

**SÍNDROME METABÓLICO:  
Una perspectiva desde nuestra  
experiencia personal**

**JOSÉ LUIS GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, MANUEL SERRANO-RÍOS**

## **1.1 CONCEPTO DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

Según el “Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes”<sup>1</sup>, la resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Esta definición está ampliamente demostrada en lo referente al transporte transcelular, a las vías metabólicas de la glucosa y al metabolismo de lípidos. Es posible que el concepto de RI pueda extenderse a las demás acciones (precoces o tardías) de esta hormona, como la captación y transporte transcelular de aminoácidos, la síntesis de proteínas, la regulación de la función endotelial, la estimulación del crecimiento y la proliferación celular o la expresión de numerosos genes reguladores de estas diferentes funciones<sup>1</sup>. La RI y su surrogada hiperinsulinemia compensadora se han vinculado al mayor riesgo de aterogénesis y enfermedad macrovascular en el síndrome metabólico (SM) pero no existe unanimidad sobre su papel patogénico o como simple “marcador de riesgo”<sup>2-5</sup>.

Hoy en día se considera que la RI crónica o mantenida es el rasgo común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la diabetes mellitus (DM) tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), las dislipemias o la enfermedad cardiovascular<sup>6</sup>.

## **1.2 SÍNDROME METABÓLICO**

El Síndrome Metabólico (SM) también conocido como Síndrome Plurimetabólico, Dismetabólico, de Reaven o Síndrome X, caracterizado por la presencia de RI además de: hiperinsulinemia compensadora, la intolerancia hidrocarbonada o la DM tipo 2, dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos, disminución del colesterol HDL (cHDL)), obesidad central, HTA, hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas y de la fibrinólisis, y disfunción endotelial. Todas estas alteraciones que, de manera secuencial

o simultánea, pueden acumularse en el SM, potencialmente aceleran el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>7-8</sup>. Este SM confiere una alta morbi y mortalidad<sup>9</sup>.

En la actualidad no se dispone de una definición universalmente aceptada. Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) han desarrollado sus respectivas propuestas para definir el SM:

- a) Criterios de la OMS<sup>10</sup> Se considera que existe un SM si se dan estos criterios: intolerancia a la glucosa o DM tipo 2, o RI junto a dos o más de las siguientes alteraciones:
- HTA  $\geq$  140/90 mmHg.
  - Dislipemia: hipertrigliceridemia  $\geq$  150 mg/dl o descenso de cHDL (varones: 35mg/dl; mujeres 39 mg/dl).
  - Obesidad central o visceral.
  - Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina  $\geq$  20  $\mu$ g/min o cociente albúmina/creatinina  $>$  30 mg/g)
- b) Criterios del grupo EGIR<sup>11</sup> Presencia de RI o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75 y dos o más de las siguientes alteraciones:
- Hiperglucemia (glucemia en ayunas  $\geq$  110 mg/dl, pero no en el rango diabético).
  - HTA  $\geq$  140/90 mmHg o estar recibiendo tratamiento para la hipertensión.
  - Dislipemia (triglicéridos  $\geq$  180 mg/dl o cHDL  $<$  40 mg/dl).
  - Obesidad central (cociente cintura/cadera en varones  $\geq$  94 cm y en mujeres  $\geq$  80 cm o IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>).

c) Otros criterios. Además de estas dos definiciones existen otras, entre las que destaca la publicada por *The Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III)*<sup>12-13</sup> en 2002. Se considera que existe un SM si se dan 3 o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: diámetro de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres.
- Hipertrigliceridemia  $\geq$  150 mg/dl.
- cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial  $\geq$  130/85 mmHg.
- Glucosa basal  $\geq$  110 mg/dl.

A diferencia de las anteriores, esta propuesta no incluye como criterio para la definición de SM la presencia de RI, y exige su homologación clinico-epidemiológica antes de adoptarla definitivamente. Este criterio fue posteriormente modificado bajando los niveles de glucosa basal a 100 mg/dl<sup>14</sup>.

