

Conferencia: Génesis, prevalencia y fisiopatología del Síndrome Metabólico (SM)

Dr. C. Yisel González Madariaga

Sumario:

- 1. Definición**
- 2. Prevalencia**
- 3. Fisiopatología**
 - 3.1 Obesidad abdominal**
 - 3.2 Inflamación**
 - 3.3 Resistencia a la insulina**
 - 3.4 Hipertensión arterial**
 - 3.5 Dislipidemia**

1- Definición

Los antecedentes del SM se remontan a las primeras décadas del pasado siglo cuando Kylien demostró la asociación existente entre la hipertensión, la hiperglucemia y la gota.¹ Otros investigadores reflejaron asociaciones entre la adiposidad visceral, obesidad y otras anormalidades metabólicas presentes en las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) y la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).^{2,3}

El SM descrito por Reaven en el año 1988 dio un impulso importante al estudio de esta entidad. Él identificó como integrantes de este síndrome a la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión, la tolerancia alterada a la glucosa o diabetes, la hiperinsulinemia y la dislipidemia caracterizada por aumento de los triglicéridos y la baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL).⁴ Todas estas características constituyen por sí mismas factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y, por lo tanto, el SM representa un riesgo importante para padecer enfermedad coronaria.⁵

Los criterios diagnósticos para el SM han sido objeto de múltiples modificaciones y actualizaciones después de la publicación de varios estudios.⁶⁻⁸ Estas investigaciones revelaron diferencias en el alcance de cada definición para detectar los individuos con alto riesgo cardiovascular.

El grupo de diabetes de la OMS dictaminó en 1998 los criterios diagnósticos para el SM donde la disminución a la sensibilidad insulínica constituye el aspecto esencial.⁹ Un año después, el European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) modificó estos criterios.¹⁰ En el 2001, el NCEP-ATP III de Estados Unidos definió al SM según variaciones metabólicas de género y edad.¹¹ Posteriormente, este criterio se modificó conjuntamente por el National Heart, Lung and Blood Institute(NHLBI) y la American Heart Association (AHA). En este caso, se incluyeron los pacientes con alteración en la glucosa en ayunas (glucemia \geq 100 mg/dL), hipertrigliceridemia, hiperglucemia, HDL-colesterol (HDLc) bajo o que estuvieran con prescripción médica por estas alteraciones.¹²

En 2005, la IDF propuso nuevos criterios, similares a los del NCEP-ATPIII, pero consideró a la obesidad central como una condición necesaria para el diagnóstico del SM.¹³ En el 2009, la IDF actualizó un grupo de criterios diagnósticos, teniendo en cuenta, los umbrales de la circunferencia de la cintura específicos para cada grupo étnico.¹⁴

El diagnóstico del SM en la adolescencia tendría un marcado interés, a partir de que se conoce que las profundas transformaciones anátomo-fisiológicas que sufre el organismo en este período determinan diferencias en cuanto a la expresión o no de algunas enfermedades.¹⁵ Durante el crecimiento y desarrollo de los individuos se producen ajustes fisiológicos en la presión arterial, los niveles de lípidos en plasma y el metabolismo energético. La sensibilidad a la insulina en esta etapa de la vida es entre un 25 y un 50 % menor que en la etapa adulta.¹⁶

Numerosos investigadores han tratado de definir criterios para estudiar este segmento tan importante de la población. En el 2007, la IDF fijó presentar una circunferencia de la cintura mayor o igual al percentil 90 para el diagnóstico del

SM en niños y adolescentes.¹⁷ Actualmente no existe consenso para el empleo de un criterio diagnóstico sobre otro, ni para la población pediátrica ni para la adulta. El criterio del National Cholesterol Education Program /Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) es uno de los más empleados por su factibilidad, sobre todo, en estudios epidemiológicos.¹⁸

El Índice de Masa Corporal (IMC) ha sido un criterio usado por décadas para la clasificación de la obesidad y el sobrepeso. Sin embargo, es menos sensible que otros índices para clasificar individuos con SM o riesgo cardiometabólico al no discriminar la distribución de la grasa corporal.¹⁹ La búsqueda de factores de riesgo asociados a la obesidad abdominal ha permitido desarrollar índices que contribuyan al diagnóstico, predicción y evaluación del SM en los individuos. Entre estos podemos citar la relación cintura-cadera (RCC), los productos de acumulación de lípidos (PAL), el índice de adiposidad visceral (IAV),²⁰ el índice de adiposidad visceral chino (IAVC),²¹ el índice de la forma corporal (IFC)²², el índice de Glucosa-TAG (IGTAG)²³, el índice de Depósito Abdominal (IDA),²⁴ entre otros.

