



Investigaciones Andina

ISSN: 0124-8146

investigaciones@funandi.edu.co

Fundación Universitaria del Área Andina
Colombia

Pinzón Duque, Oscar Alonso; López-Zapata, Diego Fernando; Giraldo T, José Carlos
Síndrome metabólico: enfoque fisiopatológico
Investigaciones Andina, vol. 17, núm. 31, septiembre, 2015, pp. 1328-1342
Fundación Universitaria del Área Andina
Pereira, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=239040814005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Artículo de Revisión

Síndrome metabólico: enfoque fisiopatológico

Oscar Alonso Pinzón Duque*; Diego Fernando López-Zapata*;
José Carlos Giraldo T**

Resumen

El Síndrome Metabólico (SM) es una entidad de alta prevalencia mundial y regional, que frecuentemente se acompaña de complicaciones tanto a nivel cardiovascular como metabólico; razón por la cual se ha convertido en un gran riesgo para la salud de nuestra población. A pesar de la controversia existente alrededor de los criterios para hacer el diagnóstico y su fisiopatología, muchos de estos mecanismos ya han sido suficientemente estudiados. Con esta revisión se pretende desarrollar algunos de los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la aparición del SM, partiendo de la resistencia a la insulina como el eje principal.

Palabras clave

Síndrome X Metabólico; Fisiopatología; Resistencia a la Insulina

* MD. MSc. Candidato a Doctor en Ciencias Básicas Médicas. Docente Departamento de Ciencias Básicas, Programa de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Correo electrónico contacto: oopd@utp.edu.co

** MD. Magister en Fisiología. Especialista en Medicina del Deporte. Docente Programa Ciencias del Deporte y la Recreación, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.

Review article

Metabolic syndrome: pathophysiological approach

Abstract

Metabolic syndrome (MetS) is a disease of high global and regional prevalence, which is often associated with complications at both cardiovascular and metabolic level, becoming into a major health risk for our population. Despite controversy about the diagnosis criteria and pathophysiology, many of these mechanisms have been sufficiently studied. The aim of this review is to summarize the proposed pathophysiological mechanisms to develop MetS, including insulin resistance as the main axis.

Key words

Metabolic Syndrome X; Pathophysiology; Insulin Resistance

Artigo de Revisão

Síndrome metabólico enfoque fisiopatológico

Resumo

A Síndrome Metabólica (SM) é uma entidade de mais alta relevância mundial e regional, frequentemente acompanhada de complicações tanto em nível cardiovascular como metabólico; por esta razão se tem convertido num grande risco para a saúde da nossa população. Apesar da controvérsia existente sobre critérios para efetuar o diagnóstico e sua fisiopatologia, muitos desses mecanismos já tem sido suficientemente estudados. Com esta revisão se pretendem desenvolver alguns dos mecanismos fisiopatológicos propostos na aparição do SM, partindo da resistência à insulina, como eixo principal.

Palavras Chave

Síndrome X Metabólica; Fisiopatologia; Resistencia à Insulina

Fecha de recibo: Agosto/2014

Fecha aprobación: Febrero/2015

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una entidad prevalente en la población y se define como la agrupación de múltiples factores de riesgo cardiovascular de origen metabólico, los cuales en forma sinérgica, representan un riesgo mayor que la suma individual (1). Este síndrome está asociado con resistencia a la insulina, obesidad, sedentarismo, y en algunos casos con susceptibilidad familiar (2). Alrededor del SM hay controversia en cuanto a los mecanismos que conectan los factores de riesgo metabólico y la resistencia a la insulina; además de la discusión respecto a si es una entidad independiente (3), y de cuáles deberían ser los criterios para su diagnóstico.

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y otros componentes del SM se han convertido en enfermedades epidémicas en la población y se asocian con alta morbimortalidad. En Estados Unidos, por ejemplo, usando los criterios de la Guía para el Tratamiento en Adultos III, ATPIII (4) se estimó una prevalencia entre el 24% y el 43.5% (5). En Latinoamérica se ha encontrado prevalencia del 24,9% (rango: 18,8% - 43,3%) (6); mientras que en Colombia la prevalencia varía de acuerdo a la clasificación empleada para el diagnóstico, con valores en el rango del 17% al 28% (7, 8).

Además de las consecuencias a nivel cardiovascular que están bien documentadas (9), los pacientes con SM que no padecían DM2 también presentan mayor probabilidad de desarrollarla, debido a la presencia de resistencia a la insulina (10).

