

Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico

Mercedes Schnell¹, Zury A Dominguez¹ y Carlos Carrera²

Resumen. Desde 1988 se describe el síndrome metabólico (SM) como una forma de identificar a las personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y se propone que la obesidad es indispensable para el diagnóstico del SM. La industrialización permitió cambios en el estilo de vida: una disminución del ejercicio físico y el consumo de una dieta alta en calorías, rica en grasa y pobre en fibra dietética. Desde el punto de vista evolutivo el hombre desarrolló un genotipo ahorrador, que asegura los cambios metabólicos necesarios para acumular glucógeno muscular y triacilglicéridos en el tejido adiposo durante los períodos de escasez. Cuando esta carga genética se somete a períodos de abundancia puede provocarse un conjunto de trastornos que favorecen la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles. Así se establecen los criterios para el diagnóstico de SM: Obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, disminución plasmática de HDL y aumento de glucemia. En esta revisión se destaca la importancia de la obesidad en la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV) y el síndrome de resistencia a la insulina para abordar el SM. Respecto al diagnóstico de SM se discuten los cambios en los puntos de corte para las variables diagnósticas y la posible importancia de esta modificación. Se incluyen comentarios sobre los mecanismos fisiopatológicos propuestos para el desarrollo de este síndrome, y se hace énfasis en la importancia del diagnóstico y estudio del SM como elemento preventivo de ECV. *An Venez Nutr* 2007;20 (2): 92-98.

Palabras clave: Síndrome metabólico, obesidad, genética, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, circunferencia abdominal.

Genetical, clinical and pathophysiological aspects of the Metabolic Syndrome

Abstract. Metabolic Syndrome (MS) was described in 1988 to identify high cardiovascular risks patients, being obesity an important component of this syndrome. Industrialization allowed changes in life style: lower physical activity, a change in the dietary pattern leading to a high calorie, high fat diet with a low dietary fiber content. From an evolutionary point of view "thrifty" genes were selected at a time when food resources were scarce, to grant the necessary metabolic changes in order to accumulate muscular glycogen and triglycerides in adipose tissue during difficult periods. It was proposed that these adaptations only became detrimental when this genetic pool is confronted with a nutrient abundant environment, which leads to an increased risk to develop non transmissible chronic diseases. The diagnostic criteria for Metabolic Syndrome are: Abdominal obesity, hipertriglyceridemia, low plasma HDL and hyperglycemia. This review stresses the importance of abdominal obesity in the generation of cardiovascular disease and also insulin resistance in the metabolic syndrome. A reference to discrepancies in the cutoff values of different variables used to diagnose the MS is made and its importance is discussed. Brief comments on the pathophysiology of the MS are included and the importance of the diagnosis and further research on MS in order to prevent cardiovascular disease is mentioned. *An Venez Nutr* 2007;20 (2): 92-98.

Key words: Metabolic syndrome, obesity, genetics, insulin resistance, cardiovascular disease, abdominal circumference.

Introducción

El síndrome metabólico fue descrito en 1988 por Reaven (1) como una forma práctica de identificar a las personas que requieren hacer un cambio de vida para disminuir su riesgo de enfermedad cardiovascular. La presencia de obesidad se considera indispensable para diagnosticar dicho síndrome. En este sentido, la evolución del *Homo-Sapiens* desde la era paleolítica hasta nuestros días muestra que en el paleolítico, para conseguir alimentos, el hombre necesitaba realizar una enorme actividad física diaria, a

diferencia de la época actual, cuando el progreso tecnológico y la industrialización permiten almacenar alimentos y tenerlos "a mano" para su preparación y consumo. Este cambio de estilo de vida provocó varios efectos: el consumo de una dieta baja en fibra dietética y rica en grasas y alimentos refinados; una disminución del ejercicio físico y un aumento en el peso corporal. Todos ellos moduladores muy importantes de la secreción de insulina (2).

