



Breve crónica de la definición del síndrome metabólico

RESUMEN

A partir de los primeros hallazgos de los estudios poblacionales Framingham, la comunidad médica ha puesto gran interés en los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y ha evidenciado la coexistencia de padecimientos. Oficialmente, el síndrome metabólico surgió en 1988, cuando Gerald Reaven llamó "síndrome X" a la agrupación de resistencia a la insulina-hiperinsulinemia (disglucemia), dislipidemia e hipertensión, "nueva" entidad nosológica que en 1999 la Organización Mundial de la Salud denominó "síndrome metabólico". De hecho, la agrupación de estos factores de riesgo cardiovascular se reconoció desde épocas antiguas y a lo largo de la historia ha recibido diferentes nombres, como "síndrome hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia", "síndrome plurimetabólico", "obesidad diabetógena", etc. Múltiples asociaciones internacionales han buscado establecer definiciones operacionales, modificando la importancia o los valores de corte de determinadas variables. Este artículo describe los antecedentes históricos y los avances científicos que permitieron llegar a compilar el síndrome, así como las diferentes definiciones operativas y variables que se han utilizado para diagnosticarlo.

Palabras clave: síndrome metabólico, resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión.

A Brief Chronic of Metabolic Syndrome Definition

ABSTRACT

Since the first results from the Framingham Heart Study, the medical community has gained interest in the risk factors for developing cardiovascular diseases, because there is evidence of the coexistence of conditions. The metabolic syndrome officially appeared in 1988, when Gerald Reaven described "syndrome X" as the association of insulin resistance/hyperinsulinemia (dysglycemia), dyslipidemia and hypertension and his new entity got its name by WHO in 1999. In fact, the association of this cardiovascular risk factors is known since ancient times and, through history, has been given many names, such as "hypertension-hyperglycemia- hyperuricemia syndrome", "plurimetabolic syndrome", "diabetogenic obesity", etc. Numerous international organizations have sought to establish operational definitions, modifying the importance and/or the cutoff values for certain variables. This paper describes the historical background and scientific advances that allowed establishing the syndrome, as well as the different operating variables and definitions that have been used to diagnose it.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, hypertension.

Víctor Huggo Córdova-Pluma¹
Guadalupe Castro-Martínez²
Alberto Rubio-Guerra³
Martha Elena Hegewisch⁴

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

² Jefa de Posgrado de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle A.C.

³ Jefe de Enseñanza e Investigación, Hospital General Ticomán, Servicios de Salud de la Ciudad de México.

⁴ Coordinadora editorial de GENYCA-Innova en México.

Recibido: 23 de enero 2014

Aceptado: marzo 2014

Correspondencia

Víctor Huggo Córdova Pluma
Hospital Ángeles del Pedregal
Camino a Santa Teresa 1055
consultorio 1030, torre Ángeles
10700 México, DF
vhcordova@huggocordova.org

Este artículo debe citarse como

Córdova-Pluma VH, Castro-Martínez G, Rubio-Guerra A, Hegewisch ME. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. Med Int Méx 2014;30:312-328.



Aunque existe una diferencia entre las descripciones de esta relativamente joven entidad, como se discutirá más tarde, todas coinciden en que se distingue por disglucemia (diabetes mellitus no insulino dependiente [tipo 2]/hiperglucemia), obesidad, hipertensión y dislipidemia. Por ende, para hablar de los antecedentes del síndrome metabólico debemos revisar la historia, brevemente, de cada una de sus partes y cómo fue que entraron en conjunción.

Obesidad

La obesidad es tan antigua como la humanidad, durante la prehistoria, cuando las causas de muerte eran pestes y hambrunas, la selección natural eligió a los individuos que podían acumular la mayor cantidad de grasa del menor alimento posible. El valor se puede apreciar en las figuras de la Edad de Piedra, como las Venus de Willendorf¹ y de Hohle Fels; ambas tienen mamas péndulas, asimétricas, abdómenes flácidos y glúteos redondeados, que no son compatibles con embarazo.²

La agricultura y ganadería gradualmente redujeron el precario suplemento de alimentos.^{1,2} El concepto religioso de un paraíso donde abunda el alimento, ser ofrenda a los dioses y celebrar eventos con festines,¹ así como los registros de periodos de hambrunas, lograron que la obesidad se considerara buena, deseable y símbolo de estatus.¹⁻³ Por ejemplo, la Reina de Punt es representada como una figura obesa; la Biblia refiere que el rey de Moab era “un hombre muy gordo” (Jue 3:17) y las mujeres ricas de Samaria son llamadas “vacas de Basán” (Am 4:1).³

Sushruta (600 aC) reconoció a la obesidad como un problema y consideró que se debía a la vida sedentaria.^{4,5} Hipócrates (460-370 aC) reportó que “la muerte súbita es más común en los que son naturalmente gordos”, la asoció con infertilidad² y con fatigabilidad.¹

A pesar de los escritos hipocráticos, el ideal de belleza femenino era ser obesa, hecho que persistió hasta las primeras décadas del siglo XX; los personajes literarios obesos son descritos como alegres, amables y adorables, mientras que los delgados tienen personalidades caóticas.¹ De hecho, el término “obesidad” aparece en el lenguaje inglés en el siglo XVII;¹ en 1620, Tobías Venner publicó “Via recta ad vitam longam”, donde decía: “Dejen que aquellos que temen a la obesidad, esto es, los que no quieren ser gruesos... no sólo preservarán su salud, sino que también mantendrán sus cuerpos de ser indecorosamente corpulentos”.⁶

Durante el siglo XIX y principios del XX, la opinión médica era que tener 20 a 50 libras de exceso de peso era saludable, pues proveía una reserva de “vitalidad” para soportar una enfermedad, mientras que ser delgado no era sano y se atribuía a neurastenia.¹ Las primeras alarmas del sobrepeso sonaron gracias a las compañías de seguros, porque estudios actuariales lo ligaron con aumento en la mortalidad; para el decenio de 1930, la comunidad médica lo aceptó como un problema, pero fue en el decenio de 1960 que empezó el estudio de la obesidad y la grasa corporal se describió como un órgano con sus propias hormonas, receptores, genética y biología celular.^{1,6}

Diabetes mellitus

El primer registro que se tiene acerca de la diabetes mellitus data de 1552 aC y se encuentra en el Papiro de Ebers, donde el médico egipcio Hesy-Ra describió “orinar en exceso con pérdida de peso”.^{7,8} En 600 aC Sushruta la explicó como una enfermedad con producción de orina dulce en exceso y la llamó “*madhumeha*”, que significa “miel como orina”.^{4,9,10} Alrededor de 120 dC, Areteo de Capadocia proporcionó la primera descripción médica completa de diabetes mellitus, a la que equiparó con “el

derretimiento de la carne y las extremidades hacia la orina"; la palabra diabetes proviene del griego "diabaino", que significa "a través" o "sifón".¹¹ Avicenna (980-1037 dC) observó gangrena diabética y creó un remedio herbal.¹⁰ En 1798 John Rollo añadió el término "mellitus" para diferenciarlo de otras formas de diabetes, en las que la orina no tenía sabor.¹⁰ Apollinaire Bouchardat reportó la desaparición de glucosuria en sus pacientes diabéticos que estuvieron bajo racionamiento durante el sitio de París (1871), por lo que indicó dietas individualizadas para tratar la enfermedad.⁷