2- Prevalencia

La prevalencia del SM varía de un país a otro y se complejiza su determinación porque depende de la edad, el género, la composición étnica de las poblaciones estudiadas y de los criterios diagnósticos aplicados.²⁵ En América Latina los valores rondan el 25% de la población adulta.²⁶ En Europa, el estudio MORGAM (Monica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph) mostró que la prevalencia del SM es superior en hombres menores de 50 años, mientras que en edades superiores la prevalencia es mayor en mujeres.²⁷

El incremento de la prevalencia del SM en las últimas décadas se correlaciona directamente con el aumento de la obesidad. Las causas parecen ser las modificaciones en el estilo de vida, con cambios cualitativos y cuantitativos en la alimentación y, sobre todo, con una marcada tendencia al sedentarismo que conduce a una disminución del gasto energético.¹⁶ Las cifras de niños y adolescentes obesos con criterio de SM también se han incrementado en los últimos años.²⁸ Actualmente las personas obesas a nivel mundial superan los 2

billones de individuos, lo cual explica la necesidad de articular estrategias para detener esta explosión pandémica.²⁹

En Cuba aún son escasos los trabajos que abordan la prevalencia del SM. En su mayoría se trata de muestras relativamente pequeñas. En un estudio de personas obesas, efectuado en Holguín por Hernández–Tamayo,³⁰ se observó una prevalencia de más del 60% de SM. Rivero-Sabournin *et al.*³¹ reportaron un 9,57 % de personas con SM en una población perteneciente a un área de salud de La Habana, donde casi el 50 % de la muestra superaba los 60 años. Un estudio realizado con 77 niños y adolescentes obesos camagüeyanos demostró que el 27,3 % tuvieron criterio diagnóstico de SM.³² Recientemente, un estudio efectuado en el municipio de Santa Clara identificó al 6,27 % de gestantes con fenotipo normo peso en su primer trimestre de embarazo, como metabólicamente obesas y con síndrome metabólico.³³

El incremento del fenotipo sobrepeso y obeso se ha visto que está asociado a cambios en el epigenoma (conjunto de modificaciones del genoma que no alteran la información pero que, en dependencia de condiciones ambientales en la célula, determinan la expresión, supresión o modificación de un gen o conjunto de estos). Estos cambios pueden ser provocados por los estados de hiperglucemia, de modo que esta puede incidir en la memoria metabólica que se transmite a través de la replicación celular y en los procesos meióticos.³⁴ Cualquier etapa de la vida es susceptible a la modificación del epigenoma, sin embargo, las etapas tempranas del desarrollo son las más susceptibles. En el caso de la etapa fetal el riesgo es elevado para desarrollar enfermedades en la adultez como la obesidad, la DM y SM.³⁵

3- Fisiopatología

Dentro de los componentes del SM se encuentran los metabólicos (obesidad, dislipidemia, hiperglucemia) y los no metabólicos (hipertensión arterial, inflamación, estado protrombóticos). El SM predispone al individuo a desarrollarla DM y las ECV, además, se asocia a un número creciente de entidades nosológicas. El hígado graso no alcohólico se considera la manifestación hepática de este síndrome.³⁶ La apnea obstructiva del sueño

incrementa el riesgo cardiovascular en estos pacientes.³⁷ Diversos tipos de neoplasias se han relacionado con el SM debido principalmente al incremento del estrés oxidativo.³⁸

Todavía existen muchas interrogantes sobre las causas del SM. La hipótesis más aceptada y unificadora para describir los aspectos fisiopatológicos del síndrome incluye la RI. La obesidad abdominal es el más importante de los factores de riesgo que provoca la RI.²¹

3.1- Obesidad abdominal

La obesidad abdominal implica un aumento de grasa a nivel visceral, principalmente en hígado, músculo y páncreas. Esta grasa visceral contribuye a la síntesis y secreción de sustancias químicas llamadas adipocinas, que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos y que pueden conducir o contribuir al desarrollo de la RI.³⁹

El exceso de tejido adiposo visceral se comporta como un potente predictor de las complicaciones asociadas al SM de forma superior a índices de adiposidad total, como el IMC. Sin embargo, la necesidad de emplear técnicas imagenológicas para el registro de la grasa visceral limita el uso directo de este indicador en el individuo vivo y obliga a la búsqueda de asociaciones con otros indicadores para poder predecir el estado metabólico.⁴⁰ El registro de la grasa intraabdominal medida por la circunferencia de la cintura es muy fácil en el ser humano y también se asocia de manera independiente con cada uno de los criterios del SM.⁴¹