Teoría genética

Como consecuencia de la interacción entre los cambios de actividad física y los procesos metabólicos ocurridos en el hombre del paleolítico (50,000 a 10,000 A.C.), se favoreció la aparición de un genotipo ahorrador al seleccionarse los genes que aseguran una maquinaria

1. Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela Caracas Venezuela

2. Centro Médico Docente La Trinidad Caracas Venezuela

Solicitar copia a: uglive@cantv.net

enzimática capaz de generar una buena reserva de glucógeno muscular y de triacilglicéridos en el tejido adiposo (TA), que son sustratos requeridos para sobrevivir en un hábitat hostil. Es decir que los ciclos de actividad- reposo, alimentación - ayuno, incidieron en el proceso metabólico, modificándose la expresión del pool genético favoreciendo los procesos bioquímicos que permiten conservar, restituir y almacenar el glucógeno muscular. Neel (3) propuso el término de genes ahorradores para referirse a esta selección de un genotipo que asegure por una parte la eficiente utilización y almacenamiento de la energía consumida durante los períodos de abundancia y por otra la sobrevivencia de la especie, gracias a esa reserva energética acumulada durante los períodos de escasez.

Esta dotación genética, no modificada al menos desde hace 10.000 años, debió enfrentar hace menos de 200 años un patrón distinto de disponibilidad de alimentos. Con la industrialización aparecen alimentos en abundancia, que se caracterizan por poseer una alta densidad calórica y un bajo contenido en fibra dietética, y al mismo tiempo la actividad física deja de ser un factor esencial para conseguir estos recursos. El consumo calórico aumentado y la presencia de genes ahorradores que permiten el uso eficiente de esta energía pueden explicar el aumento de peso y la predisposición a la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico (4,5).

La hipótesis del "Fenotipo ahorrador" (6,7) plantea que la subnutrición tanto intrauterina como infantil, es capaz de programar una expresión génica para favorecer la sobrevivencia. Se protege al cerebro frente a otros tejidos, lo que conduce a una programación metabólica condicionada por la escasez del sustrato bioenergético. Los modelos experimentales de malnutrición intrauterina, (8-10), y en particular de déficit proteico, han demostrado claramente una alteración en la estructura-función del páncreas con disminución de las células β de los islotes de Langerhans (11) y una menor capacidad secretora de insulina (12). Esta programación celular afecta igualmente la regulación del gasto energético (13-15).

De acuerdo a esta hipótesis la subnutrición, que se caracteriza por un bajo peso al nacer, provocaría una programación *in utero* que explicaría la aparición de la mayor parte de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 en un adulto que nació con bajo peso para la edad gestacional y que luego ha sido expuesto a un ambiente de abundancia alimentaria (15-17). Aún más, las evidencias de numerosos estudios indican que esta programación no se limita a la primera generación (8,18).

Los estudios epidemiológicos realizados en personas que se supone poseen genotipo ahorrador (Indios Pima) y en gru-

pos humanos con Fenotipo Ahorrador, como las personas sometidas a desnutrición aguda por hambruna, (población de Holanda durante la ocupación de la Alemania Nazi), aportan evidencias que sustentan ambas hipótesis (19,17).

Es indudable que el peso corporal del adulto y en particular la masa de tejido adiposo es el resultado de la interacción entre los factores genéticos y los ambientales. Los genes asociados con la presencia de obesidad y del síndrome metabólico incluyen varios grupos:

- genes específicos de adiposidad es decir que codifican para proteínas relacionadas con las vías de síntesis y degradación de triacilglicéridos: fosfoenol piruvato carboxinasa, aP2, acil CoA sintasa, proteína-1 transportadora de ácidos grasos, lipoproteína lipasa, receptores $\beta 2$ y $\beta 3$ adrenérgicos, lipasa sensible a hormona (20, 21).
- genes involucrados en la proliferación y diferenciación de adipocitos: factores de transcripción PPAR- γ -1, C/EBP (22).
- genes asociados al síndrome metabólico como los que codifican para el sustrato del receptor de insulina (IRS)-1 (23), la glucógeno sintetasa (24), y la proteína desacoplante UCP1 (25), entre otros.

Visto así, el hombre moderno es el producto de confrontar un "viejo genoma" con un nuevo medio ambiente que ofrece exceso de nutrientes que, al ser ingeridos, pueden almacenarse eficientemente en el tejido adiposo (TA) y como resultado aparecen la obesidad (26) y el riesgo aumentado a sufrir enfermedades degenerativas crónicas (27,28).