Minkowski y von Mering (1889) demostraron que extirpar el páncreas causa diabetes mellitus y en 1901 Opie estableció una conexión con insuficiencia de los islotes de Langerhans.^{7,10} En 1921 Banting y Best (posteriormente se unieron Macleod y Collip) descubrieron la "isletina";¹² el término "insulina" fue usado por primera vez en 1922, cuando Macleod se presentó ante la Asociación de Médicos Americanos y en 1923, Banting y Macleod fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina, que compartieron con Best y Collip.⁷ Para finalizar, en 1936 Himsworth publicó que la diabetes mellitus se divide con base en "insensibilidad a insulina", lo que llevó a su clasificación en tipos 1 y 2.¹³

Hipertensión

La "enfermedad del pulso fuerte" era tratada mediante acupuntura, flebotomía y sanguijuelas desde 2600 aC. La historia moderna empezó cuando en 1628 William Harvey describió al sistema circulatorio y en 1733 Stephen Hales hizo la primera medición de presión arterial.^{14,15} En 1896 se reconoció como una entidad clínica, gracias al invento del esfigmomanómetro por Riva-Rocci¹⁶ y en 1913 Janeway acuñó el término "enfermedad vascular hipertensiva".¹⁴

Obesidad + disglucemia + hipertensión + dislipidemia = síndrome metabólico

A partir de los primeros hallazgos de los estudios Framingham¹⁷ se ha volcado el interés hacia los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares; desde un principio, se evidenciaron las enfermedades que podían coexistir.¹⁸ Oficialmente, el término síndrome metabólico surgió en 1988, cuando Gerald Reaven,¹⁹ durante su Conferencia Banting ante la Asociación Americana de Diabetes, llamó "síndrome X" a la frecuente asociación de hipertensión arterial, alteración en la tolerancia a la glucosa, trastorno en el metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina y adjudicó a ésta ser el mecanismo fisiopatológico común.¹⁹⁻⁴⁹ Sin embargo, esta asociación se conoce desde hace siglos; el análisis de la momia de Hatshepsut reveló que la reina-faraón de Egipto (1490-1468 aC) padeció diabetes mellitus, obesidad y cáncer.⁵⁰ En la India, Sushruta (600 aC) asoció la diabetes mellitus con obesidad y alteraciones cardíacas y recomendó la práctica del ejercicio físico para tratarlas.^{4,5,9} Morgagni (1682-1771), en su libro "De Sedibus et Causis Morborum per Anatomem Indagata", describió la asociación de obesidad, con insistencia en la central, con datos altamente sugerentes de hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus e hiperuricemia.⁵¹

En la época moderna, la primera referencia a la asociación de diabetes mellitus y obesidad la hizo Apollinaire Bouchardat en 1875, tras su experiencia en París durante la guerra franco-prusiana y en 1910 Neubauer la hizo entre hipertensión arterial y diabetes mellitus.⁵² En 1920, Paulescu, al hablar de obesidad y diabetes mellitus, dijo: "con mucha frecuencia, la gente obesa su vuelve glucosúrica, como si las dos afecciones representaran dos fases consecuentes del mismo proceso patológico".⁵³ Hitzenberger y Richter-Quittner discutieron la interdependencia entre hipertensión arterial metabólica y vascu-



lar,⁵⁴ así como la relación entre hipertensión arterial y diabetes mellitus,⁵⁵ pero publicaron sus resultados al terminar la primera Guerra Mundial, porque ambos vivían en Viena.³⁵ El sueco Kylin en 1921⁵⁶ y el español Gregorio Marañón en 1922⁵⁷ publicaron, en alemán y en la misma revista, dos artículos de título idéntico: “Hipertensión arterial y diabetes mellitus”; un año después, Kylin expandió sus observaciones al añadir concentraciones altas de ácido úrico y describir el “síndrome hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia”.⁵⁸ Marañón, en 1927, utilizó el término “prediabetes” para describir estados previos a la enfermedad sospechables ante “hipertensión arterial, obesidad, herencia cargada... etc.”.⁵⁹ En 1947, Jean Vague⁶⁰ dio a conocer la diferencia entre la obesidad androide y ginecoide y asoció la obesidad androide con diabetes mellitus, aterosclerosis, gota y formación de cálculos de ácido úrico.⁶¹

Durante el decenio de 1960, Albrink y Meigs⁶² reconocieron que el tipo de obesidad es un factor decisivo con la dislipidemia e hiperglucemia. Welborn⁶³ relacionó la hiperinsulinemia con hipertensión arterial y enfermedad coronaria, mientras que Reaven⁶⁴ detectó asociaciones entre intolerancia a carbohidratos, hiperlipidemia e infarto agudo de miocardio. Randle y su grupo⁶⁵ revelaron el papel de los ácidos grasos no esterificados en la aparición de resistencia a la insulina y diabetes mellitus. En esta década inició la serie de denominaciones para síndrome metabólico; una de ellas fue la de Camus,⁶⁶ quien llamó “tri-síndrome metabólico” a la asociación de gota, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Avogaro y Crepaldi decidieron que la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la obesidad recibiera el nombre de “síndrome plurimetabólico”,^{67,68} mientras que Mehnert y Kuhlmann⁶⁹ usaron el término “síndrome de afluencia” para la asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus. En el decenio de 1970 aparecieron publicaciones que confirmaron las asociaciones, como las de

Moga,⁵³ Hanefeld,⁷⁰ Welborn⁷¹ y Pyörälä,⁷² pero no adoptaron alguno de los sugeridos.

El decenio de 1980 marcó un hito; Ruderman⁷³ reportó que existen sujetos con peso normal, pero “metabólicamente obesos”, porque padecen hiperinsulinemia. Kissebah y su grupo⁷⁴ revelaron que la obesidad central es un marcador pronóstico de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. Modan y colaboradores⁷⁵ publicaron que el vínculo entre hipertensión arterial, obesidad e intolerancia a la glucosa es la hiperinsulinemia, además de añadir elevación de ácido úrico;⁷⁶ Landsberg⁷⁷ describió la participación de insulina en hipertensión arterial inducida por obesidad y Fujioka y colaboradores⁷⁸ propusieron una nueva clasificación de obesidad central: de grasa visceral y de grasa subcutánea; por último, Ferranini y su grupo⁷⁹ demostraron que la hipertensión arterial esencial es un estado insulinoresistente.

