudi, 0.2%). Els disglucèmics (tant ITG com GBA) la prevalença fou de 64% i 42% respectivament a homes i dones (Reus: entre 66% i 35%, doncs està diferenciat segons ITG/GBA). Als diabètics, la prevalença fou del 84% i del 78%, respectivament (a Reus, 55.9%). Les xifres d'HTA també foren superposables (entre 23 i 59%) com a Reus (39%). També globalment les xifres de prevalença de dislipèmia van ser similars. En canvi, la prevalença d'obesitat era molt superior als països nòrdics (mínim 36%, fins al 92%) que a la població catalana (29.8%): possiblement per això la prevalença de SM als normotolerants de la població nòrdica sigui tant elevada.

Un estudi preliminar⁸⁰², sobre la meitat de la mostra (ABS Reus-1) va donar-nos una prevalença sobre població general d'un 19.7% de SM, segons criteris OMS-98 i del 24.1% segons criteris NCEP. En aquest subgrup, les prevalences de factors de risc van ser: hipertensió 37.7%, diabetis 24.1%, disglucèmies (ITG o GBA) 18.1%, obesitat 34.1%, dislipèmia 25.1%. El càlcul de l'índex Kappa ponderat de concordància va donar un valor de 0.70, una concordància molt bona entre els dos criteris. A més, el càlcul del risc cardiovascular segons els dos criteris fou superposable, sense cap diferència significativa.

Al nostre estudi segons criteris NCEP-2001 la prevalença obtinguda ha estat del 20.33%. A continuació es comparen els nostres resultats amb altres estudis realitzats sota el mateix criteri:

- Estudi nord-americà: 21.8 % (23.7% ajustat per edat)⁵⁰⁴. És precís fer un incís al estudi nord-americà de Ford *et al.* Aquesta mostra representativa de la societat americana, que demostra que la SM és una patologia altament prevalent, parteix de l'enquesta NHANES-III, una revisió de salut horitzontal entre els anys 1988 i 1994. Per tant, i tenint en compte l'imparable augment de la prevalença d'obesitat als Estats Units, tot fa indicar que la prevalença actual de la síndrome X és molt superior a la estimada en aquest article. Malgrat això, marca una fita en que va ser un dels primers en donar la prevalença a Nord-amèrica (al menys, amb els nous criteris NCEP), i en ser un dels articles més citats a nivell mundial després. Inclou una diferenciació ètnica, on la major prevalença de SM es mostra a les dones d'origen hispànic –mexicanes- (35.6%). La prevalença augmenta amb l'edat (6.7% entre 20 i 29 anys; 43.5% entre 60 i 69 anys i 42% als majors de 70 anys), similar al nostre estudi.
- Estudi de Kuopio, a Finlàndia⁶⁶²: entre 8.8% i 14.3% (doncs fa dos subgrups, un d'ells on es posa el punt de tall de la mesura de cintura a 94 cm i altre a 102 cm); també es compara amb dues definicions de la OMS-98, una utilitzant el pes (IMC) i l'altre amb cintura ≥ 94 cm. Fa després una anàlisi factorial per determinar els components centrals de la SM. Fa un seguiment d'11.3 anys, sobre 1209 individus. Es com si fes 4 cohorts; posteriorment i per corbes de Kaplan-Meier avalúa l'aparició de malaltia coronària, MCV i totes les causes de mortalitat. Aquest treball, pot tenir aquestes dificultats: hi

han poques dones, ancians i existeixen poques morts a les cohorts. Possiblement les cohorts també foren poc àmplies. Tampoc van comparar la concordança entre les definicions.

- Estudi californià ⁵⁰⁸: La comparació, en aquest estudi, de dones caucàsiques residents a San Diego, Califòrnia, amb dones de procedència filipina, mostra unes diferències notables entre la prevalença de SM: les dones caucàsiques mostraren un percentatge del 12.9% en front del 34.3% a les filipines. Les filipines feia més de 17 anys que vivien als EE.UU. Les demés característiques dels grups eren comparables, excepte en la prevalença de diabetis (8.7% a americanes, 36.4% a filipines). Destaquem que les filipines no tenien major pes. Aquest estudi indica la importància de la genètica, en relació als “gens estalviadors” i, en segon lloc, dels hàbits i estils de vida occidentalitzats.
- Estudi de València ⁵²². En aquest estudi publicat recentment amb una mostra d'Atenció Primària de Godella, València, s'obté unes prevalences de SM de 18.8% (en el cas que la població no tingués obesitat abdominal) i de 48.4% (si existeix obesitat abdominal). Van estudiar 283 subjectes i van fer insulínemia a tots, però no TTOG.

Un estudi preliminar ⁸⁰³, que va estudiar la prevalença de SM als pacients hipertensos atesos a les consultes, ens va donar una prevalença del 18.51%. En aquest treball vàrem analitzar 702 subjectes hipertensos, entre 15 i 74 anys. Tenien com a factors de risc afegits, dislipèmia un 33.6%, obesitat el 24.4%, diabetis el 22.4% i tabaquisme el 14.5%. Possiblement la baixa prevalença trobada estigui influida per l'edat.

Un altre estudi ⁸⁰⁴ que també avalua la prevalença de SM als hipertensos, sobre una mostra de 332 individus (sense límit d'edat), troba una prevalença de SM del 33.7%. Els factors de risc associats foren: obesitat (87%) i dislipèmia (59.5%). Els autors van excloure els pacients diabètics.

També ho podem comparar amb una investigació de l'Hospital 12 de Octubre de Madrid⁸⁰⁵, on sobre 1625 pacients hipertensos majors de 18 anys (s'inclouen els diabètics), es calcula la prevalença de SM que va ser del 49.4% globalment, augmentant amb l'edat. Paral·lelament amb l'edat també augmenta la prevalença d'obesitat i d'alteracions del metabolisme dels hidrats de carboni.

L'estudi EVENTO, desenvolupat a Atenció Primària⁸⁰⁶, va donar una prevalença de SM del 38.7% a pacients amb alt risc cardiovascular. No obstant, aquest estudi no és

comparable amb el nostre, degut a l'alta prevalença de factors de risc (81.5% HTA, 61.3% dislipèmics, 68% diabètics).

Un estudi publicat a *Diabetes* del Grup Espanyol de Resistència a la Insulina dóna la prevalença de SM als HTA a Espanya, amb dades de 2929 individus de 9 comunitats autònomes ⁸⁰⁷. La prevalença, del 22% ens sembla curta, doncs aquest grup només va valorar els individus entre 35 i 64 anys. Altres dades sí que estan d'acord amb la nostra mostra, com ara la prevalença d'obesitat (31.9% en ells i 32.4% a Reus), xifres de colesterol total (222 vs 219 mg/dl), HDL (51 vs 54 mg/dl), IMC (27.86 vs 27.8 kg.m⁻²). En canvi, les prevalences de diabetis (7.1% vs 15.7%), hipertensió arterial (28.2% vs 37.5%) i disglucèmies (13% vs 24%) són molt diferents, segurament derivades de l'edat de la mostra.

Fent una aproximació, com ja s'ha comentat a material i mètodes, als resultats si poguessim aplicar els criteris EGIR, globalment, la prevalença obtinguda és gairebé idèntica a la trobada a Europa. Malgrat això, hi han importants diferències al considerar per separat les franjes d'edat. La següent taula reflexa les diferències entre prevalences de SM i resistència a la insulina, segons criteris OMS i EGIR, en percentatges. Així com la comparació amb les dades d'Espanya i d'Europa:

Taula V.4. Comparació entre prevalences de Reus, Espanya i Europa.

	Reus OMS-98	Reus NCEP-01	Reus EGIR*	Espanya EGIR	Espanya OMS	Europa EGIR	Europa OMS
Homes <40 anys	1.68	1.68	6.04	12.7	19.6	10.0	14.0
Homes 40-55 a.	13.49	19.63	6.35	15.7	20.7	10.0	20.0
Homes >55 a.	24.78	27.95	24.10	17.5	26.3	22.0	31.0
TOTAL HOMES	17.48	20.82	24.00	15.6	22.1	16.0	23.0
Dones <40 a.	0.55	1.11	6.19	5.8	7.9	3.0	4.0
Dones 40-55 a.	10.13	13.21	6.31	14.1	13.9	7.0	10.0
Dones >55 a.	27.09	30.53	23.97	23.9	28.8	16.0	20.0
TOTAL DONES	17.22	19.97	23.89	15.4	17.1	9.7	12.0
TOTAL	17.33	20.33	23.93	15.5	19.3	13.0	17.0

* = Resultats aproximats.

Sembla que els homes de la nostra població no tenen prevalences tant altes com a la resta d'Europa (6.04% vs 10%), i que, contràriament, aquest efecte s'inverteix a les dones en etapa postmenopàusica (seguint el que succeeix a Espanya) (17.3% vs 9.7%). De tota manera, pensem que en el grup EGIR es varen excloure els subjectes diabètics (però no els disglucèmics). Potser també val a dir que no hi havia representació de l'estat espanyol dins d'aquest grup (les dades obtingudes són per aplicació de criteris) i que la heterogeneïtat de les poblacions estudiades no siguin potser les idònees per aplicar-les directament al nostre àmbit.

Nosaltres no podem emetre una prevalença segons els criteris EGIR per la població de Reus doncs l'aplicació d'aquest consens requereix la demostració de la resistència a la insulina ben documentada. Per tant, creïem que no és aplicable a grans mostres poblacionals. El que sí podem fer, com aproximació, es calcular-la sobre els subjectes amb diabetis o amb una alteració intermitja del metabolisme glucídic, doncs s'admet

que la majoria d'aquestes persones exhibeixen una resistència a la insulina, tal com s'ha comentat en l'apartat de material i mètodes de la present tesi.

Cal recordar que els criteris EGIR requereixen complir dos o més de les següents: hiperglucèmia en dejú superior o igual a 110 mg/dl, però no en rang diabètic; hipertensió superior a 140/90 mmHg o tractament hipotensor; triglicèrids superiors o iguals a 180 mg/dl (2.04 mmol/l) o bé colesterol HDL inferior a 40 mg/dl (1.03 mmol/l) i obesitat central amb circumferència abdominal als homes superior a 94 cm i a dones superior a 80 cm, o bé IMC superior a 30 kg.m⁻²). L'aplicació d'aquests criteris a la subpoblació diabètica o disglucèmia fa que compleixin els criteris 359 individus (80.31% dels que tenien trastorns del metabolisme de la glucosa; un 23.93% de la població general). Això ens permet emetre una xifra aproximada de prevalença segons criteris EGIR (amb les degudes precaucions) a fi de poder-la comparar amb els estudis pertinents.

Les majors diferències s'observen a les dones, sobre tot les joves. És possible que la població atesa en aquesta franja d'edat ho sigui, precisament, per problemes relacionats amb el sobrepes i l'obesitat, la qual cosa porti a consultar amb més freqüència.

Un dels punts principals d'aquesta tesi ha estat la consideració dels criteris de diagnòstic de la síndrome plurimetabòlica. Malgrat els anys que han passat des de les primeres definicions, manca un consens entre les diferents societats per permetre que la recerca entre diversos països i investigadors sigui comparable.

En aquest punt, i malgrat la recerca dirigida que s'ha fet, no s'han trobat treballs que comparin les diferents definicions dins de la pràctica clínica.

És per això que la present tesi significa el primer estudi que, d'una manera sistemàtica, compara dos d'aquestes classificacions (concretament, la OMS-1998 i la NCEP-2001) per tal de conèixer si són intercambiables o utilitzables de manera simultània. Aquestes definicions no s'han triat a l'atzar, sinó que representen les fòrmules d'ús més extens arreu del món, i alhora, potser les més reproduïbles.

Una revisió del mateix Gerald Reaven⁵³⁰, indica un cas clínic d'una dona de 53 anys postmenopàusica, donant les dades de l'exploració física i analítica. No es va mesurar la cintura abdominal, però com tenia un IMC de 23.7 admet és difícil que la seva circumferència abdominal sigui superior a 90 cm. Per tant, de vegades, la manca d'algun dels paràmetres ha de fer funcionar el sentit comú.

Ens remarca que no s'ha de confondre resistència a la insulina i síndrome metabòlica. Aquestes condicions no són sinònimes. Els criteris NCEP-ATP III més predictors de la resistència a la insulina són els canvis en les concentracions plasmàtiques de triglicèrids i d'HDL-colesterol. Reaven i el seu equip ⁸⁰⁸ van estudiar la relació entre el *ratio* TG/HDL-c i una mesura específica de la insulinèmia, en prop de 400 voluntaris sans, per tal de trobar un coeficient de correlació ($r=0.6$), pràcticament idèntic al que existeix entre la resistència a la insulina i les concentracions d'insulinèmia plasmàtica (una mesura surrogada freqüentment utilitzada de resistència a la insulina). Aquesta relació és un potent predictor de resistència a la insulina i de risc de malaltia cardiovascular. Potser d'aquest article, en realitat, en podem destacar que es deixa de banda la polèmica dels criteris diagnòstics, per adoptar el criteris NCEP amb la seva utilitat clínica. La importància conceptual de la síndrome metabòlica és que indica que hi ha una sèrie d'anormalitats que són més probables de trobar juntes que per separat.

Els criteris OMS-1998 ponderen paràmetres bàsicament analítics, els criteris NCEP-2001 ponderen paràmetres més clínics, i els criteris EGIR, una barreja dels dos anteriors. Amb els criteris NCEP-01 es diagnostiquen més pacients amb la SM al existir major nombre de combinacions possibles definitòries de la síndrome. Malgrat no considera la microalbuminúria, que consitueix un reconegut factor de risc cardiovascular, encara en controvèrsia de si s'ha d'incloure dins la definició de SM o no.

Des d'un punt de vista pràctic, potser els criteris NCEP-2001 siguin més clínics i per tant, més fàcilment avaluables a les nostres consultes. Només necessitem una simple cinta mètrica per tal de mesurar el perímetre abdominal. Els paràmetres analítics necessaris també són assolibles a les nostres consultes.

Per suposat, els criteris EGIR amb la seva necessitat de mesurament de la resistència a la insulina, queden descartats a l'atenció primària.

En conclusió, la importància és detectar la síndrome metabòlica, sigui com sigui el mètode utilitzat per tal de fer-ho. La definició de SM no és unívoca, és un concepte dinàmic, i potser els criteris utilitzats avui en dia es tinguin que adaptar a les noves evidències.

En quant als pacients amb diagnòstic d'hipertròfia prostàtica benigna ⁶²⁹, com ja s'ha indicat a resultats (59 individus, 7.32%) tenien una mitjana d'edat de 68.02 ± 8.36 anys,

donada la escassa diferència i la falta d'una sistemàtica d'avaluació de dita hipertròfia (en realitat requeriria un mesurament sistemàtic de les mides prostàtiques), no podem assegurar que en el nostre treball la prevalença de SM estigui relacionada amb aquesta patologia concreta.

En referència als pacients amb diagnòstic d'esteatosi hepàtica³⁵³⁻³⁵⁹, sí que podríem indicar com a plausible que aquesta condició estigui associada a la SM, doncs la mitjana esperada per pur atzar hagués estat molt menor (diferències estadísticament significatives, $p=0.017$). Malgrat això, potser cal indicar que no hi ha una recerca sistemàtica d'aquesta patologia per part del Metge de Família.

En quant a la possible associació de la SM amb la demència, la mostra tan petita resultant de casos fa impossible extreure cap conclusió al respecte. El mateix s'ha de dir respecte la síndrome dels ovaris poliquístics (SOPQ) pel mateix motiu.

En canvi, malgrat haver-hi pocs casos enregistrats (probablement n'hi hagin més, però no s'han detectat) sí que podríem amb les degudes reserves associar el síndrome d'apnea obstructiva de la son (SAOS) amb la SM, doncs supera la prevalença esperada teòricament (33% vs 17.4%).

Crida l'atenció l'alta prevalença de SM a dones (pràcticament iguala la prevalença als homes) en els resultats de la present tesi. Teòricament i seguint la literatura internacional, s'esperava que als homes la prevalença seria molt més gran. En aquest punt es poden donar una sèrie d'explicacions:

- a) Possiblement estigui motivat per la diferent esperança de vida entre homes i dones.
- b) L'"esglaó" poblacional degut a la Guerra Civil Espanyola i la postguerra. Com ja s'ha apuntat a diversos estudis, la situació de precarietat alimentària pugui atenuar o al menys retrasar el desenvolupament de la SM ("gens estalviadors"). És possible que molts dels homes supervivents passessin aquesta situació, i això podria explicar, al menys teòricament, aquesta falta de progressió cap a la diabetis i la MCV. Situació que només es donaria a les dones, donada la seva major supervivència.
- c) Referents als hàbits alimentaris. La població de Reus és heterogènia. Potser influeixi bastant els hàbits adquirits. Si mirem les estadístiques de l'Ajuntament de Reus, on consta la procedència de la població no autòctona, veurem que majoritàriament procedeix d'altres comunitats caracteritzades per un consum de greix més gran que a

Catalunya (Andalusia, Extremadura). És plausible que a les dones es doni major impacte de la SM degut a aquest motiu.

d) L'alta prevalença de diabetis obtinguda a l'ABS Reus-1 és compatible amb la major edat mitjana d'aquesta població.

La prevalença de disglucèmies (GBA, ITG o ambdues) trobada (24%) està sobre els percentatges que indiquen les fonts bibliogràfiques^{94, 109, 112}. En realitat s'acosta molt a la prevalença donada pel propi Reaven a la seva lectura clàssica de subjectes amb resistència a la insulina, que va xifrar en un 25% de la mostra (que s'ha de dir que va ser de 100 individus). És possible que, donada la data en que es van fer aquestes estimacions, qualsevol intent de mesurament actual, més de 15 anys després, sigui superior degut als canvis en els estils de vida en les societats desenvolupades.

Les complicacions cardiovasculars de la mostra estudiada són escasses (12.7%) però cal considerar que el seguiment ha estat de 5 anys. Ademés, no oblidem que es tracta de població general major de 15 anys. Segurament si s'haguessin triat subjectes amb un risc cardiovascular alt (a partir de mitjana edat; o bé només recollir pacients amb factors de risc actius) la incidència de complicacions hagués estat ben diferent.

V.2.3. FACTORS PREDICTORS DE LA SÍNDROME METABÒLICA

Un treball recent encapçalat per la Dra. Gerstein, mostra relació entre alteracions de la glucosa i l'arteriosclerosi ⁶⁵⁹, remarcant la importància de la HbA_{1c}. Al nostre estudi no s'ha trobat correlació entre el nivell de glucohemoglobina i les complicacions cardiovasculars. Les úniques predictors de complicacions precisament fòren els diagnòstics de diabetis, hipertensió, dislipèmia i obesitat (Odds ratio: 1.4, 2.8, 2.1 i 1.2, respectivament). Hem de mencionar, que l'estudi precedent va mesurar la capa íntima-media carotídea com a reflex de l'arteriosclerosi, i no va mesurar events cardiovasculars com nosaltres.

V.2.4. TAULES SINÒPTIQUES DE LA MOSTRA

Aquestes taules resumeixen les característiques clíniques i metabòliques dels subjectes de la mostra en funció de: *a)* diagnòstic de SM segons criteris OMS-1998; *b)* diagnòstic de SM segons criteris NCEP-2001 i *c)* número de components diferents de la SM també segons els criteris NCEP-2001.

La **taula sinòptica 1** (resultats, pàgina 225) permet veure aquests paràmetres descriptius, així com la significació estadística de la diferència entre els dos subgrups: subjectes amb SM segons OMS-98 i subjectes sense SM. La població amb SM té una edat mitjana superior a la exempta de la síndrome (62.5 anys *vs* 50.1), un major IMC (32.5 *vs* 26.8 kg/m²) i una major prevalença d'hipertensió arterial (84.7% *vs* 27.7%). La seva tensió arterial sistòlica (TAS) és superior (146.7 *vs* 128.9 mmHg), així com la diastòlica (TAD) (86.2 *vs* 77.4 mmHg). Lògicament, les xifres de glucèmia basal són majors als pacients amb SM són més elevades que a la població sense SM (7.07 *vs* 5.52 mmol/l). També els valors de glucohemoglobina A_{1c} són significativament diferents (5.95% *vs* 5.44%). Els valors de colesterol total i HDL-colesterol també difereixen (5.88 *vs* 5.6 mmol/l; 1.29 *vs* 1.45 mmol/l, respectivament), així com la triglicèridèmia (2.08 *vs* 1.55 mmol/l); tanmateix com la microalbuminúria (71.9 *vs* 15.2 mg/g). Altres paràmetres que han tingut significació estadística han estat el fibrinogen, àcid úric, recompte leucocitari i plaquetar. En canvi, no s'ha trobat diferències estadísticament significatives al comparar la prevalença de tabaquisme, ni els valors de les transaminases, ni els valors del LDL-colesterol.

La **taula sinòptica 2** (pàgina 226) reflexa els mateixos resultats, però en aquesta ocasió segons els criteris NCEP-2001 de la SM. Coincideixen l'edat mitjana amb la taula anterior i gairebé l'IMC. La prevalença d'hipertensió arterial ha estat del 78.4% als pacients amb SM, en front del 27.1% dels exempts de la SM. S'han detectat també diferències significatives en la TAS, TAD i en l glucèmia basal i els valors d'HbA_{1c}. Com a l'anterior taula, també al colesterol total i HDL-colesterol, triglicèrids i microalbuminúria (57.9 *vs* 25.8 mg/g, respectivament, per pacients amb SM en front de pacients sense SM- val a recordar que el criteri del NCEP-2001 no considera la microalbuminúria com a component de la SM com ho feia el criteri OMS-1998). Altres diferències significatives han estat al comparar fibrinogenèmia, àcid úric, recompte plaquetar i leucocitari. En canvi, no s'han trobat diferències significatives en les

prevalences de tabaquisme, ni en els valors de transaminases, ni en la fracció LDL del colesterol.

La **taula sinòptica 3** (pàgina 227) recull també les mateixes característiques que les dues taules precedents, segons els criteris NCEP-2001, però en aquesta taula es pot apreciar una gradació segons el número total de components de la SM segons aquests criteris (per tant, fins a cinc components). S'han fet quatre categories: els que no tenen cap component (0); qui té un o dos components; els qui en tenen tres (que recordem, ja són criteri de SM) i finalment, els qui en tenen quatre o cinc. Dita agrupació s'ha fet per assegurar una comparabilitat intergrups suficient, doncs alguns dels grups, en cas contrari, estarien desequilibrats (per exemple, el grup amb 5 components és poc nombrós). Com va fer Sattar *et al*⁷⁹¹ en el seu estudi derivat del WOSCOPS, va agrupar també els subjectes amb 4 ó 5 components de la síndrome, per comparar-los amb els que no en tenien cap.

L'edat dels subjectes és progressivament major (40.7 anys de mitjana pels que no tenen cap component; fins 61.3 anys pels que en tenen 4 ó 5). També s'aprecia a la taula que l'IMC augmenta progressivament segons el número de components (des de 23.9 fins 34.1 kg/m²). La prevalença d'obesitat és també creixent (lògicament, excepte el primer estrat, on no hi pot haver cap cas per l'aplicació dels criteris NCEP-01). La prevalença d'hipertensió arterial també va en el mateix sentit. La TAS mostra valors progressius (116.8, 137.7, 146.1 i 149.1 mmHg). El mateix comportament fa la TAD (valors de 70.8, 82.4, 85.5 i 87.4 mmHg). La glucèmia basal també s'observa que segueix una línia ascendent (4.63, 5.68, 6.92 i 7.59 mmol/l), de manera paral·lela als valors de la HbA_{1c} (4.92, 5.36, 5.88 i 6.41%). La fracció HDL del colesterol mostra una tendència a disminuir conforme s'afegeixen components (1.57, 1.49, 1.30 i 1.13 mmol/l). Els valors de colesterol total i de HDL-colesterol no difereixen massa en els quatre grups. Els triglicèrids sí que mostren una tendència a elevar-se a quants més components (valors de 1.03, 1.49, 2.09 i 2.39 mmol/l). La microalbuminúria, malgrat com ja s'ha indicat, no forma part dels criteris NCEP de SM, sembla ser un molt bon indicador: puja d'una manera progressiva amb els components (8.94, 27.42, 42.32 i 89.67 mg/g). Ademés, els valors sempre són superiors als homes que a les dones.

Les tendències de les xifres de transaminases, fibrinogen, àcid úric i recomptes leucocitari i plaquetar, també són ascendents.

V.3. RISC CARDIOVASCULAR

Tornant a la **taula sinòptica 1** (pàgina 225), el risc cardiovascular, segons l'equació de predicció de Framingham, ha estat del 19.56% als deu anys pels subjectes amb SM en front del 9.44% també als deu anys pels subjectes exempts de la SM. Això s'ha traduït al seguiment, doncs la prevalença de malaltia cardiovascular ha estat del 36.4% als subjectes amb SM en front del 8.2% dels pacients sense SM ($p < 0.0001$).

Segons les dades de la **taula sinòptica 2** (pàgina 226), el risc cardiovascular mesurat segons taules de Framingham ha estat del 19.9% als deu anys pels individus amb criteris de SM en front del 9.44% també a deu anys vista pels que no complien els criteris.

La traducció en termes d'aparició d'esdeveniments cardiovasculars ha estat, respectivament, d'un 30.2% pels subjectes amb SM en front del 8.2% pels subjectes sense SM ($p < 0.0001$).

També les dades reflectides en la **taula sinòptica 3** (pàgina 227) mostren una clara tendència ascendent quan es mesura el risc cardiovascular segons l'equació de Framingham a deu anys. Els riscos obtinguts són de 5.46% (cap component), 11.92% (1 ó 2 components), 18.41% (3 components) i 22.34% (4 ó 5 components).

Les prevalences obtingudes de malaltia cardiovascular són del 1.8% (cap component), 14.8% (1 ó 2 components), 28.4% (3 components) i 33.3% (4 ó 5 components).

En relació al **risc cerebrovascular**, les dades obtingudes suggereixen que el risc cerebrovascular (RCBV) propi de la diabetis és, en bona mesura, independent de la integració de la mateixa en el SM. Al menys, si la SM es defineix amb els criteris OMS i el RCBV es mesura emprant l'escala de Framingham.