De acuerdo a lo anterior es necesario conocer mejor este síndrome, razón por lo cual se mencionan los elementos más destacados acerca de su fisiopatología.

Metodología

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los factores fisiopatológicos más relevantes a nuestro juicio, propuestos en la aparición del SM, para lo cual se utilizó una estrategia de búsqueda en PubMed empleando los términos Mesh: “Metabolic Syndrome X/physiopathology,” “Metabolic Syndrome X/ physiopathology AND adipokines”, “Metabolic syndrome X/ physiopathology AND insulin resistance”. De los resultados de esta estrategia se seleccionaron los artículos que se consideraron más adecuados.

Actualización de criterios diagnósticos

El concepto de SM fue iniciado por Reaven en 1988, con el nombre de Síndrome X en el que agrupó entidades como la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, hipertrigliceridemia y disminución de HDLc, las cuales desde años antes se creían interrelacionadas, y que el mismo Reaven revisaría posteriormente (11). El primer intento de definir al SM por parte de un comité, lo realizó la Organización Mundial de la Salud OMS en 1999 (12) con gran énfasis en la resistencia a la insulina; en ese mismo año el Grupo Europeo para el estudio para la Resistencia a la Insulina (EGIR), modificó esta definición cambiando puntos de corte de los criterios, excluyendo la microalbuminuria y destacando la hiperinsulinemia (13).

Posteriormente en el año 2001 surge el consenso del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII) donde ya la resistencia a la insulina no fue un factor fundamental en la definición, sino identificar un grupo de personas con mayor riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular, con el fin de enfatizar el estilo de vida saludable como medida para disminuir dicho riesgo. En el año 2005 el consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) dio más énfasis a la obesidad central, introduciendo la medida de la circunferencia abdominal como un instrumento sencillo de tamizaje (14), pero con puntos de corte variables de acuerdo al grupo étnico y girando el enfoque hacia una definición que permitiera comparar los resultados de diferentes estudios.

Esta definición fue actualizada por la AHA (American Heart Association) recalcando la visión del SM como una constelación de factores de compromiso endógeno que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y DM2 (15). En el año 2009 se realizó el último consenso por parte de varias asociaciones internacionales para ayudar a definir mejor el SM, con el cumplimiento de al menos tres de cinco criterios: perímetro abdominal de acuerdo al grupo étnico (≥ 80 cm para mujeres y ≥ 90 cm para hombres); triglicéridos ≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia; colesterol de alta densidad (HDLc) < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento farmacológico para aumentarlo; presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento farmacológico para hipertensión; glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o en

tratamiento con hipoglicemiantes (16). Estos cambios no solo reflejan el esfuerzo de unificar los criterios en forma práctica, sino también un cambio en la concepción fisiopatológica del SM como un proceso proinflamatorio y proaterogénico más complejo.

Fisiopatología

Como ya se mencionó no hay un único mecanismo patogénico universalmente aceptado, sin embargo, se han propuesto varias explicaciones fisiopatológicas. A continuación se desarrollan algunos de esos mecanismos dentro de los que se destaca la resistencia a la insulina:

a) Resistencia a la insulina:

Es considerada como el principal factor fisiopatológico asociado al SM (17, 18), aún en edades tempranas (19). Se propone que la asociación entre esta resistencia, obesidad, SM y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (20, 21) puede estar mediada por una alteración tanto en el tejido adiposo subcutáneo (en tronco y a nivel periférico) (22, 23), como en el tejido adiposo visceral abdominal (24). Este tejido adiposo abdominal inclusive se correlaciona con mayor riesgo cardiometabólico, cuando se compara con el hígado graso (25). A su vez la alteración en el tejido adiposo se manifiesta en el desequilibrio de las adipocitocinas, con elevación de niveles de leptina y resistencia a la misma (26), tendencia a hipoadiponectinemia e hiperresistinemia (27) e incremento significativo de infiltración por macrófagos en este tejido (28).

La insulina juega un poderoso papel anabólico en el organismo

afectando no solo el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, sino también el crecimiento, proliferación, diferenciación celular y la función endotelial. Brevemente, el mecanismo de señalización de la insulina inicia cuando esta se une a su receptor tipo tirosina-kinasa (TKR) lo que genera la autofosforilación de su subunidad beta y la consiguiente fosforilación del sustrato del receptor de insulina tipo 1 (IRS-1). Luego de la activación de IRS-1 se desencadena una serie sucesiva de activación de diferentes enzimas entre las que se destacan la fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K) y la protein kinasa B (PKB), de donde parte su amplia acción metabólica mientras que la función proliferativa es iniciada por la vía de las MAP kinasas (MAPK). La vía de señalización se encuentra alterada en pacientes con SM como consecuencia, por ejemplo, de la disminución de la expresión del TKR, probablemente por la regulación hacia abajo (down-regulation) debido a los altos niveles de insulina (29).