En el rubro de las denominaciones, Hanefeld y Leonhardt⁸⁰ acuñaron el término “síndrome metabólico” en 1981 y Vague⁸¹ utilizó el término “obesidad diabetógena” al presentarse en el Quinto Congreso de Obesidad. En 1988 Reaven¹⁹ propuso el término “síndrome X” y Kaplan⁸² sugirió que la asociación de obesidad central, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial recibiera el nombre de “el cuarteto de la muerte”. En 1991, Serjenston y Zimmet⁸³ propusieron el término “síndrome X plus”, cuando además existe hiperuricemia, sedentarismo y edad avanzada. El término “síndrome de resistencia a la insulina” es la recomendación de DeFronzo y Ferrannini⁸⁴ y de Haffner.²⁰

A partir de este punto los diversos nombres empezaron a entrar en conflicto. Zimmet⁸⁵ determinó que existe un mecanismo fisiopatológico común para el “síndrome X plus”, teniendo como telón de fondo la resistencia a la insulina

y Björntrop⁸⁶ utilizó el término “síndrome metabólico” para hablar de la obesidad central y sus consecuencias. Desprès⁸⁷ destacó el papel de la obesidad visceral como un componente del síndrome de resistencia a la insulina. Otros autores, en cambio, siguieron evolucionando en el concepto, pero sin afiliarse a algún nombre, como Yudkin⁸⁸ y Florez.⁸⁹

Surgió la necesidad de establecer bases en común, tanto para un nombre como para los componentes, a fin de evitar términos nuevos o disímbolos, pues las contribuciones persistían. Por ejemplo, en 1996, Shafrir⁹⁰ decidió utilizar el término “*diabesity*”, mientras que Matsuzawa⁹¹ lo llamó “síndrome de la grasa visceral”, término que se sigue utilizando hasta nuestros días, como el equivalente del síndrome metabólico japonés.⁴⁹ El Cuadro 1 muestra una lista de los diversos nombres.

Historia de las definiciones

En 1999, el grupo dedicado a la investigación en diabetes mellitus de la Organización Mundial de la Salud, al publicar su definición funcional, decidió usar el nombre de “síndrome

metabólico”⁹² para el síndrome X de Reaven, pues se cree que al ser endocrinólogo, no estaba familiarizado con la bibliografía cardiológica⁹³ porque el término “síndrome X” había sido acuñado por Kemp⁹⁴ en 1973 para describir al síndrome anginoso con arteriogramas coronarios normales. La definición de la Organización Mundial de la Salud considera que hay evidencia que cita a la resistencia a la insulina como el factor causal común de los componentes individuales del síndrome metabólico;^{20,85,95} aunque, aparentemente, hay una heterogenicidad en la fuerza de la relación de la resistencia a la insulina con los diferentes componentes; cada uno es un factor de riesgo cardiovascular, pero en combinación son mucho más potentes,⁸² lo que indica que el tratamiento no debe enfocarse únicamente al control de la glucosa, sino incluir también estrategias para reducir los factores de riesgo cardiovascular,⁹⁶ porque está bien documentado que las características del síndrome metabólico pueden existir incluso 10 años antes del diagnóstico de alteraciones glucémicas.⁹⁷ El síndrome metabólico con tolerancia normal a la glucosa identifica a sujetos en un grupo de riesgo muy alto de padecer diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), por lo que el tratamiento enérgico temprano puede repercutir en la prevención de la diabetes mellitus 2 y la enfermedad cardiovascular.⁹⁸ Los criterios de la Organización Mundial de la Salud se citan en el Cuadro 2.

Se han descrito otros componentes del síndrome metabólico, como hiperuricemia, alteraciones de la coagulación y aumento de PAI-1, pero no son necesarios para reconocer la afección. Aún así, se reconoce que se necesita una descripción clara de los componentes esenciales en el futuro, junto con datos para apoyar la importancia relativa de cada uno, como criterios internacionalmente aceptados para definir obesidad central, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.⁹²

Cuadro 1. Nombres propuestos para el síndrome metabólico

Nombre	Autor(es), año
Hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia	Kylin, ⁵⁸ 1923
Trisíndrome metabólico	Camus, ⁶⁶ 1966
Síndrome plurimetabólico	Avogaro y Crepaldi, ⁶⁸ 1967
Síndrome de afluencia	Mehnert y Kuhlmann, ⁶⁹ 1968
Síndrome metabólico	Hanefeld y Leonhardt, ⁸⁰ 1981
Obesidad diabetógena	Vague, ⁸¹ 1987
Síndrome X	Reaven, ¹⁹ 1988
El cuarteto de la muerte	Kaplan, ⁸² 1989
Síndrome X plus	Serjenston y Zimmet, ⁸³ 1991
Síndrome de resistencia a la insulina	DeFronzo y Ferrannini, ⁸⁴ 1991 Haffner, ²⁰ 1992
<i>Diabesity</i>	Shafrir, ⁹⁰ 1996
Síndrome de la grasa visceral	Matsuzawa, ⁹¹ 1997



Cuadro 2. Criterios de la Organización Mundial de la Salud de diagnóstico de síndrome metabólico⁹²

Definitivo

Intolerancia a la glucosa o tolerancia anormal a la glucosa o diabetes mellitus, resistencia a la insulina, o ambos

Dos o más de los siguientes componentes

- Alteración en la regulación de glucosa o diabetes
- Resistencia a la insulina (en condiciones hiperinsulinémicas y euglicémicas, con una captura de glucosa por debajo del menor cuartil para la población de base de la investigación)
- Presión arterial elevada ($\geq 140/90$ mmHg)⁹⁹
- Elevación de triglicéridos plasmáticos (≥ 1.7 mmol/L; 150 mg/dL),⁹⁹ disminución de colesterol HDL < 0.9 mmol/L, 35 mg/dL en hombres; < 1.0 mmol/L, 39 mg/dL en mujeres, o ambos
- Obesidad central: índice de cintura-cadera: hombres > 0.90 ; mujeres > 0.85 , IMC > 30 kg/m² o ambos
- Microalbuminuria:⁹⁹ índice de excreción urinaria de albúmina de 20 mg/min o índice albúmina-creatinina > 30 mg/g

En mayo de 1999, Balkau y Charles,¹⁰⁰ por parte del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina, reconocieron la necesidad de proveer una definición, pues cada publicación usaba sus propios parámetros y, debido a que el síndrome incluye características no metabólicas, consideraron que era más apropiado llamarlo “síndrome de resistencia a la insulina”, porque originalmente fue descrito como causa de resistencia a la insulina; refirieron que los sujetos insulinoresistentes incluyen 25%¹⁰¹ de la población de pacientes que no padecen diabetes mellitus. Por ende, el grupo EGIR¹⁰⁰ sugiere una definición para individuos no diabéticos, en los que el síndrome se distinga por resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayuno y dos de los siguientes parámetros: hiperglucemia (glucosa en ayuno ≥ 6.1 mmol/L), hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento); dislipidemia (triglicéridos > 2.0 mmol/L o colesterol HDL < 1.0 mmol/L o en tratamiento) y obesidad central (circunferencia de la cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres). Los autores basaron estas sugerencias en los valores recomendados de presión arterial, triglicéridos y colesterol HDL por parte de la Segunda Fuerza de Tarea Conjunta Europea y de otras asociaciones de prevención coronaria¹⁰² y los de la circunferencia de la cintura en el estudio de Lean y colaboradores.¹⁰³ Los autores establecieron que la obesidad medida por el índice de masa corporal no se considera parte del síndrome y que se ha demostrado que la microalbuminuria

se relaciona con concentraciones de insulina, por lo que debe ser suprimida.