Como resumen muy simplista podemos decir que *a priori*, poseer una carga genética que condicione a la delgadez, es un factor de protección contra la obesidad y el síndrome metabólico y que en contraposición las evidencias epidemiológicas y experimentales indican que la malnutrición por déficit durante las primeras etapas de la vida, particularmente en el período fetal, aumenta el riesgo a desarrollar obesidad y síndrome metabólico cuando se asegura el libre acceso a una dieta inadecuada y rica en calorías.

Obesidad y enfermedad cardiovascular

La obesidad es el aumento en la acumulación de tejido adiposo (TA) que cursa con aumento del peso corporal. La plasticidad del TA es la clave para entender la aparición de obesidad, pues el adipocito se comporta como un tejido dinámico clave en la respuesta a la adaptación nutricional aumentando la producción de citoquinas (29) y sufriendo una desregulación caracterizada por un aumento de su capacidad para expandirse (30).

El indicador de obesidad mundialmente reconocido es el Índice de Masa Corporal (IMC) cuyo cálculo es sencillo, por lo cual es usado frecuentemente para clasificar las modificaciones del peso corporal de un sujeto.

El IMC se calcula dividiendo el peso del sujeto, en kilogramos, por el cuadrado de la talla expresada en metros ($IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$); sin embargo, se debe tomar en cuenta que el IMC puede aumentar en individuos que tienen una gran masa muscular (atletas, fisiculturistas), o una masa ósea aumentada (acromegalia). En estos casos el IMC aumentado no se corresponde con el sobrepeso o la obesidad.

Desde hace mucho tiempo se ha descrito que la obesidad aumenta el riesgo de aparición de ciertas enfermedades y que el incremento del diámetro de la circunferencia abdominal podría ser usado como indicador de obesidad.

El Cuadro 1 muestra los riesgos relativos de enfermedad en función del IMC y de la circunferencia abdominal (CA).

Cuadro1. Índice de Masa Corporal, Circunferencia Abdominal y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular **

Categoría	IMC	Hombres <102 cm	Hombres >102 cm
		Mujeres < 88 cm	Mujeres > 88 cm
Peso Bajo	<18.5	-	-
Normal	18.5 - 24.9	-	Leve-Moderada
Sobrepeso	25 - 29.9	Moderado	Alto
Obesidad			
Clase I	30 - 34.9	Alto	Muy alto
Clase II	35 - 39.9	Muyalto	Muyalto
Clase III	>40	Extremadamente alto	Extremadamente alto

** http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/cardio/obes/prof/guidelns/ob_gdlns.htm.

Del Cuadro anterior se puede deducir que:

- El riesgo de enfermedad se correlaciona con el aumento del IMC: a mayor IMC mayor riesgo.
- Cuando el diámetro de la circunferencia abdominal es mayor de 102 cm para el hombre o de 88 cm para la mujer el riesgo de enfermedad aumenta aún en presencia de peso corporal normal.

Síndrome de Resistencia a la Insulina

Uno de los efectos secundarios del sobrepeso y la obesidad es la aparición de un aumento en los niveles plasmáticos de insulina, que en los estadios iniciales cursa con valores de glucemia dentro de límites normales (31).

El síndrome de resistencia a la insulina no es una enfermedad sino un término usado para describir un proceso

fisiopatológico que se caracteriza por una disminución de la sensibilidad tisular a la acción de la hormona, lo cual provoca la respuesta homeostática compensadora aumentando la producción de insulina (32). A la larga esta elevación de los niveles plasmáticos de hormona acompañada de la disminución de la utilización periférica de la glucosa puede generar un aumento de la glucemia e inducir una disfunción metabólica que puede provocar serias consecuencias clínicas entre las cuales se incluyen Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (33), enfermedad cardiovascular (ECV), algunas dislipidemias -en particular hipertrigliceridemia-, síndrome de ovario poliquístico e hipertensión arterial entre otras (34).