En niños y adolescentes la circunferencia de la cintura también es un excelente predictor para el desarrollo del SM. Este factor es independiente de la RI, niveles de lípidos en plasma y presión arterial.⁴² En estudios con niños y adolescentes obesos con IMC similar, se observó que aquellos con mayor tejido adiposo central presentaron menor sensibilidad a la insulina.^{43,44}

3.2- Inflamación

La presencia de un estado proinflamatorio, que contribuye a la resistencia a la insulina, es otro de los aspectos relacionados con la fisiopatología del SM. La

hipertrofia del tejido adiposo, que se observa en la obesidad central, se asocia a una afección inflamatoria de bajo grado a este nivel en un primer estado subclínico, con incremento tanto de citoquinas proinflamatorias, proteínas reactantes de fase aguda (RFA) e indicadores antropométricos.⁴⁵

El incremento de la acumulación de lípidos en el adipocito inicia un estado de estrés celular reflejado por la activación de las quinasas inflamatorias: quinasa aminoterminal c-Jun-1 (JNK) y factor nuclear kappa beta (NF- κ β). Estas vías de señalización molecular proinflamatoria regulan la fosforilación de proteínas y eventos de transcripción celular. Esto provoca un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias por los adipocitos, que incluyen al TNF- α , IL6, leptina, resistina, quimiocinas como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1) y otros mediadores proaterogénicos, como el PAI-1.⁴⁶

Las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y adhesión de células vasculares (VCAM-1), así como las moléculas quimio-atrayentes, que provienen de las células endoteliales en el tejido adiposo en expansión, se unen a las integrinas y a los receptores de quimiocinas (CCR), respectivamente, en la superficie de los monocitos para reclutarlos hacia el tejido adiposo.⁴⁷ Los monocitos se diferencian en macrófagos y producen altas cantidades de las mismas citoquinas inflamatorias producidas por los adipocitos. La inflamación local que se establece propicia mayor RI con la consiguiente lipólisis y propagación a nivel sistémico de un estado crónico inflamatorio de bajo grado y un incremento concomitante de la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs).⁴⁶

En el SM la enzima MPO EC 1.11.2.2 pudiera ser útil como marcador prooxidante que permita identificar el progreso del estado inflamatorio. Esta enzima reacciona con el peróxido de hidrógeno proveniente de las células fagocitarias y forma un complejo enzima-sustrato con una fuerte capacidad oxidativa. El complejo se combina con un haluro, generalmente con cloruro, que se oxida para formar el ácido hipocloroso HClO.⁴⁸

La actividad excesiva de la MPO puede inducir daños a tejidos por la producción de oxidantes y, consecuentemente, formar especies reactivas de

lípidos y proteínas. La actividad de la MPO en leucocitos provoca un incremento de especies nitrogenadas y halogenadas en lipoproteínas de baja densidad (LDL). Este ambiente facilita los procesos de peroxidación lipídica, nitración proteica y conversión a formas proaterogénicas de LDL en la pared vascular. Además, la MPO participa en la generación de HDL disfuncionales con propiedades proinflamatorias en lugar de antiinflamatorias.⁴⁹

Los estados proinflamatorios y oxidativos se relacionan con daño en el miocardio y deterioro endotelial,⁵⁰ lo cual justifica el estudio de biomarcadores como la actividad enzimática de la MPO. La actividad de esta enzima provoca un aumento en las lipoproteínas aterogénicas debido a la excesiva generación de radicales libres (RL) y EROs, lo que causaría daño funcional en el endotelio vascular.⁴⁸

La asociación entre la inflamación crónica de bajo grado en enfermedades metabólicas y el sistema inmune innato y adaptativo también pudiera contribuir a la síntesis y activación de las proteínas intermediarias de la cascada del complemento.⁵¹ El tercer componente del complemento (C3) es una proteína RFA de producción hepática, además de ser una citoquina que puede ser secretada por adipocitos y macrófagos activados por un estado inflamatorio. Una elevación de la concentración de C3 se asocia, entre otros factores, con la ECV, el índice HOMA-IR, la ganancia de peso, la circunferencia de la cintura, los niveles elevados de TAG en ayunas y en situación postprandial.⁵²

Se publicaron evidencias del posible papel de la activación del sistema del complemento en la fisiología del tejido adiposo. La fracción C3 del complemento en el adipocito participa en la formación de la proteína estimuladora de la acilación (ASP). Los niveles de esta hormona aumentan en situación de obesidad, diabetes y ECV.⁵³ Estudios recientes asocian a la ASP con el hígado graso.⁵⁴

