

# Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

## Metabolic syndrome and cardiovascular risk

JUAN CAMILO BOTERO ECHEVERRI<sup>1</sup>, DIANA SALAZAR SALGADO<sup>2</sup>, OMAR CORTÉS RAMOS<sup>3</sup>

Forma de citar: Botero JC, Salazar D, Cortez O. Rev CES Med 2006; 20(2):73-81

### **RESUMEN**

**E**l síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo y quien lo presenta tiene riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus 2. Esta revisión enfatiza en el riesgo de enfermedad cardiovascular y una propuesta de aproximación al síndrome.

### **PALABRAS CLAVE**

*Síndrome metabólico*

*Factores de riesgo cardiovascular*

### **SUMMARY**

*Metabolic syndrome is a complex of risk factors and whose has it could developed cardiovascular disease or type 2 diabetes mellitus. This review emphasizes in cardiovascular risk to develop disease and a proposal of syndrome approaching.*

<sup>1</sup> Internista- Magíster Epidemiología. Docente Medicina Interna CES. Grupo de investigación en medicina interna juancbe@hotmail.com

<sup>2</sup> Estudiante VIII semestre medicina CES

<sup>3</sup> Estudiante VIII semestre medicina CES

**Recibido: 15 mayo / 2006. Revisado: 14 junio / 2006. Aceptado: 12 agosto / 2006**

## KEY WORDS

*Metabolic syndrome*

*Cardiovascular risk factors*

## INTRODUCCIÓN

La relación entre los factores de riesgo cardiovascular, especialmente hipertensión arterial (HTA), diabetes (DM), dislipidemia y obesidad ya había sido descrita desde los años 60 y 70 (1) pero no se habían agrupado en una sola patología. En 1987 Gerald Reaven describe el síndrome X para definir la asociación de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, disminución de colesterol HDL y aumento de triglicéridos, también llamado Síndrome de resistencia a la insulina, sugiriendo que la resistencia a esta hormona era la posible causa de tal patología. Luego Pouliot, enfatizó en la obesidad central como posible causa. Meigs y colaboradores mostraron mediante el estudio Framingham, iniciado en 1948 que la HTA constituía un factor de riesgo separado para la insulinemia; así mismo el estudio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) realizado por investigadores de la Universidad de Texas en San Antonio, el cual incluyó 1 088 pacientes, mostró que un 33 % presentó intolerancia a los hidratos de carbono.

Así mismo se ha encontrado una mayor asociación en el síndrome metabólico de anomalías en la coagulación, tales como aumento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno, hiperuricemia y microalbuminuria. Los datos de este estudio muestra a nivel epidemiológico como la inflamación crónica es parte del síndrome de resistencia a la insulina. (2)

Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el III Panel de Tratamiento del Adulto (ATPIII) del Programa Nacional de Educación en

Colesterol (NCEP), desarrollaron criterios clínicos para la definición del síndrome metabólico (SM) (Tabla 1). (3)

**Tabla No. 1**  
**CRITERIOS CLÍNICOS DE SÍNDROME METABÓLICO POR ATP III**

Factor de riesgo	Nivel de definición
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura
Hombres	> 102 cm.
Mujeres	> 88 cm.
Triglicéridos	> = 150 mg/dl.
Colesterol HDL	
Hombres	< 40 mg/dl.
Mujeres	< 50 mg/dl.
Presión arterial	> = 130/85 mmHg
Glucosa en ayunas	> = 110 mg/dl.