Distribución corporal del tejido adiposo en el Síndrome Metabólico

Este síndrome se caracteriza por la presencia simultánea de un conjunto de factores de riesgo – obesidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia e hipercolesterolemia entre otros - para desarrollar Enfermedad Cardiovascular (ECV). Cuando son parte del síndrome metabólico, estas patologías comparten algunos rasgos etiopatogénicos comunes como son la obesidad visceral y la aparición de resistencia a la insulina. Un aspecto fundamental de la obesidad que se asocia con el riesgo a la aparición del síndrome metabólico es la distribución preferencial del TA. En general se describen dos grandes tipos de distribución del tejido adiposo:

- La topografía ginecoide, caracterizada por la acumulación del TA en el tejido subcutáneo glúteo femoral, que se considera “benigna”, pues no favorece la aparición del síndrome.
- La topografía androide, que es la acumulación de TA en la región visceral abdominal y que se asocia a la aparición de esta patología (35).

Esta diferencia se relaciona con las características metabólicas del TA de la región intra-abdominal (33,36,35), debido a que este tejido adiposo posee una elevada actividad lipolítica, que aumenta el flujo de ácidos grasos libres en plasma (37,26). Por tanto, se aumentan los sustratos para la síntesis hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL). Al mismo tiempo, no se inhibe eficazmente la producción hepática de glucosa, el músculo disminuye su captación lo cual conduce a un incremento en la glucemia, que provoca un aumento en la secreción de insulina y eventualmente hiperinsulinismo (38,39). Otra alteración que forma parte del Síndrome Metabólico es la aparición de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (40) que siguen estudiándose como factor etiopatogénico de la aterogénesis.

Diagnóstico de Síndrome Metabólico

La importancia de hacer el diagnóstico de Síndrome Metabólico radica en que cuando está presente en un paciente es indicador de un elevado riesgo cardiovascular. Por otra parte, cuando coexisten solamente algunos de los factores simultáneamente (no se cumplen todos los criterios para diagnosticar el síndrome) es un alerta para mantener la vigilancia del paciente.

Los Cuadros 2 y 3 presentan los diferentes criterios que se han usado para diagnosticar Síndrome Metabólico.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico (NCEP ATP III).

Obesidad Abdominal
Hombres >102 cm Mujeres > 88 cm**
Presión Arterial (= 130 / 85)
Triglicéridos = 150 mg/dl
HDL-Col Hombres < 40 Mujeres < 50
Glucosa Sanguínea en ayunas = 110 mg/dL

**cm de (41,42)circunferencia abdominal.

Fuente: (41,42). Deben estar presentes al menos tres de los criterios anteriores.

Posteriormente la IDF propone una modificación al disminuir los puntos de corte para la circunferencia abdominal con el propósito de asegurar que el diagnóstico de SM se base en la presencia de TA abdominal (Cuadro 3) y además señala que debe tomarse en cuenta el origen étnico de la persona (43).

Cuadro 3. Diagnóstico de Síndrome Metabólico. Criterios de la IDF (International Diabetes Federation (2006).

Para diagnosticar S M la persona debe tener:

1. Obesidad Central definida por los valores de la circunferencia abdominal de acuerdo a la especificidad étnica.
2. Dos de los cuatro factores que se indican a continuación.
Hipertigliceridemia = 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o en tratamiento para patología lipídica
Disminución de las cifras de Colesterol – HDL < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) en hombres < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) en mujeres o estar en tratamiento por esta patología
Aumento de la Presión arterial Sistólica = 130 - Diastólica = 85 mm Hg En tratamiento por HTA
Hiperglucemia en ayunas Glicemia en ayunas = 100 mg/dL (5.6 mmol/L), Si el valor es mayor de 100 mg/dL se sugiere hacer CTG. Diagnóstico previo de DM tipo 2*

*CTG: Curva de Tolerancia Glucosada, DM: Diabetes Mellitus tipo 2 Si el IMC > 30kg/m², se supone que hay obesidad abdominal y puede no medirse la circunferencia abdominal.

Fuente: (44)

La importancia de este cambio en los valores de la circunferencia abdominal aún está en discusión pues se aumenta la prevalencia del SM y no está claro que aumente el valor pronóstico de enfermedad cardiovascular en todas las poblaciones (43, 45,37).

La revisión de la literatura muestra que, a diferencia de lo que ocurre en los países desarrollados, no hay consenso en cuanto a los valores de referencia para la circunferencia abdominal de las poblaciones indoamericanas, como la nuestra. En el Cuadro 4 se indican los valores para los distintos países.