3.3- Resistencia a la insulina

La RI es el estado en que cantidades normales de insulina producen una respuesta biológica insuficiente para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos. Es considerada como la responsable de la

mayoría de las anomalías presentes en el SM, fundamentalmente de la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial, el aumento en la producción hepática de VLDL y la estimulación de la proliferación endotelial.⁵⁵

El comienzo de la resistencia mencionada es antecedido de hiperinsulinemia postprandial, seguido de hiperinsulinemia en el ayuno y por último hiperglucemia. Los defectos en la acción de la insulina hacen que disminuya la supresión de la producción de glucosa por parte del hígado y el riñón y exista una menor captación y metabolismo de dicho carbohidrato en tejidos sensibles a la insulina como el músculo y la grasa corporal.⁵⁶

La autofosforilación del receptor de la insulina es el paso crucial en la cascada de señalización de esta hormona. Una vez ocurrido este evento, se produce la fosforilación de la tirosina del sustrato¹ del receptor de la insulina (por sus siglas en inglés IRS-1). En este sentido, se demostró que el TNF- α causa un descenso moderado en la autofosforilación del receptor de la hormona y un marcado descenso en la fosforilación del IRS-1, lo cual provoca disrupción en la cascada de señalización de la insulina, lo que contribuye a la RI. También se demostró que la IL-6 altera la señalización de esta hormona tanto en adipocitos como en hepatocitos. Por otra parte, se sabe que tanto el TNF- α como la IL-6 aumentan la lipólisis y el incremento de ácidos grasos libres (AGL), aspecto que contribuye a agudizar el estado de RI.⁵⁷

La hipertrofia del adipocito provoca un exceso de AGL circulantes. Estos metabolitos se derivan o de las reservas de TAG del tejido adiposo, sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), o de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TAG catalizada por la lipoproteinlipasa (LPL). El exceso de AGL resulta finalmente en una disrupción de la cascada de señalización de la insulina en los tejidos sensibles a esta hormona. El incremento en la célula de diacilgliceroles (DAG) y ceramidas promueve la fosforilación de los residuos de serina del IRS en lugar de los residuos de tirosina, lo que inhibe la propagación de la cascada de la insulina y consecuentemente de la actividad fosfoinositol 3-quinasa (PI3K). Esta disfunción provoca una alteración en el transporte de glucosa hacia el interior de la célula dependiente del estímulo de la insulina. Otro punto de vista

pondera la concentración de ácidos grasos en el interior de las células musculares, también llamada grasa ectópica, que primeramente favorece los procesos oxidativos en la mitocondria y posteriormente es la responsable del fallo β oxidativo en esta. La consecuencia es el escape de más AGL del adipocito a la circulación y en el resto de los tejidos deposición de estos metabolitos y agravamiento del estado de RI.⁵⁷

La insulina tiene otras acciones diferentes a la captación de la glucosa que no se afectan por la RI. Los tejidos sometidos al hiperinsulinismo sufren la inadecuada acción lipogénica y aterogénica. De esta manera, se favorece la obesidad abdominal, la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la aterosclerosis.⁵⁶

La activación del receptor de la insulina no solo activa la vía de del PI3K con efectos sobre el metabolismo intermediario, sino también la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP-K), cuyos efectos son principalmente mitogénicos y proliferativos. En el estado de hiperinsulinemia compensatoria existe una franca inhibición de la ruta metabólica del PI3K, sin embargo, la vía de las MAP-K se encuentra sobre estimulada, lo que justifica que se exacerben todos los efectos no metabólicos que tiene la hormona.⁵⁷ Los niveles elevados plasmáticos de la insulina también producen una retención exagerada de sodio y agua renal, estimulación del sistema simpático y alteraciones de las bombas de la membrana celular, lo que favorece la hipertensión arterial (HTA).⁵⁸

La disfunción de las células β también está relacionada con la progresión del SM. En un inicio las células β pueden compensar el aumento de la demanda metabólica por incremento de su masa. Sin embargo, la exposición crónica a niveles elevados de glucosa y ácidos grasos libres, en un entorno de exceso de nutrientes, resulta en una adaptación y falla progresiva de la función de las células β y la consiguiente RI.⁵⁶

La prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) se ha utilizado ampliamente en la clínica para diagnosticar alteración de la tolerancia a la glucosa y DM2. Los niveles de glucosa obtenidos durante la PTGO están relacionados tanto con la secreción de la insulina, como con la sensibilidad a la hormona.⁵⁹ Atendiendo a

la forma de la curva se agrupan tres categorías que permiten inferir el riesgo de DM. La curva monofásica se caracteriza por un aumento gradual de la glucosa en el tiempo con un solo pico y luego una caída en su concentración plasmática. El patrón bifásico de la curva permite observar un aumento gradual de la glucemia hasta un pico, una caída de la glucosa plasmática y un aumento subsiguiente. El último patrón se caracteriza por un incremento continuo de la glucemia sin pico. Las curvas monofásicas y sin clasificación durante las 2 horas del estudio, están asociadas con menor sensibilidad a la insulina y disminución de la función de las células β .⁶⁰

3.4- Hipertensión arterial

En individuos sanos la insulina es un vasodilatador que ejerce efectos secundarios en la reabsorción de sodio por el riñón. Cuando se desarrolla la RI se pierde el efecto vasodilatador de la insulina, pero se conserva el efecto renal en la reabsorción de sodio.⁶¹ El estado de hiperinsulinemia intensifica la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, que contribuye a la hipertensión. En el endotelio se origina un desequilibrio entre la producción de óxido nítrico (NO) y la secreción de endotelina, lo que provoca que se incremente el efecto vasoconstrictor.⁶²

Los niveles elevados de insulina y la disminución de la sensibilidad periférica de los tejidos a la hormona también provocan incremento en la síntesis y recaptación del ácido úrico (AU). La hiperuricemia sea socia con la hipertensión arterial, la DM, el SM y la ECV.

3.5- Dislipidemia

El SM, al igual que la obesidad, se caracteriza por presentar en una etapa temprana, valores incrementados de TAG, AGL y lipoproteínas de muy baja densidad (LDL) pequeñas y densas, así como disminuidos los niveles de HDLc. La insulina media la acción antilipolítica principalmente en tejido adiposo y la estimulación de LPL en este tejido. De este modo, al surgir RI, el incremento de la lipólisis genera más AGL y ello a su vez disminuye el efecto antilipolítico de la insulina. El exceso de AGL dentro de la célula incrementa metabolitos como las ceramidas y los DAG. Estos metabolitos modifican las señales

correspondientes a la unión insulina-receptor, que evita la migración del GLUT 4 en miocitos y adipocitos. Esto provoca de manera directa la disminución de la captación de glucosa mediada por insulina y la acumulación de TAG en músculos de fibra estriada y miocardio. En el hígado, la presencia de AGL hace que aumente la producción de glucosa, TAG y se secreten lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estos eventos contribuyen al cambio de patrón en el resto de las lipoproteínas con una disminución de las HDLc y aumento de las LDL.⁶³

Estos acontecimientos determinan que la hipertrigliceridemia, sea un marcador excelente del cuadro de RI. La asociación entre la hipertrofia del tejido adiposo, los lípidos circulantes en plasma y la RI; sugiere que marcadores de inflamación junto a la hiperlipidemia, pudieran ser útiles para determinar la instauración, progresión y complicaciones del SM.

El aumento de la población con SM, especialmente los niños y adolescentes,¹⁵ indica una necesidad urgente de estudiar las causas pertinentes y la progresión de sus signos. Las investigaciones actuales se dirigen a evaluar el impacto del SM en la etapa embrionaria-fetal. Los cambios epigenéticos pudieran explicar la reprogramación fetal que provoca un aumento de la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades metabólicas en la etapa posnatal, cada vez en edades más tempranas del desarrollo. Estudios moleculares, epidemiológicos y empleando modelo animales, seguirán siendo necesarios en los próximos años para darle respuesta a las aún numerosas interrogantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kylien E. Studien Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrome. Zentralblatt für Innere Medizin. 1923; 44:22-29
2. Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. Presse Medicale. 1947;30:339–340.
3. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. Diabetologia. 1965;1:137-137.
4. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes [serial on the Internet]. 1988 [cited 2023 12 jul]; 37(12):1597-1607. Disponible en:

<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/37/12/1595/8592/Role-of-Insulin-Resistance-in-Human-Disease>.