Desde 1990 hasta nuestros días, la prevalencia de la diabetes y la obesidad ha aumentado significativamente, a tal punto de convertirse en una epidemia, llevando esto a un incremento en la incidencia del síndrome metabólico y con ello del riesgo cardiovascular que da cuenta de tasas altas de mortalidad. (4)

En junio de 2004, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y grupo de trabajo asignado por ellos, iniciaron la elaboración de un consenso global que unificara las diferentes definiciones y que fuera aplicable para todo el mundo y ser publicado en el año 2005 y luego realizarse trabajos para validaciones externas. Los nuevos criterios fueron:

- Obesidad central (perímetro abdominal en hombres > 90 y en mujeres > 80)
- Más dos de las siguientes variables:
  - Triglicéridos > 150 mg/dl. o en tratamiento hipolipemiente
  - PA > 130/85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo
  - Glicemia plasmática en ayunas > 100mg/dl.
  - HDL < 40 en hombres o < 50 en mujeres o en tratamiento hipolipemiente

Otros componentes que juegan un papel en este síndrome diferentes a los tenidos en cuenta para su diagnóstico son: hiperuricemia, disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno y del inhibidor de activador del plasminógeno -1 (PAI-1) con hipofibrinólisis, hiperleptinemia, valores bajos de adiponectina, inflamación vascular, enfermedad de ovario poliquístico, entre otras. (5)

Por todo lo anterior, hemos querido hacer una revisión de la literatura existente de los últimos cinco años con términos Medical Subject Headings (MESH) como Metabolic syndrome AND cardiovascular risk y describir su impacto en la época actual.

## **PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO**

El estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) reportó una prevalencia de este síndrome del 7 % en adultos jóvenes entre 20 y 29 años, cifra que aumenta conforme se toma un grupo más adulto, siendo mayor del 30 % en pacientes mayores de 50 años y mayor del 40 % en mayores de 60 años sin reportarse diferencias en el sexo (mujeres 23,4 % y hombres 24 %). En poblaciones de alto riesgo, como familiares de personas diabéticas, la prevalencia aumenta casi hasta el 50 %, llegando hasta más del 80 % en personas diabéticas y al 40 % en pacientes con intolerancia a la glucosa. (6)

La prevalencia en estudios realizados en Colombia en pacientes mayores de 18 años, está entre 15 y 23 %. (7)

## **SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Debe tenerse en cuenta que cada componente de esta patología implica independientemente un fac-

tor de riesgo cardiovascular y la presencia de varios de los criterios concomitantemente en un mismo paciente, conlleva a una adición mayor del riesgo, que la sumatoria de cada uno de ellos individualmente.

Se ha demostrado mayor porcentaje de obstrucción en las arterias coronarias en pacientes con síndrome metabólico (SM) y el compromiso es proporcional al número de componentes del SM. (8)

La información de los estudios realizados por el doctor Meigs postula que la inflamación podría contribuir a la resistencia de insulina, aterogénesis y diabetes mellitus por medio de disfunción endotelial, mediadas por citoquinas y el aumento de reactantes de fase aguda. Estudios recientes han demostrado que niveles de proteína C reactiva, un marcador de inflamación vascular, se correlacionan positivamente con la severidad del SM. Así mismo, estudios posteriores mostraron que niveles  $>$  o iguales a 3 mg/dl. se asociaron con un aumento significativo en la frecuencia de eventos cardiovasculares. (9, 10)

En el estudio Botnia, en población finlandesa y suiza se demostró que la sola presencia de SM confiere al paciente, un aumento de 3 veces el riesgo de enfermedad coronaria, en comparación con individuos sin esta patología; ésto, sin tener en cuenta, marcadores serológicos y otros componentes presentes en el mismo individuo que pudieran ponerlo en riesgo aún mayor; el riesgo relativo para mortalidad cardiovascular fue de 1,8. Así mismo, se ha comprobado que individuos con SM tienen mayor riesgo de haber presentado enfermedad cerebrovascular e infarto agudo de miocardio con un riesgo relativo (RR) de 2,4 y 2,6 respectivamente. Así como la presencia de mayor mortalidad (12 % vs. 2 % para aquellos sin SM). En este mismo estudio se demostró que la presencia de dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial (HTA) fueron factores de riesgo significativos para enfermedad coronaria, teniendo en cuen-

ta que la dislipidemia confería un riesgo mayor que los otros componentes con un RR de 1,7. (11)