Es interesante señalar que:

- Se sabe que el aumento de TA abdominal es el que representa un factor de riesgo cardiovascular y esta variable se estima usando cintura abdominal. Sin embargo, se propone el uso del IMC por lo sencillo de su medición (51).
- En los criterios diagnósticos aprobados hasta hoy en día (41) se indica que se use la circunferencia abdominal; sin embargo hay que recordar que se están discutiendo los conceptos de circunferencia de cintura mínima y circunferencia umbilical. La circunferencia de cintura mínima es el diámetro medido en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la cresta ilíaca y la circunferencia umbilical es el diámetro abdominal tomado a nivel del ombligo. Estas mediciones podrían ser mejores indicadores de la acumulación de tejido adiposo abdominal.
- Actualmente se continúan haciendo estudios para confirmar, con métodos más sofisticados, que la circunferencia abdominal refleja el contenido de tejido adiposo en la zona (51).
- No se propone la resistencia a la insulina como criterio diagnóstico, habiendo sido uno de los primeros indicadores usados con valor diagnóstico del síndrome. Las razones de esta decisión se mencionan a continuación.

Además Reaven (52) señala con insistencia que es necesario recordar que:

- Tener resistencia a la insulina NO es equivalente a diagnóstico de Síndrome Metabólico.
- No todos los pacientes con resistencia a la insulina desarrollan Síndrome Metabólico.
- No todos los pacientes que desarrollan Síndrome Metabólico presentan resistencia a la insulina.
- Hay pacientes que NO cumplen los criterios diagnósticos para Síndrome Metabólico y tienen Resistencia a la Insulina por lo tanto, tienen un alto riesgo a desarrollar DM2 y ECV.

- e. El que en un paciente no se cumplan más de tres criterios del ATP III NO indica que el paciente está libre de los riesgos, solamente implica que debe hacerse un seguimiento.

Cuadro 4. Valores de circunferencia abdominal indicándose la especificidad étnica.

Europeos*	Hombres = 94 cm	Mujeres = 80 cm
En USA: es probable seguir con ATP III	Hombres = 102 cm	Mujeres = 88 cm
Asia del Sur resultados basados en las poblaciones Chinas, Malaya y Asiático -Indú	Hombres = 90 cm	Mujeres = 80 cm
China	Hombres = 90 cm	Mujeres = 80 cm
Japón **	Hombres = 90 cm	Mujeres = 80 cm
Sur América y Centro América	Usar las recomendaciones para Asia hasta tener nueva información.	
África sub-Sahariana	Usar los datos europeos hasta tener nueva información	
Poblaciones Árabes y del Mediterráneo.	Usar los datos europeos hasta tener nueva información	

*En estudios epidemiológicos futuros en poblaciones de origen europeo, la prevalencia se debe establecer usando los puntos de corte tanto europeos como americanos para permitir mejores comparaciones.

** Originalmente se había propuesto otros puntos de corte para la población japonesa pero datos nuevos apoyan el uso de los indicados.

Fisiopatología del Síndrome Metabólico

La fisiopatología del Síndrome Metabólico aún está en estudio. Se propone que la mayor actividad lipolítica de la grasa abdominal provoca aumento de la síntesis de triacilglicéridos. La acumulación de ácidos grasos de cadena larga en el hígado, músculo y algunas áreas cerebrales sumada a la toxicidad pancreática ejercida por estos ácidos grasos constituye factores fundamentales en las modificaciones metabólicas que permiten la aparición de este síndrome (46).

Como parte del modelo se sugiere que el aumento de los ácidos grasos puede provocar: disminución de la captación periférica de glucosa al inhibir la unión de los transportadores Glut-4 a la membrana celular, disminución de la secreción de insulina por las células β del páncreas (efecto lipotóxico) y aumento de la síntesis de triglicéridos hepáticos y VLDL que condicionan la generación de LDL pequeñas y densas (40).

Aún hay un largo camino por recorrer. Para dar un ejemplo se puede citar el trabajo de Raikonen et al, quienes

recientemente publicaron un estudio de seguimiento durante 15 años que sugiere una correlación positiva entre la presencia de factores socio ambientales como el estrés crónico y la depresión con la aparición posterior del Síndrome Metabólico (47).