También se han postulado como mecanismos de resistencia a la insulina otras alteraciones estructurales o funcionales de las moléculas que hacen parte de esta vía, que pueden ser tanto de carácter generalizado como de carácter individual, alterando por ejemplo solo una línea: la metabólica (glucosa y lípidos) o la proliferativa, lo que genera las características del SM, además de otras consecuencias (30). Esta resistencia selectiva y enorme se observa en músculo de personas obesas o con DM2 en la vía de la PI3K, mientras que la vía de la MAPK se encuentra normal (31).

La hiperglicemia en parte por medio de la hexosamina, selectivamente altera la vía de la PI3-K/PKB/eNOS (sintasa de óxido nítrico endotelial) lo cual puede contribuir al desarrollo de las complicaciones macrovasculares (32). Además el exceso de movilización de ácidos grasos libres genera resistencia a la insulina por medio de interferencia en alguno de los pasos de esta vía (33), que a su vez genera mayor liberación de ácidos grasos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por parte del hígado, lo que explicaría en gran medida la dislipidemia asociada al SM, además de alterar el funcionamiento de la célula β pancreática (34). Esta hipertrigliceridemia está asociada a reducción del HDLc, reducción en el diámetro de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) debido al aumento de la proteína transferasa de colesterol éster (CETP) que precisamente se eleva en el SM (35).

b. Inflamación e interleucinas:

A pesar del papel fundamental que juega la resistencia a la insulina en este síndrome, no es suficiente como hipótesis que unifique el espectro de anormalidades observadas; razón por la cual los daños causados en pacientes con SM se consideran más bien asociados a la existencia de un estado proinflamatorio, fundamentado en el hallazgo de un incremento en niveles de citocinas proinflamatorias como la leptina, cuyo papel inflamatorio lo hace a través de la regulación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la activación de macrófagos y aumento en la expresión de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1); la Interleucina-6, (IL-6) (26) liberada en gran medida por el tejido adiposo

visceral, que a su vez estimula en hígado el aumento de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) (36), cuyos elevados niveles también se han asociado independientemente a un aumento significativo en el riesgo de desarrollo de SM (37).

Otras citocinas proinflamatorias, cuyos incrementos se asocian a SM son, el TNF- α (38) que realiza su acción a través de fosforilación inhibitoria del IRS-1 lo que a su vez impide la captación de glucosa estimulada por insulina (39), e inhibe la vasodilatación dependiente del endotelio vía óxido nítrico (ON) de una forma paracrina o autocrina (40), que ejerce su papel en la resistencia a la insulina, disminuyendo la expresión génica del IRS-1, PI3K, del transportador de glucosa-4 (GLUT4), y alterando la fosforilación de PKB (41); la visfatina, que puede ser vista como un mediador inflamatorio temprano en la disfunción de adipocitos asociado al aumento de peso y de circunferencia abdominal (42); la interleucina-18 (IL-18) es un factor de riesgo independiente y poderoso para desarrollar SM actuando a través de la vía del factor nuclear kappa B (NF κ B) que a su vez promueve la síntesis de PCR e IL-6 (43).

Igualmente se ha encontrado que la expresión de angiotensinógeno está aumentada en la grasa visceral, lo que explicaría en parte la hipertensión asociada al SM (44), además de incremento en los niveles del Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) con relación a las complicaciones cardiovasculares de la DM2 (45). Por otro lado hay una disminución correspondiente de citocinas antiinflamatorias como la adiponectina (46) la cual actúa aumentando la sensibilidad a la insulina a través de la protein kinasa activada por la AMP, AMPK, (47) además de tener un efecto protector vascular actuando en contra de las acciones de TNF- α ; Asimismo se ha observado disminución del receptor soluble de leptina (elemento a favor de resistencia a la leptina) (48) y reducción de la omentina con niveles sanguíneos con relación inversa a la resistencia a la insulina (49) (Ver tabla 1).

Es de anotar que este estado inflamatorio y la mediación de interleucinas o citocinas está íntimamente relacionado con resistencia a la insulina, como uno de los mecanismos subyacentes.