La propuesta del grupo EGIR se realizó como una alternativa a la de la Organización Mundial de la Salud y, debido a que sus diferencias eran menores, no alcanzó el uso internacional,³⁵ pero a un año de las definiciones de la Organización Mundial de la Salud y del grupo EGIR, Meigs²⁴ inició la polémica en su adecuación y la necesidad real para emitir las.

El tercer intento lo realizó el Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Elevado en Sangre, propuesto por el Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación del Colesterol (ATP III), que fue divulgado de manera provisional en 2001.¹⁰⁴ La publicación final de los criterios apareció en septiembre de 2002¹⁰⁵ y se conocieron como criterios ATP III; el panel comentó la alta prevalencia del síndrome, la ausencia de criterios bien aceptados para su diagnóstico y que los factores generalmente aceptados para constituirlo eran obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, aumento de la presión arterial, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o ambas, estado protrombótico y estado proinflamatorio. Sus criterios se enlistan en el Cuadro 3.

Al comparar las definiciones de la Organización Mundial de la Salud y de ATP III pueden identificarse varias diferencias. ATP III no consideró

Cuadro 3. Identificación clínica del síndrome metabólico.*¹⁰⁵
El sujeto debe tener tres o más de los siguientes factores

Factor de riesgo	Nivel definido
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura [†]
Hombres	>102 cm (> 40 pulgadas)
Mujeres	>88 cm (> 35 pulgadas)
Triglicéridos	≥150 mg/dL
Colesterol HDL	
Hombres	<40 mg/dL
Mujeres	<50 mg/dL
Presión arterial	≥130/85 mmHg
Glucosa en ayuno	≥110 mg/dL

* ATP III no encontró evidencia adecuada para recomendar la medición rutinaria de resistencia a la insulina (por ejemplo, concentración de insulina plasmática), estados proinflamatorios (por ejemplo, proteína C reactiva de alta sensibilidad) o estados protrombóticos (por ejemplo fibrinógeno o PAI-1) para el diagnóstico de síndrome metabólico.

[†] Algunos hombres pueden tener múltiples factores de riesgo metabólico cuando la circunferencia de la cintura sólo está marginalmente aumentada, por ejemplo entre 94 y 102 cm (37-39 pulgadas). Estas personas pueden beneficiarse con cambios en el estilo de vida, de manera similar a los hombres con aumentos categóricos de la circunferencia de la cintura.

necesario recomendar una medición rutinaria de resistencia a la insulina, pues asumen que la mayor parte de los sujetos que cumplan tres o más criterios la padecerán y rechazan la microalbuminuria de la Organización Mundial de la Salud.¹⁰⁶ Independientemente de las diferencias, ambas definiciones incluyen las cuatro características mayores del síndrome metabólico y su uso clínico no debe ocasionar sismos graves para identificar individuos, hecho que fue apoyado por los hallazgos de la Encuesta Nacional de Valoración de Salud y Nutrición (NHANES III), en la que la prevalencia de síndrome metabólico en individuos mayores de 20 años fue de 25% con los criterios de la Organización Mundial de la Salud y de 24% con los de ATP III.²⁶

La cuarta definición corresponde a la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología,¹⁰⁷ organismo del que formó parte Reaven; su propuesta se publicó en 2003. Los miembros

del comité reconocieron que los criterios ATP III eran apropiados, por lo que adoptaron los puntos concernientes a presión arterial y lípidos, pero sugirieron reconocer las limitaciones de la determinación de glucosa en ayuno, añadiendo la determinación de glucosa 2 horas poscarga y agregar al índice de masa corporal como medida de obesidad, considerando a ésta factor de riesgo, en lugar de criterio. Modificaron la definición para volver a enfocarla en la resistencia a la insulina como causa primaria de síndrome metabólico y, una vez más, excluyeron a los diabéticos de la definición y propusieron el nombre síndrome de resistencia a la insulina. Con este concepto establecieron criterios diagnósticos de síndrome de resistencia a la insulina-síndrome metabólico (Cuadro 4) y proporcionaron una lista de factores de riesgo de padecerlo (Cuadro 5), mencionando la incapacidad de proponer criterios rigurosos o límites diagnósticos en ese momento.

Esta propuesta difiere de las anteriores en que el concepto de síndrome de resistencia a la insulina excluye a pacientes cuyo grado de hiperglucemia cumple el criterio diagnóstico de diabetes mellitus 2; una limitante mayor es que no especifica un número definido de factores para el diagnóstico, mismo que se deja a juicio clínico. Por tanto, estos criterios no son útiles como definición para estudios epidemiológicos.³⁵

Cuadro 4. Alteraciones clínicas del síndrome de resistencia a la insulina¹⁰⁷

Glucosa plasmática	
Ayuno	110-125 mg/dL
120 minutos poscarga de 75 g de glucosa	140-200 mg/dL
Triglicéridos*	> 150 mg/dL
Colesterol HDL*	
Hombres	< 40 mg/dL
Mujeres	< 50 mg/dL
Presión arterial*	> 130/85 mmHg

* Cifras basadas en las guías ATP III, JAMA 2001.



Cuadro 5. Factores de riesgo de síndrome de resistencia a la insulina¹⁰⁷

- Exceso de peso: IMC > 25 o circunferencia de la cintura > 40 pulgadas en hombres y >35 pulgadas en mujeres (10-15% menos en no caucásicos)
- Estilo de vida sedentario
- Edad > 40 años
- Etnicidad no caucásica (latino, hispanoamericano, afroamericano, nativo americano, asiático-americano, de las Islas del Pacífico)
- Antecedentes familiares de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular
- Antecedentes de intolerancia a la glucosa o diabetes gestacional
- Acantosis nigricans
- Síndrome de ovario poliquístico
- Hígado graso no alcohólico

En junio de 2004, la Federación Internacional de Diabetes realizó un taller a fin de establecer un consenso global o una herramienta de diagnóstico unificada que pudiera usarse universalmente y destacar áreas donde se necesita mayor conocimiento. Los participantes estuvieron de acuerdo en que las características generales del síndrome metabólico incluyen:³¹

1. *Distribución anormal de grasa corporal:* la obesidad central es la que más se asocia con síndrome metabólico y es la que, independientemente, se relaciona con todos los demás criterios;¹⁰⁸ en términos clínicos se manifiesta con aumento de la circunferencia de cintura.
2. *Resistencia a la insulina:* existente en la mayor parte de los casos; se asocia fuertemente con otros factores de riesgo metabólico y correlaciona de manera univariante con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha podido establecer una relación firme con la hipertensión arterial; los mecanismos que unen la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular deben seguir siendo investigados.¹⁰⁹
3. *Dislipidemia aterogénica:* aumento de triglicéridos y disminución del colesterol HDL.