Recientemente el consenso de la Federación Internacional de Diabetes ([http://www.idf.org/webdata/docs/Metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf)) ha publicado una nueva definición de SM, en la que se define que una persona tiene SM si presenta obesidad central (definida como diámetro de la cintura  $\geq$  94 cm en varones Europeos y  $\geq$  80 cm en mujeres Europeas, con valores étnicos específicos para otros grupos) además de de 2 de los siguientes criterios:

- Hipertrigliceridemia  $\geq$  150 mg/dl o estar en tratamiento específico para esta alteración lipídica.
- cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o estar en tratamiento específico para esta alteración lipídica.

- Presión arterial  $\geq$  130/85 mmHg o estar en tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada.
- Glucosa basal  $\geq$  100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes tipo 2.

Este nuevo criterio de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) sigue sin ser definitivo, pero ayudará a identificar individuos de alto riesgo, a través de mayores investigaciones que conducirán a índices predictivos más exactos<sup>15</sup>. También se hace un énfasis especial en cuanto al tratamiento que debe estar orientado sobre los cambios en los estilos de vida y sobre los componentes individuales si fallan los estilos de vida<sup>15</sup>. Sin embargo, este nuevo criterio ha traído consigo una serie de críticas, que hacen hincapié en la falta de claridad de la definición de SM, falta de claridad que la IDF respondió concretando más la definición de los criterios utilizados. Otras de las críticas son que el riesgo cardiovascular total asociado al SM no es mayor que aquel que se esperaría por la suma de sus partes, y que el tratamiento del SM no difiere del tratamiento de sus componentes<sup>16-18</sup>. Por otro lado, las contrarréplicas han sido también publicadas<sup>15,19</sup>.

### **1.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO**

La prevalencia del SM y de la RI en la población varía ampliamente en función de la definición empleada, del grupo étnico de la población estudiada, del sexo y de la distribución de su edad. Es difícil estimar de forma precisa su prevalencia, debido al reflejo de la inconsistencia de su definición, condicionada a su vez por la diversidad de términos asociados con este síndrome.

El grupo EGIR ha calculado la frecuencia tanto del SM (definición de la OMS) como de la RI (definición del grupo EGIR) en la población no diabética y ha añadido los datos de 8 estudios epidemiológicos europeos<sup>11</sup>. En Europa, la prevalencia global del SM (definición de la OMS, pero excluyendo diabéticos) fue del 23 % en varones y del 12 %

en mujeres, oscilando entre el 7 y el 36 % para varones según la edad y entre el 5 y 22 % para mujeres entre 40 y 55 años. El síndrome de RI (definición EGIR, también en no diabéticos) fue menos frecuente que el SM (definición OMS): 16 % en varones y 9.7 % en mujeres. En España, el estudio VIVA (Variability of Insulin with Visceral Adiposity), incluido en las estimaciones europeas del EGIR, ha detectado una prevalencia para el SM (EGIR) 15.5%. El estudio Segovia<sup>20</sup>, realizado en el ámbito de atención primaria en áreas rural y urbana, ha mostrado una prevalencia global del SM del 17% aplicando criterios ATPIII. Otro estudio realizado en las islas Canarias<sup>21</sup> mostró una prevalencia del SM del 24.4%. Una extensa revisión crítica ha sido publicada muy recientemente por Lorenzo C y Serrano-Ríos M<sup>22</sup>. Estos datos muestran que tanto el SM como la RI, independientemente de la definición empleada, son altamente prevalentes tanto en población europea como española, lo que tiene importantes implicaciones para la asistencia sanitaria. Es de destacar la mayor prevalencia del trastorno en las mujeres españolas respecto a las europeas.

### **Síndrome Metabólico. Genes y Ambiente**

El SM es una entidad poligénica y multifactorial<sup>23-24</sup>. Los datos disponibles de estudios de familia y poblacionales, muestran que el SM está influenciado por un fuerte componente genético, con una gran variabilidad entre diferentes grupos étnicos.

Todos los componentes del SM presentan alguna asociación con la RI, la cual podría ser un común denominador. La mayoría de los estudios han mostrado que acerca del 50% de la variabilidad de la RI podría estar genéticamente determinada y la variabilidad restante es explicada por factores individuales específicos. La herencia de la RI también ha sido descrita entre familiares de primer grado de sujetos con diabetes (45%) comparados con sujetos sin historia familiar de diabetes (20%)<sup>25</sup>.