En el estudio de Rancho Bernardo, el factor metabólico principal que agrupó los factores relacionados con el síndrome metabólico, se asoció con enfermedad cardiovascular no fatal con un RR de 1,57 (IC 95 % 1,19-2,06). (12)

En el estudio prospectivo de Kuopio el factor de resistencia a la insulina predijo eventos coronarios en hombres mayores de 65 años al cabo de un seguimiento de 7 años con un RR de 1,33 con significancia estadística y un IC 95 % 1,09-1,65. (13)

Al revisar los riesgos relativos para mortalidad coronaria asociada al SM, el estudio DECODE, un meta análisis de 11 estudios de cohortes con seguimiento a 8,8 años y que incluyó 6 156 hombres y 5 356 mujeres, reportó un RR de mortalidad para hombres de 1,4 y para mujeres de 2,3 con valores de p significativos. (14)

El estudio prospectivo de la Dra. Lakka realizado en 1 209 hombres, demostró en el grupo de SM un RR de 3,8 (IC 95 % 1,7-8,2), para mortalidad coronaria y un RR de 2,43 para mortalidad por todas las causas. (15)

Varios estudios han soportado la relación existente entre la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular, enfocando su principal interés en niveles altos de lipoproteína de baja densidad (LDL) y bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL). Así mismo, se ha visto una asociación de mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con la triada dislipidémica (LDL y triglicéridos altos y HDL bajos) que en aquellos pacientes con LDLc elevados aisladamente. Así cualquier nivel de colesterol mayor a 100 mg/dl. parece ser aterogénico. La prevalencia de niveles elevados de colesterol en la población de los Estados Unidos evidencia un alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, calculándose en hombre en 49 % y en mujeres en 32 %. (16-18)

La hiperinsulinemia y la insulinoresistencia son consideradas como factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular en general, atribuyéndosele un riesgo 10 veces mayor a 10 años de Enfermedad Cardiovascular (ECV) en comparación con aquellos que no tenían resistencia a la insulina. Este riesgo lo demuestra un meta análisis de 38 estudios con niveles altos de glicemia, donde el riesgo relativo de ECV fue de 1,27 (IC 95 % 1,13-1,43). (19)

En un estudio de cohorte realizado en Italia con una muestra de 5 632 pacientes entre los 65 y 84 años y seguimiento por 4 años se demostró un aumento de mortalidad cardiovascular total en pacientes no diabéticos del 12 %. (20)

## **OBESIDAD CENTRAL**

La obesidad se considera como un factor que aumenta el riesgo de enfermedad y muerte. Por ejemplo, la frecuencia de obesidad entre adultos en Inglaterra ha aumentado 3 veces desde 1980 y en un 50 % entre 1988 y 1998 en mujeres de Gales. Existe una gran preocupación porque el 8 % de la población de Estados Unidos es diabética y de ellos en 24 tienen SM e igualmente el 34,7 % de mujeres y 31,3 % de hombres tienen sobrepeso. (21,22)

Ha sido demostrado que la obesidad aumenta en forma importante el riesgo de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias y enfermedad coronaria. La prevalencia para los próximos 21 años de diabetes aumentará de 194 a 333 millones y ésto principalmente por el sobrepeso. (23)

El Doctor Kabir realizó un estudio cross-sectional, explorando la relación entre obesidad, depresión y riesgo cardiovascular como aumento de hipertensión arterial en una población rural Afroamericana de 101 participantes entre los 12 y 62 años. Se observó un aumento de síntomas depresivos y elevación de las cifras tensionales en un 14 % con un OR de 1,14. (24)