La diabetis per ella mateixa va augmentar notablement el RCBV basal, i l'addició de la SM a la diabetis tan sols va suposar un petit increment. Es pot argumentar que aquest augment del risc pot ser perquè el diagnòstic de diabetis rep una puntuació directa en tots els casos, i sense dubte, augmenta el barem de RCBV. D'altra banda, la major incidència de troballes electrocardiogràfiques als diabètics pot conferir una major puntuació a l'escala en aquells casos. Però la elevació del RCBV no pot atribuir-se a un temps d'evolució perllongat de la diabetis, doncs, gairebé la meitat dels subjectes varen

ser diagnosticats de DM2 mitjançant la TTOG, es a dir, en etapes inicials. A més, el percentatge d'obesos, dislipèmics, hipertensos i les xifres mitjanes de pressió sistòlica van ser inferiors en aquest grup i encara així, el seu RCBV va ser clarament superior al dels portadors d'una SM en absència de diabetis. Per tant, o aquests resultats resalten el RCBV propi de la diabetis, o són fruit d'una escala de medicació que el sobredimensionen en el nostre entorn (o ambdues circumstàncies).

Atés que recentment han aparegut les taules calibrades de risc de Girona ⁴⁷⁶ s'han comparat els resultats d'aquest estudi amb el de Framingham i el de Girona (REGICOR). També cal indicar que recentment han aparegut unes noves taules europees (projecte SCORE) ⁴⁶⁷ que estimen el risc de malaltia cardiovascular fatal a 10 anys en diversos països europeus, entre ells Espanya.

Taula V.5. Comparació de la població de Framingham, Girona amb la de Reus. Homes.

		Barons			
		Coeficients	Framingham	Girona	Reus
		Cox			
Edat		0.0483	48.3	54.6	56.2
Colesterol	<160	-0.6595	7.5%	5.9%	6.3%
total					
	160-199	0	31.3%	20.7%	23.9%
	200-239	0.1769	39.0%	34.8%	40.9%
	240-279	0.5054	16.5%	28.1%	20.9%
	>280	0.6571	5.7%	10.5%	8.0%
HDL-	<35	0.4974	19.2%	17.0%	10.6%
colesterol					
	35-44	0.2431	35.7%	31.9%	45.2%
	45-49	0	15.5%	12.7%	6.6%
	50-59	-0.0511	19.0%	20.9%	21.9%
	>59	-0.4866	10.6%	17.5%	15.6%
Pressió	Òptima	0.0023	20.2%	18.1%	7.7%
arterial					
	Normal	0	24.3%	19.3%	22.2%
	Normal alta	0.2832	20.2%	20.1%	22.6%
	Grau I	0.5217	22.5%	28.4%	34.1%
	Graus II-III	0.6186	12.8%	14.1%	13.4%
Diabetis		0.4284	5.0%	9.3%	17.7%
Tabaquisme		0.5234	40.3%	42.3%	31.1%
Incidència a	Cardiopatia		10.0%	4.9% ^b	4.9%^b
10 anys	isquèmica^a				

(a) Infart de miocardi fatal i no fatal, angina. (b) Estimat segons dades reals d'incidència.

Classificació pressió arterial: òptima (TAS<120/TAD<80); normal (TAS 120-129/TAD 80-84); normal alta (TAS 130-139/TAD 85-89); grau I (TAS 140-159/TAD 90-99); graus II-III (TAS >160/TAD >100).

Taula V.6. Comparació de la població de Framingham, Girona amb la de Reus. Dones.

Dones		Coefficients	Framingham	Girona	Reus
		Cox			
Edat		0.3377	49.6	54.2	56.4
Colesterol total	<160	-0.2614	7.9%	4.9%	4.9%
	160-199	0	30.3%	11.8%	21.4%
	200-239	0.2077	32.7%	35.3%	41.0%
	240-279	0.2439	20.0%	24.6%	25.0%
	>280	0.5351	9.1%	13.4%	7.8%
HDL-colesterol	<35	0.8431	4.3%	3.8%	5.6%
	35-44	0.3780	14.9%	17.0%	14.1%
	45-49	0.1979	12.4%	12.3%	35.4%
	50-59	0	27.7%	26.0%	19.2%
	>59	-0.4295	40.7%	40.9%	25.7%
Pressió arterial	Òptima	-0.5336	34.8%	27.5%	14.4%
	Normal	0	48.6%	16.5%	18.5%
	Normal alta	-0.0677	15.0%	16.2%	17.2%
	Grau I	0.2629	18.6%	28.6%	34.7%
	Graus II-III	0.4657	10.0%	11.5%	15.2%
Diabetis		0.5963	3.8%	6.7%	18.5%
Tabaquisme		0.2925	37.8%	12.0%	5.7%
Incidència a 10 anys	Cardiopatia isquèmica^a		3.8%	2.2% ^b	2.8% ^b

(a) Infart de miocardi fatal i no fatal, angina. (b) Estimat segons dades reals d'incidència.

Classificació pressió arterial: òptima (TAS<120/TAD<80); normal (TAS 120-129/TAD 80-84); normal alta (TAS 130-139/TAD 85-89); grau I (TAS 140-159/TAD 90-99); graus II-III (TAS >160/TAD >100).

De l'observació de les dades de les taules anteriors es veu clarament que les dades són bastant superposables a les de Girona. S'han exclòs els individus menors de 35 anys i els majors de 75 (anàlogament que a l'estudi del REGICOR).

Cal comentar: als barons, la incidència de cardiopatia isquèmica és la mateixa exactament que a Girona (4.9%), en canvi el grau de control de la hipertensió és lleugerament pitjor. La prevalença de tabaquisme, però, és més baixa a Reus que a Girona (42.3% vs 31.1%). Recordem que la població de Reus es va començar a seguir el 1998, en canvi la de Girona partia del 1988, quan les campanyes sanitàries antitabàquiques estaven encara començant.

Respecte les dones, també la incidència de CI és similar a la de Girona (2.8% vs 2.2%, respectivament). També existeix un pitjor control de la hipertensió arterial.

La comparació de la prevalença de coronariopatia (als majors de 50 anys) amb una població de la mateixa franja etària obtinguda a l'estudi d'Alexander *et al*⁸⁰⁹, mostra que els individus que tenien un SM pràcticament van duplicar l'aparició de malaltia coronària en front els subjectes que no el tenien. Les prevalences van ser: al grup sense SM ni DM (un 54.2% de la població total), un 8.7% (al estudi objecte d'aquesta tesi: 3.2%); al grup sense DM però amb SM (un 28.7% del total), un 13.9% d'aparició de coronariopatia (2.4% a Reus); el grup de DM sense SM (només un 2.3% de la població), la prevalença va ser d'un 7.5% (les dades pròpies mostren un 2.98%) i finalment, el grup que reuneix DM i SM (un 14.8% del total) va mostrar un 19.2% d'aparició de malaltia coronària (a Reus, un 6.6%). Com es pot apreciar, aquests resultats són similars als obtinguts a Reus, però les prevalences sempre són menors al nostre medi.

V.4. COMPLICACIONS CARDIOVASCULARS

En relació a les **complicacions cardiovasculars**, comparant els nostres resultats sobre el subestudi entre pacients diabètics amb o sense la SM, amb les dades de l'estudi d'Isomaa *et al*⁸¹⁰, a la taula següent s'aprecien els resultats principals:

Taula V.7. Comparació de la població de Reus amb la de Finlàndia (Isomaa).

Complicació	SM (Reus)	No SM (Reus)	SM (Isomaa)	No SM (Isomaa)	p (Reus)	p (Isomaa)
N	132	104	85	85		
(homes/dones)	(53/79)	(48/56)	(53/32)	(53/32)		
Cerebrovasculars (%)	3	4.8	6	1	NS	NS
Coronàries (%)	8.3	1.9	46	18	<0.0001	<0.001
Vasculars perifèriques (%)	7.6	10.6	12	5	NS	NS
Retinopatia (%)	4.5	10.6	36	38	<0.0001	NS
Nefropatia (%)	13.6	1.9	23	7	<0.0001	0.003
Neuropatia (%)	2.3	1.9	16	6	NS	0.048
GLOBAL (%)	32.6	21.2	52	21	<0.0001	<0.001

NS= no significatiu.

Per tant, la prevalença de complicacions a la població diabètica de Reus sense SM és **la mateixa** que a Finlàndia (**21%**). En canvi, la màxima diferència es troba a la prevalença de complicacions cardiovasculars en la població diabètica amb SM (52% a Finlàndia vs només el 32.6% a Reus). Sembla, doncs, que el pronòstic de patir una condició al nostre àmbit territorial no és tant deleteri (de moment) com als països nòrdics.

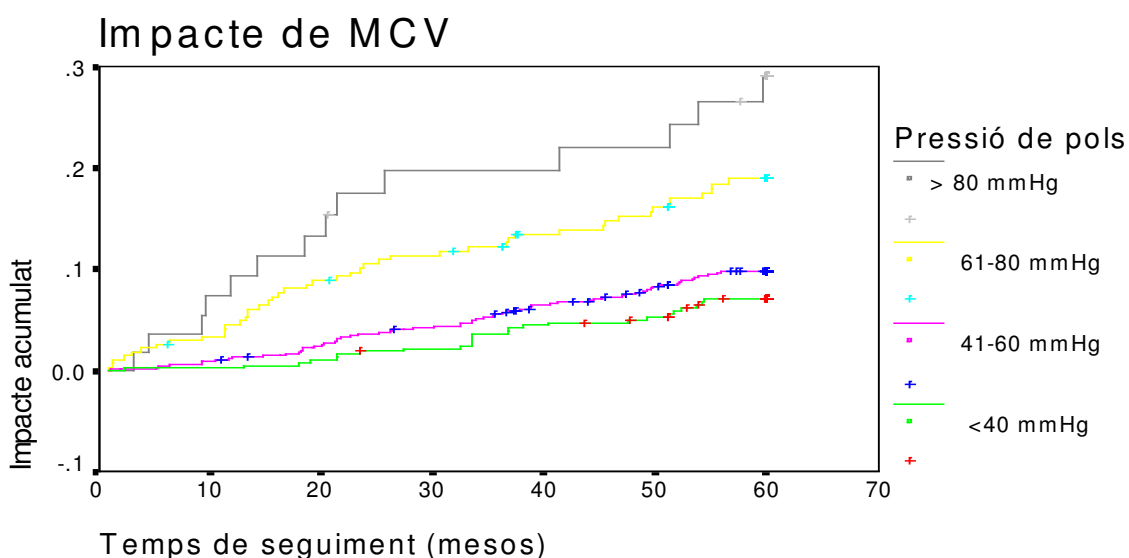
La **pressió de pols (PP)** es va calcular per diferència entre la TAS i la TAD. Aquest senzill paràmetre ens permet una aproximació al risc cardiovascular, doncs en diversos estudis sembla tenir un factor pronòstic sobre els pacients hipertensos⁸¹¹. Malgrat això, pocs estudis s'han realitzat a l'atenció primària i menys encara al nostre àmbit.

L'explicació d'aquest fenomen deriva de les característiques mecàniques de la circulació: la rigidesa progressiva de les artèries és un reflex de l'envelliment. La TAS augmenta paulatinament durant tota la vida, en canvi la TAD es manté o inclús disminueix sobre la cinquena dècada de la vida. Per tant, es produeix un augment de la PP, així com explicaria la prevalença elevada de hipertensió sistòlica aïllada (HSA) a les persones ancianes. Als pacients hipertensos, la major PP es correlaciona amb lesions d'òrgans diana, incloent la hipertròfia ventricular esquerra (HVI), la microalbuminúria i la remodelació arterial. El valor predictor de risc cardiovascular estaria encapçalat per la PP, seguida de la TAS, la TAM (tensió arterial mitjana: TAD+1/3PP) i la TAD.

Diferents assaigs en ancians corroboren que la modificació de la PP amb el tractament farmacològic modifica el pronòstic. No obstant, el seu ús en clínica és més controvertit. A tall d'exemple s'ha reportat que els diürètics són els fàrmacs que més milloren la PP. També s'ha indicat que la PP està en relació amb la longevitat humana⁸¹². Possiblement la longitud dels telòmers (anàlisi de repeticions en tàndem TTAGGG als extrems dels cromosomes dels mamífers) constitueixen un índex de l'envelliment biològic⁸¹³. Els telòmers més curts indicarien un índex d'envelliment superior, de tal manera, que a les dones les longituds trobades són superiors als homes.

Els resultats obtinguts al present estudi mostren clarament com el risc relatiu de complicacions cardiovasculars augmenta amb les xifres superiors de PP. Obviament la nostra sèrie d'hipertensos és menor que a l'estudi ETAPA de de la Sierra *et al*⁸¹⁴, tot i això els resultats són comparables (PP de 67.9 ± 15.3 mmHg en els 857 hipertensos de l'estudi de de la Sierra; vs PP de 60.4 ± 15.5 mmHg en els 563 hipertensos recollits en el nostre estudi).

A la següent gràfica es pot apreciar com afecta l'impacte de la malaltia cardiovascular als valors creixents de PP.



En relació a les **corbes de supervivència**, i tal com s'han presentat a l'apartat de resultats, s'han confeccionat diferents corbes de supervivència segons el mètode de Cox. En elles apreciem que el risc de tenir un event cardiovascular és superior en els subgrups afectes de síndrome metabòlica, a excepció de les complicacions cerebrovasculars.

Si analitzem de manera separada els dos sexes, els resultats són diferents. Els homes segueixen la mateixa tendència que en els altres tipus de complicacions, però en canvi s'inverteix en el cas de les dones. És per això que quan ho analitzem conjuntament, en apariència, no existeix diferència entre pacients amb SM i pacients sense SM, la qual cosa es reflecteix en les línees solapades i gairebé paral·leles a l'eix d'ordenades.

De fet, la probabilitat de accident cerebrovascular en les dones és inferior al dels homes (excepte en edats superiors a 80 anys). A continuació reproduïm la taula extreta de *Stroke* on s'indica el risc a 10 anys segons edat i sexe. Aquesta taula es basa en l'estimació realitzada a la població de Framingham:

Taula V.8. Promig als 10 anys de seguiment d'accident cerebrovascular segons edat i sexe.

Grup d'edat	Probabilitat %(Homes)	Probabilitat %(Dones)
55-59 anys	5.9	3.0
60-64 anys	7.8	4.7
65-69 anys	11.0	7.2
70-74 anys	13.7	10.9
75-79 anys	18.0	15.5
80-84 anys	22.3	23.9
Ajustat per l'edat	9.6	6.5

Podem donar diferents explicacions sobre aquest fenomen:

La que sembla més plausible potser seria un baix nombre de complicacions cerebrovasculars (doncs, per una part, el seguiment per nosaltres fet només és de cinc anys; i cal tenir en compte que abastem persones de totes les edats). Hi han enregistrats un total de 13 events als homes (4 al grup de SM, i 9 al grup sense SM). Per contra, hi han 15 episodis de malaltia cerebrovascular (MCBV) a dones (1 sola al grup de SM i 14 al grup sense SM). Per tant, la incidència de MCBV seria de 0.66% (en cinc anys) al

grup amb SM; i de 1.94% (també en cinc anys) al grup sense SM, la qual cosa sembla paradoxal.

No oblidem tampoc que la prova del log rank, mesurant la igualtat de les supervivències per distribució ajustada pel sexe, no és significativa ($p=0.8485$).

Si analitzem en detall aquestes dones, la seva edat mitjana és de 73.4 anys (DE de 11.7). Un 20% són diabètiques i un 80% hipertenses. Cap d'elles fumava. La pressió arterial fou de 143.8 (DE 19.7) / 81.7 (DE 11.1) mmHg respectivament, per sistòlica i diastòlica. En canvi, als homes, amb edat mitjana de 71.6 anys (DE de 9 anys), el 46.2% eren diabètics i 69.2% hipertensos, i 38.5% fumadors actius. La seva pressió arterial mitjana era de 144.2 (DE 18.9) / 77.5 (DE 8) mmHg, respectivament, pel que fa a sistòlica /diastòlica.

Considerant les diferències sobre la taula que es va basar en la població de Framingham, on la màxima diferència la trobem en la prevalença de diabètics (només 4%-237 subjectes-), trobem una prevalença de diabetis entre cinc vegades (dones) i 11 vegades (homes) superior. Per tant, potser la limitació més important de l'algoritme de Framingham sigui aquesta, i que en realitat, es tinguin que disposar de taules separades per les persones diabètiques, a l'estil del que es va fer per part de les recomanacions de les Societats Europees.

Per tant, sembla que la relació de l'aparició de MCBV està més lligada a altres factors de risc (particularment, la diabetis) considerats de forma aïllada.

En quant a l'anàlisi de les **corbes de supervivència de Kaplan-Meier**, mesurant l'impacte de la malaltia cardiovascular en els subjectes del nostre estudi, la comparació amb un treball de Lakka *et al*⁸¹⁵ de les nostres corbes de risc, ens donen un risc relatiu de malaltia cardiovascular més baixa que en aquests autors. De fet no és d'estranyar (ells només varen avaluar homes finlandesos) doncs, i basant-nos en les dades del projecte SCORE⁸¹⁶, Finlàndia té la taxa de mortalitat per MCV més elevada d'Europa (segons estimacions per corbes de Kaplan-Meier: 12.80% per homes i 2.66% per dones); en canvi, Espanya ocupa l'últim lloc a la llista doncs la seva taxa de mortalitat és la més baixa (2.81% per homes i 0.94% per dones).

La taxa anual d'aparició de complicacions, al emprar les taules de supervivència, ha donat un índex acumulat ha estat de 16 casos per 1000 subjectes-any (el primer any) i els anys ulteriors ha estat, respectivament, de 41, 56, 73 i 95 casos/1000 subjectes/any.

Com ja s'ha comentat, aquestes taxes, en apariència baixes, deriven de la heterogeneïtat i amplitud de la mostra. Ben segurament l'anàlisi diferenciada en els individus amb edats avançades mostraria unes taxes més elevades (per exemple, si es fa per majors de 65 anys, els resultats d'índexs acumulats han estat de 31, 76, 101, 132 i 170 casos/1000 subjectes-any, respectivament, pel primer, segon, tercer, quart i cinquè any de seguiment).

En quant a la comparació feta per nosaltres entre pacients sense cap factor i aquells amb molts factors components de la SM segons criteris NCEP-2001 (**comparació entre cap factor i 4 ó 5 factors**), cal dir que podem comparar-ho amb el treball de Sattar *et al*⁷⁹¹. Aquest estudi derivat del WOSCOPS, és força interessant doncs proporciona una de les primeres associacions prospectives de la SM amb la malaltia coronària i la diabetis tipus 2. Les corbes de Kaplan-Meier que fan són molt semblants a les nostres; malgrat ells només han analitzat la malaltia coronària i la progressió a diabetis. El seguiment és el mateix que el nostre, de 5 anys. Ells només trien homes, i si bé els riscos relatius són semblants als nostres, cal esmentar al menys 3 factors que poden fer poc comparables els estudis: *a)* la població escocesa no és molt comparable a la catalana, i menys si només consideren homes; *b)* sembla que el disseny estigui dirigit a població amb molt alt risc, per obtenir en poc temps molts events coronaris, i *c)* han introduït unes variacions dins la definició del SM segons ATP-III, com ara reduir el punt de tall de la glucosa basal de 110 mg/dl a 99 mg/dl (5.5 mmol/l) i rebaixar el punt de tall d'obesitat a un IMC >28.8 kg/m² (nosaltres considerem IMC>30). Recordem que el WOSCOPS va estudiar 6595 homes escocesos amb hipercolesterolèmia moderada i sense història d'infart de miocardi, tractant-se d'un assaig clínic amb pravastatina versus placebo, seguits 4.9 anys.

En l'estudi de Sattar *et al* la presència de SM amb 4 ó 5 components incrementa el risc de malaltia coronària en 3.7 vegades; i la de diabetis en 24.5 vegades (els nostres valors han estat de 16.6 i de 29.7 vegades, respectivament). Aquestes diferències òbviament es deuen a que a la nostra mostra els pacients no estan seleccionats ni per sexe ni per presència/absència de diabetis, per tant, és d'esperar un risc molt superior que en població que, d'entrada, no era diabètica.

V.5. FACTORS PREDICTORS DE LA MALALTIA CARDIOVASCULAR

La comparació amb altres dades (per exemple, la regressió logística que fa Bo Isomaa, del grup de Botnia, a la seva tesi doctoral ⁸¹⁷) és força similar als nostres resultats:

Taula V.10. Comparació de la població de Reus amb la de Finlàndia (Isomaa).

Components	Finlàndia OR (95% IC)	Reus OR (95% IC)
Obesitat	1.23 (0.78-1.92)	1.04 (0.80-1.27)
Dislipèmia	1.54 (1.12-2.11)	1.92 (1.81-2.03)
Hipertensió	2.77 (1.99-3.87)	3.28 (3.01-3.55)
Diabetis	2.56 (1.73-3.81)	1.33 (1.16-1.51)

OR= odds ratio

Per tant, podem indicar que la principal causa de malaltia cardiovascular és la hipertensió, tant a Finlàndia com a Reus (OR de 2.77 i de 3.28, respectivament). A continuació ja difereixen les odds ratio, doncs a Reus la diabetis es correlaciona amb menys força amb les complicacions (OR=1.33; en canvi a Finlàndia OR=2.56). La obesitat mostra valors molt similars (sense diferències significatives) i la dislipèmia també.

També ho podem comparar de manera separada segons la complicació pertinent, així, i seguint el seu article publicat a *Diabetologia*⁸¹⁰ (i que formava part també de la seva tesi doctoral) trobem els següents resultats:

Taula V.11. Comparació de la població de Reus amb la de Finlàndia (Isomaa).

OR pels factors	Neuropatia		Retinopatia		Nefropatia		Malaltia coronària	
	Finlàndia	Reus	Finlàndia	Reus	Finlàndia	Reus	Finlàndia	Reus
HbA _{1c} (%)	1.69	1.07	1.53	0.68	1.54	0.83	1.18	1.12
Durada malaltia (anys)	0.98	3.13	1.11	1.18	1.01	1.03	1.01	1.16
Síndrome metabòlica	0.71	1.8	1.23	0.34	3.99	15.37	3.84	2.32
Sexe masculí	2.44	1.08	0.80	0.64	3.41	2.80	1.87	1.30

OR= odds ratio

Cal comentar que hem trobat una associació forta entre la neuropatia i la durada de la malaltia diabètica (OR=3.13).

La retinopatia no s'associava significativament amb cap d'aquests paràmetres.

En quant a la nefropatia, també l'associació era important amb la SM (OR=15.37, $p > 0.0001$) i amb el sexe masculí (OR=2.80).

Per fi, l'únic factor de risc significatiu per la malaltia coronària a l'ànalisi de regressió ha estat la síndrome metabòlica, amb un OR de 2.32 ($p < 0.001$).

Per tant, classificant els factors de risc segons les complicacions podem fer la següent taula:

Taula V.12. Influència dels diversos factors sobre les complicacions.

Factor de risc	Malaltia coronària	Neuropatia	Retinopatia	Nefropatia
HbA _{1c}	+	0	0	0
Durada diabetes	+	+	0	0
Síndrome metabòlica	++	++	+	++
Sexe masculí	+	0	0	++

0 = no significatiu, + = $p < 0.05$, ++ = $p < 0.01$

V.6. LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ

Cal anotar també la necessitat d'un estudi més profund de la síndrome metabòlica al nostre entorn, que sota els prismes de l'abordatge multidisciplinar, del maneig de l'individu amb SM i de la prevenció i tractament d'aquesta patologia, crea unes línies futures d'investigació que forçosament han de passar per l'atenció primària.

Dins de les futures línies d'investigació sobre el tema de la síndrome metabòlica podriem fer esment d'algunes que serien pertinents:

- La determinació dels punts de tall per la població autòctona. Com que les valoracions dels criteris es basen en població nord-americana (cas del NCEP-2001), és precís que es pugui obtenir quins són els nivells a la nostra població. Com va dir el Dr. Serrano Ríos, "el Síndrome Metabòlic es dinámico". És necessari un estàndard per cada país, per tant, s'ha de determinar el punt de tall de la cintura abdominal per Espanya.
- El mesurament sistemàtic de la resistència a la insulina per tal d'obtenir els criteris EGIR d'una mostra poblacional.
- Avaluació de mostres de població d'alt risc (ITG, GBA) o amb factors de risc però no diabètics. Aquesta població d'alt risc ens permetria considerar l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars en un seguiment no excessivament perllongat en el temps.
- Realització d'assajos clínics aleatoritzats amb diferents fàrmacs o altres intervencions sobre pacients amb SM. Aquesta línia permetria avaluar els diferents tractaments possibles o també les mesures preventives assolibles a l'atenció primària.

VI. Conclusions

VI. CONCLUSIONS

L'anàlisi dels resultats obtinguts permet arribar a les conclusions següents que seran presentades en apartats en relació als objectius.

1. La prevalença de la síndrome metabòlica en aquest estudi ha estat d'un 17.40% si ens atenim als criteris OMS-1998, considerant globalment la població estudiada. Als homes és d'un 17.48% i a les dones d'un 17.33%.
2. Si ens guiem pels criteris NCEP-2001, la prevalença de la síndrome metabòlica a la nostra població és d'un 20.33%, considerant tota la mostra. Als homes, és d'un 20.82% i a les dones d'un 19.97%.
3. Aquestes prevalences són molt similars a les obtingudes a països del nostre entorn. Malgrat això, la prevalença de malaltia cardiovascular a Catalunya és de les més baixes del món. Per tant, la SM s'ha de considerar globalment en el seu entorn.
4. L'índex de concordança entre les dues classificacions és molt alt (índex kappa=0.7), i per tant, es poden utilitzar de manera equivalent tant una com l'altre, donada la seva bona aproximació al risc cardiovascular real, segons s'ha vist en l'evolució que han tingut els subjectes.
5. Sembla que a l'atenció primària és més aplicable el criteri NCEP-2001, donada la major senzillesa i els seus criteris més clínics. Sempre és preferible que els criteris siguin majoritàriament clínics que no pas analítics.
6. Quan comparem el risc cardiovascular segons les taules de Framingham amb les taules de predicció de Girona (REGICOR), aquestes últimes són més properes a la veritable incidència de malaltia cardiovascular observada en aquest estudi.
7. El número d'esdeveniments cardiovasculars ha estat de 161 en 5 anys, sobre la mostra estudiada. Pel que fa a la cardiopatia isquèmica, ha estat de 26 casos; les

complicacions cerebrovasculars han estat 37 durant el seguiment; la vasculopatia perifèrica ha mostrat 37 casos nous.