Todo este componente genético<sup>23</sup> está fuertemente modulado por factores ambientales relacionados con los hábitos/estilos de vida como el exceso en la ingesta calórica, baja actividad física, exceso de grasas saturadas, dieta con bajo contenido en fibra, excesivo consumo de alcohol y tabaquismo. Se ha demostrado recientemente<sup>26</sup>, que el efecto de la interacción entre factores genéticos y ambientales es mayor que el de estos dos componentes aisladamente. Sin embargo, no se dispone de evidencias científicas suficientes para definir nítidamente las características de la compleja interacción genes-ambiente. Ciertos estudios<sup>27</sup> han mostrado que los niveles circulantes de insulina están directamente asociados a la ingesta de grasa dietética e inversamente al grado de actividad física<sup>28</sup> y al consumo (moderado) de alcohol<sup>29</sup>. Por otra parte existen datos sólidos que muestran el efecto beneficioso del ejercicio físico en la prevención de la DM tipo 2 desde el estadio de intolerancia a la glucosa<sup>30</sup>.

La búsqueda de los efectos de interacciones genes-ambiente en estudios epidemiológicos es esencial para comprender las variaciones individuales étnicas y poblacionales de prevalencia/incidencia del SM, pero su interpretación requiere un planteamiento adecuado sobre las bases de un apropiado tamaño muestral y de una metodología bien definida.

La industrialización y sus consecuencias económicas han conducido a un estilo de vida más urbanizado y sedentario. Este estilo de vida junto con el fácil acceso a los alimentos (reducción en el gasto energético e incremento en la ingesta calórica) han contribuido a lo que se ha denominado el ambiente “obesogénico”. Este ambiente “obesogénico” podría haber causado un subgrupo de población que es genéticamente más susceptible a la ganancia de peso y a llegar a ser excesivamente obesos<sup>31</sup>. Una teoría para explicar este fenómeno<sup>32</sup> es la hipótesis de los genes ahorradores, mediante la cual los genes que predisponen a obesidad habrían tenido una ventaja selectiva en poblaciones que

frecuentemente están sometidas a épocas de hambruna, incrementando al máximo su supervivencia almacenando el excedente de energía como por ejemplo la grasa abdominal. De modo que aquellos individuos que poseen estos genes ahorradores, en el habitual ambiente “obesogénico” de hoy en día, tendrían una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad extrema, resistencia a la insulina y DM tipo 2. Esto ha podido ser detectado en ciertos grupos de alto riesgo cuando se comparan sus estilos de vida (rural sobre urbano), como los Indios Pima y en individuos de algunas islas del Pacífico. Los indios Pima que viven Arizona (USA) siguen unos estilos de vida típicos de los países occidentalizados como una alta ingesta calórica, principalmente de grasas saturadas, alto consumo de alcohol y una baja actividad física, presentando una alta prevalencia de obesidad, DM tipo 2 y RI. Por el contrario, en los indios Pima, que viven en Méjico y que han mantenido sus estilos de vida tradicionales del medio rural (alta actividad física, baja ingesta calórica con bajo contenido en grasas, dieta rica en fibra) la obesidad y otras alteraciones del SM son poco frecuentes. Observaciones similares se han descrito en poblaciones indígenas de las islas de Nauru y Mauricio del Océano Pacífico e Indico así como en Mexicanos Americanos en las cuales se ha analizado la prevalencia de obesidad, DM tipo 2 y otras alteraciones del SM comparando estilos de vida en el medio rural y en el medio urbano. Por tanto, parece ser que tras el SM existe un genotipo ahorrador.

Por todo esto, parece que las bases de la emergencia del SM en cada individuo y en poblaciones particulares están en las complejas interacciones genes-factores ambientales (estilos de vida). Estudios recientes en Estados Unidos han demostrado grandes diferencias en la prevalencia de obesidad en Afroamericanos e Hispanoamericanos respecto a poblaciones Caucasoides<sup>33</sup>. Estas diferencias no pueden ser explicadas

solamente por el estilo de vida, los factores socioeconómicos o ambientales, lo que indica un importante papel de los factores genéticos.