La prevalencia del SM ha aumentado con la severidad de la obesidad hasta alcanzar un 50 % en los jóvenes más obesos. Según un estudio realizado con niños y adolescentes obesos por Ram Weiss y Col se pudo deducir que la prevalencia en pacientes moderadamente obesos era 38,9 % y en severamente obesos 49,7 %, cifras alarmantes para una población tan joven. En este mismo estudio, se midieron niveles de adiponectina, PCR e IL-6 y se pudo ver que niveles bajos de la primera (implicada en la prevención de placas ateromatosas), sugiere un efecto significativo del tejido adiposo sobre futuros eventos cardiovasculares. (25)

La obesidad central está fuertemente relacionada con la resistencia a la insulina y con niveles mayores de triglicéridos. El Estudio de Salud de las Enfermeras, en el que se estudiaron 44 702 mujeres entre los 40 y 65 años confirmó una asociación independiente de enfermedad coronaria con obesidad central. (26)

## **MARCADORES SEROLÓGICOS**

La inflamación esta presente en cada una de las fases de la aterotrombosis. Es una respuesta protectora del tejido conectivo vascular ante las agresiones: al liberarse citoquinas, se libera proteína C reactiva y a su vez se perpetúa la inflamación al activar otras vías inflamatorias y formación de placas ateromatosas. (27)

Se ha visto que niveles mayores o iguales a 3 mg/dl. en la proteína C reactiva (PCR) confieren riesgo cardiovascular. Así mismo, por cada aumento en la PCR el riesgo de sufrir de enfermedad cardiovascular aumenta a 26 % en hombre y 33 % en mujeres.

Se ha propuesto que niveles de leptina plasmática y factor de necrosis tumoral altos y niveles bajos de adiponectina producidos por los adipositos, están asociados al desarrollo de riesgo cardiovascular. (28)

## **MICROALBUMINURIA**

La microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial, daño renal y enfermedad cardiovascular que está directamente asociada a diabetes, insulinoresistencia y adiposidad central, considerado un factor independiente de morbimortalidad. Agrawal demostró en 11 343 pacientes hipertensos no diabéticos con microalbuminuria, una alta prevalencia de eventos cardiovasculares: un 33 % con enfermedad coronaria. (29)

En otro estudio de 2 085 pacientes hipertensos no diabéticos se demostró aumento de la mortalidad por enfermedad coronaria en los sujetos con microalbuminuria con un RR de 2,3 (IC 95 % 1,3-3,9) independiente de la edad, niveles de lípidos, género, consumo de cigarrillos, obesidad y presión arterial. (30)

## **DISLIPIDEMIA**

La combinación de altas concentraciones plasmáticas de triglicéridos (TG) y bajas concentraciones de HDL es un factor de riesgo particularmente importante para desarrollar enfermedad coronaria además de su habitual asociación con hiperinsulinemia (31). Pero la variable que más fuerza tiene es, sin duda, los niveles de HDL, ya que los hombres con HDL < 40 y las mujeres con HDL, < 50, tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria, reestenosis postangioplastia y muerte por causa cardiovascular. Además, en un estudio prospectivo comparando HDL vs. apolipoproteínas para el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), se vio que los niveles bajos de HDL tienen una incidencia mucho mayor que los niveles altos de apolipoproteínas en el momento de evaluar el infarto de miocardio. (32)

En cuanto a protección cardiovascular, se ha dado especial énfasis en el colesterol HDL, ya que se ha confirmado que el aumento en los niveles plasmáticos de HDL, puede retardar el desarrollo

de aterosclerosis, especialmente en pacientes con síndrome metabólico. Es así como el aumento de 1 mg/dl. de HDL está asociado con un 6 % de disminución del riesgo de muerte por enfermedad coronaria; ésto debido en parte a que las HDL inhiben la oxidación de las LDL, y por ser las responsables de extraer el colesterol depositado en los vasos periféricos. (33)

## **HIPERTENSIÓN**

La HTA es una de las variables incluida desde el inicio en la definición de síndrome metabólico, y siempre se ha hecho especial énfasis en la importancia de una presión arterial dentro de los rangos establecidos, para de esta manera tener una evolución más benigna de la enfermedad.