Hay otros aspectos importantes de este síndrome como son la enfermedad inflamatoria y la posible participación del sistema inmunológico en esta patología (48- 50) pero su discusión no es objeto de este trabajo.

Importancia del Concepto de "Síndrome Metabólico"

Además de ser una herramienta para el personal de salud, el concepto de Síndrome Metabólico, permite:

1. Universalizar el concepto de IMC y de los puntos de corte de la circunferencia abdominal para evaluar la obesidad.
2. Estudiar las bases fisiopatológicas de algunas alteraciones metabólicas, especialmente de la grasa visceral y la resistencia a la insulina.
3. Elaborar métodos prácticos de evaluación de la resistencia a la insulina.
4. Incrementar la lista de trastornos asociados al Síndrome Metabólico.
5. Difundir las implicaciones cardiovasculares de la coexistencia de trastornos como obesidad, HTA, dislipidemia y disglucemia
6. Detectar individuos de alto riesgo para DM2 y/o E.C.V.
7. Intervenir oportunamente para prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus.
8. Estimular la búsqueda de otros factores de riesgo cuando se identifica una de las variables del Síndrome Metabólico en un paciente.

Conclusiones

Resulta evidente la necesidad de continuar investigando a fondo en esta área con el propósito de llegar por una parte a un consenso para el diagnóstico y por otra a conocer los mecanismos fisiopatológicos del Síndrome Metabólico, así se podrán implementar los programas educativos que eviten su aparición y por tanto disminuirá el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares. En este sentido Slentz et al (53) han demostrado que como medida preventiva además de una dieta balanceada que cubra los requerimientos calóricos de la persona, un programa de ejercicios moderado evita la acumulación de grasa abdominal y por tanto también disminuye la probabilidad de aparición de esta patología.