## **Genes Candidatos seleccionados para obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico**

### **Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )**

Este péptido es una citoquina con un papel bien conocido como mediador en la respuesta inflamatoria en adipocitos normales y en el músculo esquelético en sujetos no obesos, y se encuentra sobreexpresado en el tejido adiposo de sujetos obesos<sup>34</sup>. TNF- $\alpha$  induce apoptosis de las células del tejido graso donde estimula la lipólisis. No existen actualmente muchos estudios analíticos del gen del TNF- $\alpha$  (localizado en el cromosoma 6p21.3) que muestren su relación con el desarrollo de obesidad, y los resultados disponibles de la mayoría de estos estudios son poco convincentes. Así el polimorfismo -308 G/A en la región del promotor de este gen se ha asociado a obesidad y RI en algunos estudios<sup>35</sup> pero no en todos<sup>36</sup>. También en mujeres de la población Sueca se observó una asociación del genotipo homocigoto AA, con un aumento en la acumulación de grasa<sup>37</sup> y otro estudio realizado en sujetos con obesidad también ha demostrado una asociación este polimorfismo y RI<sup>38</sup>.

En resumen, el papel del gen del TNF- $\alpha$  como uno de los genes candidatos en el genotipo de obesidad y otros componentes del SM es probable pero todavía no ha sido demostrado, requiriendo por tanto muchos más estudios de asociación y ligamiento.

### **Gen de Adiponectina**

La adiponectina es una proteína específica del tejido adiposo presente en el plasma circulante cuya expresión está reducida en presencia de obesidad, RI y enfermedad

cardiovascular<sup>39-40</sup>. Sus niveles plasmáticos están inversamente correlacionados con la circunferencia de la cintura y otros parámetros del fenotipo obeso<sup>41</sup>. Aunque las funciones de esta proteína no están totalmente conocidas, recientemente varios grupos han demostrado que modelos animales de obesidad y diabetes la administración de adiponectina incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo, disminuye la producción hepática de glucosa y promueve la pérdida de peso, mejorando la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa<sup>42-43</sup>.

Por otro lado, dos grupos independientemente han descrito un locus localizado en el cromosoma 3q27, en el que se encuentra el gen de la adiponectina, implicado en la resistencia a la insulina y fenotipos del síndrome metabólico<sup>44</sup>.

En este gen de la adiponectina se han estudiado diferentes SNPs. Uno de ellos corresponde a la sustitución de timina por guanina en el exón 2 (45T→G) y otro a la sustitución de guanina por timina en el intrón 2 (276G→T) que han sido asociados con un aumento en el riesgo para diabetes tipo 2 así como con una mayor RI en sujetos portadores de los genotipos G/G en las posiciones 45 y 276 de la población<sup>45</sup>. En este mismo estudio el alelo G en la posición 276 estuvo linealmente asociado con menores niveles plasmáticos de adiponectina. De igual modo, en otro estudio llevado a cabo en población española<sup>41</sup> el genotipo G/G para el SNP276 estuvo asociado con intolerancia a la glucosa y bajos niveles de adiponectina.

Dado que los bajos niveles de adiponectina en plasma han sido asociados con un incremento en la adiposidad y RI, se sugiere que la hipoadiponectinemia puede ser un defecto determinado genéticamente que contribuye a la fisiopatología del SM.

### **Gen de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS).**

La óxido nítrico sintasa endotelial está implicada en la producción de óxido nítrico, que es una molécula responsable para el mantenimiento de la función endotelial, y entre sus múltiples funciones está la de facilitar los depósitos y metabolismo de glucosa en el músculo esquelético.

En humanos, eNOS está codificada por el gen NOS3, que está localizado en el cromosoma 7 (7q35-36). Variantes en este gen han sido asociadas con diabetes tipo 2<sup>46</sup>, RI, obesidad y SM<sup>47</sup>.

Otros estudios en ratones knockout para el gen de NOS3 han demostrado que estos animales presentan hipertensión, hiperinsulinemia y dislipidemia en comparación con lo Recientemente un estudio de haplotipos en el gen NOS3<sup>47</sup> ha mostrado que variaciones genéticas en este gen estuvieron asociadas con componentes del SM en la población española. En uno de los 12 polimorfismos (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) estudiados (IVS11-30 SNP), el genotipo AA estuvo asociado con un incremento en la RI y con mayores concentraciones de colesterol total. En otro de los SNPs (rs3800787 SNP), el genotipo CC fue significativamente más frecuente en individuos con SM que en aquellos sin SM, y en aquellos que presentaron bajas concentraciones de colesterol HDL.