En un estudio publicado en *Circulation* 2004 en el que se evaluó el riesgo cardiovascular en dos grupos, se le adjudicó un riesgo mayor al grupo conformado por la hiperglicemia, bajo HDL e HTA en comparación con el otro grupo conformado por la obesidad y TG altos. (34)

Durante este mismo año, otro artículo habla de la HTA y la hipertrigliceridemia como los factores que más contribuyeron al aumento desproporcionado del grosor de la capa íntima de la carótida, sobreponiendo a estos pacientes en riesgo de enfermedades cerebrovasculares. (35)

## **CONCLUSIONES**

Todos los componentes del SM confieren un riesgo cardiovascular que potencialmente disminuirá la esperanza de vida de estos pacientes y su integración en la sociedad, con un aumento de muertes por eventos cardiovasculares.

El incremento insidioso en los elementos del SM, son los responsables de la actualmente considerada epidemia mundial de diabetes tipo 2.

El SM no es una simple enfermedad aislada, sino un grupo de patologías que coexisten en un mismo individuo, producto tanto de factores genéticos, como asociados al estilo de vida, donde la sobrealimentación y la inactividad física dan cuenta de un aumento en la cantidad de grasa abdominal, dislipidemia, insulinoresistencia e HTA, factores que ponen en un riesgo muy alto al paciente de desarrollar eventos vasculares tanto coronarios como cerebrales y con ello, disminuir sustancialmente su calidad de vida o incluso, llevarlo a la muerte.

Se ha visto que no es tanto la intolerancia a la glucosa, sino la resistencia a la insulina por parte de los tejidos periféricos, la implicada en desencadenar las complicaciones del SM; por lo tanto, se ha propuesto que el tratamiento debe enfocarse a una mayor utilización de glucosa por los tejidos, y no limitarse a proporcionar insulina a estos pacientes, consiguiendo de esta manera, una tasa de supervivencia mayor a la actual y proporcionando una mayor calidad de vida. Igualmente realizar intervenciones para cada componente del SM, como son el cambio en el estilo de vida, disminución de peso, uso de antihipertensivos e hipolipemiantes. (36)

La NCEP sugiere que el cambio en el estilo de vida promoviendo una disminución de peso e incrementando la actividad física, son los pilares del tratamiento. Se ha visto que con estos dos objetivos se disminuye el riesgo de DM2 en un 58 %, según el Programa de Prevención de Diabetes. Sin embargo, el tratamiento de las enfermedades concomitantes es fundamental para disminuir el riesgo global de mortalidad.

El tratamiento antihipertensivo demostró que se disminuye la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos como no diabéticos, en el estudio HOT (hipertensión Optimal Treatment).

El SM se asocia con una frecuencia mayor de enfermedades cardiovasculares, IAM y enfermedades

cerebrovasculares, en algunos estudios 3 veces mayor y en otros hasta 5, pero que en última instancia dan cuenta de una elevada mortalidad. Adicionalmente, la presencia de varios factores de riesgo coexistentes en una misma persona, tienen un efecto aditivo mayor que la sumatoria de cada uno de ellos individualmente.

Aunque la presencia aislada de alteraciones en el perfil lipídico contribuye al riesgo cardiovascular, los esfuerzos no deben basarse únicamente en controlar uno u otro factor, sino mantenerlos a todos ellos en los rangos más cercanos a lo normal, para así evitar complicaciones de este síndrome. Vale la pena destacar que aquellos pacientes con la triada lipídica, deben ser sujetos a un tratamiento aún más estricto que otros tipos de pacientes dislipidémicos por su mayor riesgo.