Referencias

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12): 1595-1607.
2. Reaven G. Syndrome X. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001; 3(4):323-332.
3. Neel J.V. Diabetes mellitus: A thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am. J. Hum. Gen.* 1962; 14: 353-362.
4. Minihane AM, Khan S, Talmud PJ, Williams DL, Wright JW, Murphy MC, Griffin BA, Williams CM. Lack of association between lipaemia and central adiposity in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype (ALP). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(9): 1097-106.
5. Birhanyilmaz M, Guray U, Guray Y, Altay H, Demirkan B, Caldir V, Cay S, Refiker ME, Sasmaz H, Korkmaz S. Metabolic syndrome is associated with extension of coronary artery disease in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2005;16(5):287-92.
6. Hales, C. N. y Barker, D.J.P. (1992) Hales C. N; Barker, D.J.P. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35: 595-601.
7. Barker, D. J. P. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal*. 311:171-174.
8. Martin, JF, Carol S. Johnston CS, Chung-Ting Han y Benyshek DC. Nutritional Origins of Insulin Resistance: A Rat Model for Diabetes-Prone Human Populations *J. Nutr.* 2000; 130: 741-744.
9. Delghingaro-Augusto V, Ferreira F Bordin S, Corezola do Amaral M E, Toyama MH, Boschero AC y Magalhães Carneiro E. A Low Protein Diet Alters Gene Expression in Rat Pancreatic Islets1 *J. Nutr.* 2004; 134: 321-327.
10. Styrua, J, Erikssonb, U, Im Grillc, V y Swenned, I. Experimental Intrauterine Growth Retardation in the Rat Causes a Reduction of Pancreatic B-Cell Mass, Which Persists into Adulthood. *Biology of the Neonate* 2005; 88:122-128.
11. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate*. 1990; 57:107-19.
12. Cherif H, Reusens B, Dahri S y Remacle C. A Protein-Restricted Diet during Pregnancy Alters in Vitro Insulin Secretion from Islets of Fetal Wistar Rats *J. Nutr.* 2001; 131: 1555-1559.
13. Bateson, P., & Martin, P. (1999). *Design for a life: How behaviour develops*. London: Jonathan Cape. ISBN 0-224-05064-8, pp. 110-111.
14. Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Kawamura M, Takemura M, Kakui K, Ogawa Y, Fujii S. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine under-nutrition.. *Cell Metab*. 2005 Jun;1(6):371-8.
15. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Relatively low serum leptin levels in adults born with intrauterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Apr;25(4): 491-5.
16. Ravelli GP, Stein ZA, Susser. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy *N Engl J Med* 1976; 295:349-353.
17. Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 years in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70: 811-816.
18. Drake A J y Walker B R. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *Journal of Endocrinology*. 2004; 180: 1-16.
19. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, et al. Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(suppl):1543S-51S.
20. Spiegelman BM y Green H. Control of specific protein biosynthesis during the adipose conversion of 3T3 cells. *J Biol Chem* 1980; 255: 8811-8818.
21. Balasubramanyam M y Mohan V Current concepts of PPAR-g signaling in diabetes Mellitus *Current Science*, 2000; 79: (10)1140-1146.
22. Lazar M A. Becoming fat. *Genes & Development* 2002; 16:1-5.
23. Carvalho E, Jansson PA, Axelsen M, Eriksson JW, Huang XD, Groop L, Rondinone C, Sjöström L, Smith U. Low cellular IRS 1 gene and protein expression predict insulin resistance and NIDDM. *FASEB J*. 1999; 13:2173-2178.
24. Fredriksson J, Anevski D, Almgren P, Sjogren M, Lyssenko V, Carlson J, Isomaa B, Taskinen MR, Groop L, Orho-Melander M. Variation in GYS1 Interacts with Exercise and Gender to Predict Cardiovascular Mortality, *PLoS ONE* 2007, 2(3): e285. doi:10.1371/journal.pone.0000285.
25. Fislis JS y Warden CH. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*, 2006 <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/3/1/38>.
26. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):96-107.
27. Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *International Journal of Obesity*. 2001;25:1782-8.
28. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA et al. Body fat distribution and risk of noninsulin- dependent diabetes in women: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:614-19.
29. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. and Ichihiro Shimomura. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007; 56(4):901-11.
30. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic Review Series on Adipocyte Biology: Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res*. 2007;20; (en prensa).
31. Reaven G. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25:391-406.
32. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 2005;51(6):931-8.
33. Fried SK, Rao SP. Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 78,(4): 873S-880S.
34. Reaven G M. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):283-303.
35. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte- at the cross road of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144 (9): 3765-73.
36. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*. 2000;49(6): 883-8.
37. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol*. 2007; 15:99(4):541-8.
38. Frayn KN. Insulin resistance and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 1993; 4:197-204.
39. Frayn KN; Kingman SM. Dietary sugars and lipid metabolism in humans. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62(1): 250S-261S.
40. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Olsson BM, Hallberg C, Dahllof B, Camejo G. Unique distribution of apolipoproteins on small, dense LDL in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: a proteomic study. *J Lipid Res*. 2005; 46(9): 1999-2006.
41. ATP III, 2001. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16; 285-97.
42. NCEP 2002. The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III, final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.

43. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E. IDF and ATP definitions of metabolic syndrome in the prediction of all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):350-3.
44. Alberti G, Zimmet P, Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice* 2005; 50(3):31-3.
45. Milionis HJ, Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos J, Athyros VG, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Different definitions of the metabolic syndrome and risk of first-ever acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *Int J Clin Pract.* 2007;61(4):545-51.
46. Flordellis CS, Ilias I, Papavassiliou AG. New therapeutic options for the metabolic syndrome: what's next? *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16 (6):254-60.
47. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive Symptoms and Stressful Life Events Predict Metabolic Syndrome Among Middle-Aged Women: A comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care.* 2007;30(4):872-7.
48. Mertens I, Van Gaal MF. Visceral fat as a determinant of fibrinolysis and hemostasis. *Semin Vasc Med.* 2005; 5(1): 48-55.
49. Van Gaal MF, Mertens I. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444(7121) 875-80.
50. Kang ES, Kim HJ, Ahn CW, Park CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC. Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69(2):151-9.
51. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-8.
52. Reaven G. All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab Vasc Dis Res.* 2005;2(3):105-12.
53. Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA, Bales CW, Johnson JL, Tanner CJ, Duscha BD, Kraus WE. Inactivity, exercise and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol.* 2005; 99(4):1613-8.

Recibido: 25-04-2007

Aceptado: 25-08-2007