Tabla 1. Citocinas y marcadores inflamatorios asociados a SM

Citocinas y Marcadores Inflamatorios Asociados A Sm	
Elevados	Disminuidos
Interleucina 6	Adiponectina
Leptina	Receptor soluble de leptina
Resistina	Omentina
Proteína C reactiva	
Factor de necrosis tumoral alfa	
Angiotensinógeno	
Inhibidor del activador del plasminógeno-1	
Visfatina	
Interleucina 18	

b) Estrés oxidativo:

Se ha encontrado relación directa entre SM y estrés oxidativo, de tal manera que a medida que acrecienta el número de componentes del SM, mayor es el grado de estrés oxidativo evidenciado por el aumento de actividad de la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y el incremento en los niveles de peróxido de hidrógeno, productos de peroxidación lipídica, y moléculas de adhesión celular vascular soluble-1 (50). Al contrario, el nivel total de carotenoides (como indicativo de estado antioxidante) está inversamente relacionado con el SM (51). En conclusión, tanto la capacidad de generar radicales libres como de eliminarlos, está relacionada con el SM.

c) Composición corporal y grasa visceral:

El aumento del contenido de la grasa visceral, está asociado significativamente con hígado graso no alcohólico y SM, desarrollado en forma lineal con relación al número de componentes del SM, tanto en hombres como en mujeres (52). La mayor actividad del tejido adiposo visceral comparado con el subcutáneo en cuanto a producción de adipocitocinas proinflamatorias, contribuye a que dicha acumulación de grasa visceral aún en personas sin obesidad, se encuentre asociada a resistencia a la insulina y SM en adultos (53) como en adolescentes, razón por la cual se sugiere buscar los componentes del SM desde temprana edad (54).

Un estudio longitudinal conducido en Japón con 1380 personas (55), demostró que el área grasa intra-abdominal medido por tomografía computarizada, es un

predicador independiente de la aparición de los componentes del SM y que además puede predecirlo en sujetos no obesos con índice de masa corporal (IMC) <25 kg/m². Así mismo el aumento de peso en personas adultas independientemente del IMC, aumenta el episodio de resistencia a la insulina (56).

Además de la grasa visceral, se ha encontrado que el aumento de grasa en otros sitios como en músculo esquelético (57), en región intratorácica (58) y a nivel pancreático (59), se puede comportar como indicador inicial de acumulación de grasa ectópica y de resistencia a la insulina.

d) Genética:

La predisposición genética puede estar ligada directamente a resistencia a la insulina como lo muestra el hallazgo de un polimorfismo del gen receptor de insulina (60) o indirectamente a través de predisposición para desarrollar otros factores de riesgo para SM como el síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), que se relaciona con adiposidad, disfunción temprana del adipocito y resistencia a la insulina (61). También se ha encontrado que los descendientes de padres con DM2 y SM mostraron mayor proporción de variables relacionadas con el SM que los descendientes de padres sanos (62). Estos hallazgos dejan claro una participación importante de la predisposición genética en el desarrollo del SM.

e) Género y edad:

La mayoría de los estudios muestran que no existen diferencias significativas en la prevalencia del SM con relación

al género (5, 6). Hay algunos reportes que sí muestran diferencias en ciertas poblaciones en cuanto a género (mayor en hombres que en mujeres), y edad (la prevalencia aumenta con la edad), aunque la frecuencia de cada uno de los componentes del SM puede variar entre individuos como en el caso de la hipertensión, hiperglicemia en ayunas e hipertrigliceridemia, cuyas prevalencias aumentan con la edad, mientras que el colesterol HDL bajo no se relaciona con la misma (63).

La disminución de adiponectina es mayor en mujeres que en hombres (46) y los niveles elevados de PCRhs se asociaron más con riesgo de desarrollar SM en mujeres que en hombres (64).

Con base en lo anterior es claro que la controversia continúa sobre la influencia del género, lo que amerita futuros estudios para aclarar este aspecto.

f) Aldosterona y glucocorticoides:

Las anomalías en la supresión y estimulación de la liberación de aldosterona son un indicador temprano de alteraciones cardiometabólicas como las que representa el SM en su inicio (65). Además existe un estado de resistencia tejido-selectiva a los glucocorticoides como respuesta al incremento en su producción por parte del hígado y tejido adiposo dentro del proceso de desarrollo hacia el SM (66).

g) Sedentarismo y masa muscular:

A menor actividad física hay mayor riesgo cardiometabólico (67) lo cual puede estar relacionado con la capacidad cardiorespiratoria, la masa muscular

disponible para usar la glucosa y la fuerza muscular; de tal manera que a mayor fuerza muscular menor riesgo de desarrollo del SM (68) y a mayor masa muscular hay más sensibilidad a la insulina y menor riesgo de desarrollar prediabetes (69).

