

IMPLICACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y EL TEJIDO ADIPOSO EN EL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES OBESOS

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
D.^a ANA AMELIA FONTALVA PICO



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e
Inmunología. Facultad de Medicina**

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA 2017


Directores: Dra. Jimena Abilés Osinaga y Dr. Norberto Gándara Adán

Programa de Doctorado: Cirugía y Nutrición: adquisición de
capacidades técnicas, de investigación y de desarrollo profesional



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana Amelia Fontalva Pico

 <http://orcid.org/0000-0001-5455-7267>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D.^a JIMENA ABILÉS OSINAGA, Licenciada y Doctora en Nutrición y Dietética por la Universidad de Granada; D. NORBERTO GÁNDARA ADÁN, Médico Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y D. MAXIMINO REDONDO BAUTISTA, Médico Especialista en Análisis Clínicos y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada,

CERTIFICAN: Que el trabajo que presenta D.^a ANA AMELIA FONTALVA PICO con el título “Implicación de la resistencia a la insulina y el tejido adiposo en el síndrome metabólico en pacientes obesos”, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al juicio del tribunal para optar al grado de Doctora.

Y para que conste firmamos el presente certificado en Málaga a 1 de Junio de 2017.

Fdo. Jimena Abilés Osinaga

Fdo. Norberto Gándara Adán

Fdo. Maximino Redondo Bautista





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Yo, Ana Amelia Fontalva Pico, declaro que soy autora del trabajo de investigación “Implicación de la resistencia a la insulina y el tejido adiposo en el síndrome metabólico en pacientes obesos”, realizado bajo la dirección de la Dra. Jimena Abilés Osinaga y el Dr. Norberto Gándara Adán y tutorizado por el Dr. Maximino Redondo Bautista.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 1 de Junio de 2017.

Fdo. Ana Amelia Fontalva Pico



A mis padres, José e Isabel, por darme siempre todo lo que han tenido para una educación y un futuro mejor. Gracias por ayudarme a llegar hasta aquí y por darme los valores que hoy tengo.

A mi hermano Ernesto, por sacarme siempre una sonrisa entre mis horas interminables de estudio y por hacerme ver que el trabajo no debe ser lo primero y que la vida está para disfrutarla.

*A Fran, por su comprensión, paciencia y apoyo incondicional.
Gracias por ser mi fan número 1.*

Al resto de mi familia y amigos por estar siempre ahí y porque los adoro.



AGRADECIMIENTOS

A Jimena Abilés, por aceptarme como alumna en este reto, por aportarme su sabiduría y experiencia y por encontrar tiempo de donde no lo tenía para sacar este proyecto adelante.

A Norberto Gándara y Maximino Redondo, por sus conocimientos y disponibilidad, aportando su granito de arena siempre que lo he necesitado.

A Ana Obispo, gran compañera sin la cual este proyecto no se habría realizado. Gracias por tu ilusión, dedicación y por animarme cada día a conseguirlo.

A Luz Arcas, por poder contar siempre con ella y aceptar cualquier proyecto con una sonrisa.

A Paco Rivas, por hacer la estadística mucho más sencilla.

A Gloria Moreno, porque su ayuda y motivación fue crucial para realizar los cursos de doctorado y coger la energía suficiente para iniciar esta aventura.

A Cristina Martínez, por su constante apoyo y disponibilidad en cualquier reto de mi formación como cirujana.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Cirugía General y Ginecología, al equipo de enfermería y nutrición por apoyarme en este duro camino y por su colaboración en la recogida de muestras.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1 <u>Obesidad</u>.....	23
1.1.1 Definición y clasificación.....	23
1.1.2 Epidemiología.....	28
1.1.2.1 <i>Obesidad mundial.....</i>	<i>28</i>
1.1.2.2 <i>Obesidad en Europa.....</i>	<i>29</i>
1.1.2.3 <i>Obesidad en España.....</i>	<i>29</i>
1.1.3 Fisiopatología. Regulación del peso corporal.....	30
1.1.4 Etiología de la obesidad.....	32
1.1.4.1 <i>Factores genéticos y enfermedades</i>	
<i>congénitas.....</i>	<i>33</i>
1.1.4.2 <i>Obesidad secundaria a otras enfermedades....</i>	<i>35</i>
1.1.4.3 <i>Factores ambientales.....</i>	<i>37</i>
1.1.4.3.1 <i>Etapas de la vida.....</i>	<i>37</i>
1.1.4.3.2 <i>Estilo de vida.....</i>	<i>39</i>
1.1.4.3.3 <i>Dieta.....</i>	<i>41</i>
1.1.4.3.4 <i>Factores socioeconómicos.....</i>	<i>42</i>
1.1.5 Enfermedades asociadas.....	44
1.1.5.1 <i>Diabetes mellitus tipo 2.....</i>	<i>46</i>
1.1.5.2 <i>Resistencia a la insulina.....</i>	<i>46</i>
1.1.5.3 <i>Hipertensión arterial.....</i>	<i>46</i>
1.1.5.4 <i>Dislipemia.....</i>	<i>47</i>
1.1.5.5 <i>Síndrome metabólico.....</i>	<i>48</i>
1.1.6 Mortalidad.....	48
1.2 <u>Síndrome metabólico</u>.....	51
1.2.1 Definición.....	51
1.2.2 Epidemiología del síndrome metabólico.....	54
1.2.2.1 <i>Síndrome metabólico mundial.....</i>	<i>54</i>
1.2.2.2 <i>Síndrome metabólico en Europa.....</i>	<i>55</i>

1.2.2.3	<i>Síndrome metabólico en España</i>	56
1.2.3	Fisiopatología del síndrome metabólico	56
1.2.4	Asociación del síndrome metabólico con otras enfermedades	57
1.2.4.1	<i>Riesgo de diabetes mellitus tipo 2</i>	57
1.2.4.2	<i>Riesgo de enfermedad cardiovascular</i>	57
1.2.5	Evaluación del riesgo y abordaje del síndrome metabólico en pacientes con obesidad	59
1.2.5.1	<i>Prevención primaria</i>	60
1.2.5.2	<i>Prevención secundaria</i>	61
1.3	<u>Resistencia a la insulina</u>	64
1.3.1	Definición	64
1.3.2	Etiopatogenia	65
1.3.3	Medida de la resistencia insulínica	69
1.3.4	Manifestaciones clínicas y diagnóstico	71
1.3.5	Tratamiento de la resistencia a la insulina	72
1.4	<u>Función del tejido adiposo</u>	74
1.4.1	Inflamación del tejido adiposo, obesidad y síndrome metabólico	76
1.4.2	Tejido adiposo subcutáneo y visceral	76
1.4.3	Índice de adiposidad visceral	76
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	81
2.1.	<u>Hipótesis</u>	83
2.2.	<u>Objetivos</u>	83
2.2.1.	Objetivo principal	83
2.2.2.	Objetivos secundarios	83

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....85

3.1. Selección de pacientes.....87

3.1.1. Características generales de los pacientes. Criterios de inclusión y de exclusión.....87

3.1.2. Ámbito de estudio.....88

3.1.3. Selección de la muestra.....88

3.1.3.1. *Tipo de muestreo*.....88

3.1.3.2. *Tamaño muestral*.....89

3.2. Diseño del estudio.....89

3.2.1. Tipo de estudio.....89

3.2.2. Consideraciones éticas.....89

3.2.3. Metodología.....90

3.2.4. Recogida de datos.....91

3.2.5. Análisis estadístico.....92

3.3. Variables.....93

3.3.1. Variables independientes.....93

3.3.1.1. *Variables demográficas*.....93

3.3.1.2. *Variables clínicas*.....97

3.3.1.3. *Variables antropométricas*.....100

3.3.1.4. *Variables analíticas*.....101

3.3.1.5. *Variables quirúrgicas*.....103

3.3.1.6. *Variables anatomopatológicas*.....105

3.3.2. Variable dependiente o de resultado.....109

4. RESULTADOS.....111

4.1. Características generales del grupo de estudio.....113

4.1.1. *Variables demográficas*.....113

4.1.2. *Variables antropométricas*.....116

4.1.3. *Variables clínicas y bioquímicas*.....117

4.1.4. *Variables anatomopatológicas*.....120

4.2. Características de los pacientes con y sin síndrome metabólico.....	121
4.2.1. <i>Variables antropométricas.....</i>	121
4.2.2. <i>Variables clínicas y bioquímicas.....</i>	121
4.2.3. <i>Variables anatomopatológicas.....</i>	124
4.3. Análisis bivalente: correlación entre HOMA-IR e índices de adiposidad y parámetros bioquímicos.....	124
4.4. Características de los pacientes con y sin resistencia a la insulina (HOMA-IR \geq 3,8): análisis descriptivo y univariante.....	124
4.5. Análisis multivariante de factores relacionados con la presencia de resistencia a la insulina (HOMA-IR \geq 3,8)	128
4.6. Características de los pacientes con y sin riesgo de síndrome metabólico (HOMA-IR \geq 1,775): análisis descriptivo y univariante.....	128
4.7. Análisis multivariante de factores relacionados con el riesgo de síndrome metabólico (HOMA-IR \geq 1,775)	132
5. DISCUSIÓN.....	133
5.1. Análisis descriptivo de la muestra: población obesa.....	135
5.1.1. <i>Variables demográficas.....</i>	135
5.1.2. <i>Variables antropométricas.....</i>	136
5.1.3. <i>Variables clínicas.....</i>	136
5.1.4. <i>Variables bioquímicas.....</i>	138
5.2. Características de los pacientes con y sin síndrome metabólico.....	139
5.3. HOMA-IR y su relación con la resistencia a la insulina y el riesgo de síndrome metabólico.....	140
5.4. Tejido adiposo y su relación con la resistencia a la insulina y el riesgo de síndrome metabólico.....	143

6. CONCLUSIONES.....	145
7. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS.....	149
8. BIBLIOGRAFÍA.....	153
9. ANEXOS.....	175
9.1. Anexo I: Consentimiento informado – Información al paciente...177	
9.2. Anexo II: Cuestionario de recogida de datos.....179	
9.3. Anexo III: Hoja de recogida de datos.....181	
9.4. Anexo IV: Dictamen comité de ética.....183	



GLOSARIO

α MSH: Proteína estimuladora del α melanocito

ACV: Accidente cerebrovascular

AgRP: Proteína relacionada con Agouti

AHA: Asociación Americana del Corazón

ATPIII: 3^{er} Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol

AR-GLP-1: Agonistas del receptor de GLP-1

ARA-II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

CIGMA: Infusión continua de glucosa con evaluación del modelo

DL: Dislipemia

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedad cardiovascular

EGIR: Grupo Europeo para el estudio de la resistencia a la insulina

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

GAA: Glucosa alterada en ayunas

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

ICC: Índice cintura/cadera

IDPP4: Inhibidores de la dipeptidildipeptidasa 4

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IECA: Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1

IL: Interleucina

IMC: Índice de Masa Corporal

Índice T/B: Índice tobillo/brazo

ITG: Intolerancia a la glucosa

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1

MSH: Hormona estimulante de melanocitos

NHLBI: Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Hematología

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PAI- 1: Inhibidor del activador de plasminógeno 1

PC: Perímetro de la cintura

PCR: Proteína C reactiva

PTH: Parathormona

QUICK: Índice cuantitativo de control de sensibilidad a la insulina

RCV: Riesgo cardiovascular

RI: Resistencia a la insulina

RQ: Rango intercuartílico

RR: Riesgo relativo

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

scA: Área de adipocitos subcutáneos

SFU: Sulfonilureas

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

SM: Síndrome metabólico

SNC: Sistema Nervioso Central

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona

TA: Tensión arterial

TGL: Triglicéridos

TNF – α : Factor de necrosis tumoral α

TSH: Hormona estimulante del tiroides

vA: Área de adipocitos viscerales

VAI: Índice de adiposidad visceral

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

1. INTRODUCCIÓN



1.1. Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica cuya prevalencia está aumentando en adultos, adolescentes y niños, siendo considerada en la actualidad como una epidemia global (1). Es fruto de la interacción entre el genotipo, el ambiente y el comportamiento humano. Los factores ambientales como el cambio del estilo de vida, el sedentarismo y un incremento de la ingesta de calorías, son un contribuyente mayor a la epidemia de obesidad, aunque la predisposición genética juega un papel vital en su desarrollo.

Está asociada con un aumento significativo de mortalidad y con un elevado riesgo de desarrollar determinadas enfermedades como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DL), enfermedades cardiacas, accidentes cerebrovasculares (ACV), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y cáncer entre otras (1).

1.1.1. Definición y clasificación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) , la obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (2). Sin embargo, los métodos usados para medir directamente la grasa corporal no están disponibles en la práctica diaria por lo que la obesidad es usualmente medida por la relación entre el peso (medido en kilogramos) y la altura (medida en metros) (3).

Este método simple de medida que consiste en dividir el peso de una persona entre el cuadrado de la talla se denomina: Índice de Masa Corporal (IMC) (2).

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$$

El IMC es la medida estandarizada para medir el sobrepeso y la obesidad desde los 2 años en adelante (4).

Así, se considera a un adulto obeso cuando su IMC es superior o igual a 30Kg/m^2 y a un adolescente cuando su IMC es mayor al correspondiente al percentil 97.