En el análisis de haplotipos, el haplotipo 212 estuvo asociado se asoció con una aumento en el riesgo para el SM (OR 1.81, 95% CI 1.15-2.84), para las bajas concentraciones de colesterol HDL (OR 1.52, 95% CI 1.01-2.29, p=0.04) y con aumento de la RI, y los niveles de triglicéridos.

### **Interacciones gen-gen y genes-ambiente.**

El resultado final de muchos de los polimorfismos descritos anteriormente en relación con el SM podría depender de las características específicas de la población de estudio, como el origen étnico, la dieta, la actividad física indicando posibles interacciones entre varios genes y los factores ambientales.

Los factores de riesgo para varias de las principales enfermedades crónicas como enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, obesidad y cáncer, son a menudo observados durante la infancia. Por ello, las medidas de prevención adoptadas precozmente durante los primeros años de vida podrían ayudar a reducir la prevalencia de estas enfermedades en la infancia. La dieta es, sin duda, un factor de riesgo que podría beneficiarse de una intervención temprana.

Las interacciones genotipo-factores ambientales se presentan cuando la respuesta de un fenotipo (p.ej. masa grasa) a cambios ambientales (p.ej. intervenciones dietéticas) está modulada por el genotipo del individuo. En el caso de la obesidad, estas interacciones podrían estar implicadas en determinar la susceptibilidad a la ganancia de masa grasa en respuesta a factores de riesgo ambientales tales como la alta ingesta de grasa en la dieta y/o al bajo nivel actividad física. Además, estos efectos de interacción podrían también estar implicados en la susceptibilidad de los sujetos obesos para desarrollar comorbilidades asociadas con el SM (p.ej: diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y enfermedad coronaria). Definir los efectos de estas interacciones para los fenotipos relacionados con el SM es de gran importancia puesto que nos permitirían la identificación de individuos con riesgo de desarrollo del SM y sus complicaciones asociadas, además de identificar aquellos individuos que no responden a las intervenciones dietéticas y que podrían requerir, quizás, prescripciones dietéticas más drásticas o mejor ajustadas.

Algunas de las interacciones gen-gen han sido descritas entre polimorfismos en el gen de adiponectina y el del TNF- $\alpha$ <sup>48</sup>. La presencia simultánea del alelo G para el SNP45 del gen de adiponectina y la variante -308A del TNF- $\alpha$  estuvo asociada con bajas concentraciones de adiponectina<sup>48</sup>.

Conclusiones.

Los recientes avances en el campo de la farmacogenómica subrayan la importancia de las interacciones genotipo-factores ambientales, mostrando como las variaciones genéticas pueden afectar a la eficacia de los fármacos y a sus efectos indeseables.

El concepto de medicina “personalizada” está ahora siendo extendido también al campo de la nutrición, aceptándose que los nutrientes alteran procesos como la estructura del ADN, la expresión génica y el metabolismo, pudiendo intervenir en el inicio, desarrollo y progresión de las patologías. Por otro lado, las variaciones genéticas individuales pueden influir el modo en el que los nutrientes son asimilados, metabolizados, almacenados y excretados.