5. Martínez MP, Vergara ID, Molano KQ, Pérez MM, Ospina AP. Síndrome metabólico en adultos: Revisión narrativa de la literatura. Arch. de Medicina [serial on the Internet]. 2021 [cited 2023 28mar]; 17(2): 4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7848788>.
6. Zimmet P, Alberti K, Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: Fundamento y resultados. Rev Esp de Cardiol [serial on the Internet]. 2005 [cited 2023 12 jul]; 58(12): 1371-1376. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(05\)74065-3](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(05)74065-3).
7. Grundy S, Cleeman J, Daniels S. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation [serial on the Internet]. 2005 [cited 2018 16 ene]; 112: 5. Disponible en: <https://circ.ahajournals.org/content/112/17/2735.full.pdf+html>.
8. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. Circulation [serial on the Internet]. 2009 [cited 2023 12 jul]; 120(16):1640-1645. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
9. Alberti K, Zimmet P. 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 [serial on the Internet]. 1998 [cited 2023 12 jul]; 15(7):539-553. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7%3C539::AID-DIA668%3E3.0.CO;2-S](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7%3C539::AID-DIA668%3E3.0.CO;2-S).
10. Balkau B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet. Med. [serial on the Internet]. 1999 [cited 2023 13 agost]; 16:442-443. Disponible en: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571980074917580160>.
11. Expert Panel on Detection E. 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 [serial on the Internet]. 2001 [cited 2023 12 jul]; 285(19): 2486-2497. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/193847>.
12. Grundy S, Brewer Jr H, Cleeman J, Smith Jr S, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation [serial on the Internet]. 2004 [cited 2023 12 jul]; 109(3):433-438. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.000011245.75752.C6>.
13. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet [serial on

- the Internet]. 2007 [cited 2023 13 jul]; 369(9579):2059-2061. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60958-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60958-1/fulltext).
14. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. *Circulation* [serial on the Internet]. 2009 [cited 2023 12 jul]; 120(16):1640-1645. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
 15. DeBoer M. Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrients* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 3 jul]; 11: 1788. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1788>.
 16. Wang H, Lee D, Liu M, Portincasa P, Wang D. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 21 jun]; 23(3):189-230. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231748/>.
 17. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* [serial on the Internet]. 2007 [cited 2023 13 jul]; 369(9579):2059-2061. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60958-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60958-1/fulltext).
 18. Carvajal-Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med Leg Costa Rica* [serial on the Internet]. 2017 [cited 2023 28mar]; 34(1): 175-193. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152017000100175&script=sci_arttext&tlng=en.
 19. Gadekar T, Dudeja P, Basu I, Vashisht S, Mukherji S. Correlation of visceral body fat with waist–hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *Med J. Armed Forces India*[serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 24 may]; 76(1):41-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0377123717311978>
 20. Wei J, Liu X, Xue H, Wang Y, Shi Z. Comparisons of visceral adiposity index, body shape index, body mass index and waist circumference and their associations with diabetes mellitus in adults. *Nutrients* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 24 may]; 11(7):1580. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1580>.
 21. Wan H, Wang Y, Xiang Q, Fang S, Chen Y, Chen C, *et al.* Associations between abdominal obesity indices and diabetic complications: Chinese visceral adiposity index and neck circumference. *Cardiovasc. Diabetol*[serial on the Internet]. 2020; 19(1): 1-12. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-020-01095-4>.
 22. Christakoudi S, Tsilidis K, Muller D, Freisling H, Weiderpass E, Overvad K, *et al.* A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: results from a large. *European Cohort Sci Rep* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023

- 23 may]; 10(1): 1-15. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1038/s41598-020-71302-5.pdf>.
23. Wang K, He G, Zhang Y, Yin J, Yan Y, Zhang Y, *et al.* Association of triglyceride-glucose index and its interaction with obesity on hypertension risk in Chinese: a population-based study. *J. Hum. Hypertens.* [serial on the Internet]. 2021 [cited 2023 23 may]; 35(3): 232-239. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41371-020-0326-4>.
24. Ramírez C, Muñoz N, González E, Luna O, Santana A, Muñoz C. Adiposidad de la pared abdominal anterior en gestantes de peso adecuado y crecimiento fetal. *Acta Méd Centro* [serial on the Internet]. 2023[cited 2023 13 jul];17(2):275-285. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1712>
25. Noubiap J, Nansseu J, Lontchi-Yimagou E, Nkeck J, Nyaga U, Ngouo A, *et al.* Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res. Clin. Pract* [serial on the Internet]. 2022 [cited 2023 3 jul]; 188:109924. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822722007380>.
26. Ponte-Negretti C, Wyss Fernando S, Piskorz D, *et al.* Latin American Consensus on management of residual cardiometabolic risk. A consensus paper prepared by the Latin American Academy for the Study of Lipids and Cardiometabolic Risk (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the International Atherosclerosis Society (IAS), and the Pan-American College of Endothelium (PACE). *Arch Cardiol Méx* [serial on the Internet]. 2022 [cited 2023 3 jul];92(1):99-112. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402022000100099&lng=es
27. Morseth B, Geelhoed B, Linneberg A, Johansson L, Kuulasmaa K, Salomaa V, *et al.* Age-specific atrial fibrillation incidence, attributable risk factors and risk of stroke and mortality: results from the MORGAM Consortium. *Open Heart* [serial on the Internet]. 2021 [cited 2023 13 jul]; 8(2): e001624. Disponible en: <https://openheart.bmj.com/content/8/2/e001624.abstract>.
28. Ahmadi N, Sadr S, Mohammadi M, Mirzaei M, Mehrparvar A, Ardekani S, *et al.* Prevalence of abdominal obesity and metabolic syndrome in children and adolescents: a community based cross-sectional study. *Iran. J. Public Health* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 30 jun]; 49(2): 360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231702/>.
29. Qatanani M, Laza M. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev* [serial on the Internet]. 2021[citado 2023 12 jul]; 21:1443-55. Disponible en: <https://genesdev.cshlp.org/content/21/12/1443.short>
30. Hernandez- Tamayo M, Soca PEM, Hidalgo MM, Graña TR, & Escofet SN. Caracterización del síndrome metabólico en pacientes adultos con obesidad. *MEDISAN* [serial on the Internet]. 2012 [citado 2023 12 jul];16(3): 341-347. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000300005&lng=es&nrm=iso