4. *Aumento de la presión arterial:* se asocia estrechamente con obesidad e intolerancia a la glucosa y con frecuencia afecta a personas con resistencia a la insulina.
5. *Estado proinflamatorio:* aumento de la proteína C reactiva
6. *Estado protrombótico:* aumento del inhibidor del plasminógeno 1 y fibrinógeno.

En abril de 2005, la Federación Internacional de Diabetes publicó en internet¹¹⁰ el documento preliminar del taller de trabajo, mismo que, al comparar las definiciones de la Organización Mundial de la Salud y de ATP III, declaró que es necesario un nuevo abordaje, pues se calcula que 20 a 25% de la población mundial padece síndrome metabólico¹¹¹ y que las personas que lo sufren tienen el doble de posibilidad de fallecer por el mismo, así como un riesgo tres veces mayor de sufrir un infarto agudo de miocardio o un evento vascular cerebral, en comparación con individuos sin síndrome metabólico;²⁵ además, argumentan que la Organización Mundial de la Salud y la ATP III nunca tuvieron la intención de proveer criterios diagnósticos exactos para identificar individuos en la práctica clínica. La Federación Internacional de Diabetes menciona que la existencia de múltiples definiciones ha causado confusión y dificultades para hacer comparaciones entre estudios que utilizaron parámetros diferentes, por lo que es necesario contar con una herramienta diagnóstica única, universalmente aceptada, fácil de usar en la práctica clínica, hecho que se logra con la nueva definición, además de proveer una lista con “estándar de platino” para criterios adicionales que deben ser incluidos en estudios epidemiológicos y otros tipos de investigación en el síndrome metabólico.¹¹⁰

También en 2005, miembros de la Federación Internacional de Diabetes¹¹² se reunieron con

representantes de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI)¹¹³ con el fin de reconciliar sus distintas propuestas. A pesar de este esfuerzo, sus recomendaciones, emitidas por separado, contienen diferencias concernientes a la circunferencia de cintura. La definición de AHA-NHLBI¹¹³ fue la primera en ser publicada; sus criterios se enlistan en el Cuadro 6.

En coincidencia con la publicación AHA-NHLBI, la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes¹¹⁴ se reunieron y llegaron a la conclusión de que los criterios de síndrome metabólico son ambiguos o incompletos, que la razón para los valores de corte no está bien definida, que es cuestionable el valor de incluir a la diabetes mellitus y es incierto si la resistencia a la insulina es el criterio que unifica; dictaminaron que un valor de riesgo de enfermedad cardiovascular es variable y dependiente de los factores específicos existentes, así que no hay bases claras por incluir o excluir ciertos criterios; finalizaron determinando que el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con síndrome metabólico, aparentemente, no

es mayor que la suma de sus partes y que el tratamiento no difiere del de cada uno de sus componentes, por lo que no está claro el valor médico de diagnosticar síndrome metabólico. Por ende, en un artículo conjunto declararon que:

1. Se debe evitar etiquetar a los pacientes con el término síndrome metabólico.
2. Los adultos con cualquier factor de riesgo mayor de enfermedad cardiovascular deben ser evaluados para la existencia de otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.
3. Todos los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular deben ser tratados individual y agresivamente.

De lograrse estas metas, opinan, ya no habría necesidad de hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, una controversia acerca de la mejor definición para el mismo o cualquier confusión acerca del abordaje clínico de los pacientes que, aunque tengan riesgo alto de enfermedad cardiovascular, no cumplan los criterios de síndrome metabólico.

Cuadro 6. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico.¹¹³ Se requiere poseer al menos tres

Criterio	Punto de corte categórico
Aumento de la circunferencia de la cintura ^{*†}	≥ 102 cm (≥ 40 pulgadas) en hombres ≥ 88 cm (≥ 35 pulgadas) en mujeres
Aumento de triglicéridos	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o en tratamiento [‡]
Reducción del colesterol HDL	< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) en hombres < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres o en tratamiento [‡]
Aumento de la presión arterial	Sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento
Aumento de la glucosa en ayuno	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) o en tratamiento

* Para medir la circunferencia de la cintura, se debe localizar la espina iliaca anterosuperior derecha; coloque una cinta métrica en un plano horizontal alrededor del abdomen a nivel de la cresta iliaca. Asegúrese de que la cinta esté firme, pero no comprima la piel ni su piso paralelo; la medición se hace al final de una espiración normal.

† Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (blancos, negros, hispánicos) con circunferencia de la cintura marginalmente aumentada (94-101 cm, 37-39 pulgadas en hombres y 80-87 cm, 31-35 pulgadas en mujeres) pueden tener una contribución genética fuerte a resistencia a la insulina y se benefician con cambios en el estilo de vida. Un punto de corte más bajo (90 cm, 35 pulgadas en hombres y 80 cm, 31 pulgadas en mujeres) parecer ser apropiado para asiático-americanos.

‡ Los medicamentos prescritos con más frecuencia para tratar triglicéridos altos y colesterol HDL bajo son los fibratos y el ácido nicotínico, por lo que si el paciente los consume, se puede asumir que padece la alteración.



En 2006, la Federación Internacional de Diabetes publicó en internet¹¹⁵ y en la revista médica *The Lancet*,¹¹⁶ su nueva serie de criterios, en la que la obesidad es un componente esencial (Cuadro 7). Los criterios que la Federación Internacional de Diabetes consideró “estándares de platino” se aprecian en el Cuadro 8.^{110,115}

En noviembre de 2006, tras varios artículos publicados¹¹⁷⁻¹²¹ donde, explícitamente, se manifiesta en contra del giro que ha tomado el “síndrome X” que originalmente describiera en 1988 en su artículo titulado “El síndrome metabólico: ¿es realmente necesario este diagnóstico?”,¹²¹ Reaven declaró que se apega a los principios

Cuadro 7. Definición de síndrome metabólico de la Federación Internacional de Diabetes^{115,116}

Obesidad central *	Circunferencia de la cintura ≥ 94 cm en hombres europeos y ≥ 80 cm para mujeres europeas, con valores especiales por etnicidad (ver Cuadro 7 anexo)
Además de dos o más de los siguientes factores	
Aumento de triglicéridos	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o en tratamiento específico de esta entidad
Reducción de colesterol HDL	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L*) en hombres y < 50 mg/dL (1.29 mmol/L*) en mujeres o en tratamiento específico de esta entidad
Aumento de la presión arterial	Sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg o en tratamiento específico de esta entidad
Aumento de la glucosa en ayuno [†]	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L) o con diagnóstico previo de diabetes mellitus 2 Si se encuentra por encima de los valores descritos, se recomienda realizar prueba de tolerancia a la glucosa, mas no es necesario para definir la existencia del síndrome metabólico