8. L'anàlisi del risc de malaltia cerebrovascular sobre la població estudiada, ens dona com a resultat que el factor que té més impacte sobre la seva presentació és la diabetis mellitus, éssent molt inferior quan només es compleixen criteris de SM i éssent poc superior si a la diabetis s'hi afegeix SM.
9. La síndrome metabòlica constitueix un factor de primer ordre tant en la presentació de complicacions cardiovasculars (Risc relatiu de 16.6) com en la progressió cap a diabetis dels subjectes exempts d'ella (Risc relatiu de 29.7).
10. L'alta prevalença de SM i la seva forta associació amb la MCV manifesta ha de servir per prioritzar mesures terapèutiques davant aquesta situació i establir mesures preventives que evitin al nostre entorn l'adveniment d'un problema seriós de característiques epidèmiques, degut a l'adaptació d'hàbits no propis de la nostra cultura mediterrània.
11. La SM demanda un abordatge multifactorial a les consultes d'atenció primària.
12. És imprescindible que la SM figuri com una entitat pròpia a la llista de problemes de les nostres històries clíniques.
13. És necessari que el sistema sanitari prengui consciència d'aquest problema per tal de procurar un finançament públic dels recursos que s'hi han de destinar.

A manera de síntesi es pot concloure:

- La síndrome metabòlica és un problema de gran prevalença (fins el 20% de la població general) i aquesta xifra no és gens despreciable. Cal incidir en la seva detecció i tractament precoç.
- La síndrome metabòlica constitueix un factor de risc cardiovascular reconegut que augmenta considerablement el risc de presentació de qualsevol tipus de complicació cardiovascular; és fàcilment detectable a l'Atenció Primària i és extraordinàriament freqüent.
- Al nostre medi, el patró és lleugerament diferent als països del nostre entorn. Probablement aquesta diferència vingui donada per certes característiques diferencials de la nostra població, possiblement tant influïdes pels hàbits dietètics i d'exercici físic com per factors genètics. Per tant, té millor pronòstic tenir la SM al nostre entorn que a d'altres països.
- Cal incidir en la importància de la correcta detecció d'aquesta condició: un punt important seria la incorporació de la SM com a factor de risc a la llista de condicionants i de problemes de les nostres històries clíniques.

Reus, a 29 de Desembre de 2003.

VII. Referències bibliogràfiques

VII. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Sánchez JJ, Ortiz C, Rojano JC, Mérida FJ, Luque JS, Morell M. El síndrome metabólico crónico: ¿un modelo predictivo de riesgo de episodios macrovasculares? *Aten Primaria* 1997; 20: 168-172.
2. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
3. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Pla de Salut de la Regió Sanitària de Tarragona, 1996-1998. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1997: 132-139.
4. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Diabetes Care* 1998; 21: 2116-2122.
5. Velázquez L, Madero F, Madero R. Síndrome metabólico: su detección con el test de 50 gramos de glucosa. *Aten Primaria* 1998; 22: 557-561.
6. Abdul-Rahim HF, Hussein A, Bjertness E, Giacaman R, Gordon NH, Jervell J. The metabolic syndrome in the West Bank Population. *Diabetes Care* 2001; 24: 275-279.
7. Lee ZSK, Critchley JAJH, Chan JCN, Anderson PJ, Thomas GN, Ko GTC et al. Obesity is the key determinant of cardiovascular risk factors in the Hong Kong Chinese population: cross-sectional clinic-based study. *Hong Kong Med J* 2000; 6: 13-23.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
9. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998; 16: 895-906.
10. Brotons C. Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular: epidemiología, prevención y tratamiento. Ed. Doyma, Barcelona 1991.
11. Pearson T, Pyörälä K. Trends in coronary heart disease in selected countries: overview. *Int J Epidemiol* 1989; 18: S99-100.
12. Keys A, Aravanis C, Blackburn H. Seven Countries- a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press 1980; 381.
13. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas AS et al. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13: 141-154.
14. Banegas JR, Villar F, Rodríguez F. Enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. Importancia sanitaria en España. *Hipertension* 1996; 13: 329-337.
15. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted? *J Intern Med* 2000; 247: 301-310.
16. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 1999. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2002.
17. Banegas JR, Villar F, Martín JM. Relevancia de la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en España. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 321-327.
18. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AE et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063-1068.
19. Martínez MV, Llacer A. Mortalidad en España en 1994. *Bol Epidemiol Sem* 1997; 5: 57-68.
20. Polledo JF. Pròleg. A: Control de la colesterolemia en España, 2000. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo 2000.
21. Wellens HJJ. Cardiology: where to go from here? *Lancet* 1999; 354 (suppl. 4): 8.
22. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
23. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masià R, Elosúa R, Albert X, et al. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Girona, Spain. The REGICOR Investigators. *Circulation* 1999; 99: 1767-1773.
24. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masià R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Girona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 599-604.
25. Fiol M, Cabades A, Sala J, Marrugat J. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 443-452.

26. NIH. Morbidity and mortality: 2000 Chart Book on cardiovascular, lung and blood diseases. Disponible a la URL: <http://www.nih.gov>
27. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics. Annual Compendium: 2000 edition. Disponible a la URL: <http://www.dphpc.ox.ac.uk/bhfhprg/stats/2000/index.html>
28. Instituto Nacional de Estadística. 2001. INEbase. Banco de Datos TEMPUS: estadística de las causas de muerte 1998. Disponible a la URL: <http://www.ine.es/tempus/cgi-bin/itie>
29. OMS. WHOSIS. Statistic annual. Spain 1995. Disponible a la URL: <http://www.who.dk>
30. Coronary Heart Disease incidence in northern and southern European population: a reanalysis of Seven Countries for European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-244.
31. Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J, Banegas JR. Prevención cardiovascular en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2001; 28 (supl.2): 13-26.
32. Ho SC, Chen YM, Woo JL, Leung SS, Lam TH, Janus ED. Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1689-1697.
33. Vega GL. Results of expert meetings: obesity and cardiovascular disease. Obesity and the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001; 142: 1108-1116.
34. Liu S, Manson JE. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the "metabolic syndrome" as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 395-404.
35. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495-503.
36. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002; 45: 461-475.
37. Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno P, García JM. Cálculo del riesgo coronario de los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. *Aten Primaria* 1995; 2: 86-94.
38. Wood D, de Backe G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörala K. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
39. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.
40. Grundy SM, Pasternak R, Greenland S, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use multiple-risk-factor assessment equations. A statement for health care professionals from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1348-1359.
41. Marusic A. Factor analysis of risk for coronary heart disease: an independent replication. *Int J Cardiol* 2000; 75: 233-238.
42. Misra A. Risk factors for atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 215-229.
43. Garlichs CD, Beyer J, Zhang H, Schmeisser A, Plotze K, Mugge A et al. Decreased plasma concentrations of L-hydroxy-arginine as a marker of reduced NO formation in patients with combined cardiovascular risk factors. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 419-425.
44. Miccoli R, Ceraudo AM, Manfredi SG, Odoguardi L, Navalesi R. Atherogenic dyslipidemia, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Cardiologia* 1999; 44: 885-899.
45. Tuttle KR, Puhlman ME, Cooney SK, Short R. Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: an angiographic study. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 918-925.
46. Hew FL, O'Neal D, Kamarudin N, Alford FP, Best JD. Growth hormone deficiency and cardiovascular risk. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 199-216.
47. Williams R, Hopkins P, Wu L, Schumacher M, Hunt S. Evaluación de los antecedentes familiares para prevenir la cardiopatía coronaria precoz. A: *Primer de Cardiología Preventiva*. 1996; 72.
48. Ceniceros I, Gastaldo R, Cabadés A, Cebrián J. El sexo femenino es un factor pronóstico independiente de mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 171-174.
49. Gato A, Puras A. Connotaciones de los niveles de presión arterial en relación al sexo. *Hipertensión* 1997; 14: 192-198.

50. Heang D, Dempsey A, Wang R, Rezvani M, Barrans D, Dai D et al. A genome-based resource for molecular cardiovascular medicine. *Circulation* 1997; 96: 2146-2203.
51. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
52. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of the High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
53. Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñoz J et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
54. Banegas JR, Rodríguez F, Cruz JJ, Guallar P, Rey J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32: 998-1002.
55. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994; 37: 948-952.
56. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentration are associated with arterial stiffness indexes: the ARIC study. *Circulation* 1995; 91: 1432-1443.
57. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
58. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
59. El-Gharbawy AH, Kotchen JM, Grim CE, Kaldunski M, Hoffmann RG, Pausova Z et al. Predictors of target organ damage in hypertensive blacks and whites. *Hypertension* 2001; 38: 761-766.
60. Dominiczac AF, Clark JS, Jeffs B, Anderson NH, Negrin CD, Lee WK et al. Genetics of experimental hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1859-1869.
61. Zusterzeel PL, Peters WH, Visser W, Hermesen KJ, Roelofs HM, Steegers EA. A polymorphism in the gene for microsomal epoxide hydrolase is associated with pre-eclampsia. *J Med Genet* 2001; 38: 234-237.
62. Palma JL. Hipertensión arterial y gestación: criterios diagnósticos y actitud terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl.4): 50-58.
63. Spaanderman ME, Aardenburg R, Ekhart TH, van Eyndhoven HW, van der Heijden OW, van Eyck J et al. Non-pregnant circulatory volume status predicts subsequent pregnancy outcome in normotensive thrombophilic formerly preeclamptic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 218-221.
64. Hayman R, Brockerlsby J, Kenny L, Baker P. Preeclampsia: the endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6: 3-10.
65. Solomon CG, Seely EW. Brief review: Hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37: 232-239.
66. Norden S, Hanson U. Hypertension and factors associated with metabolic syndrome at follow-up at 15 years in women with hypertensive disease during first pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 191-198.
67. Barden AE, Beilin LJ, Ritchie J, Walters BN, Michael C. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitize women to develop pre-eclampsia? *J Hypertens* 1999; 17: 1307-1315.
68. Caruso A, Ferrazzani S, de Carolis S, Lucchese A, Lanzone A, de Santis L et al. Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* 1999; 14: 219-223.
69. Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Sanderson JE, Cockram CS, Critchley JA. Renin-angiotensin system gene polymorphism, blood pressure, dyslipidemia, and diabetes in Hong Kong Chinese: a significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 356-361.
70. Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Lee ZS, Cockran CS, Critchley JA. An insulin receptor gene polymorphism is associated with diastolic blood pressure in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2000; 13: 745-752.
71. Haenni A, Reneland R, Lind L, Lithell H. Serum aldosterone changes during hyperinsulinemia are correlated to body mass index and insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 2001; 19: 107-112.

72. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Brancati FL et al. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. J Hypertens* 1999; 17: 1169-1177.
73. Hoiggen A, Fossum E, Nesbitt SD, Palmieri V, Kjeldsen SE. Blood viscosity, plasma adrenaline and fasting insulin in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *ICARUS, a LIFE subestudy. Insulin CARotids US Scandinavica. Blood Press* 2000; 9: 83-90.
74. Weber MA, Smith DH, Neutel JM. Differing roles of body mass and the renin-angiotensin system in mediating the hypertension syndrome. *Am J Nephrol* 2000; 20: 169-174.
75. Liese AD, Hense HW, Doring A, Stieber J, Kiel U. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 799-804.
76. Björntorp P, Holm G, Rosmond R, Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? *Blood Press* 2000; 9: 71-82.
77. Maison P, Bryne CD, Hales CN, Wareham NJ. Hypertension and its treatment influence changes in fasting nonesterified fatty acid concentrations: a link between the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome? *Metabolism* 2000; 49: 81-87.
78. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl.F): 14-18.
79. van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. Present and future. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 859-873.
80. Martínez Veja A, Valero FA, Bardají A, Gutiérrez C, Broch M, García C, Richart C et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: influence of blood pressure and humoral and neurohumoral factors. *Am J Nephrol* 2000; 20: 193-200.
81. Bardají A, Martínez Veja A, Valero A, Gutiérrez C, García C, Ridaó C et al. Cardiac involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: a hypertensive heart disease. *Clinical Nephrology* 2001; 56: 211-220.
82. Moser M. White-coat hypertension—to treat or not to treat. A clinical dilemma. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2675-2676.
83. Grandi AM, Broggi R, Colombo S, Santillo R, Imperiale D, Bertolini A et al. Left ventricular changes in isolated office hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2677-2681.
84. URL: <http://www.amhrt.org/risk/index.html> [accés el 03/08/2002]
85. Chen CH, Lin KC, Tsai ST, Chou P. Different association of hypertension and insulin-related metabolic syndrome between men and women in 8437 nondiabetic Chinese. *Am J Hypertens* 2000; 13: 846-853.
86. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Int Med* 1999; 245: 163-174.
87. Rantala, Asko. Risk factors and carotid atherosclerosis in hypertensive and control subjects. Tesi doctoral. Universitat d'Oulu, Finlàndia. 5 d'Octubre de 2001.
88. Lee YJ, Tsai JC. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1002-1008.
89. American Diabetes Association. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20 (suppl.1): 22-24.
90. National Diabetes Data Group: classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
91. WHO: Expert Committee on Diabetes. Second report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980; 646.
92. WHO: Expert Committee on Diabetes mellitus. Third report on diabetes mellitus. *WHO Technical Report Series 727*. Ginebra: OMS, 1985.
93. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1.183-1.197.
94. Costa B. Intolerancia a la glucosa. Ese frágil umbral hacia la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 180-182.
95. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 Diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716-730.
96. Guia per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 a l'Atenció Primària. *GedapS* 1999; Ed. Hartcourt, S.A.

97. Albareda Riera, Mercè. Diabetes gestacional: riesgo de desarrollar diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular a medio plazo. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, 2001.
98. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347: 949-950.
99. Martín F, Costa B, Donado-Mazarrón A, Basora T, Basora J, Piñol JL y el grupo de Investigación sobre Intolerancia a la Glucosa (Reus-Tarragona). Los criterios de la ADA infravaloran el impacto de la diabetes en la población española de más alto riesgo. *Aten Primaria* 2000; 26: 517-524.
100. Costa B, Martín F, Donado-Mazarrón A, Piñol JL y el grupo de Investigación ITG (Reus-Tarragona). Más argumentos a favor de que los criterios de la ADA infravaloran el impacto de la diabetes en población española de más alto riesgo. [Carta al director] *Aten Primaria* 2001; 27: 523-524.
101. Melchionda N, Forlani G, Marchesini G, Baraldi L, Natale S. WHO and ADA criteria for the diagnosis of diabetes mellitus in relation to body mass index. Insulin sensitivity and secretion in resulting subcategories of glucose tolerance. *Int J Obesity* 2002; 26: 90-96.
102. Wylie G, Hunguin AP, Neely J. Impaired glucose tolerance: qualitative and quantitative study of general practitioners' knowledge and perceptions. *BMJ* 2002; 324: 1190.
103. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diab Res Clin Pract* 1999; 43: 33-40.
104. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 534-539.
105. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-422.
106. Sicree RA, Zimmet PZ, King HM, Coventry JS. Plasma insulin response among Nauruans, prediction of deterioration in glucose tolerance over 6 years. *Diabetes* 1987; 36: 179-186.
107. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA* 1995; 273: 1855-1861.
108. Heine RJ, Nijpels G, Mooy JM. New data on the rate of progression of impaired glucose tolerance to NIDDM and predicting factors. *Diabetes Med* 1996; 13 (Suppl.2): 12-14.
109. Costa B, Martín F, Donado-Mazarrón A, Parera F, Piñol JL, Basora J y el Grupo de Investigación ITG (Reus-Tarragona). Diabetes ignorada y otras alteraciones del metabolismo glucídico en la población española de alto riesgo. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 601-608.
110. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
111. Sánchez JJ, Grondona A, Luque JS, Ortiz C, Rojano JC, Morell M. Estudio de un modelo de riesgo de complicaciones macrovasculares en pacientes con alteraciones de tolerancia oral a la glucosa. *Medicina General* 2001; 30: 28-31.
112. Costa B. Consignas para la prevención de la diabetes tipo 2 en atención primaria de salud. El dilema del estado prediabético. *Aten Primaria* 2001; 28: 193-200.
113. Grundy SM. ¿Es la resistencia a la insulina un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria? A: Fletcher GF, Grundy SM, Hayman L. *Obesidad: Impacto en la enfermedad cardiovascular*. American Heart Association. Barcelona: Medical Trends; 2001. P. 99-112.
114. Gray S, Feinberg MW, Hull S, Kuo CT, Watanabe M, Banerjee S et al. The Kruppel-like factor KLF15 regulates the insulin-sensitive glucose transporter GLUT4. *J Biol Chem* 2002; 277: 1109-1115.
115. Peters A, Schweiger U, Fruhwald-Schultes B, Born J, Fehm HL. The neuroendocrine control of glucose allocation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 199-211.
116. García DA, Araujo D, Saavedra A, Fiestras G, Cabezas J. Glucose metabolism in lean patients with mild type 2 diabetes mellitus: evidence for insulin-sensitive and insulin-resistant variants. *Metabolism* 2002; 51: 1047-1052.
117. Krentz AJ. Insulin resistance. *BMJ* 1996; 313: 1385-1389.
118. Longo N, Wang Y, Pasquali M. Progressive decline in insulin levels in Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2623-2629.
119. Riqué Rebull, Susana. Estudi molecular i funcional del receptor d'insulina en síndromes de resistència a la insulina. Universitat Autònoma de Barcelona. Tesis Doctoral. Bellaterra, Maig de 2001.

- 120.** Imperatore G, Riccardi G, Iovine C. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 1998; 21: 649-654.
- 121.** Byberg L, Siegbahn A, Berglund L. Plasminogen activator inhibitor-1 activity is independently related to both insulin sensitivity and serum triglycerides in 70-year-old men. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 258-264.
- 122.** UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- 123.** UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- 124.** Orho-Melander, Marju. Human glycogen synthase genes. Role in insulin resistance and hypoglycaemia. Tesi Doctoral. Universitat de Lund, Facultat de Medicina. Malmö, Suècia, 8 Abril 1999.
- 125.** Orho-Melander M, Shimomura H, Sanke T, Rasmussen SK, Nanjo K, Pedersen O, Groop LC. Expression of naturally occurring variants in the muscle glycogen synthase gene. *Diabetes* 1999; 48: 918-920.
- 126.** Aguilar-Salinas CA, Reyes E, Ordóñez ML, Torres MA, Ramírez S, Domínguez A et al. Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in the mexican population. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 220-226.
- 127.** Lepetre F, Vionnet N, Budham S, Dina C, Powell KL, Genin E et al. Genetic studies of polymorphisms in ten non-insulin-dependent diabetes mellitus candidate genes in Tamil Indians from Pondichery. *Diabetes Metab* 1998; 24: 244-250.
- 128.** Orho-Melander M, Almgren P, Kanninen T, Forsblom C, Groop LC. A paired-sibling analysis of the XbaI polymorphism in the muscle glycogen synthase gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1138-1145.
- 129.** Boullu-Sanchis S, Lepetre F, Hedelin G, Donnet JP, Schaffer P, Froguel P et al. Type 2 diabetes mellitus: association study of five candidate genes in an Indian population of Guadeloupe, genetic contribution of FABP2 polymorphism. *Diabetes Metab* 1999; 25: 150-156.
- 130.** Georgopoulos A, Aras O, Noutsou M, Tsai MY. Unlike type 2 diabetes, type 1 does not interact with the codon 54 polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3590-3597.
- 131.** Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150-157.
- 132.** Mead PA, Wilkinson R, Thomas TH. Na/Li countertransport abnormalities in type 1 diabetes with and without nephropaty are familial. *Diabetes Care* 2001; 24: 527-532.
- 133.** Gu HF, Almgren P, Lindholm E, Frittitta L, Pizzuti A, Trischitta V, Groop LC. Association between the human glycoprotein PC-1 gene and elevated glucose and insulin levels in a paired-sibling analysis. *Diabetes* 2000; 49: 1601-1603.
- 134.** Klannemark M, Orho M, Langin D, Laurell H, Holm C, Reynisdottir S, Groop L et al. The putative role of the hormone-sensitive lipase gene in the pathogenesis of type II diabetes mellitus and abdominal obesity. *Diabetologia* 1998; 41: 1516-1522.
- 135.** Barrett TG. Mitochondrial diabetes, DIDMOAD and other inherited diabetes syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 325-343.
- 136.** Ogilvy-Stuart AL, Soos MA, Hands SJ, Anthony MY, Dunger DB, O'Rahilly S. Hypoglycemia and resistance to ketoacidosis in a subject without functional insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3319-3326.
- 137.** Mathews ST, Singh GP, Ranalleta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the AHSG gene. *Diabetes* 2002; 51: 2450-2458.
- 138.** Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah J, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2002; 51: 2294-2300.
- 139.** Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism* 2002; 51: 356-359.
- 140.** Xu ZR, Molyneaux L, Wang YZ, Jing H, Liu Y, McGill M et al. Clustering of cardiovascular risk factors with diabetes in Chinese patients: the effects of sex and hyperinsulinaemia. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 157-162.

141. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen K, Khan SE, Leonetti DL et al. Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in japanese americans. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50 (Suppl.2): 73-76.
142. Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius. *Diabetes Care* 2000; 23: 1242-1248.
143. Flórez H, Ryder E, Campos G, Fernández V, Morales LM, Valbuena H et al. Women relatives of hispanic patients with type 2 diabetes are more prone to exhibit metabolic disturbances. *Invest Clinica* 1999; 40: 127-142.
144. Wannamethee SG, Shaper AG, Alberti KG. Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2000; 24: 160: 2108-2116.
145. Foss CH, Vestbo E, Froland A, Gjessing HJ, Mogensen CE, Damsgaard EM. Normal blood pressure and preserved diurnal variation in offspring of type 2 diabetic patients characterized by features of the metabolic syndrome: the Fredericia study. *Diabetes Care* 2000; 23: 283-289.
146. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study. *Diabetes* 2000; 49: 975-980.
147. Chan WB, Chan JC, Chow CC, Yeung VT, So WY, Li JK et al. Glycaemic control in type 2 diabetes: the impact of body weight, beta-cell function and patient education. *QJM* 2000; 93: 183-190.
148. Lindeberg S, Eliasson M, Lindahl B, Ahren B. Low serum insulin in traditional Pacific Islanders—the Kitava Study. *Metabolism* 1999; 48: 1216-1219.
149. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
150. Hughes K, Choo M, Kuperan P, Ong CN, Aw TC. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis* 1998; 136: 25-31.
151. Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, Claypool MD, Pinkett JG, Gabdois TM, Reaven GM. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism* 2000; 49: 1390-1394.
152. Chen CH, Tsai ST, Chou P. Correlation of fasting serum C-peptide and insulin with markers of metabolic syndrome-X in a homogeneous Chinese population with normal glucose tolerance. *Int J Cardiol* 1999; 68: 179-186.
153. Alberti KG. Impaired glucose tolerance: what are the clinical implications? *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40 (Suppl.1): 3-8.
154. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl.2): 150-155.
155. Bo S, Cavallo-Perin P, Scaglione L, Ciccone G, Pagano G. Low birthweight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 365-370.
156. Abuaisha B, Kumar S, Malik R, Boulton AJ. Relationship of elevated urinary albumin excretion to components of the metabolic syndrome in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 93-99.
157. Pallardo F, Herranz L, García-Ingelmo T, Grande C, Martín-Vaquero P, Jánez M et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1053-1058.
158. Misra A, Reddy RB, Reddy KS, Mohan A, Bajaj JS. Clustering of impaired glucose tolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in young north Indian patients with coronary heart disease: a preliminary case-control study. *Indian Heart J* 1999; 51: 275-280.
159. Kunjara S, Wang DY, Greenbaum AL, McLean P, Kurtz A, Rademacher TW. Inositol phosphoglycans in diabetes and obesity: urinary levels of IPG A-type and IPG P-type, and relationship to pathophysiological changes. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 488-502.
160. Strojek K, Grzeszczak W, Morawin E, Adamski M, Lacka B, Ritz E. Reduced insulin-mediated glucose uptake by euglycemic clamp in offspring of patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 470-474.
161. Passaro A, Calzoni F, Zamboni PF, Manservigi D, Alberti L, Dalla Nora R et al. Role of diabetes in influencing leptin concentration in elderly overweight patients. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 173-179.

- 162.** Heymsfield SB, Segal KR, Haupman J. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1321-1326.
- 163.** Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B and the HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882-1885.
- 164.** Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.
- 165.** Masana L, Rubiés J, Carmena R. Alteracions del metabolisme de les lipoproteïnes. A: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna* (ed cat). Vol II. Barcelona: Harcourt Brace; 1997. p. 1899-1926.
- 166.** Abad JJ, Álvarez A, Blasco M, del Álamo AJ, Llor C, Mantilla T et al. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. Recomendaciones semFYC. Barcelona, SEMFYC 1997.
- 167.** Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med* 1984; 76 (suppl 2A): 4-12.
- 168.** Fernández EM, Vilaseca J. Alteraciones del colesterol y de los triglicéridos. A: SEMFYC editores. *Guía de Actuación en Atención Primaria*. Barcelona: SEMFYC; 1998. p. 1061-1067.
- 169.** National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
- 170.** Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). *Guía de prevención cardiovascular*. Madrid: SERSA; 1996.
- 171.** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) Full Report. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Excerpta Medica, Barcelona, 2002.
- 172.** Masana L. Las nuevas recomendaciones del National Cholesterol Education Program. Un documento más metabólico y mediterráneo. *Clin Invest Arterioscler* 2001; 13: 260-261.
- 173.** Safer RS, Ugalat PS. Cholesterol treatment guidelines update. *Am Fam Physician* 2002; 65: 871-880.
- 174.** Warnick GR, Myers GL, Cooper GR, Rifai N. Impact of the third cholesterol report from the adult treatment panel of the National Cholesterol Education Program on the clinical laboratory. *Clin Chem* 2002; 48: 11-17.
- 175.** Gutiérrez JA, Gómez J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 726-729.
- 176.** Simonen P, Gylling H, Howard AN, Miettinen TA. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 82-88.
- 177.** Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18-25.
- 178.** Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25-29.
- 179.** Tai ES, Emmanuel SC, Chew SK, Tan BY, Tan CE. Isolated low HDL cholesterol: an insulin-resistant strate only in the presence of fasting hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1999; 48: 1088-1092.
- 180.** Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard BV, Haffner SM. Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 605-610.
- 181.** Lamarche B, Lemieux I, Després JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999; 25: 199-211.
- 182.** Rainwater DL. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis* 2000; 148: 151-158.
- 183.** Wassef GN. Lipoprotein (a) in android obesity and NIDDM: a new member in "the metabolic syndrome". *Biomed Pharmacother* 1999; 53: 462-465.
- 184.** Baldeweg SE, Golay A, Natali A, Balkau B, del Prato s, Coppack SW. Insulin resistance, lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 45-52.
- 185.** Pirro M, Lupattelli G, Siepi D, Palumbo B, Toscini AR, Marchesi S et al. Postprandial lipemia and associated metabolic disturbances in healthy and hyperlipemic postmenopausal women. *Metabolism* 2001; 50: 330-334.

186. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, Després JP et al. Gender difference in postprandial lipemia: importance of visceral adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2448-2455.
187. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 226-232.
188. Scheuch K, Hanefeld M, Grassler J, Seibt R, Naumann HJ. Hypertriglyceridaemia in mild hypertension: impact on cardiovascular and hormonal reactivity under different stress tests. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 533-539.
189. Bergman RN, van Citters GW, Mittelman SD, Dea MK, Hamilton-Wessler M, Kim SP et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J Investig Med* 2001; 49: 119-126.
190. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (suppl.2): S5-S9.
191. Geltner C, Lechleitner M, Foger B, Ritsch A, Drexel H, Patsch JR. Insulin improves fasting and postprandial lipemia in type 2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 256-263.
192. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 375-380.
193. Marz W, Scharnagl H, Abletshauser C, Hoffmann MM, Berg A, Keul J et al. Fluvastatin lowers atherogenic dense low-density lipoproteins in postmenopausal women with the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* 2001; 103: 1942-1948.
194. Makowski L, Boord JB, Maeda K, Babaev VR, Uysal KT, Morgan MA et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7: 699-705.
195. Oram JF. Novel approaches to treating cardiovascular disease: lessons from Tangier disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 427-438.
196. Hasty AH, Shimano H, Osuga J, Namatame I, Takahashi A, Yahagi N et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 2001; 276: 37402-37408.
197. Mittelman SD, van Citters GW, Kirkman EL, Bergman RN. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002; 51: 755-761.
198. Stolic M, Russell A, Hutley L, Fielding G, Hay J, McDonald G et al. Glucose uptake and insulin action in human adipose tissue -influence of BMI, anatomical depot and body fat distribution. *Int J Obesity* 2002; 26: 17-23.
199. Saleh J, Christou N, Cianflone K. Regional specificity of ASP binding in human adipose tissue. *Am J Physiol* 1999; 276: 815-821.
200. Elbein SC, Hasstedt SJ. Quantitative trait linkage analysis of lipid-related traits in familial type 2 diabetes: evidence for linkage of triglyceride levels to chromosome 19q. *Diabetes* 2002; 51: 528-535.
201. Relimpio F, Losada F, Pumar A, Mangas MA, Morales F, Astorga R. Relationships of apolipoprotein B(100) with the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57: 199-207.
202. Hegele RA. Molecular basis of partial lipodystrophy and prospects for therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 121-126.
203. Jaquet D, Khallouf E, Levy-Marchal C, Czernichow P. Extremely low values of serum leptin in children with congenital generalized lipodystrophy. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 107-109.
204. Bhayana S, Hegele RA. The molecular basis of genetic lipodystrophies. *Clin Biochem* 2002; 35: 171-177.
205. Hardy H, Esch LD, Morse GD. Glucose disorders associated with HIV and its drug therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 343-351.
206. Reitman ML, Mason MM, Moitra J, Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Eckhaus M et al. Transgenic mice lacking white fat: models for understanding human lipodystrophic diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 289-296.
207. Graber AL. Syndrome of lipodystrophy, hyperlipidemia, insulin resistance, and diabetes in treated patients with human immunodeficiency virus infection. *Endocr Pract* 2001; 7: 430-437.
208. Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, White AJ, Lenhard JM. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2001; 51: 151-177.
209. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29 (suppl.1): S28-S40.

- 210.** Hadigan C, Miller K, Corcoran C, Anderson E, Basgoz N, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1932-1937.
- 211.** Weber RV, Buckley MC, Fried SK, Kral JG. Subcutaneous lipectomy causes a metabolic syndrome in hamsters. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 936-943.
- 212.** Distler O, Cooper DA, Deckelbaum RJ, Sturley SL. Hyperlipidemia and inhibitors of HIV protease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 99-103.
- 213.** Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, Harris M, Montessori V, O'Shaughnessy MV et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001; 15: 231-239.
- 214.** Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275: 20251-20254.
- 215.** Hruz PW, Murata H, Mueckler M. Adverse metabolic consequences of HIV protease inhibitor therapy: the search for a central mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 549-553.
- 216.** Rudich A, Vanounou S, Riesenberk K, Porat M, Tirosh A, Harman-Boehm I et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir induces insulin resistance and increases basal lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 2001; 50: 1425-1431.
- 217.** Yanovski JA, Miller KD, Kino T, Freidman TC, Chrousos GP, Tsigos C et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1925-1931.
- 218.** Estrada V, Serrano M, Martínez MT, Villar NG, González A, Téllez MJ et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 32-40.
- 219.** Sunayama S, Watanabe Y, Daida H, Yamaguchi H. Thiazolidinediones, dyslipidaemia and insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 397-402.
- 220.** Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 263-274.
- 221.** Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 472-477.
- 222.** Ware LJ, Wootton SA, Morlese JM, Gazzard BG, Jackson AA. The paradox of improved antiretroviral therapy in HIV: potential for nutritional modulation? *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 131-136.
- 223.** Rodondi N, Diarioli R, Ramelet AA, Hohl D, Vincent L, Perdrix J et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med* 2002; 136: 582-589.
- 224.** Yong QW, Thavintharan S, Cheng A, Chew LS. The effect of fenofibrate on insulin sensitivity and plasma lipid profile in non-diabetic males with low high density lipoprotein/dyslipidaemic syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 1173-1185.
- 225.** Després JP. Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001; 88: 30-36.
- 226.** Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D et al. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996; 143: 228-239.
- 227.** WHO Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Ginebra, OMS. 1995; 368-369.
- 228.** Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-597.
- 229.** Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1.401-1.404.
- 230.** Hartz A, Grubb B, Wild R et al. The association of waist hip ratio and angiographically determined coronary artery disease. *Int J Obes* 1990; 14: 657-665.
- 231.** Zhou BF, Cooperative Meta-analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults -study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002; 15: 83-96.

- 232.** Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM et al. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 272: 205.
- 233.** Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: Estudio SEEDO'97. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 441-445.
- 234.** Vázquez C. Epidemiología de la obesidad: estado actual en los países desarrollados. *Endocrinología y Nutrición* 1999; 46: 302-318.
- 235.** Flatt J. Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Ann Rev Nutr* 1991; 11: 355-373.
- 236.** Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi R, Dallaglio E, Passeri M, Reaven GM. Hyperinsulinemia, obesity, and syndrome X. *J Int Med Res* 1994; 235: 51-56.
- 237.** Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel J, Rankinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1999 update. *Obes Res* 2000; 8: 89-117.
- 238.** Palou A, Serra F, Bonet ML, Picó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000; 39: 127-144.
- 239.** Flier JS. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway. *Science* 2000; 404: 644-651.
- 240.** Ricquier D, Casteilla L, Bouillard F. Molecular studies of the uncoupling protein. *FASEB J* 1991; 5: 2237-2898.
- 241.** Fleury C, Nemerova M, Collins S, Rimbault S, Champigny O, Levi C et al. Uncoupling protein 2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Gen* 1997; 15: 269-272.
- 242.** Clapham JC, Arch JR, Chapman H, Haynes A, Lister C, Moore GB et al. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000; 406: 415-418.
- 243.** Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Baone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- 244.** Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine control of food intake. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 8-12.
- 245.** Clement K, Vaisse C, Lalhou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
- 246.** Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
- 247.** Berman DM, Rodrigues LM, Nicklas BJ, Ryan AS, Dennis KE, Goldberg AP. Racial disparities in metabolism, central obesity, and Sex-hormone Binding Globulin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 97-103.
- 248.** Lindgarde F, Sodeberg S, Olsson T, Ercilla MB, Correa LR, Ahren B. Overweight is associated with lower serum leptin in peruvian indian than in caucasian women: a dissociation contributing to low blood pressure? *Metabolism* 2001; 50: 325-329.
- 249.** Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, Poehlman ET. 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: 1020-1025.
- 250.** Flier JS, Maratsos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 4: 2890-2898.
- 251.** Pi-Sunyer FX. Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (Suppl):1.595-1.603.
- 252.** WHO. Obesity. Prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra. OMS. 1998.
- 253.** Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ et al. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144-156.
- 254.** Anònim. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 214-222.
- 255.** Després JP. Dyslipidaemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 629-660.
- 256.** Anònim. Relation of weight change to changes in atherogenic traits: the Framingham study. *J Chronic Dis* 1974; 27: 103-114.
- 257.** Daniels SR, Loggie JM, Khoury P et al. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 1907-1911.

258. Glueck CJ, Hubbert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
259. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
260. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance: the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1782-1788.
261. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 33: 534-541.
262. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Giner A, Juste MG et al. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res* 2002; 34: 394-399.
263. Troiano RP, Frongillo EA, Sobal J et al. The relationship between body weight and mortality: A quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 63-75.
264. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA* 1998; 18: 1477-1482.
265. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.
266. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 435-441.
267. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43: 52-58.
268. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2.136-2.141.
269. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061-1065.
270. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL-cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
271. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.
272. Cushman M, Arnold A, Kuller L, Psaty BM, Manolio TA, Burke WG, et al. C-reactive protein and risk of myocardial infarction, stroke and death in an elderly cohort. *Circulation* 1998; 98: 1108.
273. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
274. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
275. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
276. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965.
277. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-1935.

278. Joukhadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Woltz M et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 47-51.
279. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsern TE, Hart NI et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1774-1780.
280. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
281. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André JM, Gonbert S, Bernard M et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1962-1968.
282. Tornel PL, Abellán J, Alfonso A, Martínez P. La proteína C reactiva como marcador del riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2003; 20: 74-81.
283. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
284. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236: 633-641.
285. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 719-723.
286. Ducloux D, Motte G, Challier B. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 134-137.
287. Fernández-Miranda C, de la Calle M, Bris JM, Muelas B, Gómez P, Díaz-Rubio P. Influencia de la menopausia en la concentración plasmática de homocisteína. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 206-208.
288. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1403-1410.
289. Oliver WR, Shenk JL, Snaith MR, Russell CS, Plunket KD, Bodkin NL et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 24: 5306-5311.
290. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes p450c17 and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem* 2001; 276: 16767-16771.
291. Globerman H, Zaubermen Y, Makarov T, Beamer BA, Yen CJ, Shuldiner AR et al. Analysis of the peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARgamma) gene in the HAIRAN syndrome with obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 479-485.
292. Fredericksen L, Brodback K, Fenger M, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity for the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3989-3992.
293. Hsueh WA, Law RE. PPARgamma and atherosclerosis: effects on cell growth and movement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1891-1895.
294. Kaplan F, Al-Majali K, Betteridge DJ. PPARs, insulin resistance and type 2 diabetes. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 211-217.
295. Koutnikova H, Auwerx J. PPARgamma, an X-receptor for Xs. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 28-33.
296. Etgen GJ, Oldham BA, Johnson WT, Broderick CL, Montrose CR, Brozinich JT et al. A tailored therapy for the metabolic syndrome: the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist LY465608 ameliorates insulin resistance and the diabetic hyperglycemia while improving cardiovascular risk factors in preclinical models. *Diabetes* 2002; 51: 1083-1087.
297. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (suppl.2): S10-S15.
298. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62: 1463-1480.

- 299.** Bruno G, Cavallo-Perin P, Barger G, Borra M, D'Errico N, Macchia G et al. Hyperfibrinogenemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 124-130.
- 300.** Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults- the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Obes Res* 2000; 8: 279-286.
- 301.** Sánchez JJ, Grondona A, Luque JS, Ortiz C, Rojano JC, Morell M. Leucocitos y trastornos de tolerancia a la glucosa: ¿un nuevo factor de riesgo cardiovascular en Atención Primaria? *Centro de Salud* 2001; 9: 453-457.
- 302.** Raynaud E, Pérez-Martín A, Brun J, Aissa-Benhaddad A, Fedou C, Mercier J. Relationships between fibrinogen and insulin resistance. *Atherosclerosis* 2000; 150: 365-370.
- 303.** Brun JF, Khaled S, Raynaud E, Bouix D, Micallef JP, Orsetti A. The triphasic effects of exercise on blood rheology: wich relevance to physiology and pathophysiology? *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 2: 89-104.
- 304.** Carroll S, Cooke CB, Butterfly RJ. Plasma viscosity, fibrinogen and the metabolic syndrome: effect of obesity and cardiorespiratory fitness. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 1: 71-78.
- 305.** Lo Presti R, Sinagra D, Montana M, Scarpitta AM, Catania A, Caimi G. Haemorheological profile in metabolic syndrome. *Clin Hemorheol Microcir* 2002; 26: 241-247.
- 306.** Sodenberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Ahren B. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. *J Intern Med* 1999; 245: 533-543.
- 307.** Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-1764.
- 308.** Marais AD, Firth JC, Bateman ME, Byrnes P, Martens C, Mounney J. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1527-1531.
- 309.** Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1475-1481.
- 310.** Cabré JJ, Ortega Y, Guillén A, Vila A. Eficacia de la atorvastatina en el tratamiento de las dislipemias refractarias. *MEDIFAM* 2001; 11: 65-72.
- 311.** Vila A, Cabré JJ, Ortega Y. Paper de l'atorvastatina en el maneig dels pacients hipercolesterolèmics. *Butlletí de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària* 2001; 19: 170-172. Premi al millor original publicat al Butlletí.
- 312.** Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia-induced productionn of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001; 276: 42077-42083.
- 313.** Anònim. Cerivastatina: reflexions sobre una retirada. *Butlletí Groc* 2001; 14: 13-15.
- 314.** Paniagua JA, López-Miranda J, Escribano A, Berral FJ, Marín C, Bravo D et al. Cerivastatin improves insulin sensitivity and insulin secretion in early-state obese type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2596-2603.
- 315.** Costelli P, Tullio RD, Baccino FM, Melloni E. Activation of Ca²⁺-dependent proteolysis in skeletal muscle and heart in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2001; 84: 946-950.
- 316.** Fernández Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutiérrez C, Vendrell JJ, Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998; 47: 1757-1762.
- 317.** Lee SC, Pu YB, Thomas GN, Lee ZS, Tomlinson B, Cockram CS et al. Tumor necrosis factor alpha gene G-308A polymorphism in the metabolic syndrome. *Metabolism* 2000; 49: 1021-1024.
- 318.** Glenn CL, Wang WY, Benjafield AV, Morris BJ. Linkage and association of tumor necrosis factor receptor 2 locus with hypertension, hypercholesterolemia and plasma shed receptor. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1943-1949.
- 319.** Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? *Ann Med* 2001; 33: 213-221.
- 320.** Palatini P. Elevated heart rate as a predictor of increased cardiovascular morbidity. *J Hypertens* 1999; 17(suppl.3): 3-10.
- 321.** Maier S, Aulbach F, Simm A, Lange V, Langenfeld H, Behre H et al. Stimulation of L-type Ca²⁺ current in human atrial myocytes by insulin. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 390-397.

- 322.** Amlov J, Lind L, Zethelius B, Andren B, Hales CN, Vessby B, Lithell H. Several factors associated with the insulin resistance syndrome are predictors of left ventricular systolic dysfunction in a male population after 20 years of follow-up. *Am Heart J* 2001; 142: 720-724.
- 323.** Davis CL, Kapuku G, Snieder H, Kumar M, Treiber FA. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people. *Am J Med Sci* 2002; 324: 72-75.
- 324.** Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Bargero G, Cavallo-Perin P et al. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med* 2002; 251: 317-324.
- 325.** Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2000; 248: 230-238.
- 326.** Cucuianu M. Serum gamma-glutamyltransferase and/or serum cholinesterase as markers of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 1381-1382.
- 327.** Chou P, Li CL, Wu GS, Tsai ST. Progression to type 2 diabetes among high-risk groups in Kin-Chen, Kinmen. *Diabetes Care* 1998; 21: 1183-1187.
- 328.** Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
- 329.** Hayashi H, Nagasaka S, Ishikawa S, Kawakami A, Rokkaku K, Nakamura T et al. Contribution of a missense mutation (Trp64Arg) in beta3-adrenergic receptor gene to multiple risk factors in Japanese men with hyperuricemia. *Endocr J* 1998; 45: 779-784.
- 330.** Fang J, Alderman MH. Serum uric acid in cardiovascular mortality in the NHANES I epidemiologic follow-up study. 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000; 283: 2404-2410.
- 331.** Gerhardt U, Grosse Huttman M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1999; 13: 375-379.
- 332.** Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology* 1999; 10: 391-397.
- 333.** Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 318-321.
- 334.** Costa A, Iguale I, Bedini J, Quinto L, Conget I. Uric acid concentration in subjects at risk of type 2 diabetes mellitus: relationship to components of the metabolic syndrome. *Metabolism* 2002; 51: 372-375.
- 335.** Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148: 131-139.
- 336.** Iannello S, Cavaliere G, Ferro G, Giuffri MV, Impellizzieri D, Incognito C et al. Tophaceous gout in plurimetabolic syndrome. *Minerva Med* 1998; 89: 419-437.
- 337.** Fruehwald-Schutles B, Peters A, Kern W, Beyer J, Pfutzner A. Serum leptin is associated with serum acid uric concentrations in humans. *Metabolism* 1999; 48: 67-680.
- 338.** Martín L, Mostaza JM. Disfunción endotelial y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(Supl.4): 19-23.
- 339.** Lüscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contractility factors. *Hypertension* 1992; 19: 117-130.
- 340.** Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998; 16: 1081-1098.
- 341.** Piatti PM, Monti LD, Galli L, Fragasso G, Valsecchi G, Conti M et al. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2000; 49: 748-752.
- 342.** Naderali EK, Pickavance LC, Wilding JP, Williams G. Diet-induced endothelial dysfunction in the rat is independent of the degree of increase in total body weight. *Clin Sci (Colch)* 2001; 100: 635-641.
- 343.** Ceriello A. The postprandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 125-132.
- 344.** Akanji AO, Al-Shayji I. The relationships between insulin and plasminogen activator inhibitor 1 levels: assessment in groups of subjects with dyslipidemia and hypertension. *Clin Chim Acta* 1998; 274: 41-52.
- 345.** Atiomo WU, Fox R, Condon JE, Shaw S, Friend J, Prentice AG, Wilkin TJ. Raised plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 487-492.

- 346.** Bastard JP, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 192-201.
- 347.** Bastard JP, Pieroni L. Plasma plasminogen activator inhibitor 1, insulin resistance and android obesity. *Biomed Pharmacoter* 1999; 53: 455-461.
- 348.** Hoffmeister HM, Heller W, Seipel L. Blood coagulation and fibrinolysis in arteriosclerosis. *Z Kardiol* 1999; 88: 315-323.
- 349.** Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, Rodríguez B, Boineau R, Kuller LH et al. Relationship of plasmin generation to cardiovascular disease risk factors in elderly men and women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 499-504.
- 350.** Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, Thiry A, Lefébvre PJ. Parallel reversibility of biological markers of the metabolic syndrome and liver steatosis after gastroplasty-induced weight loss in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4293.
- 351.** Luyckx FH, Lefébvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26: 98-106.
- 352.** Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, de Oliveira AG, de Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18: 353-358.
- 353.** Lonardo A. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Where do we stand and where are we going? *Dig Dis* 1999; 17: 80-89.
- 354.** Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Gudayer D et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155-1163.
- 355.** Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92: 73-79.
- 356.** Cassader M, Gambino R, Musso G, Depetris N, Mecca F, Cavallo-Perin P et al. Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 2001; 36: 1117-1124.
- 357.** Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957-2961.
- 358.** Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-1850.
- 359.** Dixon JB, Bathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
- 360.** Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379.
- 361.** Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 185-194.
- 362.** Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-336.
- 363.** Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132: 989-993.
- 364.** Anònim. Tacking polycystic ovary syndrome. *Drug Ther Bull* 2001; 39: 1-5.
- 365.** Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 401-419.
- 366.** Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 3-7.
- 367.** Ek I, Arner P, Rydén M, Holm C, Thörne A, Hoffstedt J et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lypolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51: 484-492.
- 368.** Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 153-164.
- 369.** Armstrong VL, Wiggam MI, Ennis CN, Sheridan B, Traub AI, Atkinson AB et al. Insulin action and insulin secretion in polycystic ovary syndrome treated with ethinyl oestradiol/cyproterone acetate. *QJM* 2001; 94: 31-37.
- 370.** Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 35-62.
- 371.** Gill S, Taylor AE, Martin KA, Welt CK, Adams JM, Hall JE. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2428-2436.
- 372.** Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1410-1415.

- 373.** Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 517-520.
- 374.** Escobar HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4182-4187.
- 375.** Kousta E, Cela E, Lawrence N, Penny A, Millauer B, White D et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 501-507.
- 376.** Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 166-167.
- 377.** Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2720-2723.
- 378.** Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006-4011.
- 379.** Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 247-263.
- 380.** Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med* 1999; 44: 870-874.
- 381.** Ibáñez L, Potau N, Chacón P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998; 41: 1057-1063.
- 382.** Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr* 1999; 88: 73-77.
- 383.** Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 66-71.
- 384.** Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3110-3116.
- 385.** Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroya E, López JA, Acien M et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72: 32-40.
- 386.** Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 1266-1274.
- 387.** Park KH, Kim JY, Ahn CW, Song YD, Lim SK, Lee HC. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) and insulin resistance. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74: 261-267.
- 388.** Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 341-359.
- 389.** Holte J. Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: thrifty genes struggling with over-feeding and sedentary life style? *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 589-601.
- 390.** Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2098-2102.
- 391.** Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 265-293.
- 392.** Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Murgia F, Guido M, Caruso A et al. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 611-617.
- 393.** Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Rosisvalle E, Guido M et al. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 167-172.
- 394.** Hernández I, Parra A, Méndez I, Cabrera V, Cravioto MC, Mercado M et al. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Res* 2000; 31: 216-222.
- 395.** Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, González F, Berglund L et al. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary-ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 995-1000.

396. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Kaplinski A, Roguski K, Plonowski A. Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 344-351.
397. Kaltsas T, Pontikides N, Krassas GE, Seferiadis K, Lolis D, Messinis IE. Growth hormone response to thyrotrophin releasing hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 2704-2708.
398. Mardsen PJ, Murdoch AP, Taylor R. Adipocyte insulin action following ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 2216-2222.
399. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174: 1-5.
400. Creatsas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 245-252.
401. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 517-527.
402. Cibula D, Hill M, Fanta M, Sindelka G, Zivny J. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? *Hum Reprod* 2001; 16: 940-944.
403. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinemia in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251-3255.
404. Ciotta L, de Leo V, Galvani F, la Marca A, Cianci A. Endocrine and metabolic effects of octreotide, a somatostatin analogue, in lean PCOS patients with either hyperinsulinaemia or lean normoinsulinaemia. *Hum Reprod* 1999; 14: 2951-2958.
405. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139-146.
406. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3161-3168.
407. Diamanti-Kandarakis E, Zapanti E. Insulin sensitizers and antiandrogens in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 203-212.
408. Lemieux S, Lewis GF, Ben-Chetrit A, Steiner G, Greenblatt EM. Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovarian cautery in women with polycystic ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4278-4282.
409. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-1320.
410. Taylor AE. Insulin-lowering medications in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 583-595.
411. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 323-327.
412. Apter D. How possible is the prevention of polycystic ovary syndrome development in adolescent patients with early onset of hyperandrogenism. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 613-617.
413. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-1474.
414. Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Tangfors U, Lundeborg T, Lindstedt G, Janson PO. Effects of electro-acupuncture on anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 180-188.
415. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-525.
416. Morin-Papunen, Laure. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Tesi doctoral. Oulun Yliopisto, Finlàndia, 2000.

417. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M, Carvajal F, Santos JL, Pérez F. Prevalence of type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2002; 45: 959-964.
418. Golub MS. The adrenal and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 117-120.
419. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Whorwood CB et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 245-250.
420. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuroendocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (suppl.2): 50-55.
421. Dallman MF, Akana SF, Bhatnagar S, Bell ME, Strack AM. Bottomed out: metabolic significance of the circadian trough in glucocorticoid concentrations. In *J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl.2): 40-46.
422. Whorwood CB, Donovan SJ, Flanagan D, Phillips DIW, Byrne CD. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 1066-1075.
423. Gohil BC, Rosenblum LA, Coplan JD, Kral JG. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the metabolic syndrome X of obesity. *CNS Spectrums* 2001; 6: 581-589.
424. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome- a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 49-57.
425. Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 373-383.
426. Vitaliano PP, Scanlan JM, Siegler IC, McCormick WC, Knopp RH. Coronary heart disease moderates the relationship of chronic stress with the metabolic syndrome. *Health Psychol* 1998; 17: 520-529.
427. Gleichmann U, Gleichmann S, Mannebach H, Baller D. Changes in life style as a causal therapeutic approach in coronary heart disease. *Z Kardiol* 1998; 87 (Suppl.2): 125-135.
428. Stepan CM, Balley ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
429. Stepan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 502-506.
430. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance- The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345: 1345-1346.
431. Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Do resistin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory diseases? *Ann Intern Med* 2001; 135: 306-307. [carta al director]
432. Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Filippi E, Leonetti F, Banchieri M et al. Human resistin gene, obesity, and type 2 diabetes: mutation analysis and population study. *Diabetes* 2002; 51: 860-862.
433. Orié NN, Zidek W, Tepel M. Reactive oxygen species in essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1169-1174.
434. Hayden MR, Tyagi SC. Islet redox stress: the manifold toxicities of insulin resistance, metabolic syndrome and amylin derived islet amyloid in type 2 diabetes mellitus. *JOP* 2002; 3: 86-108.
435. Anònim. Diabetes is a manifold disease. *JAMA* 1902; 38: 402-408. [Reimprés a: *JAMA* 100 years ago: February 8, 1902. *JAMA* 2002; 287: 692.]
436. Rojas Fernández, Isabel. Bases moleculars de la diabetis tipus 2: determinants genètics de l'amilina. Tesi doctoral. Universitat de Barcelona, 2001.
437. Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC. The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 1999; 48: 491-498.
438. Bergman RN, Finegood DT, Kahn SE. The evolution of β -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 35-45.
439. Walder K, Kantham L, McMillan JS, Trevaskis J, Kerr L, Zimmet PZ et al. Tanis: a link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes* 2002; 51: 1859-1866.
440. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE ϵ 4 a "thrifty" allele? *Ann Hum Genet* 1999; 63: 301-310.
441. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-362.
442. Shafrir E, Gutman A. Psammomys obesus and the Jerusalem colony: a model for nutritionally induced non-insulin-dependent diabetes. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1993; 4: 83-89.