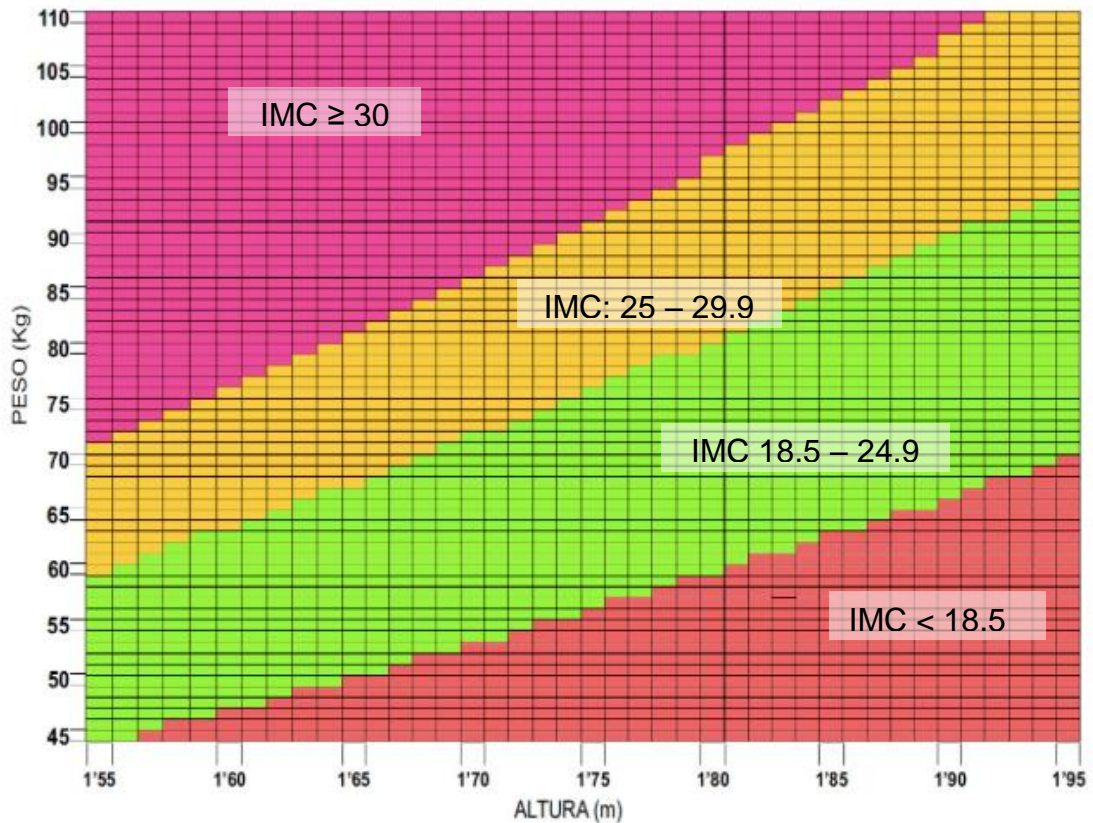


Figura 1. Ejemplo de tabla de IMC para adultos (5)

Según el IMC, la obesidad en adultos se clasifica en diversos grados de forma creciente. El riesgo de comorbilidades es mayor conforme aumenta el IMC (Tabla 1) (6–9):

Clasificación	IMC (Kg/m ²)
Delgadez	< 18,5
Severa	< 16,0
Moderada	16,0 - 16,9
Leve	17,0 - 18,4
Peso normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso o preobesidad	25,0 - 25,9
Grado I	25,0 – 26,9
Grado II	27,0 – 29,9
Obesidad	≥ 30,0
Grado I	30,0 - 34,9
Grado II	35,0 - 39,9
Grado III (mórbida)	≥ 40,0
Grado IV (extrema)	≥ 50,0

Tabla 1. Clasificación IMC

Tanto el sobrepeso como la obesidad son considerados factores de riesgo para enfermedades crónicas como la DM, HTA, enfermedades cardiovasculares (ECV) y cáncer entre otras (2,3).

Si bien, el IMC ha sido históricamente el *gold estándar* en la medición antropométrica de la obesidad en adultos por su rapidez y economía, investigaciones posteriores han demostrado que el IMC por sí solo puede no ser una herramienta adecuada en la determinación de la obesidad debido a las diferencias en la distribución de la grasa, la etnicidad y la composición genética individual (10,11).

Se sabe que valores de IMC ≥ 30 Kg/m² son indicativos de obesidad. Sin embargo, algunos autores confirman que desprecia el 50% de los individuos con exceso de grasa (12).

Esto es así, porque el IMC se correlaciona con la grasa corporal, pero carece de especificidad. El porcentaje de grasa corporal varía con la edad, el género y la etnia. Para las mujeres de peso normal, el porcentaje de grasa

saludable varía del 20 al 35%, mientras que para los hombres es del 8 al 25%. En cualquier IMC, las mujeres tienen alrededor de un 12% más de grasa corporal que los hombres (13).

Según la OMS, el criterio estándar para obesidad según su porcentaje de grasa es mayor al 25% en los hombres y mayor al 35% en las mujeres (14).

En este sentido, debemos de ser conscientes de que el IMC puede sobrestimar el grado de grasa en las personas con sobrepeso muy musculadas (por ejemplo, los atletas profesionales o culturistas) y subestimar en las personas mayores debido a la pérdida de masa muscular asociada al envejecimiento (15).

En cuanto a la influencia de la etnicidad, aunque la clasificación descrita se mantiene como una clasificación internacional, estos puntos de corte son aplicables principalmente a individuos caucásicos e hispanos, subestiman el riesgo en la población asiática y sobrestiman el riesgo en los varones de raza negra. En general, en los individuos asiáticos se considera sobrepeso a IMC comprendidos entre 23 y 24,9 Kg/m² y obesidad en IMC superiores a 25 Kg/m² (1,16).

El patrón de distribución de la grasa tiene gran importancia clínica por su relación con el riesgo cardiovascular y metabólico. Según la distribución de la misma se distinguen tres patrones de obesidad (17):

- **Obesidad de tipo masculino o androide:** el tejido adiposo predomina en abdomen y tórax. También denominada obesidad de manzana.
- **Obesidad de tipo femenino o ginecoide o ginoide:** el tejido adiposo predomina en la parte inferior del cuerpo (caderas y muslos). También se denomina tipo pera.
- **Obesidad homogénea:** distribución generalizada de grasa.

Tipos de Obesidad

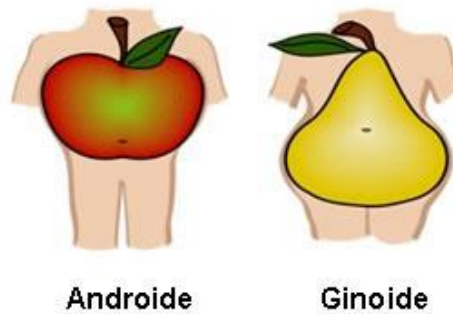


Figura 2. Tipos de obesidad

La circunferencia o perímetro de la cintura (PC) es hoy en día, junto al IMC, una medida antropométrica imprescindible en la valoración del paciente obeso, ya que se correlaciona específica y directamente con la grasa intraabdominal y con la grasa visceral. Permite establecer puntos de cortes con lo que es posible evaluar y predecir complicaciones ligadas a la obesidad como alteraciones del metabolismo.

En la obesidad de tipo masculina o androide se produce un acúmulo de tejido adiposo principalmente a nivel central, por lo que conlleva un aumento del PC. Además suele acompañarse de hiperinsulinismo e hiperandrogenismo y se asocia a HTA, DL, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y resistencia a la insulina (RI) (17,18).

Por otro lado, en el tipo ginecoide o ginoide, el adipocito es resistente a los cambios de actividad del sistema nervioso autónomo que se expresa mediante la acción de las catecolaminas; sin embargo, es muy sensible a la acción de la insulina; por lo tanto, los depósitos de grasa tienen una dinámica lenta con movilización retardada de los lípidos pero la RI es mucho menor que en la obesidad androide.

Al contrario de lo que sucede en la obesidad ginoide, los depósitos de grasa en la obesidad androide son muy sensibles a las catecolaminas y por ellos son fácilmente removibles, liberando triglicéridos (TGL), pero la RI es mucho mayor (18).

Según algunos estudios, un gran PC por sí solo (más de 88 cm en mujeres y más de 102 cm en hombres) identifica hasta el 46% de las personas que desarrollarán el síndrome metabólico (SM) dentro de cinco años (19).

1.1.2. Epidemiología

La prevalencia de obesidad varía según la localización geográfica, la edad y el sexo.

1.1.2.1. Obesidad mundial

En 2014, a nivel mundial, más de 1900 millones de adultos de 18 años o más tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos. Así el 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos; el 39% de los adultos de 18 años o más (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso, destacando que entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de la obesidad se ha más que doblado (20).



Figura 3. Datos de la OMS de prevalencia de obesidad en varones >18 años (2014)



Figura 4. Datos de la OMS de prevalencia de obesidad en mujeres >18 años (2014)

1.1.2.2. Obesidad en Europa

Según datos de la OMS de 2014, la obesidad ha mostrado una tendencia ascendente preocupante.

En Europa las cifras de obesidad oscilan entre 14,7% (Moldavia) y 29,5% (Turquía).

Cabe destacar que existen importantes diferencias entre sexos. En Turquía por ejemplo, el porcentaje de mujeres obesas es bastante superior al de los hombres (35,8% y 22,9% respectivamente). Lo mismo sucede en Rusia donde las mujeres obesas representan el 27,4% y los hombres solo el 20,3%. Al contrario, los países con mayor diferencia de obesidad a favor de los hombres son Suiza (22,3% hombres y 16,5% mujeres) y Austria (20,5% y 26,3% respectivamente).

De forma global, el país con mayor obesidad masculina es Andorra (28,5%) y el país con mayor obesidad femenina es Turquía (35,8%) (21).

1.1.2.3. Obesidad en España

En España, la obesidad ha aumentado del 7,4% al 17,0% en los últimos

25 años. Actualmente, según el informe de la OMS de 2015, sobre datos recogidos en 2014, las cifras de obesidad en España son del 23,8% (22,8% en varones y 24,7% en mujeres) y del 38% para el sobrepeso. Si atendemos a la obesidad mórbida, un 1,2% de la sociedad sufre esta patología (0,6% son hombres y el 1,8% mujeres) y se estima que este porcentaje podría mantenerse en estos niveles en los próximos años (21).

1.1.3. Fisiopatología. Regulación del peso corporal

La obesidad es el resultado de una acumulación excesiva de grasa corporal como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. La ingesta y el gasto energético están por lo común estrictamente regulados, bajo control del sistema nervioso central (SNC) a través del eje cerebro-intestino, con el hipotálamo actuando como regulador central. Estímulos hormonales y nerviosos aferentes parten del tracto digestivo, hígado y tejido adiposo; por otra parte vías eferentes y hormonales influyen en la digestión y el metabolismo (22). Entre los mediadores eferentes destaca el sistema nervioso simpático que participa en el mantenimiento del gasto energético y la regulación de la tensión arterial (TA) y los glucocorticoides que aumentan la ingesta de alimentos (23,24).

El peso corporal se mantiene estable pese a la ingesta de más de un millón de calorías al año. Sin embargo un aporte persistente de 50 calorías extra al día puede producir una ganancia de hasta 2 kg de peso al año.

A corto plazo el hambre aparece en respuesta a la disminución de los niveles circulantes de glucosa, ácidos grasos y de algunos aminoácidos. La grelina, hormona secretada en el estómago con pico preprandial, estimula el apetito y la secreción de hormona del crecimiento (25,26). Tras la ingesta, diferentes hormonas (colecistoquinina, péptido similar al glucagón tipo 1 o GLP-1, oxintomodulina, polipéptido pancreático y el péptido YY) incrementan su concentración, actuando indirectamente en el SNC estimulando la sensación de saciedad (26). A largo plazo, las señales reguladoras dependen principalmente de la cantidad de grasa almacenada, especialmente de la hormona derivada de los adipocitos, la leptina. Si la masa de tejido adiposo es

baja y la concentración de leptina disminuye por debajo de un nivel crítico, diferentes señales de hambre se activan en el hipotálamo (27).

Dentro del cerebro, varias regiones como el núcleo del tracto solitario, núcleo arqueado, núcleo paraventricular o hipotálamo ventromedial y lateral son importantes en el procesamiento de información sobre los alimentos y su relación con el peso corporal (22,28).

EFFECTOS EN LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS	
Incrementa la ingesta	Disminuye la ingesta
Monoaminas	
Noradrenalina (receptores de alfa 2) Ácido gama amino butírico	Serotonina (5 – hidroxitriptamina) Noradrenalina (receptores de alfa 1 y beta 2) Dopamina Histamina
Péptidos	
Neuropéptido Y Proteína relacionada a agouti (AgRP) Galanina Oxerinas A y B (hipocretinas 1 y 2) Grelina Beta endorfinas	Sistema de melanocortinas Transcrito regulado por cocaína y anfetamina (péptido CART) Péptido liberador de prolactina Neurotensina
Hormonas	
Hormona concentradora de melanina	Hormona liberadora de corticotropina Proteína estimuladora del α melanocito (α MSH)
Otros compuestos	
Endocannabinoides	

Tabla 2. Señales moleculares centrales que modifican la ingestión de alimentos (29)

EFECTOS EN LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS	
Incrementa la ingesta	Disminuye la ingesta
Péptidos	
Grelina	Colecistoquinina Enterostatina GLP-1 Somatostatina Amilina Péptido liberador de gastrina Péptido YY
Hormonas	
Hormona tiroidea Glucocorticoides	Leptina Insulina
Citocinas	
	Interleucina 6 (IL6) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)
Metabolitos	
	Cuerpos cetónicos: aceto-acetato y 3-hidroxiacetato Oxibutirato Oxibutirato Oxibutirato Oxibutirato

Tabla 3. Señales moleculares periféricas que modifican la ingestión de alimentos (29)

1.1.4. Etiología de la Obesidad

La obesidad se origina, como la mayoría de enfermedades, por una interacción entre la herencia genética y el ambiente; en este caso, ingesta y actividad física fundamentalmente (30).

1.1.4.1. Factores genéticos y enfermedades congénitas

Es de destacar que la búsqueda incesante del “gen” de la obesidad como el culpable del exceso de grasa corporal de un número importante de individuos en las sociedades desarrolladas, ha dejado de ser un objetivo entre los científicos actuales. De hecho las obesidades monogénicas son relativamente escasas, y no tienen grandes efectos en la génesis de la obesidad en la población general.

La obesidad, por el contrario es una enfermedad multifactorial en la que además de los factores ambientales, mas de 200 genes pueden estar implicados en distintos aspectos relacionados con el exceso de peso, como son el aumento de la ingesta, la disminución del gasto o la acumulación de grasa corporal (22,31).

Estudios con gemelos y niños adoptados indican que la heredabilidad de la obesidad es alta, ya que en el caso de niños adoptados, el IMC se correlaciona con el de sus padres biológicos en lugar de sus padres adoptivos.

Además, según algunos estudios, la tasa metabólica, la respuesta térmica a los alimentos y la actividad física espontánea también tiene un grado variable de componente hereditario (32–34).

- **Obesidad común:** aunque la obesidad es un rango heredable, los genes asociados con sus formas más comunes suponen aún un desafío. Estudios genómicos han identificado 97 polimorfismos, que representan alrededor del 2,7% de la variación del IMC. Por otro lado, la distribución de la grasa también es un rango hereditario y un predictor bien establecido de resultados metabólicos adversos.

Se han identificado 49 *loci* asociados al índice cintura/cadera (ICC) ajustado para el IMC.

Además cada vez cobra más importancia el papel del SNC en la susceptibilidad a la obesidad lo que implica nuevos genes asociados a la

función sináptica, señalización del glutamato, secreción/acción de la insulina, metabolismo energético, biología lipídica y adipogénesis (35,36).

- *Gen FTO y variantes:* Entre los genes asociados con la obesidad, la región FTO en el cromosoma 16q12.2 tiene la asociación genética más fuerte con la obesidad y además predispone a la DM2 a través de su efecto sobre el IMC. Algunos estudios incluso sugieren que la variante FTO representa aproximadamente el 22% de la obesidad común.

Los mecanismos que asocian las variantes de la región FTO y la obesidad no están claros, sin embargo, recientemente se ha identificado una variante que cambia la función de los adipocitos de la utilización de energía (grasa parda) al almacenamiento de energía (grasa blanca) (37–39).

- **Trastornos genéticos:** la obesidad es una característica de muchos trastornos genéticos y está asociada a un gran número de genes (22).
 - *Síndrome de Prader – Willi:* es un trastorno neurodegenerativo causado por anomalías genéticas del brazo largo del cromosoma 15 (q11-13). Los niños afectados tienen un tono muscular pobre y se alimentan mal al nacer. Posteriormente su apetito se convierte en voraz y se vuelven obesos, tienen problemas de comportamiento (irritabilidad, berrinches), retraso en el desarrollo, baja estatura y posteriormente, hipogonadismo hipogonadotrofo. La secreción de hormona del crecimiento puede disminuir y las concentraciones séricas de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) son bajas (22,40–42).
 - *Síndrome de Bardet-Biedl:* es un trastorno autosómico recesivo con mutaciones en al menos 15 genes, caracterizado por obesidad y otras alteraciones como hipogonadismo, retraso mental, distrofia retiniana, polidactilia, malformaciones renales y polidipsia (43,44).