* Si el IMC es > 30 kg/m², se puede asumir que hay obesidad central y no se necesita determinar circunferencia de la cintura.¹¹⁶

* Estos valores se actualizaron de los originalmente presentados para ser consistentes con los de ATP III.¹¹⁵

† En la práctica clínica, también es aceptable una alteración en la tolerancia a la glucosa, pero todos los reportes de prevalencia de síndrome metabólico sólo deben usar glucosa en ayuno y existencia de diabetes mellitus 2 previamente diagnosticada para definir hiperglucemia.¹¹⁶

Cuadro 7 anexo. Valores étnicos específicos para circunferencia de la cintura.^{115,116} Los datos deben considerarse de acuerdo con el origen étnico, no con el país de residencia

País/grupo étnico	Género	Valor
Európidos (personas de origen europeo)*	Hombres	≥ 94 cm
En Estados Unidos los valores ATP III (102 cm en hombres y 88 cm en mujeres) deben seguirse usando con fines clínicos	Mujeres	≥ 80 cm
Surasiáticos. Basado en poblaciones chinas, malayas y del sur de la India	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Chinos	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Japoneses**	Hombres	≥ 90 cm
	Mujeres	≥ 80 cm
Centro y sudamericanos étnicos	Usar valores para surasiáticos hasta disponer de datos específicos	
Africanos subsaharianos, mediterráneos del este y árabes de Oriente Medio	Usar valores para europeos hasta disponer de datos específicos	

* En estudios epidemiológicos futuros de poblaciones de origen európedo, la prevalencia debe estimarse tomando en cuenta los puntos de corte para europeos y estadounidenses.

** Originalmente se propusieron valores diferentes para los japoneses, pero nuevos datos apoyan estos valores.

Cuadro 8. Criterios metabólicos adicionales para investigación¹¹⁵

Distribución anormal de grasa corporal	Distribución general de grasa corporal (DEXA) Distribución central de grasa (TC/imagen de resonancia magnética) Biomarcadores de tejido adiposo: leptina, adiponectina Contenido de grasa hepática (resonancia magnética de protones)
Dislipidemia aterogénica	ApoB o colesterol no HDL Partículas pequeñas LDL
Disglucemia	Prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT)
Resistencia a la insulina	Concentraciones en ayuno de insulina-proinsulina HOMA-IR Resistencia a la insulina por modelo mínimo de Bergman Aumento de ácidos grasos libres (en ayuno y durante OGTT) Valor M para la pinza euglucémica
Disregulación vascular	Medición de disfunción endotelial Microalbuminuria
Estado proinflamatorio	Aumento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad Aumento de citocinas inflamatorias (TNF-alpha, IL-6) Disminución de las concentraciones de adiponectina
Estado protrombótico	Factores fibrinolíticos (PAI-1, etc.) Factores de coagulación (fibrinógeno, etc.)
Factores hormonales	Eje hipófisis-suprarrenales

de la ADA-EASD e hizo una crítica fuerte a las definiciones de la Organización Mundial de la Salud, ATPI II y la Federación Internacional de Diabetes: “He publicado varios artículos críticos en el esfuerzo de crear una categoría diagnóstica del síndrome metabólico y creo que este esfuerzo tiene poca utilidad clínica o pedagógica e incluso puede hacer más mal que bien. Aunque las tres versiones del síndrome metabólico publicadas son conceptualmente diferentes, la reserva que acabo de expresar es válida para todas. Si hay algo útil que lograr al crear criterios diagnósticos, creo que el abordaje de la Organización Mundial de la Salud fue el más racional y la reciente versión de la Federación Internacional de Diabetes es la más peligrosa”.¹²¹ Incluso, llega a sugerir que sea eliminado.¹¹⁹

La Asociación para el Manejo del Peso y Prevención de la Obesidad, la Sociedad de Obesidad de Estados Unidos, la Sociedad Americana de Nutrición y la Asociación Americana de Diabetes, en 2007, publicaron un artículo en consenso,¹²² en el que concluyeron que aunque la determinación

de la circunferencia de cintura es un indicador singular de la distribución de grasa corporal, los valores actuales de corte de las diferentes definiciones se obtuvieron por derivadas de regresión a partir de un índice de masa corporal en categoría de obesidad, por lo que es poco probable que afecten el tratamiento clínico cuando se hayan determinado el índice de masa corporal y otros factores de riesgo relacionados con la obesidad. Por tanto, cuando el riesgo se basa en las guías actualmente aceptadas, la utilidad clínica de determinar la circunferencia de cintura es limitada.

Continuando con la polémica, en 2009, representantes de la Fuerza de Trabajo de la Federación Internacional de Diabetes acerca de Epidemiología y Prevención, el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre, la Asociación Americana del Corazón, la Federación Mundial del Corazón, la Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad publicaron un consenso internacional armónico de los criterios apropiados de síndrome metabólico.¹²³ No hubo debate



en cuanto a los valores de hipertensión arterial, hiperglucemia y perfil de lípidos y coincidieron en aceptar los valores de los Institutos Nacionales de Salud.¹²⁴ En cuanto al punto álgido, la obesidad abdominal, acordaron que su existencia no debe ser un requisito para el diagnóstico, pero que es uno de cinco criterios, sin poder determinar un valor de corte estricto, pues es dependiente de la etnicidad de cada individuo. La definición común se muestra en el Cuadro 9.

El debate aún no ha terminado, la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre están reconsiderando su definición de síndrome metabólico.¹²³ En 2010, la Consulta Experta de la Organización Mundial de la Salud¹²⁵ declaró que el síndrome metabólico es un concepto educativo que se enfoca en problemas de salud complejos y multifactoriales, es una condición premórbida más que un diagnóstico clínico, que tiene limitada utilidad práctica como herramienta diagnóstica o terapéutica y que su utilidad es limitada en estudios epidemiológicos donde se comparan diferentes criterios de síndrome metabólico.

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010¹²⁶ para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus,

publicada en el Diario Oficial de la Federación el 23 de noviembre de 2010, describe:

“3.62. Síndrome metabólico: constelación de anomalías bioquímicas, fisiológicas y antropométricas, que ocurren simultáneamente y pueden dar oportunidad o estar ligadas a la resistencia a la insulina y, por ende, incrementar el riesgo de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o ambas. Entre estas entidades se encuentran: obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia (hipertrigliceridemia, HDL bajo, o ambos), conforme al Apéndice Normativo A”. El Apéndice Normativo A contiene los criterios ATP III y de la Federación Internacional de Diabetes en un cuadro comparativo prácticamente idéntico, a excepción de los valores de glucosa, que para ATP III son > 110 y para la Federación Internacional de Diabetes son > 100 (Cuadro 10).