Algunos pacientes con leve aumento en la circunferencia abdominal (94-102 cm), teniendo una fuerte contribución genética a la resistencia a la insulina, suelen beneficiarse de cambios en el estilo de vida. La microalbuminuria se asocia a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular por lo tanto, es un buen parámetro pronóstico y un posible punto clave a controlar para evitar tales eventos fatales.

Aunque existen marcadores serológicos que se relacionan con el riesgo cardiovascular en pacientes con SM, deben ser estudiados más profundamente para que en un futuro, ayuden a dar pautas de tratamiento y de monitoreo de la enfermedad.

Gracias al diagnóstico oportuno y control estricto de la enfermedad, las complicaciones inherentes a la presencia de HTA, obesidad, diabetes mellitus concomitantemente con SM, pueden prevenirse o disminuir su severidad al momento de presentarse disminuyendo los eventos cardiovasculares.

## REFERENCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.

2. Festa A, Howard G, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102:42-47.

3. Grundy SM, Brewer HB Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation*. 2004;109:433-438.

4. Stein CJ, Graham AC. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2522-2525.

5. Pinkney JH, Stehower CD, Coppak SW. Endothelial dysfunction: cause if the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 1997;46: S9-S13.

6. 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; 287:356-359.

7. Jaramillo N, Torres Y, Botero JF, et al. Estudio de prevalencia de síndrome metabólico en una población urbana-Medellín. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2003. Abstract.

8. Solymoss BC, Bourassa MG, Lesperance J, Levesque S, Marcil M, Vargas S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*. 2003; 14(3):207-212.

9. Visser M, Bouter LM, Wener MH. Elevated C reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131-2135.

10. Meigs JB, Hu FB, Rifai N. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2004; 291:1978-1986.

11. Isomaa B, Algren P, Toumi T, Farsen B, Lanti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated

- with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-689.
12. Barret-Connor E, Goodman-Gruen D. A prospective study of sex hormone-binding globuline and fatal cardiovascular disease in Rancho Bernardo men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(8): 2999-3003.
  13. Wilson PW, Kannel WB, Silbershats H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:1104-1109.
  14. Hu G, Qiao Q, Tuomielehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Piorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-1076.
  15. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Nomilento J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA*. 2002;288(21): 2709-2716.
  16. Lloyd DM, Larson MG, Beiser A. Life time risk of developing coronary artery disease. *Lancet*. 1999;353:89-92.
  17. McHill H. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest*. 1968; 18:465-467.
  18. Stamler J, Neaton JD. For the MRFIT study group. Is relationship between serum cholesterol and risk of death form coronary artery heart disease continuous and graded. *JAMA*. 1986;256:2823-2828.
  19. Levitan EB, Song Y, Ford ES. Is nondiabetic hiperglycemia a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-2155.
  20. Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongy F, et al. Metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A biol Sci Med Sci*. 2006;61(5):505-510.
  21. National Audit Office. Tacking Obesity in England. London: National Audit Office; 2001.
  22. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity amongs US adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1727.
  23. Zimmet P, Albert KG, Shaw J. Global an social implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-787.
  24. Kabir AA, Whelton PK, Khan MM, Gustat J, Chen W. Asociation of symptoms of depression and obesity with hypertension: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 2006;19(6):639-645.
  25. Weiss R, Oziura J, Buigert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in childrens and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350:2362-2374.
  26. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disor*. 2002;26: 796.
  27. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C reactive protein, a sensitive marker of inflammation predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-242.



28. Fuschauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003; 47:1594-1503.
29. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens*. 1996;14:223-228.
30. Jensen JS, Schroll M. Arterial Hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2000; 35: 898-903.
31. Reaven GM. Are triglycerides important as a risk factor for coronary disease? *Heart Dis Stroke*. 1993;2:44-48.
32. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1991; 325(6): 373-381.
33. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*. 1988;260(5):641-651.
34. Hunt KJ, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1251-1257.
35. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2002; 51(10): 3069-3076.
36. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, Tempresa M; Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2005; 28(4): 888-894.