- **Defectos de un solo gen causantes de obesidad:** las mutaciones puntuales responsables de la obesidad son muy poco comunes, de hecho hasta el año 2005, sólo se habían descrito 176 casos (9). En estudios animales, se han identificado varios defectos de un solo gen que causan obesidad:
 - *Gen Agouti:* un estudio en ratones reveló que su defecto provoca obesidad. La proteína de señalización de este gen compite con la hormona estimulante de melanocitos (MSH) por un receptor de melanocortina – 4 en el hipotálamo que modula la ingesta de alimentos (22).
 - *Gen de la leptina:* Los ratones deficientes en leptina tienen hiperfagia, RI, hiperinsulinemia e infertilidad. La administración de leptina corrige el síndrome (22,27).
 - *Gen del receptor de la leptina:* ratones obesos y con adiposidad aumentada tienen defectos en el receptor de la leptina. También se ha descrito la obesidad humana como un déficit de leptina o defecto genético en el receptor de la leptina (22).

1.1.4.2. Obesidad secundaria a otras enfermedades

- **Obesidad hipotalámica:** es una enfermedad rara caracterizada por una lesión de la región ventromedial o paraventricular del hipotálamo o la amígdala. Estas regiones son responsables de integrar la información metabólica relacionada con las reservas de nutrientes y disponibilidad de alimentos. Cuando estas regiones se dañan (traumatismo, tumor...) se desarrolla hiperfagia y obesidad (1,45).
- **Síndrome de Cushing:** una característica común en los pacientes con síndrome de Cushing, debido a la acción de los glucocorticoides, es la obesidad central progresiva que afecta a cara, cuello, tronco, abdomen e internamente al mesenterio (46).
- **Hipotiroidismo:** los pacientes con hipotiroidismo a menudo presentan aumento de peso debido a la disminución de la actividad metabólica aunque este aumento de peso suele ser modesto. El aumento de las

concentraciones séricas de la hormona estimulante del tiroides (TSH) con las hormonas tiroideas normales (hipotiroidismo subclínico) también se ha asociado a un aumento discreto del peso corporal en adultos (47,48).

- **Síndrome de ovario poliquístico (SOP):** alrededor del 50% de las mujeres con SOP son obesas, aunque los factores responsables de esta asociación no son bien conocidos (49).
- **Hormona del crecimiento:** un déficit de la hormona del crecimiento en adultos está asociado con un aumento de la grasa visceral (1).

Cabe destacar, que además de las alteraciones genéticas y endocrinas también existen diversos fármacos que están asociados a la presencia de obesidad (Tabla 4) .

Antipsicóticos	Clozapina Olanzapina Risperidona Litio
Antidepresivos	Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Fluoxetina Sertralina
Antiepilépticos	Ácido valproico Carbamazepina Gabapentina
Antidiabéticos	Insulina Sulfonilureas (SFU)
Otros fármacos	Antihistamínicos Betabloqueantes Glucocorticoides

Tabla 4. Fármacos asociados al aumento de peso (1,50)

1.1.4.3. Factores ambientales

En la mayoría de los casos de obesidad, existe un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético que cada vez se relaciona más con un efecto del ambiente sobre la mayor o menor expresión de los genes implicados en la regulación del apetito/saciedad y el gasto energético.

La influencia del ambiente incluye múltiples factores:

1.1.4.3.1. Etapas de la vida

Se puede desarrollar sobrepeso y obesidad a cualquier edad. Sin embargo, existen ciertas edades con mayor tendencia a la ganancia de peso, que puede variar entre hombres y mujeres (1).

- **Gestación y edad temprana:** cada vez existen más pruebas de que influencias ambientales y nutricionales durante periodos críticos del desarrollo pueden tener efectos permanentes sobre la predisposición de un individuo a la obesidad y enfermedad metabólica (1).

Tanto es así que el peso corporal de una madre durante el embarazo puede influir en el tamaño corporal, la forma y composición corporal posterior del bebé. Según el estudio de *Oken et al* una mayor ganancia de peso durante el embarazo se asoció a un aumento del IMC del niño, de las cifras de TA y de aumento de grosores de pliegues cutáneos subescapulares y tríceps (51). Además, hijos de madres diabéticas o madres fumadoras tienen más riesgo de sobrepeso infantil y en la edad adulta (52,53).

- **Infancia y adolescencia:** estudios de obesidad infantil con seguimiento a largo plazo como el de *Suchindran et al* y *Must et al* revelan que la obesidad infantil persiste en la edad adulta y la obesidad en la adolescencia se asocia a una obesidad más severa en adultos. Por ejemplo, en mujeres con sobrepeso en la infancia hay un mayor incremento de casos de muerte por cáncer de mama, y en el caso de los hombres hay mayor riesgo de muerte por infarto cardiaco. Esta

evidencia se manifestó principalmente en aquellos individuos con patrones de obesidad antes de iniciar la pubertad (54,55).

- **Edad adulta:** a pesar de la influencia del peso en la infancia y adolescencia, la mayoría de las personas con sobrepeso u obesidad lo desarrollan en la edad adulta (1).
 - *En mujeres:* la mayoría de las mujeres con sobrepeso u obesidad lo desarrollan a partir de la pubertad. Este hecho puede verse precipitado por:
 - Embarazo: Las mujeres experimentan un aumento permanente del peso y distribución de la grasa corporal después de un primer embarazo. En concreto, en el estudio de *Smith et al*, las primíparas ganaban de 2 a 3 Kg y aumentaban el ICC (independientemente del peso) durante los 5 años posteriores al parto en comparación con las nulíparas (56,57). Además, el aumento excesivo de peso gestacional aumentó el riesgo de retención de peso después del parto (1).
 - Menopausia: se tiende a asociar la menopausia con un aumento del riesgo de obesidad y un cambio en la distribución de la grasa corporal con el consiguiente aumento de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Probablemente estos cambios puedan deberse a la disminución de los estrógenos circulantes y los cambios en la distribución de la grasa pueden tener bastante relación con el aumento relativo en la proporción andrógeno – estrógeno (58).
 - *En hombres:* la transición de un estilo de vida activo durante la adolescencia y la veintena a un estilo de vida más sedentario a partir de entonces, se asocia a un aumento de peso en muchos hombres. El aumento de peso corporal continúa hasta la sexta década de la vida. Tras los 55-64 años, el peso relativo se mantiene estable y posteriormente empieza a disminuir (1).

- *Distribución de la grasa corporal por sexos:* la distribución de la grasa corporal entre el compartimento visceral y el subcutáneo tiene importantes determinantes hormonales y genéticos (32).

Los esteroides gonadales influyen al comienzo de la pubertad provocando que los hombres tengan más musculatura y menos grasa, mientras que las mujeres aumentan su grasa corporal en relación con su masa corporal. Estas diferencias persisten a lo largo de la vida y se reflejan en la distribución de grasa masculina y femenina. Con la edad, la disminución de la secreción de esteroides gonadales y hormona del crecimiento puede explicar el aumento de la grasa visceral en los hombres; en las mujeres, el aumento de testosterona puede estar asociada al aumento de la grasa visceral (22).

En definitiva, la edad de inicio de la obesidad es de cierta importancia en la determinación del riesgo. El riesgo de un determinado grado de obesidad parece ser mayor en los pacientes cuya obesidad comienza antes de los 40 años, probablemente debido al periodo de tiempo más largo durante el cual pueden presentarse comorbilidades como la DM o la HTA.

El aumento de peso después de los 18 años también es importante. Incluso un aumento de peso muy modesto (5 Kg) después de los 18 años de edad en mujeres y después de los 20 años en hombres aumenta el riesgo de enfermedad coronaria y DM2 en todos los niveles de IMC iniciales (59).

1.1.4.3.2. Estilo de vida

- **Actividad física:** Un estilo de vida sedentario reduce el gasto de energía y promueve el aumento de peso. En un estudio que analizaba la actividad física en el trabajo en los Estados Unidos reveló que desde 1960, el gasto energético diario había disminuido en más de 100 calorías/día debido al uso de dispositivos electrónicos (60). Otros

estudios relacionan la obesidad de forma proporcional con las horas de televisión. De hecho, cada incremento de dos horas viendo la televisión puede asociarse a un aumento del 23% de riesgo de obesidad y un 14% de riesgo de DM (61,62).

Un componente a veces despreciado es la actividad física espontánea (inquietud), que puede explicar el gasto energético de 100 a 800 Kcal/día y, junto a factores genéticos, es responsable de gran parte de la variabilidad del gasto energético entre individuos (22).

- **Falta de sueño:** Dormir menos de 7 horas diarias puede tener consecuencias metabólicas negativas. La restricción del sueño se asocia a una disminución de la leptina sérica (hormona anorexígena), un aumento de la grelina sérica (hormona orexígena) y un aumento del hambre y del apetito (en particular para alimentos densos en calorías con alto contenido en carbohidratos) (63,64). Además puede reducir la proporción de peso perdido en las dietas hipocalóricas (65).

En definitiva, un sueño inadecuado puede resultar en comer de manera excesiva y en una respuesta alterada a la terapia dietética.

- **Dejar de fumar:** Es común el aumento de peso después de dejar de fumar. Parece que puede deberse a la retirada de la nicotina, que se asocia con el aumento de la ingesta de alimentos (66). El aumento de peso promedio oscila entre 4 y 5 Kg pero puede ser mucho mayor (67). Según el estudio de *Morentin et al*, la nicotina induce a una pérdida de peso por la inactivación de la proteína activadora de quinasa del hipotálamo, la disminución de la señalización orexígena en el hipotálamo y el aumento del gasto energético como consecuencia de la actividad locomotora, el aumento de la termogénesis del tejido adiposo y alteraciones en la utilización de sustratos. Por el contrario, la retirada de la nicotina o la activación genética de la proteína activadora de quinasa en el núcleo ventromedial del hipotálamo invierte el balance energético negativo inducido por la nicotina (68).

1.1.4.3.3. Dieta

Desde la década de los setenta, la cantidad de carbohidratos refinados y grasas ha aumentado en la alimentación de gran parte del mundo, lo que resulta en un aumento de la ingesta total de calorías. El aumento del índice glucémico en los alimentos, las bebidas azucaradas, el tamaño de las porciones de los alimentos preparados, el servicio de comida rápida y el contenido nutricional de las comidas escolares, combinado con una disminución continua de la actividad física ha contribuido al aumento de los índices de obesidad (1). Todo esto puede estar influenciado a su vez por los hábitos dietéticos y los patrones nutricionales:

- **Hábitos dietéticos:** diversos estudios epidemiológicos sugieren que una dieta rica en grasas y azúcares está asociada a obesidad. En un estudio prospectivo de cohortes, el aumento del consumo de patatas fritas, bebidas azucaradas, carne roja sin procesar y carnes procesadas se asoció directamente con un aumento de peso. Al contrario, la ingesta de verduras, frutas, nueces y yogur se asoció inversamente con el aumento de peso (69,70).
- **Patrones alimenticios:**
 - o *Comer en exceso Vs dieta restrictiva:* personas con atracones o personalidad impulsiva se asocian positivamente con la obesidad y en sentido contrario, personas con autocontrol o alimentación restringida se asocian a una menor adiposidad y mejor control del peso (71). No obstante, estudios con gemelos demuestran que las variaciones en el aumento de peso y la grasa a largo plazo está influenciado por factores genéticos (72).
 - o *Frecuencia de comidas:* un patrón de cinco comidas al día o tomar el desayuno se asocia a un riesgo menor de sobrepeso y obesidad (73–75). Una explicación de los efectos de las comidas pequeñas frecuentes en comparación con comidas grandes podría ser la diferencia en la secreción de insulina en función de los tamaños de comida (76).

- *Síndrome del comedor nocturno*: se define como el consumo de al menos el 25% de la energía diaria entre la cena y la mañana del día siguiente. Es muy frecuente en los obesos y puede estar relacionado con los trastornos del sueño (77,78).
- **Adherencia a la dieta mediterránea**: la calidad general de un patrón dietético parece afectar a la adiposidad y al riesgo de obesidad. Varios estudios encontraron que un patrón de alimentos en consonancia con la dieta mediterránea tradicional se asociaba inversamente con el riesgo de obesidad o aumento de peso (79–82). Este patrón dietético “mediterráneo” se basa típicamente en alimentos completos o mínimamente procesados e incorpora la mayoría de los factores protectores (frutas y verduras, legumbres, granos enteros, fibra dietética, pescado, proteína vegetal y grasa vegetal del aceite de oliva) y pocos de los factores alimentarios adversos (comida rápida, bebidas azucaradas, productos de grano refinado, densidad energética y grasas parcialmente hidrogenadas o trans) (83).

En el estudio de *Martínez – González et al*, se evaluó la asociación entre la adherencia de la dieta mediterránea (medida con un cuestionario de 14 ítems) y algunos índices de adiposidad. Encontraron que existía una asociación inversa entre la puntuación del cuestionario y los datos de obesidad de forma que mujeres con una puntuación < 5 tenían un IMC medio de 31,34, mientras que con puntuaciones ≥ 10 la media fue de 30,05. La asociación inversa más fuerte se encontró para el consumo de frutos secos (OR 0,67, p <0,001) (83).

1.1.4.3.4. Factores socioeconómicos

La relación entre el nivel socioeconómico y la obesidad es compleja. En primer lugar, el efecto de la economía es diferente en los países desarrollados y en los países en desarrollo. Así se ha comprobado que en los países desarrollados existe una asociación inversa, según la cual los individuos de

menor nivel socioeconómico tienen una mayor frecuencia de obesidad, mientras que en los países en desarrollo ocurre a la inversa (84).

La asociación directa observada en países pobres ha sido explicada por una menor disponibilidad de alimentos, siendo los de nivel socioeconómico alto los que tendrían una disponibilidad mayor y por lo tanto, las tasas de obesidad son mayores. Además en ciertas culturas primitivas, el sobrepeso es visto como un signo de prestigio social y riqueza (84).

En los países desarrollados la asociación inversa entre nivel socioeconómico y obesidad tiene diferencias en cuanto al sexo y la edad. En las mujeres la asociación inversa es muy consistente pero en los varones algunos estudios muestran asociación directa, otros inversa y otros ausencia de asociación. En los niños la asociación es mucho menos consistente y también existen estudios contradictorios (84).