- 443.** Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology—from West to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15: 232-252.
- 444.** de Pablos PL, Martínez FJ, Rodríguez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population-comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guía Study. *Diabet Med* 2001; 18: 235-241.
- 445.** de Pablos PL, Martínez FJ, Rodríguez F. Prevalence of obesity in a Canarian community. Association with type 2 diabetes mellitus: the Guía Study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 557-560.
- 446.** Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146-154.
- 447.** Stumvoll M, Tschrirter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 37-41.
- 448.** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946.
- 449.** Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2325-2328.
- 450.** Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-380.
- 451.** Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
- 452.** Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Glu¹⁴-Ghrelin, a second endogenous ligand for the Growth Hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 21995-22000.
- 453.** Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
- 454.** Möhlig M, Spranger J, Otto B, Ristow M, Tschop M, Pfeiffer AF. Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 36-38.
- 455.** Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular. Guía de prevención cardiovascular. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. SEMFyC 1997, 8-14.
- 456.** Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson WE, Walis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-446.
- 457.** Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, McLennan L, McMahon S et al. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *BMJ* 1993; 307: 107-110.
- 458.** Maiques A. Utilitat de la guia de prevenció cardiovascular per al maneig de la hipertensió arterial. *Butlletí de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària* 1999; 76: 9.
- 459.** Maiques A, Brotons C, Villar F, Aleixandre ME, Banegas JR, Forés D et al. Guía de prevención cardiovascular. Madrid: Sersa, 1996.
- 460.** Figuera de la M. Aportacions novedoses en les recomanacions del 6è informe del JNC i OMS/SIH. *Butlletí de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària* 1999; 76: 8-9.
- 461.** Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. SEMFyC. Curso a distancia de Prevención en Atención Primaria. Renart edicions, 1998.
- 462.** Pyörälä K, Backer G, Poole-Wilson P, Wood D. The European Society of Cardiology: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-1331.
- 463.** Villar F, Banegas JR, Rodríguez F, Rey J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-327.
- 464.** Martín Zurro A, Gené J, Subías P. Actividades preventivas y de promoción de la salud en el adulto. A: Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. 4ª edició. Harcourt Brace 1999; 26: 469-499.
- 465.** Cordón F, Solanas P. ¿Son directamente aplicables las tablas de Framingham a la población mediterránea? *Aten Primaria* 2002; 30: 29-31.

- 466.** Tobías J, Sanjuán R, Fàbrega M, Bonet L, Roses C, Boquer J. El colesterol sigue alto ¿Y ahora qué hacemos?. Tratamiento de la hipercolesterolemia no controlada a lo largo de un año. *Aten Primaria* 2002; 29: 151-157.
- 467.** Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- 468.** Framingham. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
- 469.** National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Sexto informe del Joint National Committee. *Medical Trends* 1998.
- 470.** Viñas L, Rubio V, Miravalls M, Aguilar C, Orti A, Pepió JM. Relacions entre els diferents instruments de mesura del risc cardíoc-vascular. XVI Jornades Mèdiques de les Terres de l'Ebre, Tortosa 2000: 107-119. III Premi de Ciències Mèdiques de les Terres de l'Ebre.
- 471.** Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. Update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
- 472.** Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Pickin DM, Payne JN. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996; 348: 387-388.
- 473.** Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
- 474.** Assman G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl.A): 2-11.
- 475.** Álvarez A, López V, Prieto MA, Díaz L, Herrero P, Vázquez J et al. PROCAM y Framingham por categorías: ¿miden igual riesgo? *MEDIFAM* 2002; 12: 260-265.
- 476.** Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, Kannel WB et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-261.
- 477.** Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912; 59: 2015-2020.
- 478.** Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hiperglykämie-hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923; 44: 105-127.
- 479.** Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipidemia: a metabolic trisindrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966; 33: 10-14.
- 480.** Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW. Incidence of coronary disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *JAMA* 1986; 256: 2835-2838.
- 481.** Gary A. Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *A: Diabetes Care. ADA* 1996; 19: 387-389.
- 482.** Gary A, Haffner SM. Insulin resistance and atherosclerosis in overview. *A: Diabetes Care. ADA* 1996; 19: 274.
- 483.** Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
- 484.** Lebovitz H. Etiología y características del síndrome metabólico crónico. *A: Mejorando el tratamiento del síndrome metabólico crónico. Simposio Europeo. Glasgow. Bayer* 1993: 5-7.
- 485.** Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widen E, Groop E, Groop PH et al. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 642-647.
- 486.** Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DJ, Gabriel M, Haffner SM: Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1998; 47: 793-800.
- 487.** Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl.3): 25-30.
- 488.** Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med* 1994; 236 (Suppl 736): 13-22.
- 489.** Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
- 490.** GedapS, Guia per al tractament de la diabetis tipus 2 a l'Atenció Primària. Tercera edició. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Ed. Harcourt, Madrid, 1999: 31.

491. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome- a challenge of the new millenium. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (suppl.1): S25-S29.
492. Godsland IF, Stevenson JC. Insulin resistance: syndrome or tendency? *Lancet* 1995; 346: 100-103.
493. Schwartz R. New insights into the big four: obesity, diabetes, hypertension and hyperlipidemia. *Int J Obesity* 1991; 15 (suppl.3): S24.
494. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999. URL a: <http://whqlib.who.int/hg/1999/WHONCDNCS99.2.pdf> [accès el 23 d'Agost de 2002].
495. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, 1999.
496. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376.
497. 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: 2486-2497.
498. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003; 26: 1297-1303.
499. URL: <http://www.aace.com>. [Accès el 12-09-2002]
500. Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 458-463.
501. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364-376.
502. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome an development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiology* 2002; 156: 1070-1077.
503. Rupp H. Insulin resistance, hyperinsulinaemia, and cardiovascular disease. The need for novel dietary prevention strategies. *Basic Res Cardiol* 1992; 87: 99-105.
504. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
505. Katzmarzyk PT, Perusse L, Malina RM, Bergeron J, Després J, Bouchard C. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood. The Quebec Family Study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 190-195.
506. Kue-Young T, Chateau D, Zhang M. Factor analysis of ethnic variation in the multiple metabolic (insulin resistance) syndrome in three Canadian populations. *Am J Human Biol* 2002; 14: 649-658.
507. Falkner B, Hassink S, Ross J, Gidding S. Dysmetabolic syndrome: multiple risk factors for premature adult disease in an adolescent girl. *Pediatrics* 2002; 110: e14.
508. Araneta MR, Wingard DL, Barrett-Connor E. Type 2 diabetes and metabolic syndrome in Filipina-American women: a high-risk nonobese population. *Diabetes Care* 2002; 25: 494-499.
509. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen M, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
510. von Hafe P, Lopes C, Maciel MJ, Barros H. The clustering of cardiovascular risk factors in the urban population of Porto. *Acta Med Portuguesa* 1998; 11:1059-1064.
511. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 1999; 58 (Suppl.1): 7-10.
512. Tahtinen TM, Vanhala MJ, Oikarinen JA, Keinanen-Kiukaanniemi SM. Effect of smoking on the prevalence of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors among Finnish men in military service. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 319-323.

- 513.** Wannamethee SG, Shaper AG, Durrington PN, Perry IJ. Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 735-741.
- 514.** Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156: 1-10.
- 515.** Kalff KG, Maya-Pelzer P, Andexer A, Deuber HJ. Prevalence of the metabolic syndrome in military and civilian flying personnel. *Aviat Space Environ Med* 1999; 70: 1223-1226.
- 516.** Novakovic B, Popovic M, Jevtic M. Frequency of syndrome X in the population of the town Novi Sad. *CEJOEM* 2000; 6: 151-155.
- 517.** Jia WP, Xiang KS, Chen L, Lu JX, Wu YM. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years in Shanghai, China. *Obes Rev* 2002; 3: 157-165.
- 518.** Dodani S, Qureschi R, Ali BS. Syndrome X and family practitioners. *J Pak Med Assoc* 1999; 49: 177-180.
- 519.** Camps I, Biarnés J, Fernández Real JM, Insa R, Soler J, Fernández Castañer M. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 281-284.
- 520.** Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 172-174.
- 521.** Rodríguez GC, Llisterri JL, Alonso FJ, Aznar J, Lou S, García EI et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la población española de alto riesgo cardiovascular atendida en Atención Primaria. Estudio EVENTO. Comunicació a la 8ª Reunión Nacional de la Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión, Valencia, Març 2003.
- 522.** Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Int Med* 2003; 14: 101-106.
- 523.** Giacchetti G, Faloia E, Sardu C, Camilloni MA, Mariniello B, Gatti C et al. Gene expression of angiotensinogen in adipose tissue of obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (supp.2): 142-143.
- 524.** Yamashita H, Shaco J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 87-98.
- 525.** Gómez P, Martínez-Berganza A, Blasco P, Mozota Duarte J, Marín Ballvé A. Arterial hypertension and lipid metabolism. *An Med Interna* 1999; 16: 315-320.
- 526.** Porte D, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Figlewicz DP, Schwartz MW. Obesity, diabetes, and the central nervous system. *Diabetologia* 1998; 41: 863-881.
- 527.** Mussoni L, Mannucci L, Sirtori C, Pazzuoni F, Bonfardeci G, Cimminiello C et al. Effects of gemfibrozil on insulin sensitivity and on haemostatic variables in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis* 2000; 148: 397-406.
- 528.** Pasquali R, Gagliardi L, Vicennati V, Gambineri A, Colitta D, Ceroni L et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome. *Int J Obesity* 1999; 23: 419-424.
- 529.** Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2140-2147.
- 530.** Reaven GM. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288.
- 531.** Hrebicek J, Janout V, Malincikiva J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 144-147.
- 532.** Hunt KJ, Heiss G, Sholinsky PD, Province MA. Familial history of metabolic disorders and the multiple metabolic syndrome: the NHLBI Family Heart Study. *Genet Epidemiol* 2000; 19: 395-409.
- 533.** Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Wingard DL. Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 179-182.
- 534.** Godsland IF, Leyva F, Walton C, Worthington M, Stevenson JC. Associations of smoking, alcohol and physical activity with risk factors for coronary disease and diabetes in the first follow-up cohort of the Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort study (HDDRISC-1). *J Intern Med* 1998; 244: 33-41.

- 535.** Leyva F, Godsland IF, Worthington M, Walton C, Stevenson JC. Factors of the metabolic syndrome: baseline interrelationships in the first follow-up cohort of the HDDRISC Study (HDDRISC-1). *Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort. Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 208-214.
- 536.** Yarnell JW, Patterson CC, Bainton D, Sweetnam PM. Is metabolic syndrome a discrete entity in the general population? Evidence from the Caerphilly and Speedwell population studies. *Heart* 1998; 79: 248-252.
- 537.** Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 667-674.
- 538.** Pereira MA, Jacobs DR, van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002; 287: 2081-2089.
- 539.** Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med J* 2001; 119: 122-127.
- 540.** Roberts CK, Vaziri ND, Liang KH, Barnard RJ. Reversibility of chronic experimental syndrome X by diet modification. *Hypertension* 2001; 37: 1323-1328.
- 541.** Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN. Effects of maternal iron restriction in the rat on blood pressure, glucose tolerance, and serum lipids in the 3-month-old offspring. *Metabolism* 2001; 50: 562-567.
- 542.** Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE, Wareham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83: 257-266.
- 543.** Porte D Jr. Mechanisms for hyperglycemia in the metabolic syndrome. The key role of beta-cell dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 73-83.
- 544.** Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 25-44.
- 545.** Shafrir E, Ziv E. Cellular mechanism of nutritionally induced insulin resistance: the desert rodent *Psammomys obesus* and other animals in which insulin resistance leads to detrimental outcome. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9: 347-385.
- 546.** Byrne CD, Maison P, Halsall D, Martensz N, Hales CN, Wareham NJ. Cross-sectional but not longitudinal associations between non-esterified fatty acid levels and glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Diabet Med* 1999; 16: 1007-1015.
- 547.** Lee ZS, Critchley JA, Tomlinson B, Young RP, Thomas GN, Cockram CS et al. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong chinese. *Metabolism* 2001; 50: 135-143.
- 548.** Kolaczynski JW, Caro JF. Insulin resistance: site of the primary defect or how the current and the emerging therapies work. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9: 281-294.
- 549.** Piatti P, Fragasso G, Monti LD, Caumo A, van Phan C, Valsecchi G et al. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries: comparison with subjects with insulin resistance syndrome and normal controls. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1452-1460.
- 550.** Agewall S, Bokemark L, Wikstrand J, Lindahl A, Fagerberg B. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-men. *Thromb Haemostat* 2000; 84: 571-575.
- 551.** Stansberry KB, Peppard HR, Babyak LM, Popp G, McNitt PM, Vinik AI. Primary nociceptive afferents mediate the blood flow dysfunction in non-glabrous (hairy) skin of type 2 diabetes: a new model for the pathogenesis of microvascular dysfunction. *Diabetes Care* 1999; 22: 1549-1554.
- 552.** Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3227-3235.
- 553.** Sriharan M, Reichelt AJ, Opperman ML, Duncan BB, Mengue SS, Crook MA et al. Total sialic acid and associated elements of the metabolic syndrome in women with and without previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1331-1335.
- 554.** Lapolla A, Fedele D, Pedini B, Dal Fra MG, Sanzari M, Masin M et al. Low frequency of autoantibodies to islet cell, glutamic acid decarboxylase, and second-islet antigen in patients with gestational diabetes mellitus: a follow-up study. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 263-266.
- 555.** A: Lenhinger, Bioquímica. Ed. Omega, Barcelona 1995: p.624.

- 556.** Arakawa K, Ishihara T, Oku A, Nawano M, Ueta K, Kitamura K et al. Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 578-586.
- 557.** Wu R, Lemne C, de Faire U, Frostegard J. Antibodies to platelet-activating factor are associated with borderline hypertension, early atherosclerosis and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 1999; 246: 389-397.
- 558.** Haglin L. Hypophosphataemia: cause of the disturbed metabolism in the metabolic syndrome. *Med Hypotheses* 2001; 56: 657-663.
- 559.** Falkiewicz B, Dabrowska E, Lukasiak J, Cajzer D, Jablonska-Kaszewska I. Zinc deficiency and normal contents of magnesium and calcium in metabolic X syndrome patients as assessed by the analysis of hair element concentrations. *Biofactors* 2000; 11: 139-141.
- 560.** van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frölich M, Bootsma-van der Wiel A, Wstendorp RG. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002; 51: 1088-1092.
- 561.** Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell JJ et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1154-1159.
- 562.** Mogul HR, Weinstein BI, Mogul DB, Peterson SJ, Zhang S, Frey M et al. Syndrome W: a new model of hyperinsulinemia, hypertension and midlife weight gain in healthy women with normal glucose tolerance. *Heart Dis* 2002; 4: 78-85.
- 563.** Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 990-1003.
- 564.** Cefalu WT, Wang ZQ, Zhang XH, Baldor LC, Russell JC. Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle GLUT-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-LA corpulent) rats. *J Nutr* 2002; 132: 1107-1114.
- 565.** Stühlinger MC, Abassi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420-1426.
- 566.** Kim CH, Park JY, Kim JY, Choi CS, Kim YI, Chung YE et al. Elevated serum ceruloplasmin levels in subjects with metabolic syndrome: a population-based study. *Metabolism* 2002; 51: 838-842.
- 567.** O'Rahilly S. Life without leptin. *Nature* 1998; 392: 330-331.
- 568.** De Courten M, Zimmet P, Hodge A. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997; 14: 200-208.
- 569.** Manraj M, Francke S, Hebe A, Ramjuttun US, Froguel P. Genetic and environmental nature of the insulin resistance syndrome in Indo-Mauritian subjects with premature coronary heart disease: contribution of beta3-adrenoreceptor gene polymorphism and beta blockers on triglyceride and HDL concentrations. *Diabetologia* 2001; 44: 115-122.
- 570.** Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Young RP, Critchley JA. The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 545-551.
- 571.** Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001; 44: 537-543.
- 572.** Nagi DK, Foy CA, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Grant PJ, Knowler WC. Angiotensin-1-converting enzyme (ACE) gene polymorphism, plasma ACE levels, and their association with the metabolic syndrome and electrocardiographic coronary artery disease in Pima Indians. *Metabolism* 1998; 47: 622-626.
- 573.** Jensen MD. Genetic and environmental contributions. *Nutr Rev* 2000; 58: 22-24.
- 574.** Stern MP, Bartley M, Duggirala R, Bradshaw B. Birth weight and the metabolic syndrome: thrifty phenotype or thrifty genotype? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 88-93.
- 575.** Kovacs P, van der Brandt J, Klöting I. Genetic dissection of the syndrome X in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269: 660-665.
- 576.** Klöting I, Kovacs P, van der Brandt J. Sex-specific and sex-independent quantitative trait loci for facets of the metabolic syndrome in WOKW rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 150-156.
- 577.** Tregouet DA, Herbeth B, Juhan-Vague I, Siest G, Ducimetiere P, Tiret L. Bivariate familial correlation analysis of quantitative traits by use of estimating equations: application to a familial analysis of the insulin resistance syndrome. *Genet Epidemiol* 1999; 16: 69-83.

- 578.** Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166-2170.
- 579.** Tofovic SP, Dubey RK, Jackson EK. 2-hydroxyestradiol attenuates the development of obesity, the metabolic syndrome, and vascular and renal dysfunction in obese ZSF1 rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 973-977.
- 580.** Erkkila AT, Lindi V, Lehto S, Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa MI. Variation in the fatty acid binding protein 2 gene is not associated with markers of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 53-59.
- 581.** McCarthy MI. Susceptibility gene discovery for common metabolic and endocrine traits. *J Mol Endocrinol* 2002; 28: 1-17.
- 582.** Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. *J Clin Invest* 1994; 94: 1714-1721.
- 583.** Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 39-48.
- 584.** Shafrir E, Ziv E, Mosthaf L. Nutritionally induced insulin resistance and receptor defect leading to beta-cell failure in animal models. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 223-246.
- 585.** Masana L, de Febrer G, Cavanna J, Baroni MG, Marz W, Hoffmann MM et al. Common genetic variants that relate to disorders of lipid transport in Spanish subjects with premature coronary artery disease. *Clinical Science* 2001; 100: 183-190.
- 586.** Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
- 587.** Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox IJ, Fall C, Osmond C. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-1022.
- 588.** Waldhäusl W, Fasching P. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993; 36: 973-974.
- 589.** Dungan DB, Ong KKL, Huxtable SJ. Association of the INS VNTR with size at birth. *Nat Genet* 1998; 19: 98-100.
- 590.** Pan X, Li G, Hu Y. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
- 591.** Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. *Diabetes Care* 1995; 18: 1050-1064.
- 592.** Francke S, Manraj M, Lacquemant C, Lecoœur C, Lepetre F, Passa P, et al. A genome-wide scan for coronary heart disease suggests in Indo-Mauritians a susceptibility locus on chromosome 16p13 and replicates linkage with the metabolic syndrome on 3q27. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2751-2765.
- 593.** Boundy VA, Cincotta AH. Hypothalamic adrenergic receptor changes in the metabolic syndrome of genetically obese (*ob/ob*) mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 505-514.
- 594.** Giridharan NV. Animal models of obesity & their usefulness in molecular approach to obesity. *Indian J Med Res* 1998; 108: 225-242.
- 595.** Jiménez-Sánchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes. *Nature* 2001; 409: 853-855.
- 596.** Vidal H, Langin D, Andreelli F, Millet L, Larrouy D, Laville M. Lack of skeletal muscle uncoupling protein-2 and 3 mRNA induction during fasting in type-2 diabetic subjects. *Am J Physiol* 1999; 277: E830-837.
- 597.** Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, Adler-Wailes DC, Levin DM, Kimmel AR, et al. On the control of lipolysis in adipocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 155-168.
- 598.** Yaney GC, Civelek VN, Richard AM, Dillon JS, Deeney JT, Hamilton JA, et al. Glucagon-like peptide 1 stimulates lipolysis in clonal pancreatic beta-cells (HIT). *Diabetes* 2001; 50: 56-62.
- 599.** Ferreira LD, Pulawa LK, Jensen DR, Eckel RH. Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 1064-1068.
- 600.** Klannemark M, Suurinkeroinen L, Orho-Melander M, Groop L, Taskinen MR. Interaction between the Asn291Ser variant of the LPL gene and insulin resistance on dyslipidaemia in high risk individuals for type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 599-605.
- 601.** Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR-gamma: A nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 17:17.
- 602.** Kruszynska YT, Mukherjee R, Jow L, Dana S, Paterniti JR, Olefsky JM. Skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998; 101: 543-548.

- 603.** Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, et al. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000; 106: 1221-1228.
- 604.** Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26: 76-80.
- 605.** Zhao AZ, Zhao H, Teague J, Fujimoto W, Beavo JA. Attenuation of insulin secretion by insulin-like growth factor I is mediated through activation of phosphodiesterase 3B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3223-3228.
- 606.** Klannemark M, Orho-Melander M, Groop L. Association between the phosphodiesterase 3B gene and features of the metabolic syndrome. *Diabetes* 1999; 48: A408.
- 607.** Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissén M, et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia Study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 1996; 45: 1585-1593.
- 608.** Klannemark, Mia. Genetics of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. Tesi doctoral. Facultat de Medicina, Universitat de Lund, Malmö (Suècia), 21 de Setembre de 2001.
- 609.** Wolever TM. Dietary carbohydrates and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 97-102.
- 610.** Frost G, Dornhorst A. The relevance of the glycaemic index to our understanding of dietary carbohydrates. *Diabet Med* 2000; 17: 336-345.
- 611.** West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 171-180.
- 612.** Park KS, Song JH, Lee KU, Choi CS, Koh JJ, Shin CS et al. Peripheral blood mitochondrial DNA content correlates with lipid oxidation rate during euglycemic clamps in healthy young men. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46: 149-154.
- 613.** Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 144: 229-235.
- 614.** Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1612-1618.
- 615.** Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaross W et al. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 743-749.
- 616.** Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovich H et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in japanese-american elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2255-2260.
- 617.** Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446-451.
- 618.** Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenk-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Social relations and the metabolic syndrome in middle-aged Swedish women. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 391-397.
- 619.** Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 1999; 22 (Suppl.5): 41-46.
- 620.** Wareham NJ, Hennings SJ, Byrne CD, Hales CN, Prentice AM, Day NE. A quantitative analysis of the relationship between habitual energy expenditure, fitness and the metabolic cardiovascular syndrome. *Br J Nutr* 1998; 80: 235-241.
- 621.** Gaspardone A, Ferri C, Crea F, Versaci F, Tomai F, Santucci A et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2031-2034.
- 622.** Herlitz H, Bokemark L, Alenahg EL, Wikstrand J, Fagerberg B. Sodium/lithium countertransport, insulin resistance, insulin peptides and microalbuminuria in clinically healthy 58-year-men. *Clin Sci (Colch)* 2001; 100: 443-449.
- 623.** Niaura R, Banks SM, Ward KD, Stoney CM, Spiro A, Aldwin CM et al. Hostility and the metabolic syndrome in older males: the Normative Aging Study. *Psychosom Med* 2000; 62: 7-16.
- 624.** Keltikangas-Jarvinen L, Ravaja N, Viikari J. Identifying Cloninger's temperament profiles as related to the early development of the metabolic cardiovascular syndrome in young men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1998-2006.

- 625.** Vanhanen, Matti. Cognitive function in glucose intolerance in the elderly: the role of hyperinsulinemia. Tesi doctoral. University of Jyväskylä- Kuopio, Finland. 11 de Desembre de 1998.
- 626.** Wamala SP, Lynch J, Horsten M, Mittleman MA, Schenk-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care* 1999; 22: 1999-2003.
- 627.** Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de León MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 4: 2019-2022.
- 628.** Hammarsten J, Hogstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia. *Blood Press* 1999; 8: 29-36.
- 629.** Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39: 151-158.
- 630.** Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 562-563.
- 631.** Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 385-391.
- 632.** Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2002; 71: 239-257.
- 633.** Melkersson, Kristina. Influence of antipsychotic drugs on hormone levels. Tesi doctoral. Karolinska Institutet, Estocolm, Suècia. Desembre 2000.
- 634.** Reaven GM. Syndrome X. *Clin Diabetes* 1994; 12: 32-36.
- 635.** Reaven GM, Chen YDI. Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease: must we choose one culprit? *Circulation* 1996; 93: 1780-1783.
- 636.** Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-948.
- 637.** Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Current Opin Lipidol* 1996; 7: 217-226.
- 638.** Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
- 639.** Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH. A prospective study of mortality among middleaged diabetic patients (The London cohort of the WHO multinational study of vascular disease in diabetics) I: causes and death rates. *Diabetologia* 1990; 33: 538-541.
- 640.** Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease factor? *Diabetes Care* 1995; 18: 1299-1304.
- 641.** Després JP, Lamarche B, Mauriege P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
- 642.** Rönnekaa T, Laalso M, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P. High fasting insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and non diabetic subjects. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 80-99.
- 643.** Peters N, Hales CN. Plasma insulin concentration after myocardial infarction. *Lancet* 1965; 1: 1144-1145.
- 644.** Yarnell JWG, Sweetman PM, Marks V, Teale JD, Balton CH. Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentration? The Caerphilly Prospective Study. *Br Heart J* 1994; 71: 293-296.
- 645.** Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlsohn LO, Svardsudd K, Tibblin G. Hyperinsulinemia is not a major coronary risk factor in elderly men: The study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992; 35: 766-770.
- 646.** Orchard TJ, Eichner J, Kuller H, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA. Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 40-45.
- 647.** Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. Hyperinsulinemia: a new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91: 831-837.
- 648.** Ferrara A, Barrett-Connor E, Edelstein SL. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: The Rancho Bernardo Study 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 857-869.
- 649.** Pirro M, Mauriege P, Tchernof A, Cantin B, Dagenais GR, Després JP et al. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis* 2002; 160: 377-384.

- 650.** Zimmet P, Alberti KGMM. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus in different cultures: an epidemic in progress. *Lancet* 1997; 350 (suppl. 1): S1-S4.
- 651.** McPhillips JB, Barret-Conner E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 443-453.
- 652.** Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-2898.
- 653.** Zdravkovic, Uljana. Diet, lifestyle and heart health parameters in adolescents. Tesi doctoral. Universitat de Toronto. Canadà, 2001.
- 654.** Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-1517.
- 655.** Vanhala M. Childhood weight and metabolic syndrome in adults. *Ann Med* 1999; 31: 236-239.
- 656.** Waldstein SR, Burns HO, Toth MJ, Poehlman ET. Cardiovascular reactivity and central adiposity in older African Americans. *Health Psychol* 1999; 18: 221-228.
- 657.** Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250: 105-120.
- 658.** Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 1148-1154.
- 659.** Gerstein HC, Anand S, Yi QL, Vuksan V, Lonn E, Teo K et al. The relationship between dysglycemia and atherosclerosis in South Asian, Chinese, and European individuals in Canada: a randomly sampled cross-sectional study. *Diabetes Care* 2003; 26: 144-149.
- 660.** Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-2144.
- 661.** Yokoyama I, Yonekura K, Ohtake T, Yang W, Shin WS, Yamada N et al. Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000; 41: 978-985.
- 662.** Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TS, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
- 663.** Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643-1649.
- 664.** Lindblad U, Langer RD, Wingard DL, Thomas RG, Barrett-Connor EL. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 481-489.
- 665.** Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, de Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 2001; 24: 1359-1364.
- 666.** Kranjcec D, Pinter A, Birtic T, Cabrijan T, Halle J, Tomcic D et al. Metabolic syndrome X—high risk factor for acute myocardial infarction and its complications. *Coll Antropol* 2002; 26: 23-29.
- 667.** Hoffmann IS, Cubeddu LX. Clustering of silent cardiovascular risk factors in apparently healthy Hispanics. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (suppl.1): 137-141.
- 668.** Pardo López-Abad JB. Correlaciones entre la hipertensión arterial y la diabetes mellitus e interrelación con otros factores de riesgo cardiovascular. Papel de los niveles de insulina plasmática. Tesi doctoral. Universitat de Santiago de Compostel-la, 1994.
- 669.** Rao G. Insulin resistance syndrome. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1159-1163.
- 670.** Ramos F, Baglivo HP, Ramírez AJ, Sánchez R. The metabolic syndrome and related cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 100-106.
- 671.** Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol* 2000; 16: 779-789.
- 672.** Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 18: 1-24.
- 673.** Garvey WT, Hermayer KL. Clinical implications of the insulin resistance syndrome. *Clin Cornerstone* 1998; 1: 13-28.
- 674.** Carantoni M, Zuliani G, Volpato S, Palmieri E, Mezzetti A, Vergnani L et al. Relationships between fasting plasma insulin, anthropometrics, and metabolic parameters in a very old healthy population. *Metabolism* 1998; 47: 535-540.