h) Sueño:

Existe correlación significativa entre SM con los índices objetivos de continuidad, profundidad del sueño y con trastorno respiratorio del mismo en mujeres (70). Adicionalmente, una corta duración del sueño puede ser un factor de riesgo significativo para desarrollar SM (71).

i) Disfunción del sistema nervioso simpático:

Existe un estado de aumento de liberación simpática central, disminución del aclaramiento de norepinefrina (tanto a nivel neuronal como plasmático), sumado a respuesta simpática disminuida ante una carga de carbohidratos, en pacientes con SM más marcado en aquellos con DM2 que con intolerancia a la glucosa (IGT), lo cual puede favorecer o mantener el estado de resistencia a la insulina, que como ya se ha dicho es el eje fisiopatológico del SM (72).

j) Tipo de ingesta:

Una dieta con alto contenido de frutas, leche, granos enteros, nueces y semillas, se asoció con menor riesgo de desarrollar SM a 20 años, que una dieta con alto contenido de comidas rápidas, carne, pizza y meriendas (73). El consumo elevado de grasas saturadas es un factor de riesgo para desarrollar SM (74),

mientras que una dieta nórdica saludable a base de pescado, granos enteros, frutas, vegetales, con diferentes restricciones de bebidas azucaradas, leche y derivados, carnes (exceptuando las blancas), y baja en grasa, tiene efectos favorables sobre la inflamación de bajo grado asociada a SM (75).

k) Hígado y las aminotransferasas:

Se ha encontrado asociación directa entre los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), en el contexto de hígado graso no alcohólico (NAFLD), y riesgo cardiometabólico independiente de la obesidad visceral y de resistencia a la insulina (76).

j) Hormonas tiroideas:

El SM está asociado al aumento de los niveles de TSH y dicha asociación puede ser mediada por aumento en la resistencia a la insulina; de tal manera que altos niveles de TSH pueden predecir SM (77).

k) Depresión:

El resultado de un meta-análisis mostró asociación significativa entre depresión y SM en estudios de corte transversal y

asociación bidireccional en estudios de cohorte prospectivos (78).

Medidas generales de manejo no farmacológico

La eficacia terapéutica de la modificación del estilo de vida por medio de educación, además de ejercicio y dieta, ha sido ampliamente demostrada; sin embargo, estas estrategias solo tienen impacto si se mantienen a largo plazo (79). En este intento de lograr una disminución saludable de peso, es fundamental la participación de un equipo multidisciplinario para integrar los elementos clave del tratamiento que como se mencionó antes, incluyen cambios de estilo de vida, dieta adecuada, actividad física y apoyo social en forma regular (80). Específicamente en cuanto a los niveles de actividad física, se recomienda para adultos un mínimo de 150 minutos de actividad física moderada o 75 minutos de actividad física vigorosa por semana (81, 82), aunque algunos autores recomiendan que todos los adultos deberían acumular algo de actividad física vigorosa en la semana, porque la consideran de mayor valor que la actividad física moderada en cuanto a salud cardiometabólica (83).

Referencias

1. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jan 30;49(4):403-14.
2. Edwards KL, Wan JY, Hutter CM, Fong PY, Santorico SA. Multivariate linkage scan for metabolic syndrome traits in families with type 2 diabetes. *Obesity*. 2011 Jun;19(6):1235-43.
3. Inchiostro S, Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Citroni N, Avogaro A. Is the metabolic syndrome a cardiovascular risk factor beyond its specific components? *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jun 26;49(25):2465; author reply -6.
4. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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 Dec 17;106(25):3143-421.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002 Jan 16;287(3):356-9.
6. Marquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Horner D, Fernandez Ballart JD, Salas Salvado J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public health nutrition*. 2011 Oct;14(10):1702-13.
7. Manzur F. Caracterización fenotípica y metabólica del síndrome metabólico en Cartagena de Indias. *Revista Colombiana de Cardiología* 2008;15.
8. Lopez-Jaramillo P, Sanchez RA, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra Carrillo JZ, et al. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *Journal of hypertension*. 2013 Feb;31(2):223-38.
9. Yun JE, Won S, Sung J, Jee SH. Impact of metabolic syndrome independent of insulin resistance on the development of cardiovascular disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(10):2443-8.
10. Scott R, Donoghoe M, Watts GF, O'Brien R, Pardy C, Taskinen MR, et al. Impact of metabolic syndrome and its components on cardiovascular disease event rates in 4900 patients with type 2 diabetes assigned to placebo in the FIELD randomised trial. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:102.
11. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition*. 1997 Jan;13(1):65; discussion 4, 6.
12. WHO. WHO, Surveillance. DoND. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. . [Report]. 1999.
13. 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 May;16(5):442-3.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, 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 Oct 20;120(16):1640-5.
17. Verhagen SN, Wassink AM, van der Graaf Y, Gorter PM, Visseren FL, Group SS. Insulin resistance increases the occurrence of new cardiovascular events in patients with manifest arterial disease without known diabetes. the SMART study. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:100.
18. Lee IT, Chiu YF, Hwu CM, He CT, Chiang FT, Lin YC, et al. Central obesity is important but not essential component of the metabolic syndrome for predicting diabetes mellitus in a hypertensive family-based cohort. Results from the Stanford Asia-pacific program