Son muchos los factores que pueden influir en la asociación entre nivel socioeconómico y obesidad en los países desarrollados:

- **Ingesta calórica:** los barrios más desfavorecidos se caracterizan por la ausencia de alimentos saludables y predominan los alimentos procesados y envasados (85). Sin embargo, los estudios son contradictorios. En el estudio de *Serra et al*, no se observó una mayor ingesta energética en los individuos con nivel socioeconómico más bajo, aunque si se mostró un menor consumo de frutas y verduras (86).
- **Ejercicio físico:** los individuos de mayor nivel socioeconómico son los que declaran realizar más ejercicio físico, sin embargo, los de menor nivel realizan mayor actividad física en el trabajo. No obstante, la actividad física en el tiempo libre es la más importante desde el punto de vista epidemiológico ya que se asocia a otros estilos de vida saludables (84).
- **Factores culturales y de comportamiento:** los individuos de mayor nivel socioeconómico son los que con mayor frecuencia creen que su

peso está por encima del ideal y utilizan de forma más frecuente dietas de adelgazamiento u otros métodos para reducir el peso corporal (87).

1.1.5. Enfermedades asociadas

La obesidad es un factor de riesgo para la salud de la población, ya que influye en la aparición y progresión de diversas enfermedades asociadas que contribuyen en la reducción de la esperanza de vida de los individuos. Además, empeora su calidad de vida, limita su actividad y provoca problemas de autoestima, relación social, laboral y sexual.

La edad, el grado de obesidad y el tiempo de evolución de la misma influyen en el riesgo de padecer enfermedades asociadas y sus complicaciones (88).

En la siguiente tabla se muestran alguna de las enfermedades asociadas más frecuentes en la obesidad.

Alteraciones metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> RI DM2 Hipertrigliceridemia Colesterol-HDL bajo Hiperuricemia
Enfermedad cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> HTA Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardiaca Ictus Insuficiencia venosa Tromboembolismo
Enfermedad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> SAOS Síndrome de hipoventilación-obesidad
Enfermedad digestiva	<ul style="list-style-type: none"> Hepatopatía grasa no alcohólica Colelitiasis Reflujo gastroesofágico
Manifestaciones cutáneas	<ul style="list-style-type: none"> Estrías Acantosis nigricans Hirsutismo Intértrigo Foliculitis
Otros	<ul style="list-style-type: none"> Cáncer Artrosis Alteraciones psicológicas Problemas sociales Trastornos del comportamiento alimentario Disminución de la calidad de vida Disminución de la esperanza de vida

Tabla 5. Complicaciones de la obesidad (9)

1.1.5.1. *Diabetes mellitus tipo 2*

Una relación curvilínea entre el IMC y el riesgo de DM2 se encontró en las mujeres en el Nurses Health Study. El menor riesgo se asoció con un IMC < 22 Kg/m². Con un IMC ≥ 35 Kg/m², el riesgo relativo (RR) de DM ajustado por edad aumentó a 61. Además más del 80% de los casos de DM2 pueden atribuirse a obesidad, lo que también puede explicar muchas muertes relacionadas con la DM. El riesgo puede aumentar aun más por un estilo de vida sedentario (50,59,89,90).

Además del IMC, la distribución de la grasa corporal parece ser un determinante importante del riesgo de DM. En un estudio de cohortes retrospectivo con 732 adultos obesos seguidos durante 7 años, la incidencia de DM aumentó en relación al PC, el ICC y el exceso de masa grasa visceral. Asimismo, no se observó asociación entre la incidencia de DM y la grasa subcutánea (91).

1.1.5.2. *Resistencia a la insulina*

La RI es característica de la obesidad y está presente antes de la aparición de hiperglucemia. Una vez establecida la obesidad, los primeros cambios objetivables son el deterioro en la eliminación de la glucosa y el aumento en la RI, que dan como resultado la hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia a su vez aumenta la síntesis hepática de TGL de muy baja densidad y la reabsorción de sodio entre otros, lo que contribuye a la hiperlipidemia y a la HTA en los sujetos obesos (90).

1.1.5.3. *Hipertensión arterial*

La TA a menudo está aumentada en pacientes obesos y tanto el IMC, como el aumento de peso se asociaron positivamente con la aparición de HTA en diversos estudios (59,92–95). Concretamente, la prevalencia de HTA en individuos obesos es del 25 al 40%, más alta que en la población general, siendo el riesgo de HTA 5 veces mayor. En un análisis de regresión ajustado por edad, un incremento del IMC de 1,25 Kg/m² y 1,7 Kg/m² y un aumento del

PC de 2,5 cm y 4,5 cm (varones y mujeres respectivamente) se asoció con una elevación de 1 mmHg de la presión arterial sistólica (96). Según el estudio de *Willett et al*, un aumento de peso en las mujeres de 5 a 9.9 Kg o superior a 25 Kg supuso un RR de padecer HTA de 1,7 y 5,2 respectivamente (59). Por otro lado, en el estudio de *Garrote et al* sobre una muestra de pacientes hipertensos, se detectó una prevalencia de obesidad del 36,9% y de obesidad abdominal del 56,4% (93).

El estudio Framingham demostró que el 79% de la HTA en varones y el 65% en mujeres fue el resultado directo del exceso de peso (96). No obstante, en el estudio de *Wilson et al*, basados en la experiencia Framingham, el exceso de peso corporal (incluyendo sobrepeso y obesidad) podría ser responsable de hasta un 26% de los casos de HTA en varones y del 28% en las mujeres (95).

Por otro lado, se ha visto que el riesgo de HTA es mayor en aquellos sujetos con obesidad abdominal y en la parte superior del cuerpo. Sin embargo, el mecanismo por el cual la TA aumenta en estos casos no es bien conocido (90).

En contrapartida, la pérdida de peso en sujetos obesos se asocia con una disminución de la TA, concretamente, por cada kilogramo de peso perdido, la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) cae aproximadamente 1 mmHg (97). En el estudio de *Moore et al*, se observó que por cada 10 Kg de peso perdidos se reduce la PAS entre 5-20 mmHg, de manera que se puede prevenir la HTA en individuos con sobrepeso normotensos o reducir el tratamiento farmacológico en hipertensos (98).

La persistencia de la obesidad no solo aumenta las cifras de TA directamente, sino que hace a la HTA una enfermedad más difícil de controlar por su interferencia con la eficacia de los fármacos antihipertensivos (90).

1.1.5.4. *Dislipemia*

La obesidad y la distribución central de la grasa se asocian con alteraciones del metabolismo lipídico como son las altas concentraciones

séricas de colesterol, colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y TGL, y una reducción de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL). Este último factor resulta de gran importancia ya que se ha demostrado que una concentración sérica baja de colesterol-HDL tiene mayor RR de enfermedad coronaria que la hipertrigliceridemia (99).

El patrón lipídico es similar al observado en pacientes con DM y RI, es decir, aumento de la concentración de partículas VLDL pequeñas, partículas de colesterol-LDL más pequeñas y densas (más aterogénicas) y disminución de los niveles de colesterol-HDL. Esta confluencia de alteraciones representan un incremento del riesgo aterogénico, siendo esta relación el mecanismo de unión mejor establecido entre obesidad y ECV (100).

1.1.5.5. Síndrome metabólico

El aumento del peso corporal es un factor de riesgo importante para el SM. En la tercera Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición de los Estados Unidos, el SM estaba presente en el 5% de los pacientes de peso normal, en el 22% de los pacientes con sobrepeso y en el 60% de los pacientes con obesidad (101). A su vez, en la cohorte Framingham, un aumento de peso de 2,25 Kg o más en 16 años se asoció con un 21-45% de aumento en el riesgo de desarrollar SM (102).

1.1.6. Mortalidad

En general, un mayor IMC se asocia con una mayor tasa de muerte por todas las causas de muerte y en particular por ECV (103). A pesar de no haber ensayos aleatorios que muestren una reducción en la mortalidad con la pérdida de peso, hay estudios que han observado que la pérdida de peso en adultos con sobrepeso y obesos se asocia con una reducción de la misma (104,105).

En un análisis prospectivo de 57 estudios (894.000 adultos europeos y norteamericanos seguidos una media de ocho años), la mortalidad fue más baja entre los hombres y las mujeres con un IMC entre 22,5 y 25 Kg/m²,

mientras que la mortalidad aumentaba un 30% por cada aumento de 5 Kg/m² . Esta mortalidad se asoció con enfermedades como cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular (ACV), DM, enfermedad renal crónica, enfermedades respiratorias y enfermedad neoplásica de hígado, riñón, mama, endometrio, próstata y colon (106).

En cuanto a la obesidad central, existen estudios que sugieren que pacientes con obesidad central y peso normal (IMC normal con aumento del ICC o aumento del PC) tienen mayor mortalidad que individuos con peso normal y sin obesidad central (107).

En el caso de pacientes obesos metabólicamente sanos, aunque por ser obesos tienen un mayor riesgo de resultados adversos a largo plazo está descrita una disminución de la mortalidad (108).

En cuanto a la esperanza de vida, la obesidad en la edad adulta también se asocia con una notable reducción de la misma tanto para hombres como para mujeres. Entre 3457 sujetos del estudio Framingham, aquellos que eran obesos (IMC \geq 30 Kg/m²) a los 40 años vivían de seis a siete años menos que aquellos que no lo eran. Los que tenían sobrepeso a la misma edad vivían unos tres años menos y los que eran obesos y fumadores vivían entre 13 y 14 años menos que los no fumadores de peso normal (109).

Según otros estudios, se prevé que el impacto negativo de la obesidad sobre la esperanza de vida superará a los beneficios para la salud de dejar de fumar, e incluso se ha sugerido que el aumento constante de la esperanza de vida durante los últimos dos siglos puede llegar a su fin debido a la creciente prevalencia de obesidad (110,111).

Por tanto, la obesidad es considerada actualmente como la enfermedad metabólica de etiología multifactorial mas prevalente en los países desarrollados. Como ya se ha descrito, actúa tanto de forma directa (es un factor independiente de SM) como indirecta (favorece el desarrollo de DM2, DL, HTA y alteraciones de la coagulación, entre otros) incrementando el riesgo de SM (99).

Todos los datos al respecto han hecho que en la actualidad, al evaluar al paciente obeso, se considere su riesgo cardiometabólico. Éste agrupa una serie de factores modificables que pueden predisponer a algunos individuos a desarrollar DM2 y ECV. El riesgo de SM, incluye un grupo de trastornos metabólicos que bien de forma individual o bien de forma combinada, pueden incrementar el riesgo de padecer estas enfermedades. Todos estos factores, además de tener mayor incidencia, han crecido en número, añadiéndose a los tradicionales los llamados factores emergentes como los relacionados con la adiposidad visceral, la RI y los relacionados con el estilo de vida actual (96).

1.2. Síndrome metabólico

1.2.1. Definición

Hablamos de SM para referirnos a la combinación de factores de riesgo que aumentan la posibilidad de desarrollar ECV como son: obesidad central, DL, HTA y valores de glucosa alterada en ayunas (GAA) (112) . En las últimas décadas, algunas instituciones han propuesto diversos criterios diagnósticos para este mismo concepto, lo que hace muy complicado interpretar los diferentes estudios y poder compararlos entre sí.

Algunas de las definiciones más importantes y que podremos ver en diversos estudios se resumen en la siguiente tabla (113):

	OMS 1999	EGIR 1999	ATPIII 2001	AHA/NHLBI 2005	IDF 2005
RI	DM2 GAA ITG Hiperinsulinemia < 25% de captación de glucosa en clamp euglucémico	RI Hiperinsulinemia Glucosa en ayunas ≥ 25% de la población no diabética			
IMC	≥ 30 Kg/m ²				
PC	ICC Varón ≥ 0,9 ICC Mujer ≥ 0,85	Varón ≥ 94 cm Mujer ≥ 80 cm	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm Europeo	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm	Varón ≥ 94 cm Mujer ≥ 80 cm Europeo
Glucemia basal		110-126 mg/dl	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM
TGL	≥ 150mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 150mg/dl	≥ 150mg/dl	≥ 150mg/dl
Colesterol- HDL	< 35mg/dl en varones < 39 mg/dl en mujeres	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres
TA	≥ 140/90 mmHg o en tratamiento médico	≥ 140/90 mmHg o en tratamiento médico	≥ 130/85 mmHg o en tratamiento médico	≥ 130/85 mmHg o en tratamiento médico	≥ 130/85 mmHg o en tratamiento médico
Albuminuria	≥ 20 µg/min Alb/Cre ≥ 30 mg/g				
Definición SM	Criterio de RI + 2 del resto	Criterio de RI + 2 del resto	≥ 3 criterios	≥ 3 criterios	PC + 2 criterios

Tabla 6. Criterios de definición de SM según distintas organizaciones internacionales (114–116)

(EGIR: Grupo Europeo para el estudio de la RI; ATPIII: 3^{er} Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol; AHA: Asociación Americana del Corazón; NHLBI: Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Hematología; IDF: Federación Internacional de Diabetes; ITG: Intolerancia a la glucosa)

Según un documento de consenso publicado en 2009 por *Alberti et al* para resolver las diferencias entre las definiciones de SM avalado por múltiples asociaciones científicas internacionales (IDF, AHA, etc.) se consideran necesarios 3 de los 5 factores diagnósticos siguientes para establecer el diagnóstico de SM (116):

- **Aumento del perímetro abdominal (obesidad central):** los valores de referencia varían según la población y las definiciones específicas de cada país. Se resumen en la siguiente tabla:

Población	Organización	PC (cm)	
		Hombres	Mujeres
Europeos	IDF	≥ 94	≥ 80
Caucásicos	OMS	≥ 94 (riesgo aumentado) ≥ 102 (alto riesgo)	≥ 80 (riesgo aumentado) ≥ 88 (alto riesgo)
Europeos	Sociedades Europeas Cardiovasculares	≥ 102	≥ 88
Estadounidenses	AHA/NHLBI (ATPIII)	≥ 102	≥ 88
Canadienses	Health Canada	≥ 102	≥ 88
Asiáticos	OMS e IDF	≥ 90	≥ 80
Japoneses	Sociedad Japonesa de la Obesidad	≥ 85	≥ 90
Chinos	Cooperative Task Force	≥ 85	≥ 80
Oriente medio	IDF	≥ 94	≥ 80
África subsahariana	IDF	≥ 94	≥ 80
América central y del sur	IDF	≥ 90	≥ 80

Tabla 7. Umbrales actuales recomendados de PC según las distintas organizaciones

En el documento de consenso de *Alberti et al*, se recomienda que los puntos de corte de la IDF sean usados para población no europea y para la población europea se recomienda bien los valores de IDF o de la AHA/NHLBI. No obstante, guías recientes de la AHA/NHLBI para SM reconocen un mayor

riesgo de ECV y DM en los puntos de corte ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres e identifican estos como puntos de cortes opcionales para individuos o poblaciones con RI (116).

La mayoría de los estudios basados en población española utilizan como punto de corte un PC ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres (117–121).

- **Valores de TGL** ≥ 150 mg/dl o estar en tratamiento farmacológico para ello.
- **Valores de colesterol-HDL** < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o estar en tratamiento farmacológico para ello.
- **Cifras de PAS** ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o estar en tratamiento farmacológico para ello.
- **Niveles de glucemia alterados en ayunas**, concretamente glucosa ≥ 100 mg/dl o estar en tratamiento farmacológico para ello.

1.2.2. Epidemiología del síndrome metabólico

A pesar de los intentos realizados en los últimos años para llegar a un acuerdo sobre la definición de SM, sigue siendo difícil comparar las prevalencias publicadas para diferentes poblaciones. Los estudios a menudo difieren con respecto al diseño del estudio, la selección de la muestra, la definición precisa de SM utilizado y la estructura de edad y sexo de la población.