- 675.** Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 897-907.
- 676.** Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 908-911.
- 677.** Petrie JR, Cleland SJ, Small M. The metabolic syndrome: overeating, inactivity, poor compliance or "dud" advice? *Diabet Med* 1998; 15 (Suppl.3): 29-31.
- 678.** Deedwania PC. Clinical significance of cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2002; 3: 2.
- 679.** Haban P, Simoncic R, Zidekova E, Ozdin L. Role of fasting serum C-peptide as predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic X-syndrome. *Med Sci Monit* 2002; 8: 175-179.
- 680.** Haupt E, Benecke A, Haupt A, Herrmann R, Vogel H, Walter C. The KID Study VI: diabetic complications and associated diseases in younger type 2 diabetics still performing a profession. Prevalence and correlation with duration of diabetic state, BMI and C-peptide. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 435-441.
- 681.** Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999; 22: 1347-1353.
- 682.** Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in white, black and hispanic americans. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 263-270.
- 683.** Sattar N, Tan CE, Han TS, Forster L, Lean ME, Shepherd J et al. Associations of indices of adiposity with atherogenic lipoprotein subfractions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 432-439.
- 684.** Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91-94.
- 685.** Lerario DD, Gimeno SG, Franco LJ, Iunes M, Ferreira SR. Weight excess and abdominal fat in the metabolic syndrome among Japanese-Brazilians. *Rev Saude Publica* 2002; 36: 4-11.
- 686.** Pi-Sunyer FX. Overnutrition and undernutrition as modifiers of metabolic processes in disease states. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 533-537.
- 687.** Pi-Sunyer FX, Laferrere B, Aronne LJ, Bray GA. Therapeutic controversy: obesity –a modern-day epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3-12.
- 688.** Ohrvall M, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 497-501.
- 689.** Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: 941-948.
- 690.** Patel S, Unwin N, Bhopal R, White M, Harland J, Ayis SA et al. A comparison of proxy measures of abdominal obesity in Chinese, European and South Asian adults. *Diabet Med* 1999; 16: 853-860.
- 691.** Zammit VA, Waterman IJ, Topping D, McKay G. Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance. *J Nutr* 2001; 131: 2074-2077.
- 692.** Arad Y, Newstein D, Cadet F, Roth M, Guerci AD. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2051-2058.
- 693.** Macut D, Micic D, Pralong FP, Bischof P, Campana A. Is there a role for leptin in human reproduction? *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 321-326.
- 694.** Tai ES, Lau TN, Ho SC, Fok AC, Tan CE. Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 751-757.
- 695.** Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43: 438-442.
- 696.** Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Kyriaki DK, Chronakis EV et al. Elevated plasma immunoreactive leptin levels preexist in healthy offspring of patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1999; 138: 922-925.

- 697.** Haffner SM, Mykkanen L, Rainwater DL, Karhapaa P, Laakso M. Is leptin concentration associated with the insulin resistance syndrome in nondiabetic men? *Obes Res* 1999; 7: 164-169.
- 698.** Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 928-933.
- 699.** Christensen JO, Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Leptin in overweight postmenopausal women: no relationship with metabolic syndrome X or effect of exercise in addition to diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 195-199.
- 700.** Attia N, Tamborlane WV, Heptulla R, Maggs D, Grozman A, Sherwin RS et al. The metabolic syndrome and insulin-like growth factor I regulation in adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1467-1471.
- 701.** Yashkov YI, Vinnitsky LI, Poroykova MV, Vorobyova NT. Some hormonal changes before and after vertical banded gastroplasty for severe obesity. *Obes Surg* 2000; 10: 48-53.
- 702.** Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Amer Coll Cardiol* 2002; 40: 937-943.
- 703.** Siani A, Capuccio FP, Barba G, Trevisan M, Farinara E, Iacone R et al. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti Heart Study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 780-786.
- 704.** Björntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl.2): 80-85.
- 705.** Björntorp PA. Overweight is risking fate. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 47-69.
- 706.** Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl.2): 64-70.
- 707.** Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 154-174.
- 708.** Luyckx FH, Scheen AJ, Letiexhe MR, Desai C, Gielen J, Lefévre PJ. How I treat... an individual with severe obesity and metabolic abnormalities with gastroplasty. *Rev Med Liege* 1999; 54: 138-142.
- 709.** Caprio S, Hyman LD, Limb C, McCarthy S, Lange R, Sherwin RS et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995; 269: 118-126.
- 710.** Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinonen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Takala JK. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 656-659.
- 711.** Terán E. Body mass index: a new start in the metabolic syndrome X constellation? *An Med Interna* 1998; 15: 406-410.
- 712.** Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance—causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 71-77.
- 713.** Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes Metab* 1998; 24: 409-418.
- 714.** Haffner SM. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 67-70.
- 715.** Marin P, Arver S. Androgens and abdominal obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 441-451.
- 716.** Regenauer A. Prognostic aspects of the metabolic syndrome. *J Insur Med* 1998; 30: 180-190.
- 717.** Bruce A. Strategies to prevent the metabolic syndrome at the population level: role of authorities and non-governmental bodies. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 181-186.
- 718.** Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-2698.
- 719.** Paradisi G, Smith L, Burtner C, Leaming R, Garvey WT, Hook G et al. Dual energy X-ray absorptiometry assessment of fat mass distribution and its association with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 1310-1317.
- 720.** Oliart RM, Torres ME, Badillo A, Angulo O. Dietary fatty acids effects on sucrose-induced cardiovascular syndrome in rats. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 207-212.
- 721.** Daly ME, Vale C, Walker M, Littlefield A, Alberti KG, Mathers JC. Acute effects on insulin sensitivity and diurnal metabolic profiles of a high-sucrose compared with a high-starch diet. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1186-1196.

- 722.** Anderson AS. How to implement dietary changes to prevent the development of metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 165-168.
- 723.** Jenkins DJ, Axelsen M, Kendall CW, Augustin LS, Vuksan V, Smith U. Dietary fibre, lente carbohydrates and the insulin-resistant diseases. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 157-163.
- 724.** Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome- the optimal diet. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 143-148.
- 725.** Marckmann P. Dietary treatment of thrombogenic disorders related to the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl.1): 121-126.
- 726.** Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, Swilley JA, Spadafora P, Jenkins DJ et al. Beneficial effects of viscous dietary from Konjac-mannan in subjects with the insulin resistance syndrome: results of a controlled metabolic trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 9-14.
- 727.** Poppitt SD, Keogh GF, Prentice AM, Williams DE, Sonnemans HM, Valk EE et al. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 11-20.
- 728.** Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 2001; 131: 1129-1132.
- 729.** Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature* 2001; 414: 821-827.
- 730.** de Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18: 1515-1522.
- 731.** Olefsky JM, Saltiel AR. PPARgamma and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 362-368.
- 732.** Turner NC, Clapham JC. Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes, pathologic mechanisms and treatment: current status and therapeutic possibilities. *Prog Drug Res* 1998; 51: 33-94.
- 733.** Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1344-1350.
- 734.** Komers R, Komersova K. Therapeutic potential of ACE inhibitors for the treatment of hypertension in type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2601-2617.
- 735.** Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1747-1756.
- 736.** Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med* 2001; 52: 239-257.
- 737.** Nolan JJ, Murphy E. Insulin sensitiser drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 1347-1361.
- 738.** Chen Z, Ishibashi S, Perrey S, Osuga JJ, Gotoda T, Kitamine T et al. Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleiotropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 372-377.
- 739.** Zimmet P, Collier G. Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters: sinking the iceberg. *Drugs* 1999; 58 (Suppl.1): 21-28.
- 740.** Scott R, Lintott CJ, Zimmet P, Campbell L, Bowen K, Welborn T. Will acarbose improve the metabolic abnormalities of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 179-185.
- 741.** Lehtovirta M, Forsén B, Gullstrom M, Haggblom M, Eriksson JG, Taskinen MR, Groop L. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001; 18: 578-583.
- 742.** Avogaro A, Miola M, Favaro A, Gottardo L, Pacini G, Manzato E, et al. Gemfibrozil improves insulin sensitivity and flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 603-609.
- 743.** Pittas AG, Greenberg AS. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 529-540.
- 744.** Tuomiletho J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Illane-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: 1343-1350.
- 745.** Williams G. Obesity and type 2 diabetes: a conflict of interests? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl.7): 2-4.
- 746.** Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin

- resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51: 1005-1015.
- 747.** Hargreaves M. 1997 Sir William Refshauge Lecture. Skeletal muscle glucose metabolism during exercise: implications for health and performance. *J Sci Med Sport* 1998; 1: 195-202.
- 748.** Rosenblom AL. Increasing incidence of type 2 diabetes in children and adolescents: treatment considerations. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 209-221.
- 749.** Brotons C, Server M, Pintó X, Roura P, Martín Zurro A. Impacto de las conferencias de consenso sobre hipercolesterolemia e hipertensión arterial en España. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 598-599.
- 750.** Meland, Eivind. Management of coronary heart disease risk in general practice. Tesi doctoral. Universitat de Bergen, Noruega, 1998.
- 751.** Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790-1794.
- 752.** Linne Y, Rossner S. What is "obesity"- an analysis of referral letters to an obesity unit. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 1231-1233.
- 753.** Costa B, Cabré JJ, Martín F. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg? *Aten Primaria* 2003; 31:436-445.
- 754.** URL disponible a: <http://www.atencionprimaria.com>. [consultat el 21/11/2003].
- 755.** URL disponible a: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/losmasleidos.listado?pident_revista=27 [consultat el 21/11/2003].
- 756.** Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome. Practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1422-1425.
- 757.** Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome. A practical guide to origins and treatment: Part II. *Circulation* 2003; 108: 1537-1540.
- 758.** Grundy SM. Inflammation, metabolic syndrome, and diet responsiveness. *Circulation* 2003; 108: 126-128 [editorial].
- 759.** Hernández A, Riera C, Solá E, Oliver MJ, Martínez ML, Morillas C et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 204-208.
- 760.** Lorenzo C, Serrano Ríos M, Martínez Larrad MT, Gabriel M, Williams K, González Villalpando C et al. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican-origin populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 2059-2064.
- 761.** Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
- 762.** Costa B, Cabré JJ, Martín F, Piñol JL, Basora J, Bladé J, Grupo de Investigación ITG. La escala cerebrovascular de Framingham probablemente sobrevalora el riesgo de la diabetes y el síndrome metabólico en población española. *Rev Clin Esp* 2004; [en premsa].
- 763.** Martín F, Costa B, Cabré JJ, Basora J, Solà R y el Grupo de Investigación ITG. Prevalencia del síndrome metabólico y su relación con la enfermedad cardiovascular en población diabética. *Hipertensión* 2004; [en premsa].
- 764.** The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 european cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61-69.
- 765.** Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 30: 457-459.
- 766.** Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Papaioannou I, Papadimitriou L, Tousoulis D et al. The adoption of mediterranean diet attenuates the development of acute coronary syndromes in people with the metabolic syndrome. *Nutr J* 2003; 2:1.
- 767.** Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152-162.
- 768.** Hansson L. Therapy of hypertension and metabolic syndrome: today's standard and tomorrow's perspectives. *Blood Press* 1998; (Suppl.3): 20-22.
- 769.** Costa B, Piñol C, Hernández JM, Martín F, Moltó E, Montserrat S and PREDIAP Research Group. PREDIAP Study, the first Spanish trial on pharmacological primary prevention of type 2 diabetes. Design and preliminary screening results. *Diabetes* 2002; 25 (suppl.1):381

- 770.** Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M and STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbosa en la prevenció de la diabetes mellitus tipo 2: el estudio aleatorizado STOP-NIDDM. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
- 771.** de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention and clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
- 772.** Villar F, Maïques A, Brotons C, Torcal R, Ortega J, Vilaseca J et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2003; 32 (supl 2): 15-29.
- 773.** Maïques A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? *Aten Primaria* 2003; 32: 586-589.
- 774.** Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Artículo original (II): Material y métodos. *Aten Primaria* 1998; 22: 387-390.
- 775.** Capítol 9. Estudios de cohortes. A: Medicina Preventiva y Salud Pública. Piédrola Gil G, del Rey Calero J, Domínguez Carmona M. 9ª edició. Ed. Salvat, Barcelona 1991. pp.106.
- 776.** The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Institute of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. 1997.
- 777.** American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- 778.** Martín F, Costa B, Donado-Mazarrón A, Basora T, Basora J, Piñol JL y el grupo de Investigación sobre Intolerancia a la Glucosa (Reus-Tarragona). Los criterios de la ADA infravaloran el impacto de la diabetes en la población española de más alto riesgo. *Aten Primaria* 2000; 26: 517-524.
- 779.** Costa B, Martín F, Donado-Mazarrón A, Piñol JL y el grupo de Investigación ITG (Reus-Tarragona). Más argumentos a favor de que los criterios de la ADA infravaloran el impacto de la diabetes en población española de más alto riesgo. [Carta al director] *Aten Primaria* 2001; 27: 523-524.
- 780.** Betteridge DJ, Khan M. Review of new guidelines for management of dyslipidemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 867-890.
- 781.** Hodge AM, Zimmet PZ. The epidemiology of obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 577-599.
- 782.** Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
- 783.** DECODE Study Group, on behalf of the European diabetes epidemiology study group. *BMJ* 1998; 317: 371-375.
- 784.** Córdoba R, Hernández A. Medición del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria* 1999; 23: 376-383.
- 785.** Straus SE, Majumdar SR, McAlister, FA. New evidence for stroke prevention. *JAMA* 2002; 288: 1388-1396.
- 786.** 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: 2486-2497.
- 787.** Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. *JAMA* 2002; 288: 1388-1395.
- 788.** D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994; 25: 40-43.
- 789.** Lean ME, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 4-14.
- 790.** Seidell JC, Bouchard C. Abdominal adiposity and risk of heart disease. *JAMA* 1999; 281: 2284-2285.
- 791.** Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.
- 792.** Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995; 311: 158-161.

- 793.** Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 initially healthy american women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
- 794.** Siani A, Cappuccio FP, Barba G, Trevisan M, Farinero E, Iacone R et al. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti Heart Study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 780-786.
- 795.** Rigo F. Estudio CORSAIB. Estudio de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares. Ponència al Congrés d'Atenció Primària de les Societats Catalana, Valenciana i Balear de Medicina de Família. Tarragona, Juny 2002.
- 796.** Plaza I, Villar F, Mata P et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 412-421.
- 797.** Tomás L, Varas C, Pérez I, Puig T, Balaguer I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1146-1154.
- 798.** González JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, García JM, González I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 139-149.
- 799.** Grupo de Investigación Clínica del Sureste (GICS). Estudio de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en un área de salud. *Aten Primaria* 2002; 30: 207-213.
- 800.** Rosell M, de Faire U, Hellenius ML. Low prevalence of the metabolic syndrome in wine drinkers- is it the alcohol beverage or the lifestyle? *Eur J Clin Nutrition* 2003; 57: 227-234.
- 801.** Rojo G, Esteve A, Ruiz de Adana MS, Soriguer F, Catalá M, Merelo MJ et al. Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en la población del Bajo Guadalhorce (Sureste de Andalucía). Ponència al IV Congreso Nacional de la SEEDO. Sevilla, 21-23 d'Octubre de 1999.
- 802.** Cabré JJ, Bladé J. Prevalença de la síndrome metabòlica en la població general segons els criteris diagnòstics utilitzats (OMS-98 i NCEP-2001). Comunicació a les IV Jornades de Recerca en Atenció Primària, de la Fundació Jordi Gol i Gurina. Barcelona, 12-13 Març 2003.
- 803.** Cabré JJ, Martín F, Costa B, Basora J, Urbaneja A, Sánchez-Oro I. Prevalença de la síndrome plurimetabòlica a població hipertensa atesa a l'Atenció Primària. Comunicació a les XV Jornades Catalanes sobre Hipertensió Arterial. Barcelona, 16-18 Desembre 2002.
- 804.** Liébana A, Viedma G, Ortega S, Gil J, Pérez P, García MJ et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la hipertensión arterial. Comunicació a la 8ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión. Valencia, 25-28 Març 2003.
- 805.** Segura J, Campo C, Roldán C, Vigil L, Guerrero L, Ruilope LM. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hipertensión arterial: características generales. Comunicació a la 8ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión. Valencia, 25-28 de Març de 2003.
- 806.** Rodríguez GC, Llisterri JL, Alonso FJ, Aznar J, Lou S, García I et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la población española de alto riesgo cardiovascular atendida en Atención Primaria. Estudio EVENTO. Comunicació a la 8ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión. Valencia, 25-28 de Març de 2003.
- 807.** Martínez Larrad MT, Sánchez JL, Rafael G, Serrano Ríos M, for the Spanish Insulin Resistance Study Group. Arterial hypertension and the metabolic syndrome in based study in Spain. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl.1): A585-586.
- 808.** Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell et al. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 2520-2525.
- 809.** Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
- 810.** Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 1148-1154.
- 811.** Dart AM, Kingwell BA. Presión del pulso- revisión de los mecanismos y la relevancia clínica. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 97-104.
- 812.** Aviv A. Presión del pulso y longevidad humana. *Hypertension* 2001; 37: 1060-1066.
- 813.** Benetos A, Okuda K, Lajemi M et al. Longitud del telómero como indicador del envejecimiento biológico: el efecto del sexo y la relación con la presión del pulso y la velocidad de la onda del pulso. *Hypertension* 2001; 37: 381-385.

- 814.** de la Sierra A, Artés M, López JS, Arcos E, Muñoz A en representación de los investigadores del estudio ETAPA. Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la presión de pulso. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 41-45.
- 815.** Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
- 816.** Conroy RM, Pyörälä J, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- 817.** Bo Isomaa. Chronic diabetic complications in clinically, immunologically and genetically defined subgroups. [Tesi doctoral]. Departament de Medicina, Universitat de Helsinki (Finlàndia), 28 de Setembre de 2001.

VIII. Índex d'abreviatures

VIII. ÍNDEX D'ABREVIATURES

AACE American Association of Clinical Endocrinologists

ABC-A1 *ATP binding cassette A1*

ACTH Hormona adrenocorticotropa

ADA *American Diabetes Association*

ADMA Dimetilarginina asimètrica

AHA *American Heart Association*

AIR Atherosclerosis and Insulin Resistance study

ARIC Atherosclerosis Risk in Communities

ASP *Acetylation-stimulating protein*

AVC Accident vascular cerebral

BHRS *British Regional Heart Study*

CC Cardiopatia coronària

CCA Circumferència de cintura

CDS *Cardiovascular Dysmetabolic Syndrome*

CI Cardiopatia isquèmica

DE Desviació estàndard

DG Diabetis gestacional

DHEA Dehidroepiandrosterona

DM Diabetis mellitus

DM1 Diabetis mellitus tipus 1

DM2 Diabetis mellitus tipus 2

DNA Àcid desoxiribonucleic

DPP *Diabetes Prevention Program*

DXA Absorciometria amb raigs X de doble energia

ECA Enzim convertidor de l'angiotensina

ECE Enzim conversor de l'endotelina

ECG Electrocardiograma

EGIR *European Group for the study of Insulin Resistance*

ET-1 Endotelina-1

FABP Proteïna lligadora d'àcids grassos (*fatty acids binding protein*)

FFA *Free fatty acids* (àcids grassos lliures)

FMLL Fibra muscular llisa

FRCV Factors de risc cardiovascular

GAD Descarboxilasa de l'àcid glutàmic

GBA Glucèmia basal alterada

GedapS Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària

GGT Gamma-glutamil transpeptidasa

GH Hormona del creixement (*growth hormone*)

GLP-1 *Glucagon-like peptide 1*

GLUT Transportadors de glucosa

HbA_{1c} Glucohemoglobina A_{1c}

HBP Hipertròfia prostàtica benigna

HDL Lipoproteïnes d'alta densitat

HHA Eix hipotàlem-hipòfisari-adrenal

HNF Factor nuclear dels hepatòcits

HOMA-IR *Homeostasis model assessment insulin resistance index*

HPA *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis*

HSL Lipasa hormono sensitiva

HTA Hipertensió arterial

IAM Infart agut de miocardi

IC Insuficiència cardíaca

ICC Índex cintura-cadera

IMC Índex de massa corporal

INE Instituto Nacional de Estadística

INVA Activació neutrònica *in vivo*

IRAS *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*

IRS Substrate de receptor d'insulina

ITG Intolerància a la glucosa

JNC *Joint National Committee*

LADA *Latent autoimmune diabetes in adults*

LCR Líquid cefaloraquidi

LDL Lipoproteïnes de baixa densitat

LH Hormona luteinizant

- LOD** Lesions d'òrgans diana
- Lp(a)** Lipoproteïna (a)
- LPL** Lipoproteïnlipasa
- MAP** Proteïnaquinasa d'activitat mitògena
- MCV** Malaltia cardiovascular
- MMPI** *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*
- MODY** *Maturity onset diabetes of the young*
- mRNA** Àcid ribonucleic missatger
- NASH** *Non-alcoholic SteatoHepatitis*
- NCEP** *National Cholesterol Education Program*
- NEFA** Àcids grassos no esterificats (*no esterified fatty acids*)
- NO** Òxid nítric
- OMS** Organització Mundial de la Salut
- OR** *Odds ratio*
- PAF** *Platelet-activating factor*
- PAI-1** Inhibidor del activador del plasminògen-1
- PAP** Complexes plasmina-antiplasmina
- PAPPS** Programa d'Activitats Preventives i de Promoció de la Salut
- PCOS** *Polycystic ovaries syndrome*
- PCR** Proteïna C-reactiva
- PCR** Reacció en cadena de la polimerasa
- PDE3B** Fosfodiesterasa 3B
- PI-3K** Fosfatidilinositol-3-kinasa
- PKA-HSL** Proteïna-kinasa A- Lipasa hormono sensible
- PKC** Proteïna-kinasa C
- PPAR** *Peroxisome proliferator activated receptor*
- PROCAM** *Prospective Cardiovascular Münster Study*
- PTOG** Prova de tolerància oral a la glucosa
- RI** Resistència a la insulina
- RMN** Ressonància magnètica nuclear
- ROS** *Reactive oxygen species*
- RXR** Receptor retinoïde X
- SAOS** Síndrome de l'apnea obstructiva de la son
- SEEDO** Sociedad Española de Estudio de la Obesidad

semFYC Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

SHBG *Sex hormone binding protein*

SM Síndrome Metabòlica

SOPQ Síndrome dels ovaris poliquístics

SPSS *Statistical Package for Social Sciences*

SX Síndrome X

TA Tensió arterial

TAC Tomografia axial computada

TNF Factor de necrosi tumoral

t-PA Activador tisular del plasminògen

TTOG Test de tolerància oral a la glucosa

UCP Proteïnes de desacoblament

VEGF Factor de creixement vascular endotelial (*vascular endothelium growth factor*)

VIH Virus de la immunodeficiència humana

LDL Lipoproteïnes de molt baixa densitat

WHO *World Health Organisation*

WOSCOPS *West of Scotland Coronary Prevention Study*

IX. Índex d'acrònims i estudis

IX. ÍNDEX D'ACRÒNIMS I D'ESTUDIS

AFCAPS-*TexCAPS*: *Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*.

Assaig clínic aleatoritzat amb lovastatina o placebo en 6605 pacients seguits 5.2 anys, sense evidència clínic d'arteriosclerosi i amb nivells lipídics normals o lleugerament elevats.

AIR: *Atherosclerosis and Insulin Resistance study*. Estudi suec, a Goteborg, sobre 818 homes de 58 anys d'edat, no diabètics. Va mesurar el gruix de la capa íntima carotídea i femoral i els diàmetres de les partícules LDL, demostrant un patró aterogènic als pacients amb SM.

ARIC: *Atherosclerosis Risk in Communities*. Cohort de 15792 individus entre 45 i 64 anys al moment de la inclusió, entre 1987 i 1989, de 4 comunitats nord-americanes. Ha donat peu a múltiples estudis. Un subgrup de 13017 subjectes va avaluar el fibrinogen i altres marcadors inflamatoris. Un altre, de 5221 pacients, va servir per descriure factors proinflamatoris. Un subestudi de 2601 individus s'emprà per relacionar la SM amb poca variabilitat de la freqüència cardíaca. Un subestudi amb 12550 individus sense diabetis va observar que els beta-bloquejants emprats als hipertensos augmentaven la incidència de diabetis (RR=1.28) (malgrat això, exerceixen efectes protectors sobre la malaltia cardiovascular inclús en diabètics).

BOGALUSA HEART STUDY: Estudi de cohorts (1988-1996) nord-americà sobre 4522 nens, adolescents i adults joves, tant de raça blanca com negra, per avaluar factors predictors de la SM.

BOTNIA STUDY: Seguiment de cohorts a Finlàndia i Suècia (el golf de Botnia separa ambdues nacions), seguint més de 9000 individus de 1400 famílies amb diabetis des de l'any 1990. Destaca aquest grup per les anàlisi de tipus genètic que realitzen (els últims anys també han començat a estudiar persones amb diabetis tipus 1, i formes mixtes – Tipus LADA, MODY- a més de les diabetis tipus 2). Han mesurat la sensibilitat a la insulina mitjançant HOMA a 5396 individus de l'estudi.

BRHS: *British Regional Heart Study*. Una branca del mateix, sobre només homes de 18 pobles britànics, abastant 5222 homes entre 40 i 59 anys, va calcular la prevalença de SM en aquesta població.