## REFERENCIAS

1. Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La Resistencia a la Insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica*. 2002. Documento 1.
2. Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study. *American Journal of Epidemiology*. 1994;140:857-869.
3. Deprés JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 1996;334:952-957.
4. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 1999;84:11j-14j.
5. Ginsberg HN (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106 453-458.
6. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *Journal of Hipertensión*. 1998;16:895-906.
7. De Fronzo R.A, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifocal syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-194.
8. Stern M. *The insulin resistance syndrome*. En: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, eds. International textbook of diabetes mellitus, 2nd ed. Dichester: Wiley & Sons: 1997: 255-75.
9. Isomma B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lathi K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-689.
10. WHO: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. *Report of a WHO Consultation*, 1999.
11. EGIR. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Metabolism*. 2002;28:364-376.
12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of the American Medical Association*. 2002; 287:356-359.
13. 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. *The Journal of the American Medical Association*. 2002;16:2081-2089.
14. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
16. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-2304.
17. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005;48:1679-1683.
18. ReavenGM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clinical Chemistry*. 2005;51:931-938.
19. Grundy SM. Point: the metabolic syndrome still lives. *Clinical Chemistry*. 2005;51:1352-1354.
20. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Alvarez J, Riviriego J et al. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. *Medicina Clínica*. 2005;125:481-486.
21. Álvarez Leon EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain. *Medicina Clínica*. 2003;120:172-174.
22. Lorenzo C and Serrano-Ríos M. Epidemiology of the metabolic syndrome. *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXI<sup>st</sup> century*. Editors: M Serrano-Ríos, JF Caro, R Carraro and JA Gutiérrez-Fuentes. Fundación Lilly. 2005:109-129.
23. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *The British Journal of Nutrition*. 2000;83 (suppl 1):S39-48.

24. Martínez Larrad MT, González Sánchez JL, Serrano Ríos M. Insulin Resistance: A Genetic Approach. Overview. *Nutrition and Aging*: I.H. Rosenberg; A. Sastre (eds), Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program, 2002;6:79-95.
25. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissen M et al. (1996). Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study). *Diabetes*. 1996;45:1585-1593.
26. Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *Journal of Internal Medicine*. 2003;253:120-127.
27. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. *Diabetes Care*. 1993;16:1459-1469.
28. Regensteiner JG, Mayer EJ, Shetterly SM, Eckel RH, Haskell WL, Marshall JA et al. Relationship between habitual physical activity and insulin levels among nondiabetic men and women. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1991;14:1066-1074.
29. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Selby JV. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation*. 1993;88:2190-2197.
30. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344:1343-1350.
31. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science*. 2003;299:856-858.
32. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *American Journal of Human Genetics*. 1962;14:353-362.
33. Cossrow N, Falkner B. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89:2590-2594.
34. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor-alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43:1271-1278.
35. Fernández Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernández Castañer M, Vendell J et al. The TNF-alpha gene NcoI polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum levels. *Diabetes*. 1997;46:1468-1472.
36. Koch M, Rett K, Volk A, Maerker E, Haist K, Weisser M et al. The tumor necrosis factor alpha -238 G→A and -308 G→A promoter polymorphisms are not associated with insulin sensitivity and insulin secretion in young healthy relatives of type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2000;43:181-184.
37. Hoffstedt J, Eriksson P, Hellstrom L, Rossner S, Ryden M, Arner P. Excessive fat accumulation is associated with the TNF alpha-308 G/A promoter polymorphism in women but not in men. *Diabetologia*. 2000;43:117-120.
38. Dalziel B, Gosby AK, Richman RM, Bryson JM, Caterson ID. Association of the TNF-alpha -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obesity Research*. 2002;10:401-407.
39. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20:1595-1599.
40. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86:1930-1935.
41. González-Sánchez JL, Zabena CA, Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Pérez-Barba M, Laakso M et al. An SNP in the Adiponectin Gene Is Associated with Decreased Serum Adiponectin Levels and Risk for Impaired Glucose Tolerance. *Obesity Research*. 2005;13:807-812.
42. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001; 98:2005-2010.
43. 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 lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*. 2001;7: 941-946.
44. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:14478-14483.

45. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002;51:536-540.
46. Franks PW, Luan J, Barroso I, Brage S, Gonzalez-Sanchez JL, Ekelund U et al. Variation in the eNOS gene modifies the association between total energy expenditure and glucose intolerance. *Diabetes*. 2005;54:2795-2801.
47. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Larrad MT, Saez ME, Zabena C, Martinez-Calatrava MJ, Serrano-Rios M. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are associated with features of metabolic syndrome. *Clinical Chemistry*. 2007;53:91-97.
48. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Calatrava MJ, Martinez-Larrad MT, Zabena C, Fernandez-Perez C, Laakso M, Serrano-Rios M. Interaction of the -308G/A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene with single-nucleotide polymorphism 45 of the adiponectin gene: effect on serum adiponectin concentrations in a Spanish population. *Clinical Chemistry*. 2006;52:97-103.