No podría concluirse este artículo sin hacer mención al hígado graso no alcohólico, porque, aunque no se considera parte del síndrome metabólico en ninguna de las definiciones citadas, varios clínicos e investigadores lo incluyen. Las descripciones originales de hígado graso no alcohólico datan de 1958, cuando la enfermedad

Cuadro 9. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.¹²³ Se requieren al menos tres

Factor	Punto de corte categórico
Aumento de la circunferencia de la cintura*	Basada en poblaciones y países específicos
Aumento de triglicéridos (en tratamiento, es un indicador alternativo [†])	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Reducción de colesterol HDL (en tratamiento, es un indicador alternativo [†])	< 40 mg/dL (1.0 mmol/L) hombres
Aumento de la presión arterial (en tratamiento, es un indicador alternativo)	< 50 mg/dL (1.3 mmol/L) mujeres
Aumento de la glucosa en ayuno* (en tratamiento, es un indicador alternativo)	Sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg
	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

* Se recomienda usar los puntos de corte de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para no europeos y ya sea los de IDF o la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre para personas de origen europeo hasta contar con más datos.

[†] Los medicamentos prescritos con más frecuencia para tratar triglicéridos altos y colesterol HDL bajo son los fibratos y el ácido nicotínico, por lo que si el paciente los consume, se puede asumir que padece la alteración. El consumo de altas dosis de ácidos grasos omega 3 se puede interpretar como hipertrigliceridemia previa.

* La mayor parte de los pacientes con diabetes mellitus 2 tendrá síndrome metabólico por los criterios propuestos.

Cuadro 10. Apéndice normativo A del Diario Oficial de la Federación publicado el 23 de noviembre de 2010. Criterios de síndrome metabólico

Criterio	ATP III	IDF
Presión arterial (mmHg)	≥ 130/85	≥ 130/85
Triglicéridos (mg/dL)	> 150	> 150
Colesterol HDL (mg/dL) en hombres	< 40	< 40
Colesterol HDL (mg/dL) en mujeres	< 50	< 50
Circunferencia abdominal (cm) en hombres	> 90 modificada	> 90 modificada
Circunferencia abdominal (cm) en mujeres	> 80 modificada	> 80 modificada
Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	> 110	>100

Se deberán cumplir tres a cinco criterios diagnósticos establecidos por ATP III y la Federación Internacional de Diabetes (IDF).

fue caracterizada por Westwater y Fainer¹²⁷ en un grupo de pacientes obesos. En 1980, Ludwig y su grupo¹²⁸ comunicaron sus hallazgos en 20 pacientes diabéticos, obesos y no alcohólicos, cuyas biopsias se caracterizaron por cambios grasos con evidencia de hepatitis lobular, fibrosis en la mayor parte de los especímenes y cirrosis en tres casos; la alteración fue más frecuente en mujeres, moderadamente obesas, con enfermedades asociadas con la obesidad como diabetes mellitus 2 y colelitiasis, hepatomegalia y leves anomalías en las pruebas de funcionamiento hepático. El reporte describió una histopatología similar a la de la enfermedad por alcohol en pacientes sin antecedentes de ingestión del mismo, con lo que se introdujo el término esteatohepatitis no alcohólica.¹²⁸

En 1999, mismo año en que surgió la definición de síndrome metabólico de la Organización Mundial de la Salud, apareció el primer artículo que asoció al hígado graso no alcohólico con síndrome metabólico, por parte de Marceau y colaboradores.¹²⁹ Este reporte no es un hecho aislado, se han seguido haciendo publicaciones que conminan a reconocerlo como parte del síndrome metabólico; por citar algunos están Cortez-Pinto,¹³⁰ Marchesini,¹³¹ quien tiene varios escritos acerca del tema, o Kotronen y Yki-Järvinen,¹³² quienes en 2008 demostraron que la acumulación de grasa hepá-

tica correlaciona significativamente con todos los componentes del síndrome metabólico, independientemente de la obesidad. Desafortunadamente, hasta el momento se desconoce el motivo por el que el hígado graso no alcohólico no se ha considerado en ninguna definición de síndrome metabólico.

Parafraseando a Hansen,²² el síndrome metabólico es un “trabajo en evolución”; a pesar de los adelantos científicos, hay mucha controversia con respecto a su fisiopatología, los componentes que debe comprender y, sobre todo, la utilidad de establecer su diagnóstico en un contexto clínico, pues el interés sigue siendo detectar factores de riesgo cardiovascular, que son la primera causa de muerte en la población adulta.

Independientemente de los criterios que se usen para el diagnóstico y la clasificación del síndrome metabólico, desde el punto de vista operativo, es el conjunto de alteraciones metabólicas y vasculares que parten de la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina, fenómenos que a través de procesos inflamatorios, oxidativos y de disfunción endotelial, predisponen a mayor riesgo de diabetes y eventos cardiovasculares. En esto radica la importancia del tratamiento integral del paciente.



REFERENCIAS

1. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:421-427.
2. Haslam D. A long look at obesity. *Lancet* 2010;376:85-86.
3. Burowski O. Eat, drink and be merry. The Mediterranean diet. *Near Eastern Archeology* 2004;67:96-107.
4. Dwivedi G, Dwivedi S. Sushruta—the ancient clinician and teacher par excellence-500 BC Indian. *J Chest Dis Allied Sci* 2007;49:243-244.
5. Tipton CM. Susruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *J Appl Physiol* 2008;104:1553-1556.
6. Gilman SL. *Fat boys in the cultural history of the west*. 1ª ed. University of Nebraska Press, 2004.
7. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs* 2003;12:1091-1095.
8. Polonski KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:1332-1340.
9. Bhattacharya S. Sushruta-our proud heritage. *Indian J Plast Surg* 2009;42:223-225.
10. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *SQU Medical J* 2013;13:368-370.
11. Laios K, Karamanou M, Saradiki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones* 2012;11:109-113.
12. Best CH. The internal secretion of the pancreas. *Canad Med Ass J* 1962;87:1046-1051.
13. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Diabet Med* 2011;28:1440-1444.
14. Esunge PM. From blood pressure to hypertension: the history of research. *J R Soc Med* 1991;84:621.
15. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011;58:522-538.
16. Postel-Vinay N. *A century of arterial hypertension: 1896-1996*. 1ª ed. Editorial Wiley, 1997.
17. <http://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>
18. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med* 2008;39:96-106.
19. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
20. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-722.
21. Hansen BC. Obesity, diabetes, and insulin resistance: implications from molecular biology, epidemiology, and experimental studies in humans and animals. Synopsis of the American Diabetes Association's, 29th Research Symposium and Satellite Conference of the 7th International Congress on Obesity, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 1995;18:2-9.
22. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci* 1999;892:1-24.
23. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nut* 2000;83:39-48.
24. Meigs JB. Invited commentary: Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidem* 2000;152:908-911.
25. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
26. Ford E, Giles W. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581.
27. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;108:1541-1545.
28. Kereikiakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003;108:1552-1553.
29. Lefèbvre PJ. The metabolic syndrome revisited. *Int Congress Series* 2003;1253:3-10.
30. Scheen AJ, Luyckx FH. Le syndrome métabolique; définitions et données, épidémiologiques. *Rev Med Liege* 2003;58:479-484.
31. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur Heart J Supplements* 2005;7:3-5.
32. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005;149:33-45.
33. Crepaldi G, Maggi S. The metabolic syndrome: historical context. *Diabetes Voice* 2006;5:8-10.
34. Gogia A, Agarwal L. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60:72-81.
35. Sarafidis P, Nilsson P. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006;24:621-626.
36. Balkau B, Valensi, Eschwege P, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007;33:405-413.
37. Beaser RS, Levy P. A work in progress, but a useful construct. *Circulation* 2007;115:1812-1818.
38. Brietzke SA. Controversy in diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Med Clin N Am* 2007;91:1041-1061.
39. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:32-38.
40. Pi-Sunyer X. The metabolic syndrome: How to approach differing definitions. *Med Clin N Am* 2007;91:1025-1040.
41. Cornier et al. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2008;29:777-822.
42. Braguinsky J. El síndrome metabólico, una secuencia patológica con punto de partida en la obesidad. *Actualización en Nutrición* 2009;10:9-10.