CAERPHILLY: Estudi anglès prospectiu, de 10 anys de durada, en els pobles britànics de Caerphilly i Speedwell, seguint 2512 homes entre 45 i 63 anys, detectant cardiopatia isquèmica. També va suggerir que els nivells de triglicèrids s'associaven de forma independent del colesterol total i HDL amb el risc de CI.

CARDIA STUDY: *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. Va estudiar la relació entre exercici físic i components de la síndrome, sobre adults joves (entre 18 i 30 anys d'edat) seguint aquesta cohort durant 10 anys.

CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY: Estudi d'una cohort envellida relacionant la PCR amb el risc de malaltia cardiovascular i de mort.

CARE: *Cholesterol And Recurrent Events*. Assaig clínic aleatoritzat amb pravastatina *versus* placebo sobre 4159 pacients que havien sofert un IAM, seguits un promig de més de 5 anys. A més, tenien nivells basals de colesterol <240 mg/dl.

CRYF: *Cardiovascular Risk in Young Finns*. Estudi de 3596 nens, adolescents i adults joves finlandesos sans; monitoritzats cada tres anys des de 1980. Al 1997 s'els hi va passar un qüestionari de temperament per relacionar-lo amb el desenvolupament de SM i malaltia cardiovascular.

DANISH TWIN REGISTER: Registre danès de bessons, el més exhaustiu del món (més del 90% d'enregistrats). L'estudi entre 606 bessons entre 55 i 75 anys sense diabetis es va emprar per calcular la prevalença de SM.

DPP: *Diabetes Prevention Program*. Assaig clínic aleatoritzat nord-americà de prevenció primària de diabetis, sobre 3234 subjectes no diabètics, amb un seguiment de 2.8 anys. Tres branques: placebo, metformina o programa intensiu de modificació dels estils de vida. La incidència de diabetis va ser de 11, 7.8 i 4.8 casos per 100 persones/any, respectivament. Per tant, la modificació dels estils de vida va reduir la incidència de diabetis en un 58%, i l'ús de metformina ho va fer en un 31%.

EGIR: *European Group for the Study of Insulin Resistance*. Liderat per Beck-Nielsen, ha fet un seguiment en una cohort de 1146 individus europeus en qui s'ha calculat la resistència a la insulina per pinçament. Comprén 21 centres europeus, a Itàlia, Dinamarca, Suècia, Finlàndia, Alemanya, Suïssa, Grècia i Irlanda del Nord.

ESTUDI ITG REUS-TARRAGONA: Estudi de seguiment de cohorts, liderat per Bernardo Costa, realitzat a l'Atenció Primària. Abasta més de cinc anys, i s'inicia sobre

pacients amb alguna alteració del metabolisme de la glucosa fora del rang diabètic o bé un alt risc de desenvolupar-la.

ESTUDI PREDIAP: Primer assaig clínic a l'Atenció Primària sobre utilització d'acarbosa per enlentir o evitar la progressió cap a la diabetis de persones amb alteració intermitja del metabolisme glucídic ben documentada. Liderat per Bernardo Costa. Encara s'està realitzant.

FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY: Estudi de Tuomilehto, també de prevenció primària de diabetis mitjançant estils de vida, sobre pacients intolerants a la glucosa. Els canvis en els estils de vida van demostrar una reducció de la incidència de diabetis d'un 58% (igual que el DPP nord-americà).

FRAMINGHAM STUDY: Estudi de cohorts de més de 36 anys de seguiment reportat (iniciat al 1948) a Framingham, prop de Boston (Massachussets). Als 5209 individus inicials, entre 30 i 62 anys, s'han afegit els seus fills i els cònjuges respectius. Aquest estudi sobre evolució natural de factors de risc cardiovascular, realitza un seguiment biennal dels individus, mitjançant exploració física, analítica, ECG i radiografia de tòrax. Ha generat una llarga sèrie de subestudis, que encara avui en dia s'estan realitzant. Només cal mencionar les taules de predicció del risc cardiovascular, derivades d'aquest estudi. Una inconveniència és que el número de diabètics a la cohort original era escassa (237 subjectes, un 4%) i que la diabetis es va definir mitjançant una glucèmia a l'atzar superior a 9 mmol/l (162 mg/dl) o per l'ús de medicació antidiabètica.

FREDERICIA: Estudi epidemiològic a Fredericia, Dinamarca. Seguiment de 5292 habitants entre 60 i 74 anys d'aquesta població, avaluant la pressió arterial en els descendents: els descendents de diabètics tenien majors valors que els de no diabètics, i els primers, més components de la SM.

GUIA: Estudi a població canària (Las Palmas de Gran Canaria). Mostra poblacional de 691 individus que viuen al poble de Guía, majors de 30 anys. Va obtenir una de les prevalences de diabetis a raça caucàsica més altes d'Europa (21% a dones i 18.4% als homes) i també d'ITG (17.1%).

HDDRISC-1: *Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort Study.* Seguiment de cohorts, sobre 742 individus, analitzant les associacions de factors de risc amb la SM.

HONOLULÚ-ASIA STUDY: Aquest estudi va relacionar el risc de demència amb la SM, fent un seguiment des de l'any 1965 fins el 1991, sobre població nord-americana d'origen japonès.

HOPE: *Heart Outcomes Prevention Evaluation study.* Assaig clínic randomitzat sobre 9541 pacients majors de 55 anys amb evidència de malaltia cardiovascular prèvia, on es podia emprar ramipril i/o vitamina E per analitzar la reducció d'events cardiovasculars. El seguiment, previst de 5 anys, es va finalitzar 6 mesos abans per la consistència del resultat del ramipril afavorint un menor número d'events.

IBERICA: *Identificación, Búsqueda Específica, y Registro de Isquemia Coronaria Aguda.*

Estudi dissenyat per monitoritzar i comparar les taxes d'incidència i de mortalitat als 28 dies de l'IAM en àrees de 8 comunitats autònomes espanyoles, entre residents de 25-74 anys. Aquest estudi va començar el 1997 i està previst seguir fins el 2006.

ICARUS: *Insulin CARotids US Scandinavica.* Es tracta d'un subestudi del LIFE. Compara la insulínemia amb la viscositat plasmàtica en pacients hipertensos amb hipertròfia ventricular esquerra.

IRAS: *Insulin Resistance Atherosclerosis Study.* Estudi poblacional de la Universitat de San Antonio a Texas, sobre 1008 pacients no diabètics i 509 diabètics. Van mesurar el diàmetre de les partícules de LDL, el PAI-1 i la PCR.

KITAVA STUDY: Estudi realitzat a la illa de Kitava, Papúa-Nova Guinea. Sobre 164 indígenes que subsistien de l'agricultura, entre 20 i 86 anys. Es van comparar amb 472 controls suecs entre 25 i 74 anys de l'estudi MONICA.

KUOPIO ISCHAEMIC HEART DISEASE RISK FACTOR STUDY: Estudi de cohorts, a Kuopio, Finlàndia. Sobre 2682 homes a l'est de Finlàndia entre 42 i 60 anys entre 1984 i 1989, s'en van triar 1209, lliures de malaltia cardiovascular, diabetis i càncer. Es va fer un seguiment fins Desembre de 1998. Van valorar totes les causes de mort.

LEIDEN 85-PLUS STUDY: Estudi a la ciutat de Leiden, Països Baixos, sobre persones de més de 85 anys (705 individus) que va comprovar una baixa producció d'interleukina-10 associada a la diabetis i al SM.

LIFE: *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension.* Assaig clínic aleatoritzat amb 9194 pacients que poden rebre losartan, atenolol o placebo, tots ells amb hipertròfia ventricular esquerra documentada per ECG.

MANRESA: Estudi de seguiment d'una cohort laboral, avaluant morbimortalitat coronària. Va començar a l'any 1968, a la factoria Pirelli de Manresa. Inclou 1059 homes seguits durant 28 anys.

MONICA: *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*. Estudi observacional longitudinal, de 10 anys de durada, sobre 41 centres que empen un protocol estandarditzat. Diversos subestudis han analitzat les diferents patologies cardiovasculars (infart de miocardi, mort sobtada, accident cerebrovascular...). Aplega aproximadament 15 milions d'individus entre 25 i 65 anys, agrupats per decennis.

MRFIT: *Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Assaig clínic amb intervenció multifactorial sobre 12866 homes entre 35 i 57 anys. A la meitat es feia una intervenció intensiva sobre els factors de risc, i a l'altra meitat el maneig habitual en consulta.

NHANES-III: *Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Es tracta d'un seguiment de 8814 individus majors de 20 anys d'edat, representativa de la població nord-americana no institucionalitzada, que s'ha examinat entre 1988 i 1994, per obtenir la prevalença de SM als Estats Units segons els criteris NCEP-ATP III.

OLIVETTI HEART STUDY: Seguiment d'homes blancs obrers sans d'aquesta factoria italiana (979 individus).

PRINCE: *PRavastatin INflammation/CRP Evaluation*. Estudi de cohorts avaluant la disminució dels nivells de la PCR per l'ús de la pravastatina.

QUEBEC CARDIOVASCULAR STUDY: Estudi prospectiu de 2103 barons de mitjana edat seguits 5 anys. Va demostrar que els nivells baixos de HDL-colesterol eren predictors independents del primer episodi de CI.

RANCHO BERNARDO: Estudi a Califòrnia (1984-91) sobre adults grans, de seguiment de cohorts. Segueixen 1015 homes i 1259 dones, per avaluar malaltia coronària. El seguiment es realitza mitjançant ECG, pressió arterial, paràmetres analítics que inclouen un TTOG.

REGICOR: Registre Gironí de Coronariopaties. Es tracta d'un registre poblacional, realitzat a Girona, que investiga des de 1988 tots els casos sospitosos d'IAM a 6 comarques gironines. La població entre 35 i 74 anys és propera als 200000 habitants.

SAN ANTONIO HEART STUDY: Estudi poblacional de la Universitat de San Antonio a Texas. Alguns subgrups han estat la mostra que ha estudiat l'IRAS.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation. Dades de 12 estudis de cohorts a països europeus, incloent-hi Espanya. Es segueixen 205178 persones (80080 dones i 117098 homes) que representen 2.7 milions de persones-any de seguiment. Van servir per

calcular taules de risc diferenciades (països d'alt i baix risc cardiovascular) de malaltia cardiovascular mortal en 10 anys.

SEVEN COUNTRIES STUDY: Iniciat a 1958, va incloure 12761 barons (entre 40 i 59 anys d'edat) de set països: Estats Units, Finlàndia, Holanda, Itàlia, Grècia, ex-Iugoslàvia i Japó. Ja ha complert un seguiment de 25 anys amb només 56 pèrdues. Indica que la mortalitat per cardiopatia coronària varia àmpliament segons el lloc considerat, destacant la importància de la regulació genètica i dels patrons dietètics.

SHARE: *Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups*. 985 individus d'origen sud-asiàtic, xinès i europeu, que visquessin al Canadà més de 5 anys. Seguiment per avaluar aterosclerosi carotídea.

UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*. Estudi prospectiu al Regne Unit sobre 4209 pacients diabètics, seguits una mitjana de més d'onze anys. Té diversos subestudis, per exemple, valorant la eficàcia del control intensiu de les glucèmies; de les xifres de pressió arterial, de diverses mesures terapèutiques, etc...

WOSCOPS: *West Of Scotland Coronary Prevention Study*. Assaig clínic aleatoritzat amb pravastatina *versus* placebo sobre 6595 homes escocesos de 45-64 anys seguits gairebé 5 anys.

X. Índex de taules

X. ÍNDEX DE TAULES

- Taula I.1. Classificació dels factors de risc segons possibilitat d'intervenció
- Taula I.2. Classificació dels factors de risc segons la seva contribució al desenvolupament de l'arteriosclerosi.
- Taula I.3. Nivells de TA per adults. Sisena Edició del Joint National Committee.
- Taula I.4. Classificació segons el JNC 7. Nivells de TA per adults.
- Taula I.5. Estratificació del risc i del tractament segons el VI JNC.
- Taula I.6. Condicions patològiques associades a resistència a la insulina.
- Taula I.7. Síndromes associades a resistència extrema a la insulina.
- Taula I.8. Rang superior de colesterol total o LDL-colesterol acceptable segons les diferents recomanacions.
- Taula I.9. Classificació del sobrepes i obesitat (Consenso SEEDO 2000).
- Taula I.10. Riscos relatius de problemes de salut associats a l'obesitat. Informe de l'OMS 1998.
- Taula I.11. Factors de risc segons el NCEP II.
- Taula I.12. Polinòmia de la síndrome metabòlica.
- Taula I.13. Quadre sinòptic que esquematitza les diferents nomenclatures de la síndrome i les característiques que les defineixen.
- Taula I.14. Anormalitats pròpies de la síndrome metabòlica. Adaptada de Reaven i modificada parcialment pel autor.
- Taula I.15. Criteris de la síndrome dismetabòlica cardiovascular.
- Taula IV.1. Distribució de la mostra segons sexe i grups d'edat.
- Taula IV.2. Percentatges de número de factors de risc diferents a la mostra.
- Taula IV.3. Prevalences dels diversos factors de risc.
- Taula IV.4. Tipus i percentatges d'Antecedents familiars.
- Taula IV.5. Antecedents personals que estan en relació amb trets de la síndrome plurimetabòlica.
- Taula IV.6. Distribució del número de malalties concomitants (diferents de les que constitueixen els factors de risc de la SM).
- Taula IV.7. Malalties més freqüents.
- Taula IV.8. Tractaments farmacològics sobre la mostra.
- Taula IV.9. Tipus de fàrmacs utilitzats.

Taula IV.10. Consum de tabac.

Taula IV.11. Consum de begudes alcohòliques.

Taula IV.12. Temps mitjà d'evolució de cada factor de risc.

Taula IV.13. Temps mitjà d'evolució de cada factor de risc, segons criteris síndrome metabòlica.

Taula IV.14. Paràmetres antropomètrics de la mostra.

Taula IV.15. Paràmetres antropomètrics de la mostra, segons criteris de SM.

Taula IV.16. Prevalença de consum de begudes alcohòliques. Criteris OMS-98.

Taula IV.17. Prevalença de consum de begudes alcohòliques. Criteris NCEP-01.

Taula IV.18. Prevalença de consum de begudes alcohòliques. Homes.

Taula IV.19. Prevalença de consum de begudes alcohòliques. Dones.

Taula IV.20. Mitjana del consum de grams d'alcohol pur /dia. Homes.

Taula IV.21. Mitjana del consum de grams d'alcohol pur /dia. Dones.

Taula IV.22. Prevalences de SX a homes (Criteris OMS-98) segons grup d'edat

Taula IV.23. Prevalences de SX a dones (Criteris OMS-98) segons grup d'edat

Taula IV.24. Prevalences globals de SX segons grups d'edat.

Taula IV.25. Índex Kappa ponderat (concordància entre els dos criteris principals emprats per la classificació de la síndrome metabòlica).

Taula sinòptica 1. Característiques clíniques i metabòliques dels subjectes en funció de la presència del diagnòstic de SM segons criteris OMS-1998.

Taula sinòptica 2. Característiques clíniques i metabòliques dels subjectes en funció de la presència del diagnòstic de SM segons criteris NCEP-2001.

Taula sinòptica 3. Característiques clíniques i metabòliques dels subjectes segons el número de components de la SM segons criteris NCEP-2001.

Taula IV.26. Evolució del risc cardiovascular segons criteris OMS-98.

Taula IV.27. Evolució del risc cardiovascular segons criteris NCEP-2001.

Taula IV.28. Prevalences de SM en pacients hipertensos, segons els diferents criteris.

Taula IV.29. Prevalences de SM en pacients amb alteracions del metabolisme de la glucosa (diabètics i disglucèmics).

Taula IV.30. Prevalences de SM en pacients obesos.

Taula IV.31. Prevalences de SM segons criteris en pacients amb dislipèmia.

Taula IV.32. Prevalences de SM segons hàbit tabàquic

Taula IV.33. Diferències entre risc segons Framingham inicial i final. Criteris NCEP-2001.

Taula IV.34. Diferències entre risc segons Framingham inicial i final. Criteris OMS-98.

Taula IV.35. Mètode abreviat del risc cardiovascular. Criteris OMS-1998.

Taula IV.36. Mètode abreviat del risc cardiovascular. Criteris NCEP-2001.

Taula IV.37. Mètode RCVAP del risc cardiovascular. Criteris OMS-1998.

Taula IV.38. Mètode RCVAP del risc cardiovascular. Criteris NCEP-2001.

Taula IV.39. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Total població.

Taula IV.40. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Homes.

Taula IV.41. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Dones.

Taula IV.42. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Criteris NCEP-2001. Total de la població.

Taula IV.43. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Criteris NCEP-2001. Homes.

Taula IV.44. Risc cardiovascular aplicant les taules de Girona (REGICOR). Criteris NCEP-2001. Dones.

Taula IV.45. Evolució dels paràmetres de la mostra, amb indicació de la diferència estadística corresponent.

Taula IV.46. Distribució del tipus de complicacions.

Taula IV.47. Influència de l'edat sobre l'aparició d'events cardiovasculars.

Taula IV.48. Influència de l'edat sobre l'aparició d'events cerebrovasculars.

Taula IV.49. Influència de l'edat sobre l'aparició d'events coronaris.

Taula IV.50. Influència de l'edat sobre l'aparició d'events vasculars perifèrics.

Taula IV.51. Influència de l'edat sobre l'aparició de retinopatia.

Taula IV.52. Influència de l'edat sobre l'aparició de nefropatia.

Taula IV.53. Influència del diagnòstic de SM sobre l'aparició d'events cardiovasculars.

Taula IV.54. Prevalences de complicacions en funció del diagnòstic corresponent de SM i el criteri emprat. Criteri OMS-1998.

Taula IV.55. Prevalences de complicacions en funció del diagnòstic corresponent de SM i el criteri emprat. Criteri NCEP-2001.

Taula IV.56. Promitjos de probabilitat a 10 anys d'accident vascular cerebral en funció de l'edat i el sexe.

Taula IV.57. Paràmetres necessaris pel càlcul del risc cerebrovascular (RCBV) a la mostra.

Taula IV.58. Risc cerebrovascular a 10 anys en absència o presència de síndrome metabòlica i diabetis mellitus.

Taula IV.59. Prevalences de SM segons cadascuna de les classificacions, segons subgrups de la mostra.

Taula IV.60. Població entre 35-75 anys.

Taula IV.61. Mesures descriptives de la població segons criteris de SM.

Taula IV.62. Complicacions de la població segons criteris de SM.

Taula IV.63. Regressió logística segons components de la SM. Criteris OMS-1998.

Taula IV.64. Regressió logística segons components de la SM. Criteris NCEP-2001.

Taula IV.65. Regressió logística de les complicacions cardiovasculars, considerades globalment.

Taula IV.66. Regressió logística de les complicacions cerebrovasculars.

Taula IV.67. Regressió logística de les complicacions coronàries.

Taula IV.68. Regressió logística de les complicacions vasculars perifèriques.

Taula IV.69. Regressió logística de les complicacions de retinopatia.

Taula IV.70. Regressió logística de la nefropatia.

Taula IV.71. Regressió logística de la neuropatia.

Taula V.1. Comparació entre prevalences de Reus, Espanya i Europa.

Taula V.2. Comparació de la població de Framingham, Girona amb la de Reus. Homes.

Taula V.3. Comparació de la població de Framingham, Girona amb la de Reus. Dones.

Taula V.4. Comparació de la població de Reus amb la de Finlàndia (Isomaa).

Taula V.5. Promig als 10 anys de seguiment d'accident cerebrovascular segons edat i sexe.

Taula V.6. Comparació de la població de Reus amb la de Finlàndia (Isomaa).

Taula V.7. Comparació de la població de Reus amb la de Finlàndia (Isomaa).

Taula V.8. Influència dels diversos factors sobre les complicacions.

XI. Índex de figures

XI. ÍNDEX DE FIGURES

- Figura I.1. Canvi percentual de taxes brutes de mortalitat.
- Figura I.2. Esquema de la principal via patogenèsica de la hipertensió arterial.
- Figura I.3. Prevalença de diabetis segons lloc de residència a població xinesa.
- Figura I.4. Via metabòlica de senyalització del receptor d'insulina. Via de la P42/P44 MAP Kinasa.
- Figura I.5. Via de la senyalització a través de la Fosfoinositol 3 Kinasa (PI3K).
- Figura I.6. Relacions entre diversos factors de risc i la malaltia coronària.
- Figura I.7. Obesitat abdominal.
- Figura I.8. Tall histològic de pacient sense obesitat.
- Figura I.9. Diferències entre la taxa de mortalitat d'un IMC de 27 en un seguiment de 10 anys i d'un IMC de 24 en un seguiment a 30 anys.
- Figura I.10. "Paral·lelisme de l'onada".
- Figura I.11. Relacions entre el sistema hipotàlem-hipofissari-adrenal i diferents òrgans com a patogènesi de diferents components de la síndrome metabòlica.
- Figura I.12. Relacions entre la resistina i les seves accions metabòliques.
- Figura I.13. L'estrès oxidatiu.
- Figura I.14. Característiques de l'amilina, i transformació per l'estrès oxidatiu amb els canvis de conformació que precipiten la formació amiloïdogènica.
- Figura I.15. Prevalença de diabetis segons el grau d'occidentalització.
- Figura I.16. Interrelacions entre diversos mecanismes genètics i ambientals.
- Figura I.17. Relacions entre les citoquines i el sistema immunitari innat.
- Figura I.18. Taula de Framingham segons Anderson (1991)
- Figura I.19. Taula de predicció de Sheffield.
- Figura I.20. Taula de les Societats Europees (homes).
- Figura I.21. Taules de les Societats Europees (dones).
- Figura I.22. Taules de risc cardiovascular de Nova Zelanda.
- Figura I.23. Taula de risc de Framingham, versió 1998 (modificada pel GEDAPS). Homes.
- Figura I.24. Taula de risc de Framingham, versió 1998 (modificada pel GEDAPS). Dones.
- Figura I.25. La taula clàssica de Framingham amb colesterol total.

Figura I.26. La taula clàssica de Framingham amb LDL-colesterol.

Figura I.27. Taules de risc de les Societats Britàniques.

Figura I.28. Mètode PROCAM de càlcul del risc cardiovascular.

Figura I.29. Taula de predicció del risc segons el NCEP-ATP III.

Figura I.30. Taula del risc cardiovascular de Girona. Homes.

Figura I.31. Taula del risc cardiovascular de Girona. Dones.

Figura I.32. La síndrome metabòlica segons la definició de 1998 de l'OMS.

Figura I.33. Esquema de les relacions entre resistència a la insulina i arteriosclerosi.

Figura IV.1. Índex de superposició diagnòstica segons criteri emprat.

XII. Annexos

XII. ANNEXOS

XII.1. FULL DE RECOLLIDA DE DADES

ABS Equip	Diabetis <input type="checkbox"/> - ITG <input type="checkbox"/> - GBA <input type="checkbox"/> any inici:	<i>ESPAI RESERVAT A ETIQUETA IDENTIFICATIVA</i>				
N.H.C.	Obesitat <input type="checkbox"/> any inici:	Tractaments			Complicacions/data	
Nom	Dislipèmia <input type="checkbox"/> any inici:	ESTATINA:	Malalties concomitants		Cerebrals	
Cognoms	HTA <input type="checkbox"/> any inici:	HIPOSENSORS:			Coronàries	
Data naixement	Síndrome X (OMS 1998) <input type="checkbox"/>	ANTIAGREG/COAG:			Vasculars perifèriques	
Sexe	Síndrome X (NCEP 2001) <input type="checkbox"/>	ANTIDIABETICS:			Retinopatia	
Edat		INHALADORS:			Nefropatia	
Talla		ALTRES:		Neuropatia		
Pes	PARÀMETRES ANALÍTICS:	<i>EVOLUCIÓ</i>				
IMC	DATES					
Tabaquisme	Glucosa					
Enolisme	Colesterol					
Cintura	HDL-colesterol					
Cadera	LDL-colesterol					
Index cintura-cadera	Triglicèrids					
Circumferència Cintura	Ac.úric					
Antecedents familiars	Urea					
	GOT					
Antecedents personals	GPT					
	GGT					
	HbA_{1c}					
ECG	Microalbuminúria					
FONS ULL	Insulinèmia					
ALTRES	Pèptid C basal					
	Plaquetes					
	Leucòcits					
	Fibrinogen					
	Proteïna C reactiva					
PARÀM.CLÍNICS:	Tensió arterial	/	/	/	/	

	Pes					
Número de registre	IMC					
	CCA					
	Dates					
CÀLCUL RISC:	Framingham					
	Abreviat					
	RCVAP					
	Girona					
	RCBV					
Comentaris						
Búsqueda en registres	Hospital Sant Joan					
	Clínicas de Reus					
	Hospital Joan XXIII					
	Altres de Tarragona					
	Altres de Barcelona					

XII.2.1. MODEL DE CONSENTIMENT INFORMAT ADREÇAT ALS SUBJECTES QUE HAN PARTICIPAT A L'ESTUDI

Ens trobem realitzant un estudi on volem conèixer si una malaltia (que es diu la **síndrome metabòlica**) és tant freqüent a la nostra ciutat com a d'altres llocs tant d'aquí com del món. És per això que demanem la vostra col·laboració.

Aquesta "malaltia" o, millor dit, "factor de risc" es dona quan a la mateixa persona se li "acumulen" certes malalties, com ara: diabetis, hipertensió arterial, obesitat i colesterol, per exemple.

L'estudi d'aquesta **síndrome metabòlica** és important doncs s'ha vist a diversos estudis que els que la tenen també tenen una sèrie de complicacions més freqüents que a la gent que no la pateix: com ara infarts del cor, feridura, angina de pit...

Nosaltres l'informarem personalment de la seva situació concreta si vol participar en el nostre treball. A més, si és el cas, el tractarem segons la seva situació individual. Aquest tractament serà exactament el mateix que si no participès a l'estudi. Per tant, queda clar que no es prova cap medicament ni es fan coses diferents de la pràctica habitual.

Li oferim un examen bàsic de salut: li farem unes preguntes sobre els seus antecedents, i li prendrem la pressió arterial i el pesarem. També seria bó que tinguéssim una analítica recent seva; si no la tenim li podem demanar. Naturalment tota aquesta informació serà confidencial i es tractarà de forma anònima, i no s'usarà per res més que el present estudi.

A més, el citarem per unes revisions periòdiques (que poden ser diferents en funció de la/es malaltia/es o factors de risc que tingui vostè). També voldriem que ens comunicés tant canvis en la seva situació (com ara tractaments, operacions...) com si per qualsevol motiu es trasllada a viure fóra de l'Àrea Bàsica.

La durada prevista d'aquest estudi és de dos anys.