Podemos hacer algunas aclaraciones sobre la prevalencia de SM en diferentes zonas del planeta (122).

1.2.2.1. Síndrome metabólico mundial

Según datos recopilados entre 1995 y 2004 en varias poblaciones de todo el mundo y basados en la definición de ATPIII, hay una amplia variación en la prevalencia aparente tanto en hombres como mujeres para un mismo

rango de edad. De hecho, entre la muestra de 20 a 25 años, la prevalencia varía de un 8% (India) a un 24% (Estados Unidos) en varones y de un 7% (Francia) a un 46% (India) en mujeres.

En otros países, la prevalencia varía de forma importante según la edad, por ejemplo en Irán es inferior al 10% en hombres y mujeres de 20 a 29 años de edad y aumenta a 38% y 67% en el grupo de 60 a 69 años para hombres y mujeres respectivamente. Del mismo modo, en Francia, aumenta de cifras de 5,6% en individuos de 30 a 39 años a 17,5% en el grupo de 60-64 años de edad (122).

Según algunas estimaciones publicadas en 2006, se ha estimado que la prevalencia mundial de SM en la edad adulta oscila en torno al 20-25% (123).

Aunque las diferencias reales en la prevalencia del SM entre poblaciones puedan deberse a influencias del estilo de vida, factores genéticos y estructuras de edad y sexo de las poblaciones estudiadas, otras posibles razones para la variación de prevalencia observada incluyen como ya se ha comentado diferencias en los grupos de edad, definición empleada, el proceso de selección de los participantes, métodos de medición y la época en la que se realizó cada uno de los estudios (debido a los cambios temporales de la prevalencia) (122).

1.2.2.2. Síndrome metabólico en Europa

Al igual que en el resto del mundo existen datos difíciles de comparar. La mayoría de las cifras de prevalencia varían entre el 10 y el 20% para los varones y el 10 y 15% para las mujeres.

En general, la prevalencia del SM según la definición de la OMS parece ser mayor que las definiciones de ATP III o EGIR, particularmente en hombres (122).

Un estudio que incluyó participantes de 10 estudios de cohortes basados en la población de siete países europeos obtuvo datos de 163.517 individuos. Todos los participantes eran de origen europeo con edades comprendidas

entre los 18 y 80 años. Se encontró una prevalencia de SM del 13,2% en Estonia; 28,4- 29,3% en Finlandia; 18,7% en Alemania; 11,5- 12,7% en Italia, 14,7- 25,2% en Holanda; 24,6% en Noruega y 10,1% en Reino Unido (124).

1.2.2.3. Síndrome metabólico en España

Según el estudio de *Fernández-Bergés et al* de 2012 con 24.670 participantes de 10 comunidades autónomas con edades comprendidas entre 35 y 74 años, 7.832 personas padecían SM. La prevalencia fue del 32% en varones (IC 95% 29-35) y del 29% en mujeres (IC 95% 25-33).

En estudio por comunidades autónomas, la prevalencia más alta se observó en las Islas Baleares (36% de los varones, 26% de las mujeres) y Canarias (34% y 37% respectivamente).

La prevalencia más baja se situó en Navarra, Cataluña y la Comunidad de Madrid. Además se constató otra diferencia: las mujeres con SM presentaban distinta exposición a factores sociales (menor educación y menor tabaquismo) que las que no padecían SM, lo cual no ocurría en los varones (117).

1.2.3. Fisiopatología del síndrome metabólico

Las causas subyacentes del SM continúan hoy día desafiando a los expertos. La patogénesis es compleja, con muchos interrogantes e intervienen factores genéticos y ambientales como el sedentarismo, la dieta hipercalórica o el tabaquismo (125). No obstante, el desarrollo de SM exige la interacción de múltiples órganos como el tejido adiposo, hígado, músculo y cerebro (126).

Clásicamente, la RI se ha considerado la hipótesis fisiopatológica subyacente al SM. El principal contribuyente al desarrollo de la RI es el exceso de ácidos grasos libres circulantes, que se derivan bien de las reservas de TGL del tejido adiposo o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TGL en los tejidos. Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos de la insulina. Por otro lado, los ácidos grasos libres suponen un exceso de sustrato para los

tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones de señales que regulan el metabolismo de la glucosa. A su vez, los ácidos grasos libres aumentan la producción hepática de glucosa, disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina y mientras tanto, continúa la génesis de lipoproteínas hepáticas, relacionada con el efecto estimulante de dichos ácidos grasos libres y la insulina (127).

La RI se asocia estrechamente con las alteraciones del perfil lipídico, del metabolismo de la glucosa y con el estado proinflamatorio.

1.2.4. Asociación del síndrome metabólico con otras enfermedades

1.2.4.1. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2

En un meta-análisis de 16 estudios de cohortes, el RR de desarrollar DM2 varió de 3,53 a 5,17 dependiendo de la definición del SM y la población estudiada (128). Según la definición de ATP III, el SM aumentó el RR para la incidencia de DM2 en 2,1 (3,6 con la definición de la OMS). Esta diferencia resalta la importancia de la RI (una característica requerida en la definición de la OMS) en la patogénesis de la DM2 (129).

En varias cohortes, el riesgo de DM2 aumentó con el aumento del número de componentes del SM (130–132).

1.2.4.2. Riesgo de enfermedad cardiovascular

Tres meta-análisis encontraron que el SM aumenta el riesgo de ECV (con un RR comprendido entre 1,53 y 2,18) y de mortalidad (RR de 1,27 a 1,60) (133–135).

Según algunos estudios, el aumento del riesgo podría deberse a la agrupación de factores de riesgo o a la asociación de la RI con el SM:

- En el estudio Framingham, las personas obesas sin SM no tuvieron un riesgo significativamente mayor de DM o ECV. Sin embargo, las

personas obesas con SM tenían un riesgo 10 veces mayor de DM y un doble aumento del riesgo de ECV en comparación con las personas de peso normal sin SM. Las personas de peso normal que cumplían con los criterios ATP III de 2005 para el SM tenían un riesgo cuatro veces mayor de DM y el triple de aumento del riesgo de ECV (136).

- En un estudio de 211 obesos con IMC entre 30 y 35 Kg/m², aquellos con el mayor grado de RI tenían las mayores cifras de TA, concentraciones de TGL, niveles de glucosa en ayunas (y tras dos horas de ingesta oral) y los niveles más bajos de colesterol-HDL a pesar de niveles similares de obesidad (137).

Por lo tanto, no todos los individuos obesos tienen el mismo riesgo de desarrollar ECV o DM; los riesgos difieren en función de la sensibilidad a la insulina, a mayor RI mayor riesgo (129).

El riesgo también puede estar relacionado con la ECV subclínica (medida por electrocardiograma, ecocardiografía, ecografía carotídea y presión arterial tobillo- brazo) en individuos con SM. En el estudio de *Ingelsson et al*, el 51% de los 581 participantes con SM tenían ECV subclínica, y el riesgo de ECV manifiesta en estos individuos era mayor que en individuos con SM sin ECV subclínica (cociente de riesgo de 2,67 frente a 1,69). La ECV subclínica también era predictiva de ECV manifiesta en sujetos sin SM (138).

Si bien el SM predice un mayor riesgo de ECV no está claro si esto añade información adicional importante ya que diferentes estudios encontraron otros factores predictores de enfermedad coronaria:

- En un estudio prospectivo de una población de pacientes con enfermedad coronaria determinada angiográficamente los niveles elevados de TGL y de colesterol-HDL fueron igual de predictores de eventos vasculares como la presencia de SM (según los criterios ATP III) (139).

- La puntuación de riesgo del estudio Framingham fue un mejor predictor de enfermedad coronaria y ACV que el SM (medido según los criterios ATP III, con obesidad definida por un IMC aumentado en lugar del PC) en un estudio prospectivo de 5.128 hombres británicos de 40 a 59 años seguidos durante 20 años (140).
- En un estudio prospectivo de 2.737 hombres, los bajos niveles de colesterol-HDL y la HTA fueron mejores predictores de enfermedad coronaria que el SM (141).

1.2.5. Evaluación del riesgo y abordaje del síndrome metabólico en pacientes con obesidad

El SM es un importante factor de riesgo para el desarrollo de DM2 y/o ECV como ya se ha visto. Por ello, se pretende que el SM sirva de herramienta útil y práctica para evaluar riesgo cardiovascular (RCV) y DM en función de la población de estudio y región geográfica (142).

La clave del diagnóstico de SM es la identificación de un paciente en riesgo de desarrollar otras enfermedades que necesita una modificación agresiva del estilo de vida centrada en la reducción de peso y el aumento de la actividad física (131,143,144).

Existen múltiples tablas en la literatura para estimar el RCV de un paciente. Estas tablas permiten establecer una actuación preventiva acorde y proporcional con el riesgo individual global. Las variables utilizadas son la edad, PAS, tabaquismo, colesterol total, colesterol-HDL y DM y difieren en función del sexo. No obstante, si bien la obesidad puede suponer un RCV superior al estimado en las tablas, dicho parámetro no está recogido en las mismas (96,145–147).

Paralela e inseparablemente al uso de las tablas de RCV debe ir el concepto de modificaciones de riesgo introducido en los últimos 10 años y enfatizado en las guías europeas. Como tales, deben considerarse el estilo de vida sedentario y la obesidad abdominal o central, antecedentes familiares

significativos, privación social, pacientes con DM, personas con elevación de TGL y niveles bajos de colesterol-HDL y sujetos con evidencia de arteriosclerosis preclínica (índice tobillo/brazo disminuido y técnicas de imagen positivas). Añadir otros factores como concentración de apolipoproteína B, colesterol-LDL de partículas pequeñas y densas y niveles de insulina para predecir el riesgo vascular aún no han sido valorados exhaustivamente. Con respecto a la PCR existe controversia de si se debería determinar o no en pacientes con obesidad y SM para mejorar la estimación del RCV. La consecuencia práctica de la elevación de PCR sería intensificar los cambios de vida, añadir aspirina al tratamiento y disminuir el objetivo de colesterol-LDL (96).

En definitiva, la identificación del SM es de gran trascendencia clínica ya que una actuación intensiva dirigida al control global de los factores que lo componen previene la ECV, todas sus manifestaciones y la DM2 (96). De acuerdo con las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular, una vez hecho el diagnóstico de SM, el objetivo primario consiste en disminuir el riesgo de enfermedad arteriosclerótica clínica y prevenir la DM2 (148).

Debe considerarse que en la mayoría de los pacientes que han sufrido o van a sufrir un evento cardiovascular no existe un protagonismo aislado de algunos de los FRCV, lo habitual es la concomitancia de varios factores y por eso la ECV se considera multifactorial. Estos factores no tienen por qué estar en valores excesivamente destacados para aumentar el riesgo sino que su convergencia facilita la aparición de complicaciones, poniendo de manifiesto el conocido efecto sinérgico entre ellos. Por lo tanto, el tratamiento del paciente con obesidad y SM debe ser intensivo y multidisciplinar controlando todos los factores de riesgo (149).

1.2.5.1. Prevención primaria

La IDF recomienda como manejo primario del SM la promoción de un estilo de vida saludable que incluye: restricción calórica moderada, incremento moderado de la actividad física y evitar el tabaquismo. Estos cambios en el

estilo de vida puede retrasar durante años la aparición de DM2 en pacientes con ITG (96).

1.2.5.2. *Prevención secundaria*

Se aconseja tratar:

- **Obesidad abdominal:** la reducción de peso debe ser el objetivo prioritario en los individuos con obesidad y SM (150). Se recomienda reducir el aporte calórico de forma que permita una pérdida de peso del 5-10%. Para ello se recomienda reducir unas 500-1000 kcal/día del cálculo teórico de requerimientos de cada individuo (150). Además de una ingesta calórica baja, se pueden plantear otras opciones de tratamiento como el uso de fármacos y cirugía bariátrica. La indicación de tratamiento farmacológico se establece actualmente en adultos con IMC ≥ 27 Kg/m² con comorbilidades o IMC ≥ 30 Kg/m² sin comorbilidades. Este tratamiento debe asociarse a una dieta pobre en calorías y a ejercicio físico y debe iniciarse cuando por sí solo estas medidas no consiguen una pérdida significativa de peso después de 3 meses. Las indicaciones de cirugía bariátrica, con respecto al IMC, actualmente son IMC ≥ 40 Kg/m² sin comorbilidades o IMC ≥ 35 Kg/m² con comorbilidades (96).
- **Modificación de la dieta:** la dieta debería ser baja en grasas saturadas, grasas trans, colesterol, sodio y azúcares simples y rica en frutas, vegetales, cereales y pescados. El aporte de proteínas debe ser de vegetales y pescado y el consumo total de grasas debe ser del 25-35% de las calorías totales ya que si el contenido de grasa desciende por debajo del 25% los TGL aumentan y el colesterol-HDL disminuye, empeorando entonces la DL aterogénica. Además se debe reducir el aporte de grasa saturada a $< 7\%$ del valor calórico de la dieta, aumentar el aporte de ácidos grasos monoinsaturados, reducir la ingesta de sal a < 6 g/día y la toma de alcohol a menos de 30 g en hombres y 20 g en mujeres (96,151).