31. Rivero-Sabournin D, Chávez-Vega R, Folgueiras-Pérez D. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de dos consultorios del Policlínico “Primero de Enero”. *Rev Cubana Med [serial on the Internet]*. 2020 [citado 2023 12 jul];59(4):e1561-e1561. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000400008.
32. Negreira I, Sablón I, Castro R, Miño M. Comportamiento del síndrome metabólico en niños y adolescentes con malnutrición por exceso. Municipio Camagüey. *Panorama Cuba y Salud [serial on the Internet]*. 2019 [cited 2023 12 jul]; 14(S1):6-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=96293>.
33. Artilles S, Sarasa M, Machado D, Álvarez G, Cañizares L, Orozco M. Adiposidad abdominal determinada por ultrasonido y antropometría en gestantes adolescentes y adultas. *Medicentro. [serial on the Internet]*.2020[cited 2023 21 agost];24(1):19-36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=92422>.
34. Berrocal J, Gamez G, Martínez L, Redondo N, Diazgranados I, Acosta J. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles. *Arch de Medicina [serial on the Internet]*. 2019 [cited 2023 28 mar]; 15(4):2. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7208783>.
35. Zhu Z, Cao F, Li X. Epigenetic programming and fetal metabolic programming. *Front. Endocrinol. [serial on the Internet]*. 2019 [cited 2023 28mar]; 10: 764. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6901800/>.
36. Sinn D, Kang D, Choi S, Hong Y, Zhao D, Guallar E, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease without metabolic-associated fatty liver disease and the risk of metabolic syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol [serial on the Internet]*. 2023 [cited 2023 13 jul]; 21(7): 1873-1880. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356522009120>.
37. Borel A. Sleep apnea and sleep habits: Relationships with metabolic syndrome. *Nutrients [serial on the Internet]*. 2019 [cited 2023 3 jul]; 11:2628. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31684029>.
38. Battelli M, Bortolotti M, Polito L, Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: the role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biol[serial on the Internet]*. 2019 [cited 2023 28 mar]; 21:101070. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231718310528>.
39. Lechner K, McKenzie A, Kränkel N, Von-Schacky C, Worm N, Nixdorff U, *et al*. High-risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord [serial on the Internet]*. 2020 [cited 2023 12 jul]; 18(4):176-185. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/met.2019.0115>.