Pensem que aquest treball pot servir molt per conèixer més sobre aquest tema i en definitiva, millorar els nostres serveis cap al ciutadà. A més de poder-li fer aquest "chequeo" de la seva salut.

Quedem a la seva disposició per qualsevol pregunta que ens vulgui fer.

Agraïnt la seva col·laboració per adelantat,

XII.2.2. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Nos encontramos realizando un estudio en nuestro Centro donde queremos averiguar si un problema de salud (llamado **síndrome metabólico**) es igual de frecuente en nuestra ciudad como lo es en otros lugares del mundo. Por esto pedimos su colaboración.

Esta “enfermedad” o, mejor dicho, “factor de riesgo” se produce cuando en una misma persona se “acumulan” ciertas enfermedades como por ejemplo: diabetes (azúcar), hipertensión arterial, obesidad y aumento de colesterol.

El estudio de este **síndrome metabólico** es importante puesto se ha visto que se puede asociar también a una serie de complicaciones más frecuentemente que en personas que no la tienen, como por ejemplo infartos del corazón, embolias y angina de pecho...

Nosotros le informaremos personalmente de su situación concreta si desea participar en nuestro estudio. Además, si corresponde, lo trataremos según su situación individual. Este tratamiento será exactamente el mismo que si no participase usted en el estudio. Por tanto, debe quedar claro que NO se probará ningún nuevo medicamento ni se hacen cosas distintas a la práctica médica habitual.

Le ofrecemos un examen básico o “chequeo” de salud: le haremos unas preguntas sobre sus antecedentes, le tomaremos su tensión arterial y lo pesaremos. También sería aconsejable que tuviésemos unos análisis suyos; si no los tenemos se los podemos pedir. Naturalmente toda esta información será confidencial y se tratará de forma anónima, y no se usará para nada más que este estudio.

Además, lo citaremos para unas revisiones periódicas (que pueden variar según su/s enfermedad/es o factores de riesgo que usted tenga). También quisiéramos que nos comunicase cualquier cambio en su salud (como por ejemplo nuevos tratamientos, operaciones...) así como si por cualquier motivo usted se traslada a residir fuera de nuestra Área Básica.

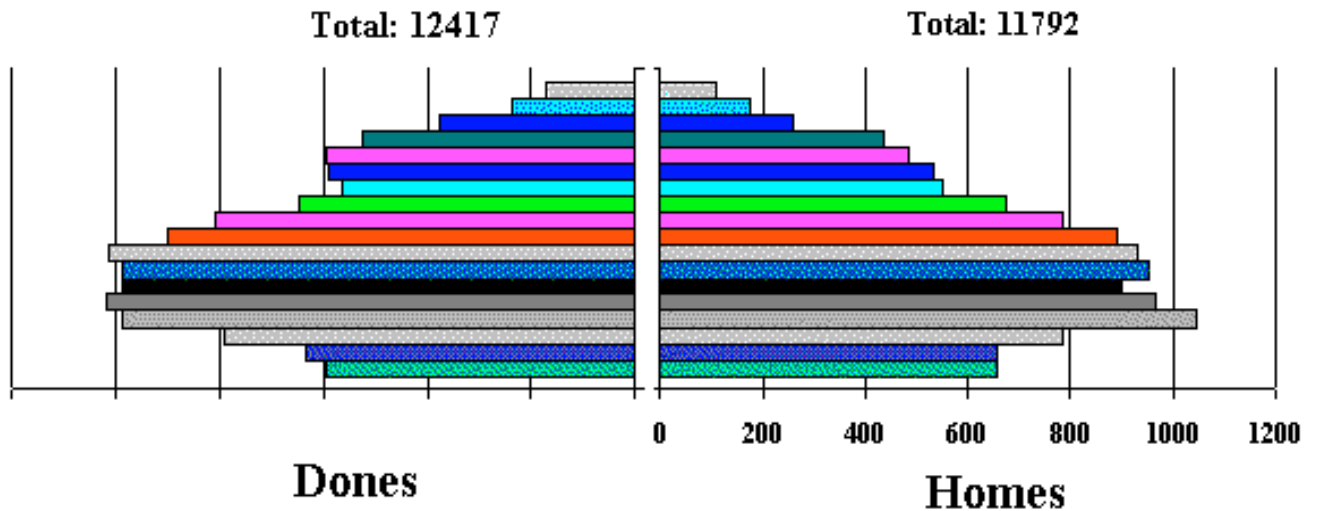
La duración prevista de este estudio es de dos años.

Pensamos que este trabajo puede ser muy útil para conocer más a fondo este tema y en definitiva, mejorar nuestros servicios hacia el ciudadano. Además le podemos ofrecer este “chequeo” de su salud.

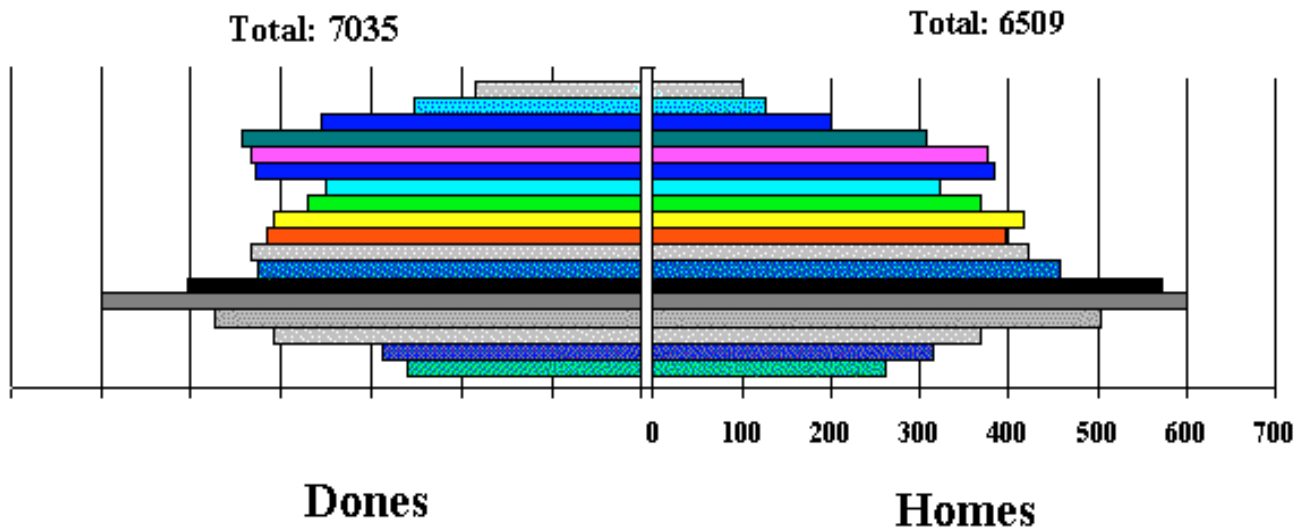
Quedamos a su disposición para cualquier pregunta que nos desee hacer.

Agradeciendo su colaboración por adelantado,

XII.3. DADES ESTADÍSTIQUES POBLACIONALS DE LA CIUTAT DE REUS



Piràmide Reus-2 1998

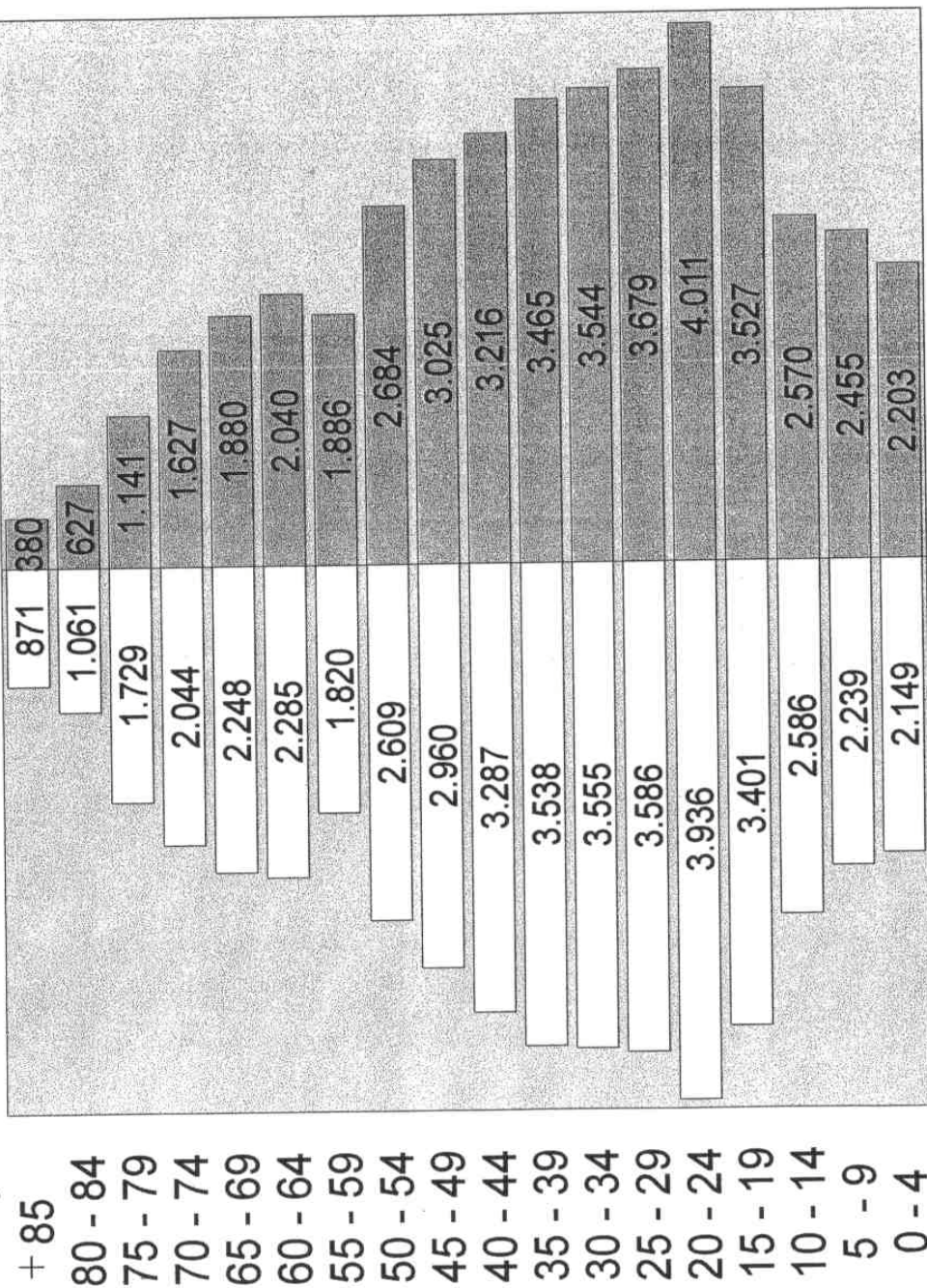


Piràmide Reus-1 1998

Piràmide d'edats

1/1/98

Anys



45.904 Dones **43.960 Homes**

89.864 Habitants

Procés de Dades

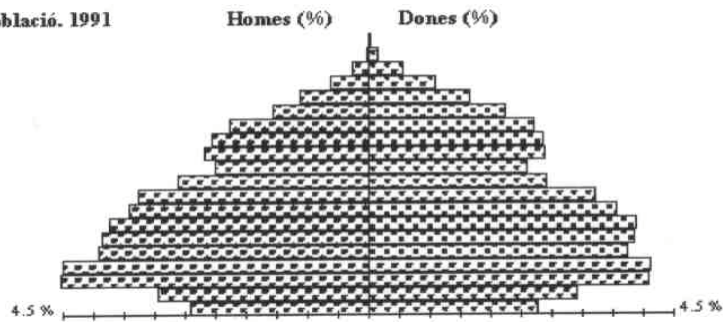


Reus

Població (any 2002): 88912
Superfície (km²): 52,8
Densitat de població : 1.684,6 (hab./km²)
Comarca: Baix Camp

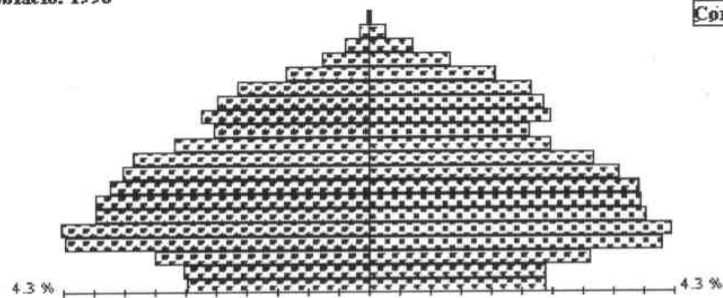
Piràmide de població. 1991

95 i més
90-94
85-89
80-84
75-79
70-74
65-69
60-64
55-59
50-54
45-49
40-44
35-39
30-34
25-29
20-24
15-19
10-14
5-9
0-4



Piràmide de població. 1996

95 i més
90-94
85-89
80-84
75-79
70-74
65-69
60-64
55-59
50-54
45-49
40-44
35-39
30-34
25-29
20-24
15-19
10-14
5-9
0-4



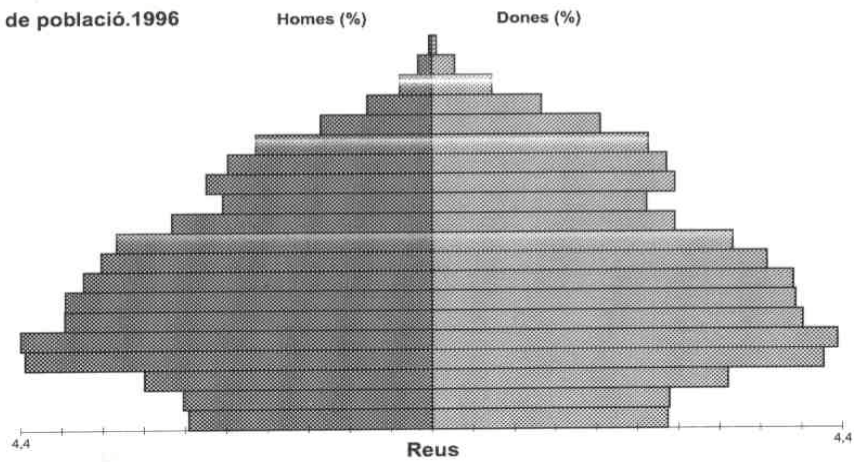
Comparar



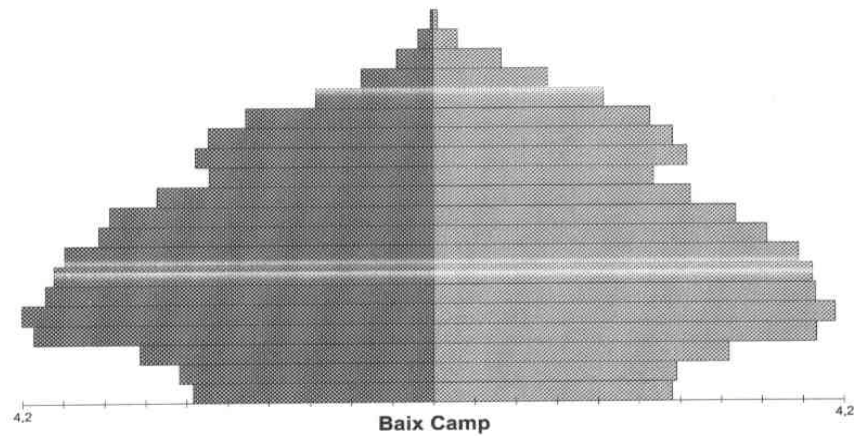
Estadística bàsica territorial
Municipis

Piràmides de població.1996

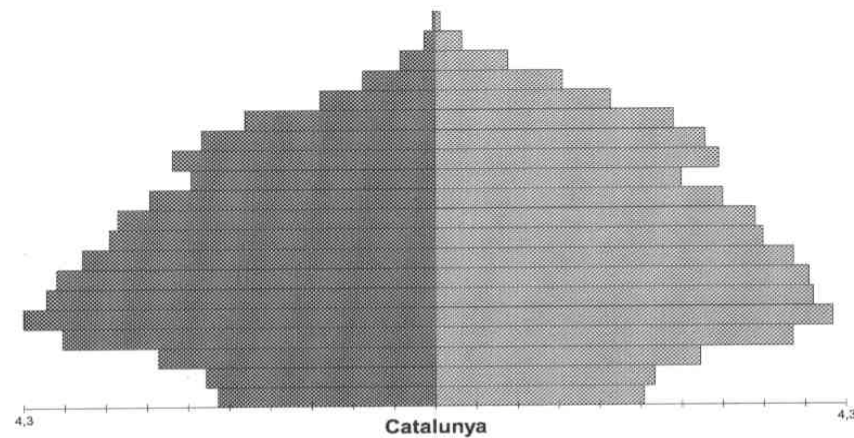
95 i més
90-94
85-89
80-84
75-79
70-74
65-69
60-64
55-59
50-54
45-49
40-44
35-39
30-34
25-29
20-24
15-19
10-14
5-9
0-4



95 i més
90-94
85-89
80-84
75-79
70-74
65-69
60-64
55-59
50-54
45-49
40-44
35-39
30-34
25-29
20-24
15-19
10-14
5-9
0-4



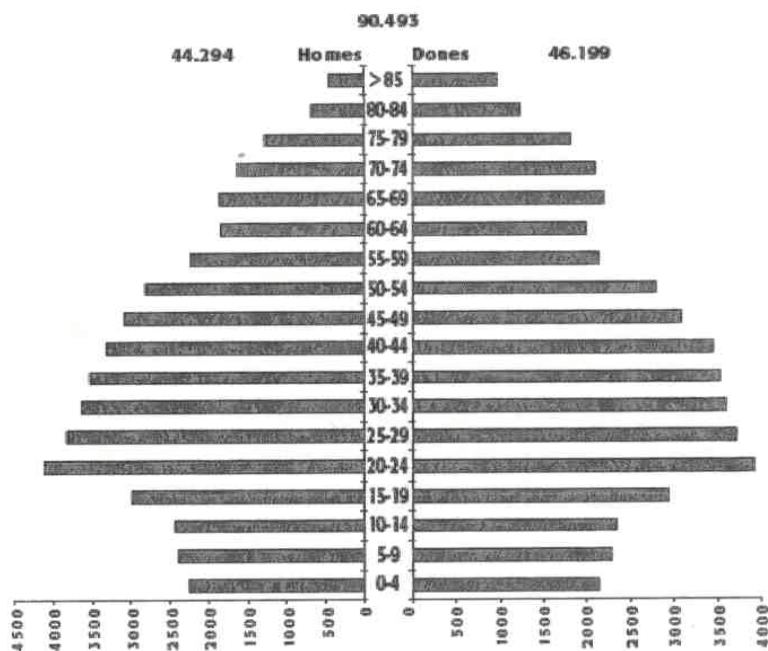
95 i més
90-94
85-89
80-84
75-79
70-74
65-69
60-64
55-59
50-54
45-49
40-44
35-39
30-34
25-29
20-24
15-19
10-14
5-9
0-4





REUS - POBLACIÓ

Piràmide d'edats de Reus, juny de 2000



Dades facilitades per l'Ajuntament de Reus, 26 de juny de 2000
Departament d'Estadística

Dades demogràfiques

- Habitants per municipi de procedència
- Habitants per comunitat autònoma de procedència
- Habitants per província de procedència
- Habitants per país de naixement
- Piràmide d'edats de Reus, juny 2000

Menú principal

- On és Reus
- Com arribar-hi?
- Clima
- Història
- Població
- Plànol + vialer
- Estadístiques
- Festes i tradicions
- Bibliografia
- Fotografies

XIII. Producció científica generada per la investigació

XIII. PRODUCCIÓ CIENTÍFICA GENERADA PER LA INVESTIGACIÓ

A continuació, i en números romans, s'indica la producció científica relacionada amb aquesta investigació.

- I. Costa B, Cabré JJ, Martín F. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg? *Aten Primaria* 2003; 31: 436-445.
- II. Bladé J, Cabré JJ. El Síndrome Plurimetabólico. Su relación con la enfermedad cardiovascular y su importancia en Atención Primaria. *MEDIFAM* 2003 [en premsa].
- III. Cabré JJ, Costa B, Martín F, Basora J, Solà R, IGT-Research-Group. Prevalence of metabolic syndrome (EGIR) related to cardiovascular disease among diabetic Spanish population. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl.2): 437.
- IV. Martín F, Costa B, Cabré JJ, Acera T, Piñol JL, Basora J, IGT-Research-Group. Undiagnosed impaired glucose homeostasis associated to metabolic syndrome (EGIR) on high-risk Spanish population. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl.2): 436-7.
- V. Cabré JJ, Costa B, Martín F, Solà R, Basora J, ITG Research Group. Prevalence of metabolic syndrome related to cardiovascular disease among diabetic Spanish population. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl.1): 496.
- VI. Martín F, Costa B, Cabré JJ, Piñol JL, Basora J, ITG Research Group. Prevalence and cardiovascular risk of the metabolic syndrome associated to undiagnosed impaired glucose metabolism on high-risk Spanish population. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl.1): 502.
- VII. Costa B, Cabré JJ, Martín F, Piñol JL, Basora J, Bladé J. La escala cerebrovascular de Framingham probablemente sobrevalora el riesgo de la diabetes y el síndrome metabólico en población española. *Rev Clin Esp* 2004 [en premsa].
- VIII. Martín F, Costa B, Cabré JJ, Basora J, Solà R y el grupo de Investigación ITG (Reus-Tarragona). Prevalencia del síndrome metabólico y su asociación con la enfermedad cardiovascular en población diabética española. *Hipertensión* 2004 [en premsa].

- IX. Cabré JJ, Sánchez-Oro I, Urbaneja A, Bladé J, Montañés D, Martín F. El síndrome plurimetabólico, la diabetes y sus complicaciones cardiovasculares. *Aten Primaria* 2002; 30 (Supl.1): 111.
- X. Martín F, Costa B, Cabré JJ, Basora J, Baldrich M, García MT. Diabetes mellitus, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Una asociación prevalente. *Aten Primaria* 2002; 30 (Supl.1): 98.
- XI. Martín F, Cabré JJ, Costa B, Acera MT, Piñol JL, Grupo de Investigación ITG. Síndrome metabólico y diabetes ignorada. Prevalencia en población española de alto riesgo. *Aten Primaria* 2002; 30 (Supl.1): 111.
- XII. Cabré JJ, Sánchez-Oro I, Urbaneja A, Bladé J, Martín F. Diabetis, síndrome plurimetabòlica i complicacions cardiovasculars als diabètics. Dues cares de la mateixa moneda? Comunicació oral, al Congrés d'Atenció Primària de les Societats Catalana, Valenciana i Balear de Medicina de Família. Tarragona, 12-14 de Juny de 2002.
- XIII. Cabré JJ, Martín F, Costa B, Basora J, Urbaneja A, Sánchez-Oro I. Prevalença de la síndrome plurimetabòlica en la població hipertensa atesa a l'Atenció Primària. Comunicació a la IX Reunió de la Societat Catalana d'Hipertensió Arterial i XV Jornades Catalanes sobre Hipertensió Arterial. Barcelona, 16-18 de Desembre de 2002.
- XIV. Martín F, Costa B, Cabré JJ, Basora J, Solà R y el Grupo de Investigación ITG (Reus-Tarragona). Prevalencia del síndrome metabólico y su asociación con la enfermedad cardiovascular en población diabética española. Primer Premi Menarini de Catalunya al millor treball en agregació de factors de risc cardiovascular. Barcelona, 18 de Desembre de 2002. Primer Premio Nacional de Hipertensión Arterial. València, 28 de Març de 2003.
- XV. Martín F, Costa B, Cabré JJ, Basora J, Solà R i el Grup d'Investigació ITG (Reus-Tarragona). Prevalença de la síndrome metabòlica i la seva associació amb la malaltia cardiovascular en població diabètica. Primer Premi de les XIX Jornades Mèdiques de les Terres de l'Ebre. Tortosa, 14-15 de Febrer de 2003.
- XVI. Martín F, Costa B, Solà R, Cabré JJ, Basora J. Trastornos de la homeostasis glucídica y síndrome metabólico en población de alto riesgo. *Clin Invest Arterioscl* 2003; 15 (Supl. 1): 23-24. XVI Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Marbella, 15-17 de Maig de 2003.

- XVII. Martín F, Costa B, Solà R, Cabré JJ, Basora J. Prevalencia del síndrome metabólico y su relación con la enfermedad cardiovascular en población diabética. Clin Invest Arterioscl 2003; 15 (Supl.1): 23. XVI Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Marbella, 15-17 de Maig de 2003.
- XVIII. Cabré JJ, Bladé J. Prevalença de la síndrome metabòlica a població general segons els criteris diagnòstics utilitzats (OMS-1998 i NCEP-2001). Comunicació a les IV Jornades de Recerca en Atenció Primària. Barcelona, 12-13 de Març de 2003.
- XIX. Martín F, Cabré JJ, Costa B, Basora J, Piñol JL, García MT et al. Malaltia cardiovascular, factors de risc i síndrome metabòlica en pacients majors de 65 anys. Tercer Congrés Interdisciplinari d'Atenció Primària. Barcelona, 7 d'Octubre de 2003.
- XX. Martín F, Costa B, Cabré JJ, Basora J, Baldrich M, Piñol JL, Grupo de Investigación ITG. Elevada prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad cardiovascular (Finalista). XXIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona, 10-13 de Diciembre de 2003.
- XXI. Costa B, Cabré JJ, Martín F, Piñol JL, Basora J, Bladé J. Primera estimación del riesgo cerebrovascular asociado al síndrome metabólico y a la diabetes en población española. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona, 10-13 de Diciembre de 2003.
- XXII. Martín F, Costa B, Cabré JJ, Basora J, Baldrich M, Piñol JL. Prevalencia del síndrome metabólico y factores de riesgo en pacientes con enfermedad cardiovascular. II Premi Menarini al millor treball en agregació de factors de risc cardiovascular. Societat Catalana d'Hipertensió Arterial. Barcelona, 17 de Diciembre de 2003.
- XXIII. Cabré JJ, Martín F, Costa B. De la diabetes tipo 2 al síndrome metabólico: Líneas actuales de investigación en atención primaria. Reunión Nacional de la Red de Grupos de Diabetes. Sitges, 15 Gener 2004.

BEQUES I PREMIS ATORGATS A LA LÍNEA D'INVESTIGACIÓ

1. Beca Predoctoral de la Fundació Jordi Gol i Gurina 2001-2003, pel desenvolupament de la tesi doctoral a l'Atenció Primària.
2. Premi ARESA 2001, al millor projecte de tesi doctoral.