- **Incremento de la actividad física:** la mayoría de los pacientes con SM y RI son sedentarios. El ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre el control del peso, la modificación del perfil lipídico, la reducción de la TA y la reducción de la RI, así como, la intolerancia pre y postprandial a la glucosa (152). El ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina incluso sin pérdida de peso, siempre que se mantenga en el tiempo (153). Debe animarse a las personas sanas para que elijan actividades compatibles con sus actividades diarias; a ser posible, que opten por una actividad física aeróbica de moderada intensidad, como un paseo enérgico de al menos 30 minutos (preferiblemente, mayor o igual a 60 minutos), 5 días por semana (o mejor, diariamente), al 60-75% de la frecuencia cardiaca máxima, aunque también se puede combinar con ejercicio anaeróbico. En pacientes con ECV o de alto riesgo, se debe realizar una valoración cardiológica, con prueba de esfuerzo, antes de iniciar el ejercicio. Así pues, la efectiva pérdida de peso requiere una combinación de restricción calórica, actividad física y motivación (96).
- **Cese del hábito tabáquico:** es bien conocido que el hábito tabáquico se asocia con un incremento del riesgo de eventos vasculares y DM2. Por tanto, en los pacientes con obesidad y SM debe darse consejo profesional para abandonar cualquier forma de consumo de tabaco (96).
- **Tratamiento de los factores de riesgo:** además de todo lo mencionado anteriormente el enfoque terapéutico debe dirigirse hacia el manejo de cada uno de los factores de riesgo (96). Así pues, *Wong et al* afirmaron que el control de la TA, colesterol-LDL y HDL a niveles mínimos podrían prevenir el 51% de los eventos cardiovasculares en los varones y el 43% en las mujeres, y si se alcanzaran niveles óptimos se podría prevenir más del 80% de los eventos en ambos sexos (154). En la *tabla 8* se resumen las medidas de abordaje del riesgo cardiometabólico del paciente obeso:

FACTORES DE RIESGO	RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO	INICIO DE TRATAMIENTO Y/O NIVELES ÓPTIMOS OBJETIVOS
SOBREPESO/ OBESIDAD	Disminución del aporte calórico en 500-1000 Kcal	Se sugiere disminución de peso en un 7-10% en 6-12 meses
INACTIVIDAD FÍSICA	30 minutos diarios de actividad física moderada	El incremento a 1 hora puede añadir beneficio
COLESTEROL-LDL	Estatinas en monoterapia o asociadas a inhibidores de la absorción del colesterol	< 130 mg/dL para la mayoría de los pacientes con SM (<100 mg/dL, óptimo). < 100 mg/dL si alto riesgo y < 70 mg/dL si SM + ECV o DM
TGL	Fibratos	Objetivo < 150 mg/dL
ELEVACIÓN DE LA TA	Depende de las patologías asociadas: altas dosis de diuréticos o betabloqueantes tienen un impacto negativo sobre la RI o DL	Mínimo objetivo: <140/90; si DM < 130/80; objetivo óptimo < 120/80
RI/HIPERGLUCEMIA	Cambios del estilo de vida; fármacos: insulina, metformina, pioglitazonas, glinidas, SFU, glucosúricos, AR-GLP-1, IDPP4, inhibidores de α -glucosidasa intestinal	< 7% HbA1c para los pacientes con DM; < 100mg/dL de glucosa basal en ayunas si SM sin DM (personalizar)
ESTADO PROTROMBÓTICO	Profilaxis con aspirina	Iniciar terapia si es de riesgo alto o intermedio
ESTADO INFLAMATORIO	Tanto la aspirina como las estatinas dan lugar a modestos y variables descensos en los niveles de PCR	PCR > 3 mg/dL indica alto riesgo; personas con estos niveles deberían ser estratificadas a más altos niveles de riesgo y ser tratados más intensivamente

Tabla 8. Abordaje global del riesgo cardiometabólico del paciente obeso (96,155)

(AR-GLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; IDPP4: inhibidores de la dipeptidildipeptidasa)

1.3. Resistencia a la insulina

1.3.1. Definición

La RI puede definirse como una respuesta biológica anormal a las concentraciones normales de insulina. Sin embargo, típicamente en la práctica clínica, la RI se refiere a un estado en el que una concentración dada de insulina está asociada con una respuesta de glucosa anormal (156). El término entró en uso por primera vez varios años después de la introducción de la terapia con insulina en 1922 para describir los pacientes diabéticos ocasionales que requerían cada vez dosis mayores de insulina para controlar la hiperglucemia. La mayoría de estos pacientes desarrollaron RI secundaria a anticuerpos dirigidos contra la insulina terapéutica (157).

Actualmente, la RI, en lugar de ser una complicación rara del tratamiento de la DM, se reconoce como un componente de varios trastornos incluyendo los siguientes:

- Síndromes externos de RI como el síndrome tipo B con autoanticuerpos contra el receptor de la insulina y trastornos hereditarios raros como el Leprechaunismo con mutaciones en el receptor de la insulina y los estados lipodistróficos (158–160).
- Tolerancia a la glucosa alterada y DM2.
- Obesidad, estrés, infección, acromegalia, exceso de glucocorticoides y embarazo, que causan RI secundaria.
- Trastornos comunes como el SM, la HTA, la hiperlipidemia, la enfermedad coronaria y el SOP en los que se desconoce el mecanismo de la hiperinsulinemia asociada (161). En las pacientes con SOP, además del hiperinsulinismo hay una menor sensibilidad a la insulina en los ovarios de estas pacientes (114).

1.3.2. Etiopatogenia

La RI se manifiesta mediante una excesiva producción de glucosa por parte del hígado (a partir de la neoglucogénesis y glucogenólisis) y en los tejidos periféricos (adiposo y muscular fundamentalmente) con una disminución en la captación de glucosa por los mismos. Ambas circunstancias llevan a un aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal (114). Conforme pasan los años, un defecto en las células beta hacen que no se pueda producir insulina en cantidades suficientes y las cifras de glucemia comienzan a alterarse, llegando finalmente a criterios de DM, aunque el riesgo de complicaciones crónicas de la misma comienza con glucemias algo menores (162).

En función del origen de la insulina existen dos tipos de RI:

- **RI endógena:** se identifica por altas concentraciones séricas de insulina en asociación con concentraciones de glucosa en sangre normales o altas. Para confirmar el diagnóstico es necesario determinar que la estructura y la actividad biológica de la insulina del paciente son normales. Hay casos raros de mutaciones en el gen de la insulina que dan lugar a la producción de insulina con bioactividad anormal pero inmunoreactividad normal. Estas insulinas circulan a altas concentraciones simulando la RI, pero la respuesta a la insulina exógena es normal (163).
- **RI exógena:** es evidente en los pacientes diabéticos tratados con insulina que requieren dosis cada vez mayores de ésta para prevenir la hiperglucemia. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con RI (como los pacientes obesos) no son tratados con insulina. En ellos, la RI exógena puede evaluarse y cuantificarse con técnicas como la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, la prueba de supresión de insulina o la técnica de la pinza de insulina euglucémica (164).

Parece que el principal contribuyente al desarrollo de la RI es el exceso de ácidos grasos libres circulantes, que derivan de las reservas de TGL del

tejido adiposo, o de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TGL en los tejidos. Sin embargo, la RI no está presente en todos los pacientes con SM y por otra parte, el 30% de los pacientes adultos no diabéticos son insulinoresistentes (114).

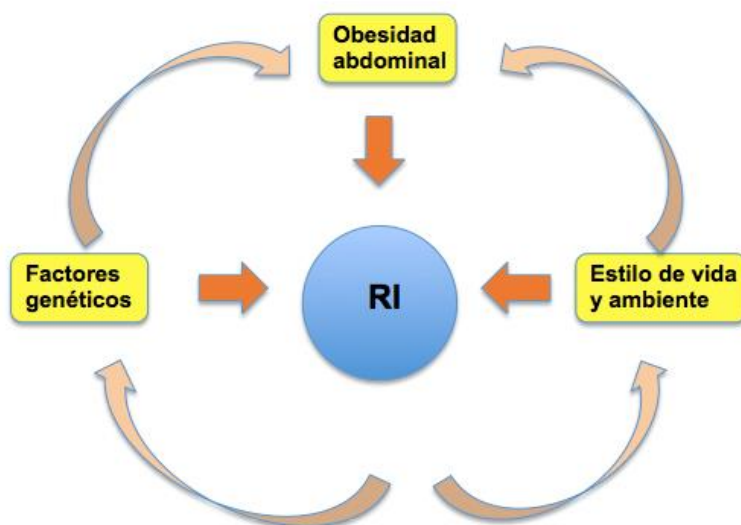
En el desarrollo de la RI se ven implicados:

- **Factores genéticos:** ayudan a explicar la variabilidad entre etnias. La heredabilidad es alta pero sin un patrón claramente definido. Los genes investigados son los relacionados con el metabolismo de la glucosa, la acción de la insulina, la sensibilidad/resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico y la obesidad (165).
- **Sobrepeso y obesidad:** la RI se relaciona positivamente con la grasa intraabdominal. La acumulación de grasa visceral aumenta la secreción de ácidos grasos libres gracias a la mayor actividad metabólica lipolítica de esta grasa respecto a la grasa subcutánea. Los ácidos grasos libres llegan directamente al hígado por vía portal y allí alteran la acción de la insulina. Como consecuencia aumenta la secreción hepática de glucosa, a la vez que la síntesis y liberación de TGL en partículas de VLDL. Aunque los ácidos grasos libres también se han involucrado en la RI en el músculo esquelético y son capaces de disminuir la secreción de insulina por parte del páncreas, los valores de ácidos grasos libres procedentes de la grasa visceral que alcanzan estos tejidos no son tan elevados (153).
- **Alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado:** su aparición se relaciona con la incapacidad de la insulina para suprimir la producción de glucosa por el hígado, el riñón y los tejidos sensibles.
- **Ambiente proinflamatorio:** la hipersecreción de citoquinas proinflamatorias o disminución de las antiinflamatorias originan un estado de RI sistémica y predice el desarrollo del SM y la DM2 (114).
- **Estado procoagulante:** diferentes estudios han puesto de manifiesto la existencia de un estado procoagulante asociado a la RI. Incluye

aumento de las cifras de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1), hiperfibrinogenemia y aumento de factor VII (166).

- **Mecanismos moleculares:** los mecanismos moleculares que intervienen en el desarrollo de la RI parecen originarse a distintos niveles de la señalización intracelular de la insulina. Entre estos mecanismos se ha descrito una menor fosforilación en tirosina del receptor de insulina IRS-1. La señalización de la insulina se inhibe por distintos agentes o situaciones, como el TNF- α , los ácidos grasos libres, el estrés celular, la endotelina 1, la angiotensina II y la hiperinsulinemia (167).

FACTORES CONTRIBUYENTES



Consecuencias metabólicas y vasculares	Consecuencias clínicas
Alteraciones hematológicas	HTA → ACV
Inflamación vascular	Hiperuricemia
Alteración vascular	Aterosclerosis → Enfermedad vascular periférica
Alteración del metabolismo de ácidos grasos libres, VLDL y depósitos de grasa visceral	Elevación de TGL y descenso de colesterol-HDL → Enfermedad coronaria
Alteración de la homeostasis de la glucemia	Alteración de la glucosa → DM

Figura 5. Interacción de factores etiológicos en la RI y sus consecuencias metabólicas, vasculares y clínicas en el paciente con obesidad (96,114)

1.3.3. Medida de la resistencia insulínica

En la clínica, sería útil identificar a los pacientes obesos que son RI, ya que están en mayor riesgo de desarrollar DM2, ECV y ciertas neoplasias asociadas a la obesidad y a la RI.

- **En el ámbito de la investigación**, la técnica de la pinza insulínica euglucémica es el patrón oro y la prueba de la tolerancia a la glucosa intravenosa y/o prueba de tolerancia insulínica/supresión de insulina son las pruebas más utilizadas, pero no lo son tanto en la práctica clínica rutinaria (168,169).
- **En los individuos no obesos normotensos**, la concentración sérica de TGL, la relación entre las concentraciones de TGL y de colesterol-HDL y la concentración de insulina en ayunas son indicadores útiles para identificar los que pueden ser RI. Los puntos de corte óptimos fueron 130 mg/dL para TGL, 3 para TGL/HDL y 15,7 $\mu\text{U/mL}$ (109 pmol/L) para la insulina (170).
- **En los grandes estudios epidemiológicos**, se han utilizado fórmulas que relacionan la glucemia y la insulinemia en ayunas como es el caso del HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la RI), CIGMA (infusión continua de glucosa con evaluación del modelo) o QUICK (índice cuantitativo de control de sensibilidad a la insulina). Constituyen un grupo de métodos indirectos diseñados como modelos matemáticos basados en datos fisiológicos obtenidos de experimentos y formulaciones matemáticas que describen las relaciones entre la glucosa y la insulina (114).

El HOMA-IR estima la homeostasis basal mediante las concentraciones en ayunas de la glucosa y la insulina y ha demostrado ser un buen equivalente de las mediciones de RI frente a pruebas como el clamp euglucémico, en diferentes grupos de edad e incluso en pacientes diabéticos en tratamiento (171–175). Es por tanto, una alternativa no invasiva, rápida, de bajo costo, y confiable para estimar la RI. Sin embargo, existen factores fisiológicos,

genéticos y ambientales que pueden producir alta variabilidad de los valores de HOMA entre poblaciones, por lo que, para determinar el riesgo asociado a esta condición, es necesario establecer los valores “normales” de HOMA-IR o validar aquellos previamente establecidos para diferentes poblaciones (176).

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulinemia (mU/L)} \times \text{glucemia en ayunas (mg/dl)}}{405}$$

Para establecer puntos de corte de RI se han utilizado diferentes criterios, dentro de los cuales los más utilizados se basan en distribuciones poblacionales de grupos específicos, utilizando los valores mayores o iguales al percentil 75 de individuos no diabéticos. También se ha utilizado como punto de corte el límite inferior del quintil superior de la distribución en sujetos normales (sin sobrepeso ni obesidad) o sobre el percentil 90 en sujetos no obesos con tolerancia a la glucosa normal (176). En el estudio de *Ascaso et al* por ejemplo, se estableció el límite de RI en $\text{HOMA} \geq 3,8$, datos similares a los publicados por *Haffner et al* y *Kashiwabara et al* (177–179). Otros estudios señalan además un punto de corte adicional para SM establecido en 1,775 (180,181).

- **Razón glucemia/insulinemia:** se realiza en muestra plasmática en ayunas y es la forma clínica más simple de sospechar RI. Se considera RI a valores inferiores a 6 (114).
- **Insulinemia en ayunas:** defendido por algunos autores, no predice la respuesta de la insulina a la glucosa pero está indicada en los casos severos. En caso de duda se recomienda usarlo asociado a mediciones postcarga de glucosa. Valores normales: 15-18 mg/ml (114).

- **Insulinemia postprandial:** se trata de otro de los métodos indirectos que realiza la medición de insulimemia dos horas después de la ingesta de 75 gr de glucosa. Se considera RI a valores $\geq 60\text{mg/ml}$.

1.3.4. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La RI no es una enfermedad, sino un estado fisiológico. Aproximadamente un tercio de la población aparentemente sana presenta valores de RI que les sitúa en posición de riesgo para desarrollar eventos patológicos relacionados (114).

La RI puede manifestarse de diversas maneras. La hiperglucemia a pesar de las grandes dosis de insulina es la presentación clásica, pero muchos pacientes con resistencia extrema a la insulina no tienen hiperglucemia manifiesta.

Sin embargo, casi todos los pacientes tienen una o más características clínicas que hacen sospechar la presencia de RI (153):

- SM o alguno de sus componentes
- Glucemia basal alterada, ITG o DM2
- Enfermedad arteriosclerótica
- Hiperuricemia
- SOP
- Esteatosis hepática no alcohólica
- SAOS
- Acantosis nigricans
- Antecedentes personales de DM gestacional
- Antecedentes familiares de SM o DM2
- Lipodistrofia
- Autoinmunidad
- Calambres musculares

La presencia de características severas debería conducir a la medición de insulina sérica. Una vez confirmada la existencia de RI y determinado si se

está o no frente a un SM, se han de buscar causas secundarias de sus componentes.