40. Gormez S, Erdim R, Akan G, Caynak B, Duran C, Gunay D, *et al.* Relationships between visceral/subcutaneous adipose tissue FABP4 expression and coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Pathol* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 12 jul]; 46:107192. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054880719303576>
41. Quaye L, Owiredu W, Amidu N, Dapare P, Adams Y. Comparative abilities of Body Mass Index, waist circumference, abdominal volume Index, Body Adiposity Index and Conicity Index as predictive screening tools for metabolic syndrome among apparently healthy ghanaiian adults. *J Obes* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 12 jul]: 8143179. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565431/>.
42. Perona J, Schmidt Rio-Valle J, Ramírez-Vélez R, Correa-Rodríguez M, Fernández-Aparicio Á, González-Jiménez E. Waist circumference and abdominal volume index are the strongest anthropometric discriminators of metabolic syndrome in spanish adolescents. *Eur J Clin Invest* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 30 jun]; 49(3): e13060. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13060>.
43. Xi B, Zong X, Kelishadi R, Litwin M, Hong Y, Poh B, *et al.* International waist circumference percentile cutoffs for central obesity in children and adolescents aged 6 to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 12 jul]; 105(4): e1569-e1583. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e1569/5625521>.
44. Ejtahed H, Kelishadi R, Qorbani M, Motlagh M, Hasani-Ranjbar S, Angoorani P, *et al.* Utility of waist circumference-to-height ratio as a screening tool for generalized and central obesity among Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Pediatr Diabetes* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 12 jul]; 20:530-537. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pedi.12855>.
45. Gugliucci A, Rodríguez-Mortera R. Fructosa, un factor clave modificable en la patogenia del síndrome metabólico, la esteatosis hepática y la obesidad. *Rev Méd Urug* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 21 jun]; 36(4):418-430. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902020000400204&script=sci_arttext.
46. Ahmed B, Sultana R, Greene M. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed. Pharmacother*, [serial on the Internet]. 2021 [cited 2023 13 jul]; 137: 111315. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221001001>.
47. Kunz H, Hart C, Gries K, Parvizi M, Laurenti M, Dalla Man C, *et al.* Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*[serial on the Internet]. 2021 [cited 2023 13 jul]; 321(1):E105-E121. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpendo.00070.2021>.
48. Davies M, Hawkins C. The Role of Myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease. *antioxid. redox signal*[serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 22 jun]; 32(13): 957-981.

- Disponibile en:
<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2020.8030>.
49. Ndrepepa G. Myeloperoxidase-A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 13 jul]; 493:36-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898119300841>.
 50. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos A, Siasos G, Tsioufis C, *et al.* Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines* [serial on the Internet]. 2021 [cited 2023 28 jun]; 9: 781. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/7/781>.
 51. Urquizo G, Arteaga R, Chacón P. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Rev Med La Paz* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 26 jun]; 25(2): 91-98. Disponible en: http://scielo.org.bo/pdf/rmcmpl/v25n2/v25n2_a13.pdf.
 52. Shim K, Begum R, Yang C, Wang H. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 28 jun]; 11(1):1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927818/>.
 53. Moreno-Nacarrete J, Fernández-Real J. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: Evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Semin Cell Dev Biol* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 28 jun]; 85:164-172. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1084952117301325>
 54. Han J, Zhang X. Complement component C3: A novel biomarker participating in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med* [serial on the Internet]. 2021 [cited 2023 28 jun]; 8:653293. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.653293/full>.
 55. Aguilar-Salinas C, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Research* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 13 jul]; 8:370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449786/>.
 56. Nolan C, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res* [serial on the Internet]. 2019 [cited 2023 12 jul]; 16(2): 118-127. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1479164119827611>.
 57. Petersen M, Shulman G. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* [serial on the Internet]. 2018 [cited 2023 12 jul]; 98:2133–223. Disponible en: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00063.2017?gh_jid=5284564003
 58. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi M, Barbato E, Morisco C. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 2 jul]; 27:515-526. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40292-020-00408-8>.

59. Kuo F, Cheng K, Li Y, Cheng J. Oral glucose tolerance test in diabetes, the old method revisited. *World J Diabetes* [serial on the Internet]. 2021 [cited 2023 2 jul];12(6):786. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8192259/>.
60. Kaga H, Tamura Y, Takeno K, *et al.* Shape of the glucose response curve during an oral glucose tolerance test is associated with insulin clearance and muscle insulin sensitivity in healthy non-obese men. *J Diabetes Investig.* [serial on the Internet]. 2020 [cited 2023 2 jul];11:874-877. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdi.13227>
61. Prieto G. El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Arqueología conceptual de uno de los grandes paradigmas biomédicos de todos los tiempos. *Venezolana de Medicina Interna* [serial on the Internet]. 2022 [cited 2023 2 jul]; 38: 76-83. Disponible en: https://svmi.web.ve/wp-content/uploads/2022/12/Revista-Volumen-38-na-2_SVMI-4.pdf#page=13.
62. Franco L, Pérez D, Regal M, Martínez C, Leyva L, Olivero A. Mecanismos fisiopatológicos de asociación entre síndrome metabólico e hipertensión arterial: una actualización. *Finlay* [serial on the Internet]. 2023 [cited 2023 4 jul]; 13(1): 95-103. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1078>.
63. Dikaiakou E, Athanasouli F, Fotiadou A, Kafetzi M, Fakiolas S, Michalacos S, *et al.* Hypertriglyceridemic waist phenotype and its association with metabolic syndrome components, among greek children with excess body weight. *Metabolites* [serial on the Internet]. 2023 [cited 2023 30 jun]; 13(2): 230. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-1989/13/2/230>.