43. Griera Borrás JL, Contreras Gilbert J. Síndrome metabólico: ¿fin de la controversia? *Rev Esp Obes* 2010;8:69-74.
44. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends* 2010;4:204-212.
45. Spellman, Chemitiganti. Metabolic syndrome: More questions than answers? *JAOA* 2010;110:18-22.
46. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: Old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin N Am* 2011;58:1241-1255.
47. Gallagher EJ, LeRoith D, Karniel E. The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin N Am* 2011;95:855-873.
48. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48.
49. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol* 2012;49:89-95.
50. Hatchepsut BL. The female pharaoh: Joyce Tyldesley. *Domes* 1997;6:68-71.
51. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity. In: Joannes Baptista. Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:534-535.
52. Gries FA, Liebermeister H. The metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:299.
53. Milici N. A short history of the metabolic syndrome definitions. *Proc Rom Acad Series B* 2010;1:13-20.
54. Hitzenberger K, Richter-Quittner M. Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie. *Wiener Arch Innere Med* 1921;2:189-216.
55. Hitzenberger K. Über den Blutdruck bei Diabetes mellitus. *Wiener Arch Innere Med* 1921;2:461-466.
56. Kylin E. Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1921;42:873-877.
57. Marañón G: Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1922;43:169-176.
58. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie Syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923;44:105-112.
59. Pi Suñer. Las glucodistrofias. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona* 1930:178-185.
60. Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947;55:339-341.
61. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
62. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. *Am J Clin Nutr* 1964;15:255-261.
63. Welborn TA et al. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-1337.
64. Reaven G, Calciano A, Cody R, Lucas C, Millar R. Carbohydrate intolerant and hyperlipemia in patients with myocardial infarction without known diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:1013-1023.
65. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Neswholme EA. The glucose–fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789.
66. Camus JP. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique. *Rev Rhum* 1966;33:10-15.
67. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965;1:137.
68. Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:572-580.
69. Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und diabetes mellitus. *Dtsch Med J* 1968;19:567-571.
70. Hanefeld M. Untersuchungen über wechselbeziehungen zwischen lipidstoffwechsel und leberkrankheiten. Dresden: Habilitation. Medizinische Akademie 1973.
71. Welborn, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979;2:154-160.
72. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-141.
73. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese", normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1617-1621.
74. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260.
75. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
76. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987;30:713-718.
77. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;6:1081-1090.
78. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-59.
79. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357.
80. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrome. *Dt Gesundh Wesen* 1981;36:545-551.
81. Vague J, Vague P, Jubelin J. A 35-year follow up of diabetogenic obesity. *Int J Obes* 1987;11:38.



82. Kaplan NM. The deadly quartet: upper body adiposity, glucose intolerance, hypertriglyceridaemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
83. Serjeantson SW, Zimmet P. Genetics of non-insulin dependent diabetes mellitus in 1990. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991;5:477-493.
84. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
85. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care* 1992;15:232-252.
86. Björntrop P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992;24:465-468.
87. Després JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9:452-459.
88. Yudkin JS. Microalbuminuria: a genetic link between diabetes and cardiovascular disease? *Ann Med* 1992;6:517-522.
89. Florez, H, Ryder E, Campos G, et al. Women relatives of Hispanic patients with type 2 diabetes are more prone to exhibit metabolic disturbances. *Invest Clin* 1999;40:127-142.
90. Shafir, E. Development and consequences of insulin resistance: lessons from animals with hyperinsulinaemia. *Diabetes Metab* 1996;22:122-131.
91. Matsuzawa YM. Pathophysiology and molecular mechanism of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:3-13.
92. World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization 1999.
93. Cheng TO. The metabolic syndrome, formerly called metabolic "syndrome X". *Am J Cardiol* 2004;94:148-149.
94. Kemp HG. Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-376.
95. Stern MP. The insulin resistance syndrome. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 1997;255-283.
96. European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes Federation European Region. A strategy for arterial risk assessment and management in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:611-621.
97. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993;36:553-559.
98. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologia* 1991;34:891-898.
99. World Health Organization. *Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva: WHO 1985. Technical Report Series 727.
100. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443.
101. Laakso, M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959-965.
102. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of the recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *J Hypertens* 1998;16:1407-1414.
103. Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:863-866.
104. Expert panel on the 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;285:2486-2497.
105. 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). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
106. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
107. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:236-252.
108. Carr A, Workman C, Carey D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004;363:429-438.
109. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-696.
110. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available en http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Background_1.pdf
111. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.
112. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.

113. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation*. 2005; 112:e297 and *Circulation*. 2005;112:e298]. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
114. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. 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.
115. International Diabetes Federation. Rationale for new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Backgrounder_2.pdf
116. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome –a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480.
117. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diabetes Vasc Dis Res* 2004;1:68-76.
118. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303.
119. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005;51:931-938.
120. Reaven GM. Counterpoint: Just being alive is not good enough. *Clin Chem* 2005;51:1354-1357.
121. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237-1247.
122. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention, NAASO, The Obesity Society, the American Society for Nutrition, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:1647-1652.
123. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
124. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in *Obes Res* 1998;6:464]. *Obes Res* 1998;6:51-209.
125. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010;53:600-605.
126. <http://www.cenavece.salud.gob.mx/programas/interior/adulto/descargas/pdf/NOM015DM.pdf>
127. Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology* 1958;34:686-693.
128. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
129. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-1517.
130. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, et al. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999;18:353-358.
131. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
132. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.