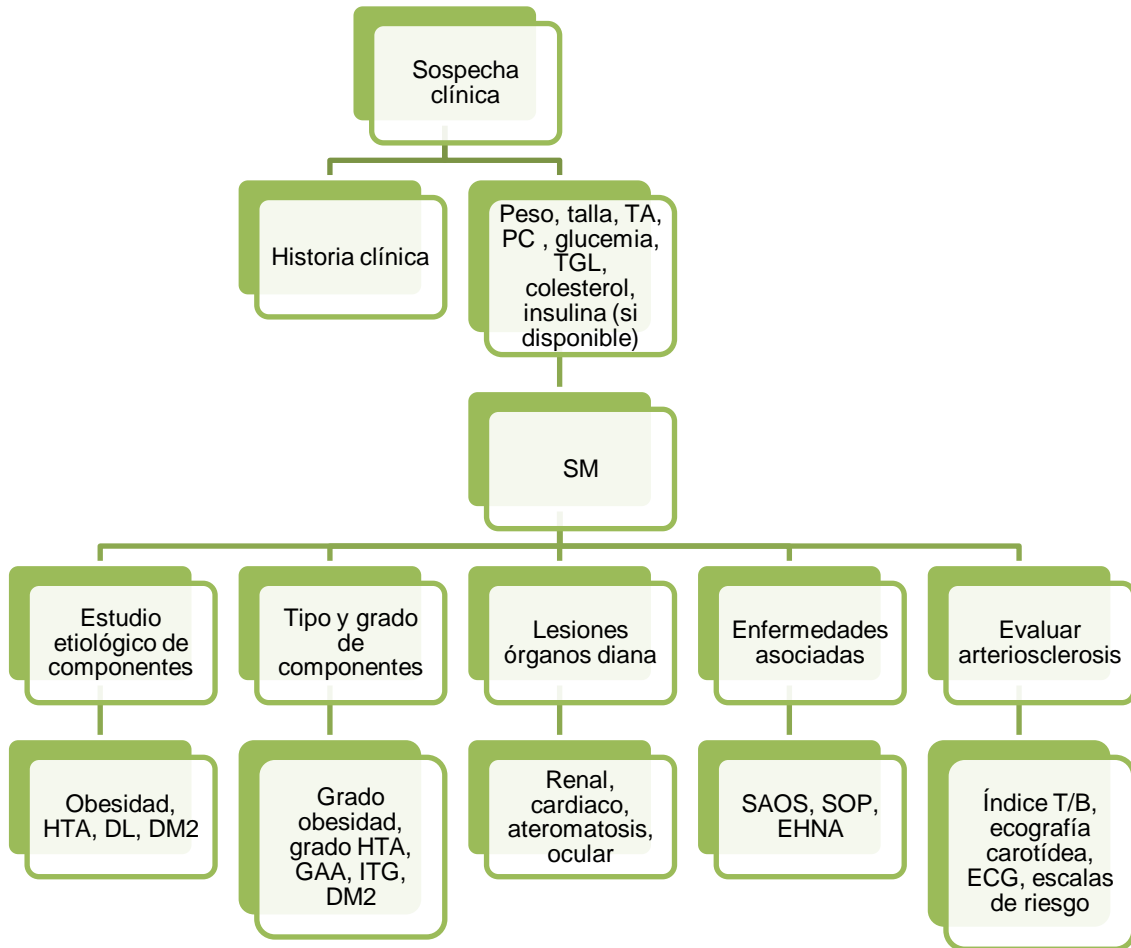


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la RI y el SM (153).

(ECG: electrocardiograma; Índice T/B: índice tobillo/brazo)

1.3.5. Tratamiento de la resistencia a la insulina

Mejorar la RI previene enfermedades cardiovasculares y la DM2, por lo que es una inversión costosa a corto plazo, pero rentable a más largo plazo.

Siguiendo el siguiente algoritmo terapéutico, hay que tratar las enfermedades que causan la RI y evitar, en lo posible los fármacos que la producen.

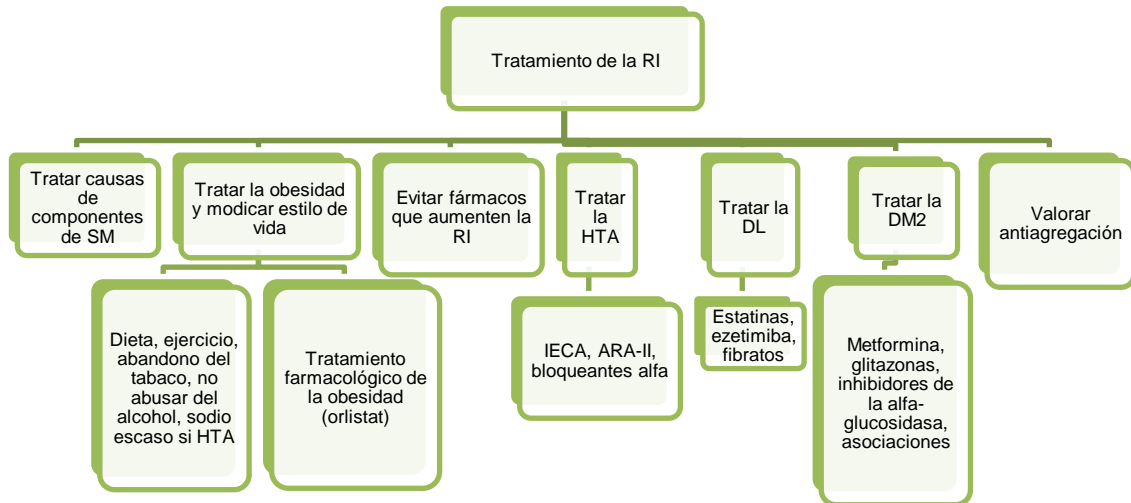


Figura 7. Algoritmo terapéutico de la RI y el SM (153).

(ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina-II; IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina).

Algunos fármacos con acción directa sobre la RI son la metformina y las tiazolidindionas o las glitazonas.

La metformina mejora la RI en el hígado y disminuye la salida de glucosa desde el hígado hacia el torrente sanguíneo. Las tiazolidindionas o las glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona) mejoran la sensibilidad muscular, hepática y del tejido graso a la acción de la insulina (153).

1.4. Función del tejido adiposo

El tejido adiposo es un tejido endocrino complejo con diversas funciones como son mantener el balance energético, la termorregulación, participar en el metabolismo de lípidos y glucosa, intervenir en la modulación de la función hormonal y reproductiva y regular la TA y coagulación sanguínea. Además juega un papel primordial sobre las cascadas inflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas, lo que apoya una relación directa sobre el proceso inflamatorio .

Es el mayor sitio de almacenamiento del exceso de energía en forma de TGL, por lo tanto la cantidad de tejido adiposo y TGL en los pacientes obesos es elevada (182). Contiene múltiples tipos celulares como adipocitos (la más abundante), preadipocitos, células endoteliales y células inmunes (macrófagos y linfocitos T).

Durante el balance energético positivo, la energía se almacena en forma de TGL en las gotas lipídicas de los adipocitos a través de un aumento en el número de adipocitos (hiperplasia) o un agrandamiento en el tamaño de los adipocitos (hipertrofia). Clásicamente se pensaba que el número de adipocitos era principalmente determinado en la infancia y la adolescencia y permanecía constante durante la edad adulta, incluso después de una marcada pérdida de peso. Por lo tanto, un aumento en la masa grasa de un individuo adulto puede primariamente ser atribuido a hipertrofia. No obstante, estudios recientes han reportado que la hiperplasia de adipocitos puede ocurrir también en la edad adulta (183,184). Otras teorías sugieren que el excedente energético se acumula en el tejido adiposo subcutáneo y éste va aumentando por hiperplasia. Cuando el tejido adiposo subcutáneo es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía o ha rebasado el umbral de almacenamiento, aumentan los depósitos de grasa visceral, que al tener menor capacidad adipogénica crecen por hipertrofia (185).

A su vez, una teoría bastante sólida atribuye las diferencias entre sujetos obesos metabólicamente sanos y sujetos obesos metabólicamente enfermos a la diferente capacidad de adaptación del tejido adiposo al exceso energético

(186). Aquellos sujetos que tienen dificultad para expandir su tejido adiposo de la forma más sana, que es la hiperplasia, la única vía de compensación para el manejo del exceso energéticos es mediante la hipertrofia (187). Esta pérdida de la capacidad expansiva puede ocurrir en sujetos con normopeso, por lo que esta teoría explicaría que existan sujetos delgados metabólicamente enfermos (188).

Aunque los estudios son escasos y poco clarificadores, la disfunción del tejido adiposo causada por hipertrofia o hiperplasia se ha asociado a una disregulación del tejido adiposo que conlleva a un remodelado de su estructura y posterior inflamación, jugando un papel importante en el desarrollo de enfermedades metabólicas como la RI (183,185).

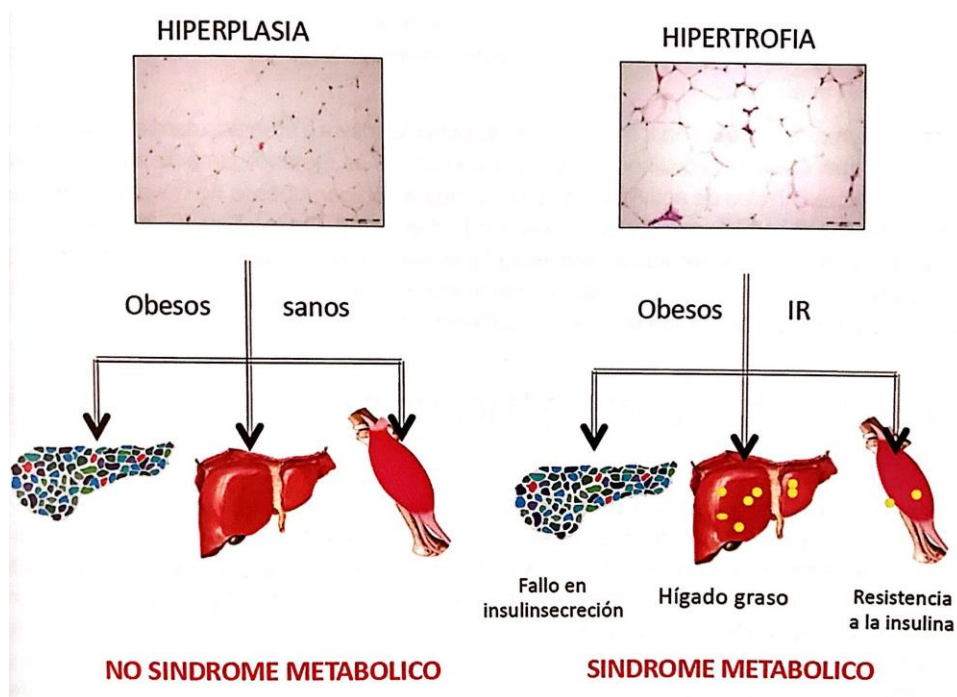


Figura 8. La incapacidad del tejido adiposo de expandirse mediante la hiperplasia hace que se tengan que recurrir a depósitos extra-tejido adiposo y ese acúmulo de grasa ectópica provoca disfunción de esos tejidos (189).

1.4.1. Inflamación del tejido adiposo, obesidad y síndrome metabólico

Cuando se produce la hipertrofia del tejido adiposo de los pacientes obesos, aparecen zonas de hipoxia que por un lado provocan la muerte celular de los adipocitos más periféricos y contribuyen a una reacción inflamatoria y por otro lado estas zonas poco oxigenadas se encargan de la secreción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas adquiriendo un estado de inflamación crónica (112,185). Las citoquinas implicadas en la modulación de las respuestas fisiológicas a cargo del tejido adiposo se denominan adipocitoquinas. Leptina, adiponectina, resistina, TNF- α , IL-6, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y PAI-1 son algunas de las adipocitoquinas más importantes (185) (190). Cuando existe obesidad, sobre todo visceral, el tejido adiposo produce cantidades más elevadas de adipoquinas, con lo que se crea un ambiente inflamatorio con aumento en las concentraciones TNF- α , IL-6, resistina, PAI-1, leptina, fibrinógeno y componentes del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (191) por lo que muchos estudios afirman que el SM se asocia a un estado de inflamación crónica sistémica de bajo grado (127).

La adiponectina y la leptina están relacionadas con el control de la saciedad y la RI:

- La **adiponectina**, citoquina con actividad antiinflamatoria, se produce de manera exclusiva en los adipocitos y en el hígado disminuyendo la producción de glucosa, por lo que su concentración es inversamente proporcional al grado de RI (127). Además reduce los niveles de ácidos grasos libres de la sangre y se ha asociado a mejores perfiles lipídicos, mejor control glucémico y menor inflamación en los pacientes diabéticos. De igual manera se ha asociado inversamente con el riesgo de DM en la población no diabética (192).

Según un estudio, los niveles más bajos de adiponectina están más estrechamente relacionados con el grado de RI y la hiperinsulinemia que con el grado de adiposidad y la ITG. Además la

hipoadiponectinemia aumenta el riesgo de enfermedad coronaria entre otros (193).

- La **leptina** es producida en los adipocitos en proporción a la masa adipocitaria y manda señales al hipotálamo sobre la cantidad de grasa almacenada. Además suprime la ingesta y aumenta el gasto energético mediante aumento de la termogénesis y tasa metabólica (193). Su defecto produce hiperfagia y obesidad y sus valores están elevados en los obesos con SM e RI, lo que podría implicar un defecto de su actividad. Además la leptina, activa células endoteliales y la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo, los cuales liberan más moléculas proinflamatorias y se perpetúa el estado de inflamación (191).

La PCR es una proteína de fase aguda producida en el hígado cuya elevación está mediada por citoquinas producidas en el tejido adiposo y cuyos niveles aparecen aumentados en pacientes con obesidad, DM2 y enfermedades cardiovasculares (193,194).

A su vez, este estado de inflamación crónica se caracteriza por la acumulación de macrófagos en estructuras tipo coronas (crown like structures, CLS) que rodean a los adipocitos dañados y muertos (112). La alta prevalencia de estas estructuras tipo coronas está altamente relacionada con la inflamación del tejido adiposo, son consideradas lesiones patológicas en sujetos obesos (190) y algunos estudios las han asociado a hiperinsulinemia sistémica y RI (195). Como consecuencia, la proporción de macrófagos del tejido adiposo aumenta del 10 al 40% (185).

En este sentido, la inflamación del tejido adiposo puede afectar a la respuesta sistémica del sistema inmune y contribuir a la iniciación y progresión de la obesidad provocando una disfunción metabólica y cardiovascular. De hecho, varios estudios que comparaban sujetos obesos con no obesos han demostrado elevados niveles de citoquinas proinflamatorias en sangre como la leptina, el TNF – α y la IL6 y reactantes de fase aguda como la PCR y un descenso de los niveles de citoquinas antiinflamatorias como la adiponectina

(112,196). En el estudio de *Stepien et al*, compararon parámetros inflamatorios y antropométricos en obesos sensibles a la insulina frente a obesos con RI y observaron que el PC y el grado de grasa visceral (índice de adiposidad visceral, VAI) fueron significativamente mayores en los pacientes obesos con RI mientras que los niveles de adiponectina fueron más altos en los pacientes obesos sensibles a la insulina (197).

1.4.2. Tejido adiposo subcutáneo y visceral

Aunque ambos suponen las dos fuentes principales de grasa en el humano y están asociadas a la RI, clásicamente, el tejido adiposo visceral medido bien por técnicas de imagen o por el PC se ha asociado estrechamente al SM y la DM, siendo considerado además un factor de riesgo independiente de DM (198,199). En contra, la grasa subcutánea ha sido poco estudiada. La grasa subcutánea, que comprende el 80% del tejido adiposo, es la principal fuente de ácidos grasos para el hígado y es de muy fácil acceso para su análisis (182). Son varios los estudios los que determinan el tamaño y la inflamación del tejido adiposo visceral y subcutáneo, la relación entre ambos y su asociación con la obesidad (196,200–202). En el estudio realizado por *van Beek et al* compararon la extensión de la inflamación del tejido adiposo entre individuos obesos no diabéticos y diabéticos según el número de CLS por área de tejido adiposo y encontraron que el tejido adiposo subcutáneo pero no el tejido adiposo visceral de obesos diabéticos tenía más CLS y más macrófagos que los obesos no diabéticos por lo que apoya la teoría de que existe un estado inflamatorio sistémico de los pacientes obesos diabéticos (112).