- for hypertension and insulin resistance (SAPPHIRE) Taiwan follow-up study. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:43.
19. Zachurzok-Buczynska A, Klimek K, Firek-Pedras M, Malecka-Tendera E. Are metabolic syndrome and its components in obese children influenced by the overweight status or the insulin resistance? *Endokrynologia Polska*. 2011;62(2):102-8.
 20. Abbasi F, Blasey C, Reaven GM. Cardiometabolic risk factors and obesity: does it matter whether BMI or waist circumference is the index of obesity? *The American journal of clinical nutrition*. 2013 Sep;98(3):637-40.
 21. Lee DC, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Jackson AS, Blair SN. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Feb 14;59(7):665-72.
 22. Roosheroe AG, Setiati S, Istanti R. Insulin resistance as one of indicators for metabolic syndrome and its associated factors in Indonesian elderly. *Acta medica Indonesiana*. 2012 Jul;44(3):199-206.
 23. Povel CM, Boer JM, Onland-Moret NC, Dolle ME, Feskens EJ, van der Schouw YT. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) involved in insulin resistance, weight regulation, lipid metabolism and inflammation in relation to metabolic syndrome: an epidemiological study. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:133.
 24. Smith JD, Borel AL, Nazare JA, Haffner SM, Balkau B, Ross R, et al. Visceral adipose tissue indicates the severity of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes: results from the INSPIRE ME IAA study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 May;97(5):1517-25.
 25. Liu J, Fox CS, Hickson D, Bidulescu A, Carr JJ, Taylor HA. Fatty liver, abdominal visceral fat, and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011 Nov;31(11):2715-22.
 26. Shah A, Hernandez A, Mathur D, Budoff MJ, Kanaya AM. Adipokines and body fat composition in South Asians: results of the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):810-6.
 27. Lau CH, Muniandy S. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:8.
 28. Bremer AA, Devaraj S, Afify A, Jialal I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011 Nov;96(11):E1782-8.
 29. Pasini E, Flati V, Paiardi S, Rizzoni D, Porteri E, Aquilani R, et al. Intracellular molecular effects of insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:46.
 30. Taton J, Czech A, Piatkiewicz P. Insulin as the main regulator of cellular glucose utilization--aetiological aspects of insulin resistance. *Endokrynologia Polska*. 2010 Jul-Aug;61(4):388-94.
 31. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000 Feb;105(3):311-20.
 32. Federici M, Menghini R, Mauriello A, Hribal ML, Ferrelli F, Lauro D, et al. Insulin-independent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation*. 2002 Jul 23;106(4):466-72.
 33. Iozzo P. Viewpoints on the way to the consensus session: where does insulin resistance start? The adipose tissue. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32 Suppl 2:S168-73.
 34. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev*. 1998 Dec;14(4):263-83.
 35. Sandhofer A, Kaser S, Ritsch A, Laimer M, Engl J, Paulweber B, et al. Cholesteryl ester transfer protein in metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 May;14(5):812-8.
 36. Scuteri A, Orru M, Morrell C, Piras MG, Taub D, Schlessinger D, et al. Independent and additive effects of cytokine patterns and the metabolic syndrome on arterial aging in the SardinIA Study. *Atherosclerosis*. 2011 Apr;215(2):459-64.
 37. Chen SJ, Yen CH, Huang YC, Lee BJ, Hsia S, Lin PT. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *PloS one*. 2012;7(9):e45693.
 38. de Oliveira Silva A, Tibana RA, Karnikowski MG, Funghetto SS, Prestes J. Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation

- with risk factors? Clinical interventions in aging. 2013;8:361-7.
39. Ito Y, Daitoku H, Fukamizu A. Foxo1 increases pro-inflammatory gene expression by inducing C/EBPbeta in TNF-alpha-treated adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Jan 9;378(2):290-5.
 40. Rask-Madsen C, Dominguez H, Ihlemann N, Hermann T, Kober L, Torp-Pedersen C. Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*. 2003 Oct 14;108(15):1815-21.
 41. Gao D, Madi M, Ding C, Fok M, Steele T, Ford C, et al. Interleukin-1beta mediates macrophage-induced impairment of insulin signaling in human primary adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Aug 1;307(3):E289-304.
 42. Bo S, Ciccone G, Baldi I, Gambino R, Mandrile C, Durazzo M, et al. Plasma visfatin concentrations after a lifestyle intervention were directly associated with inflammatory markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Jul;19(6):423-30.
 43. Sun L, Hu FB, Yu Z, Li H, Liu H, Wang X, et al. Lean body mass, interleukin 18, and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese. *PLoS one*. 2011;6(3):e18104.
 44. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Jan 3;1500(1):88-96.
 45. Testa R, Bonfigli AR, Piantanelli L, Manfrini S, Testa I, Gregorio F. Relationship between plasminogen activator inhibitor type-1 plasma levels and the lipoprotein(a) concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996 Jul;33(2):111-8.
 46. Eglit T, Lember M, Ringmets I, Rajasalu T. Gender differences in serum high-molecular-weight adiponectin levels in metabolic syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013 Mar;168(3):385-91.
 47. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002 Nov;8(11):1288-95.
 48. Yu D, Yu Z, Sun Q, Sun L, Li H, Song J, et al. Effects of body fat on the associations of high-molecular-weight adiponectin, leptin and soluble leptin receptor with metabolic syndrome in Chinese. *PLoS one*. 2011;6(2):e16818.
 49. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1655-61.
 50. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Pena-Orihuela P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Marin C, et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Experimental & molecular medicine*. 2013;45:e28.
 51. Beydoun MA, Shroff MR, Chen X, Beydoun HA, Wang Y, Zonderman AB. Serum antioxidant status is associated with metabolic syndrome among U.S. adults in recent national surveys. *The Journal of nutrition*. 2011 May;141(5):903-13.
 52. Jeong SK, Kim YK, Park JW, Shin YJ, Kim DS. Impact of visceral fat on the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci*. 2008 Oct;23(5):789-95.
 53. Momesso DP, Bussade I, Lima GA, Fonseca LP, Russo LA, Kupfer R. Body composition, metabolic syndrome and insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2011 Apr;55(3):189-93.
 54. Kwon JH, Jang HY, Oh MJ, Rho JS, Jung JH, Yum KS, et al. Association of visceral fat and risk factors for metabolic syndrome in children and adolescents. *Yonsei medical journal*. 2011 Jan;52(1):39-44.
 55. Nakao YM, Miyawaki T, Yasuno S, Nakao K, Tanaka S, Ida M, et al. Intra-abdominal fat area is a predictor for new onset of individual components of metabolic syndrome: METabolic syndRome and abdominal Obesity (MERLOT study). *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012;88(8):454-61.
 56. Chang Y, Sung E, Yun KE, Jung HS, Kim CW, Kwon MJ, et al. Weight change as a predictor of incidence and remission of insulin resistance. *PLoS one*. 2013;8(5):e63690.
 57. Theriksen KE, Pedley A, Speliotes EK, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, et al. Intramuscular fat and associations with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Apr;33(4):863-70.
 58. Thanassoulis G, Massaro JM, Hoffmann U, Mahabadi AA, Vasan RS, O'Donnell CJ, et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Sep;3(5):559-66.
 59. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, et al. Clinical implications of

- fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 21;15(15):1869-75.
60. Wang C, Wang B, He H, Li X, Wei D, Zhang J, et al. Association between insulin receptor gene polymorphism and the metabolic syndrome in Han and Yi Chinese. *Asia Pacific journal of clinical nutrition.* 2012;21(3):457-63.
 61. Trottier A, Battista MC, Geller DH, Moreau B, Carpentier AC, Simoneau-Roy J, et al. Adipose tissue insulin resistance in peripubertal girls with first-degree family history of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility.* 2012 Dec;98(6):1627-34.
 62. Linares Segovia B, Gutiérrez Tinoco M, Izquierdo Arrizon A, Guizar Mendoza JM, Amador Licona N. Long-term consequences for offspring of paternal diabetes and metabolic syndrome. *Experimental diabetes research.* 2012;2012:684562.
 63. Weng C, Yuan H, Tang X, Huang Z, Yang K, Chen W, et al. Age- and gender dependent association between components of metabolic syndrome and subclinical arterial stiffness in a Chinese population. *International journal of medical sciences.* 2012;9(8):730-7.
 64. Lai MM, Li CI, Kardias SL, Liu CS, Lin WY, Lee YD, et al. Sex difference in the association of metabolic syndrome with high sensitivity C-reactive protein in a Taiwanese population. *BMC public health.* 2010;10:429.
 65. Vaidya A, Underwood PC, Hopkins PN, Jeunemaitre X, Ferri C, Williams GH, et al. Abnormal aldosterone physiology and cardiometabolic risk factors. *Hypertension.* 2013 Apr;61(4):886-93.
 66. Teelucksingh S, Jaimungal S, Pinto Pereira L, Seemungal T, Nayak S. Does insulin resistance co-exist with glucocorticoid resistance in the metabolic syndrome? Studies comparing skin sensitivity to glucocorticoids in individuals with and without acanthosis nigricans. *Cardiovascular diabetology.* 2012;11:31.
 67. Celis-Morales CA, Perez-Bravo F, Ibanez L, Salas C, Bailey ME, Gill JM. Objective vs. self-reported physical activity and sedentary time: effects of measurement method on relationships with risk biomarkers. *PloS one.* 2012;7(5):e36345.
 68. Aoyama T, Asaka M, Ishijima T, Kawano H, Cao ZB, Sakamoto S, et al. Association between muscular strength and metabolic risk in Japanese women, but not in men. *Journal of physiological anthropology.* 2011;30(4):133-9.
 69. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011 Sep;96(9):2898-903.
 70. Hall MH, Okun ML, Sowers M, Matthews KA, Kravitz HM, Hardin K, et al. Sleep is associated with the metabolic syndrome in a multi-ethnic cohort of midlife women: the SWAN Sleep Study. *Sleep.* 2012 Jun;35(6):783-90.
 71. Choi JK, Kim MY, Kim JK, Park JK, Oh SS, Koh SB, et al. Association between short sleep duration and high incidence of metabolic syndrome in midlife women. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 2011;225(3):187-93.
 72. Straznicky NE, Grima MT, Sari CI, Eikelis N, Lambert EA, Nestel PJ, et al. Neuroadrenergic dysfunction along the diabetes continuum: a comparative study in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes.* 2012 Oct;61(10):2506-16.
 73. Duffey KJ, Steffen LM, Van Horn L, Jacobs DR, Jr., Popkin BM. Dietary patterns matter: diet beverages and cardiometabolic risks in the longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *The American journal of clinical nutrition.* 2012 Apr;95(4):909-15.
 74. de Oliveira EP, McLellan KC, Vaz de Arruda Silveira L, Burini RC. Dietary factors associated with metabolic syndrome in Brazilian adults. *Nutrition journal.* 2012;11:13.
 75. Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ, Schwab U, Kolehmainen M, Brader L, et al. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome -- a randomized study (SYSDIET). *Journal of internal medicine.* 2013 Jul;274(1):52-66.
 76. Porter SA, Pedley A, Massaro JM, Vasan RS, Hoffmann U, Fox CS. Aminotransferase levels are associated with cardiometabolic risk above and beyond visceral fat and insulin resistance: the Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2013 Jan;33(1):139-46.
 77. Park SB, Choi HC, Joo NS. The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women. *Journal of Korean medical science.* 2011 Apr;26(4):540-5.
 78. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care.* 2012 May;35(5):1171-80.

79. Dutheil F, Lesourd B, Courteix D, Chapier R, Dore E, Lac G. Blood lipids and adipokines concentrations during a 6-month nutritional and physical activity intervention for metabolic syndrome treatment. *Lipids in health and disease*. 2010;9:148.
80. Melanson KJ, Summers A, Nguyen V, Brosnahan J, Lowndes J, Angelopoulos TJ, et al. Body composition, dietary composition, and components of metabolic syndrome in overweight and obese adults after a 12-week trial on dietary treatments focused on portion control, energy density, or glycemic index. *Nutrition journal*. 2012;11:57.
81. SERVICES USDOHAH. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008.
82. ORGANIZATION WH. Global recommendations on physical activity for health. 2010.
83. Janssen I, Ross R. Vigorous intensity physical activity is related to the metabolic syndrome independent of the physical activity dose. *International journal of epidemiology*. 2012 Aug;41(4):1132-40.