1.4.3. Índice de adiposidad visceral

En los últimos años se ha informado varias publicaciones en las que se ha evaluado la capacidad del VAI para expresar una posible disfunción del tejido adiposo y el riesgo cardiometabólico asociado al mismo.

El VAI es un modelo empírico-matemático, basado en parámetros antropométricos simples (IMC y PC) y funcionales (TGL y colesterol-HDL), indicativos de la distribución y función de la grasa. Este modelo se origina de la

observación de una población sana normal o con sobrepeso de la cual se extrapoló una ecuación lineal.

$$\text{VAI Mujeres} = \frac{\text{PC (cm)}}{36,58 + [1,89 \times \text{IMC (Kg/m}^2\text{)]}} \times \frac{\text{TGL (mmol/L)}}{0,81} \times \frac{1,52}{\text{HDL (mmol/L)}}$$

$$\text{VAI Hombres} = \frac{\text{PC (cm)}}{39,68 + [1,88 \times \text{IMC (Kg/m}^2\text{)]}} \times \frac{\text{TGL (mmol/L)}}{1,03} \times \frac{1,31}{\text{HDL (mmol/L)}}$$

El VAI ha demostrado una fuerte correlación positiva con la utilización periférica de glucosa durante la pinza euglicémica hiperinsulinémica y parece estar asociado independientemente con eventos cardiacos y cerebrovasculares.

Según el estudio de *Amato et al*, el VAI mostró una fuerte asociación independiente con eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y además demostró una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con componentes individuales.

Por otro lado, demostró un buen poder predictivo en relación con el riesgo de adiposidad visceral relacionados con la DM2 y la HTA (199).

En el estudio de *Amato et al* sobre una población caucásica se identificaron los puntos de corte estratificados por edad que resultaron fuertemente asociados con SM. Los puntos de corte fueron de 2,52 para menores de 30 años; 2,23 para personas entre 30 y 42 años; 1,92 entre 42 y 52 años; 1,93 entre 52 y 66 años y 2,00 para mayores de 66 años. Los pacientes con valores de VAI por encima del punto de corte, mostraron una tendencia significativa de aumento de la prevalencia de todos los componentes de SM y de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (203).



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2.1. Hipótesis

Los pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) con SM presentan mayor grado de RI y cambios morfológicos en el tejido adiposo respecto a los pacientes obesos sin SM asociado. Esta RI esta asociada con trastornos metabólicos y factores ambientales.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

Comparar la prevalencia de comorbilidades entre pacientes obesos con SM y sin SM y cuantificar el riesgo de RI y los cambios morfológicos en el tejido adiposo presentes en dichos trastornos metabólicos.

2.2.2. Objetivos secundarios

- Describir las características de la población obesa objeto de estudio
- Evaluar el riesgo de presentar SM relacionado con la obesidad y su frecuencia.
- Determinar patrones característicos de los obesos con RI.
- Identificar variables asociadas a la presencia de RI definidos según $HOMA-IR \geq 1,775$.
- Identificar variables asociadas a la presencia de RI definidos según $HOMA-IR \geq 3,8$.
- Determinar la relación entre RI como riesgo de SM (definida como $HOMA-IR \geq 1,775$) y los principales FRCV.
- Determinar la relación entre RI tomando como punto de corte el $HOMA-IR \geq 3,8$ (riesgo de DM) y los principales FRCV.
- Evaluar el VAI y su relación con la RI.

- Analizar las características anatomopatológicas del tejido adiposo visceral y subcutáneo.
- Evaluar la asociación entre tejido adiposo visceral y subcutáneo, su morfología y tamaño con la RI y los FRCV.

3. MATERIAL Y MÉTODOS



3.1. Selección de pacientes

3.1.1. Características generales de los pacientes.

Criterios de inclusión y de exclusión

La muestra estuvo constituida por todos los pacientes de ambos sexos con IMC ≥ 30 Kg/m² intervenidos de forma consecutiva y programada de cirugía benigna con acceso a la cavidad abdominal desde la aprobación del presente proyecto hasta obtener una n= 50 (aproximadamente 8 meses).

Para elaborar los criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio hemos tenido en cuenta una serie de parámetros con el fin de obtener dos grupos de pacientes lo más homogéneos posibles.

- Se incluyeron a los pacientes obesos que serían intervenidos de forma programada en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Costa del Sol.
- La cirugía debía de tener acceso a la cavidad abdominal de forma abierta o laparoscópica.
- No se incluyeron las cirugías urgentes ni las indicadas por patología tumoral o inflamatoria de base porque podrían influenciar negativamente en los resultados.
- No se incluyeron pacientes con antecedentes de otras enfermedades de carácter inflamatorio como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, etc.
- No se incluyeron pacientes con antecedentes de patología tumoral crónica como linfomas o leucemias.
- Solo se incluyeron pacientes mayores de edad capacitados psicológicamente para realizar la entrevista y rellenar el cuestionario correspondiente.

- Se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que firmaron el consentimiento informado.

En definitiva, podemos resumir los siguientes criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:**

- o Edad mayor o igual a 18 años.
- o Programación de cirugía benigna no inflamatoria con acceso a cavidad abdominal (colecistectomía, cirugía de la obesidad, cirugía contraceptiva...).
- o $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$
- o Condiciones psicológicas favorables para comprender el estudio y rellenar el cuestionario asociado.
- o Aceptación del riesgo quirúrgico y probables complicaciones de la extracción de muestras.
- o Firma previa del consentimiento informado.

- **Criterios de exclusión:**

- o Edad menor a 18 años.
- o Cirugía urgente .
- o $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$.
- o Enfermedad de base tumoral o inflamatoria.
- o Condiciones psicológicas no favorables.
- o Negativa a firmar el consentimiento informado.

3.1.2. Ámbito de estudio

Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella.

3.1.3. Selección de la muestra

3.1.3.1. Tipo de muestreo

Se utilizó un muestreo no probabilístico consecutivo, ya que se incluyeron todos los pacientes que, cumpliendo los criterios establecidos,

fueron sometidos a cirugía programada durante el periodo descrito en el estudio.

3.1.3.2. *Tamaño muestral*

Tomando como variable de segmentación la RI y evaluado a través de los puntos de corte de HOMA-IR de 1,775 y 3,8, se estima en un 50% el riesgo de tener trastornos metabólicos entre pacientes con RI, frente a un 10% en su ausencia; para una relación 1:1 entre ausencia-presencia de RI, un nivel de confianza del 95%, y una potencia del 80%, se necesitan evaluar a 46 pacientes, ajustando por posibles pérdidas (5-10%) a una captación de 50 pacientes.

3.2. Diseño del estudio

3.2.1. Tipo de estudio

Estudio transversal descriptivo de periodo y analítico.

3.2.2. Consideraciones éticas

El presente estudio se ciñe en todo momento a la declaración de Helsinki y a la ley de protección de derechos de los pacientes (Ley 15/2002).

No se recaba ningún dato clínico fuera de los consignados. No obstante, todos los datos recogidos en este proyecto son registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre).

Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes:

- Todos los datos que puedan identificar al participante se mantuvieron separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio.

- Cada caso del estudio contó con un número de identificación que es el que figuró en la base de datos.
- El análisis de la información se realizó de forma agregada y nunca individual.
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.
- La base de datos del proyecto estuvo y está protegida electrónicamente con códigos que limitan el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.
- El estudio no interfirió en la intervención quirúrgica programada ni en la atención y manejo del paciente durante el pre o postoperatorio.

El presente estudio ha sido evaluado y autorizado por el comité ético del Hospital Costa del Sol de Marbella (Anexo IV).

3.2.3. Metodología

Se seleccionaron los pacientes con cirugía programada del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y del Servicio de Ginecología del Hospital Costa del Sol que cumplieran los criterios de inclusión.

- **Intervención preoperatoria:** a su ingreso, antes de la intervención quirúrgica, se realizó una historia clínica dirigida a identificar antecedentes de enfermedad crónica u oncológica y la condición psicológica de los pacientes. Asimismo se les explicó las características del estudio, las probables complicaciones de la toma de muestras y se les proporcionó información acerca de la obesidad y del riesgo de morbilidad. Tras la conformidad a participar en el estudio, se procedió a la firma del consentimiento informado y se les entregó un cuestionario que incluía datos sobre antecedentes personales, hábitos alimenticios y de su historia de obesidad.

Posteriormente, antes de la intervención quirúrgica y en condiciones de ayunas de 12 horas, se procedió a una extracción de sangre.

- **Intervención durante la cirugía:** una vez finalizado el procedimiento programado convencional se procedió a la extracción de una muestra de tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo. Las muestras fueron superiores al cm. Las de tejido visceral fueron extraídas del epiplon mayor y las de tejido adiposo subcutáneo se extrajeron de uno de los puertos de laparoscopia o de la cicatriz de laparotomía. Se evitó el electrocauterio en la toma de muestras por la posible interferencia en el análisis posterior. Posteriormente las muestras fueron remitidas en formol al 4% al servicio de Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) para su almacenamiento y posterior análisis.
- **Intervención postquirúrgica:** a las 24h del procedimiento o previo al alta, se procedió a recoger el cuestionario, resolver dudas del paciente y a la toma de medidas antropométricas (circunferencia de cintura y cadera, talla y análisis del peso y composición corporal mediante impedancia bioeléctrica).

3.2.4. Recogida de datos

Para la recogida de los datos se utilizaron cuestionarios y bases de datos, específicamente diseñadas al efecto.

Por tanto, los datos fueron recogidos a través del cuestionario cumplimentado por el paciente, del sistema informático del Hospital Costa del Sol (programa Doctor) y de las medidas antropométricas tomadas. Posteriormente, esta información se registró en una base de datos del programa IBM SPSS versión 19.0 y se almacenó en un soporte informático, cumpliendo la normativa vigente expuesta en el artículo 10 de la ley orgánica 15/1999, sobre la protección de datos de carácter personal y los artículos 91 y 93 del Real Decreto 1720/2007 sobre medidas de seguridad en accesos a datos de carácter personal del Sistema de Información.

3.2.5. Análisis estadístico

Para la expresión de los datos se ha utilizado la estadística descriptiva, indicándose los resultados de las variables cuantitativas como media aritmética y desviación estándar (media \pm DS) o mediana y rango intercuartílico [mediana (RQ)] según su distribución normal o no; y los resultados de las variables categóricas en frecuencias absolutas (%).

Para las comparaciones entre los pacientes con SM y sin él, se realizó un test t de Student o el test de ji-cuadrado según se tratara de variables cuantitativas o cualitativas respectivamente.

Asimismo, tomando como variable de segmentación la presencia de RI, se valoraron diferencias respecto a características sociodemográficas y clínicas mediante el test de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, y test de ji-cuadrado (o test de Fisher para frecuencias esperadas inferiores a 5) para las cualitativas.

El análisis de regresión lineal se utilizó para la búsqueda de correlaciones bivariadas utilizando el coeficiente de correlación de Pearson.

Posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística multivariante, incluyendo variables significativas de interés en el análisis bivariado previo, mediante modelo por pasos hacia adelante, describiendo la odds ratios con respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%), valorando la bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la varianza mediante la R de Nagelkerke.

Todos los análisis se realizaron con la versión 19.0 de un paquete estadístico para Ciencias Sociales SPSS Inc. (Chicago IL, USA). Se consideran las diferencias significativas para un nivel de probabilidad del 5%.

3.3. Variables

3.3.1. Variables independientes

3.3.1.1. Variables demográficas

- **Edad:** variable cuantitativa discreta definida como el período transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de la cirugía, expresada en años. En los criterios de inclusión definimos que la edad tendría que ser superior a los 18 años.
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica que se define como una cualidad biológica de los seres humanos que permite clasificarlos en hombres y mujeres.
- **Raza:** variable cualitativa policotómica que clasifica a los sujetos del estudio según su grupo étnico en: raza caucásica, negra, asiática, árabe e india. Como ya se ha visto anteriormente la raza influye en la distribución de la grasa corporal y en la definición de SM (16,90).
- **Hábitos tóxicos:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) que recoge la presencia de al menos uno de los siguientes factores:
 - o *Fumador:* variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como el hábito diario de fumar al menos 1 cigarrillo. También se ha recogido el número de cigarrillos/día (variable cuantitativa discreta) y los años transcurridos desde el inicio del hábito (variable cuantitativa discreta).
 - o *Bebedor:* variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como el hábito diario de tomar al menos 1 unidad de alcohol. También se ha recogido el número de unidades de alcohol consumidas en una semana (variable cuantitativa discreta).
- **Zona geográfica de nacimiento y zona geográfica de residencia:** variables cualitativas policotómicas que recogen la ciudad o país de nacimiento y residencia del paciente (ciudad si es nacido o residente en España y país en pacientes de fuera de España). La zona geográfica de

nacimiento y residencia puede influir en los patrones dietéticos del paciente (20,83).

- **Estatus socioeconómico:** variable cualitativa policotómica ordinal clasificada en 3 valores posibles: bajo, medio y alto. Esta clasificación se llevó a cabo en función de la respuesta del paciente en el cuestionario acerca de si consideraba su estatus socioeconómico bajo, medio o alto. Según varios estudios la obesidad y el SM están asociados a niveles de socioeconómicos más bajos (85,87,204).
- **Nivel de estudios:** variable cualitativa policotómica ordinal clasificada en 4 niveles: sin estudios, estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios. Esta clasificación se llevó a cabo en función de la respuesta del paciente acerca de sus estudios en el cuestionario entregado. Según varios estudios la obesidad y el SM están asociados a niveles de educación bajos (85,87,204).
- **Profesión:** variable cualitativa policotómica que recoge la actividad laboral diaria del paciente. Esta variable puede influir en el gasto energético diario y en el nivel socioeconómico.
- **Puntuación dieta Medimed:** variable cuantitativa discreta que resulta de la suma de la puntuación de 14 ítems. También se ha recogido la puntuación individual de cada pregunta en vista a posibles asociaciones de hábitos concretos con la presencia de obesidad, RI y SM.
 - o *Pregunta Medimed 1:* ¿Utiliza el aceite de oliva principalmente para cocinar?. Variable cualitativa dicotómica (Si/No). No obstante, la variable se recogió como variable cuantitativa discreta según la puntuación obtenida: 0 puntos si la respuesta era No, 1 punto si la respuesta era Si.
 - o *Pregunta Medimed 2:* ¿Cuántas cucharadas de aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas...)? Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si la

respuesta era 3 o menos cucharadas al día y 1 si eran 4 o más cucharadas al día.

- *Pregunta Medimed 3:* ¿Cuántas raciones de verduras u hortalizas consume al día? (las guarniciones de acompañamiento cuentan como media ración). Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si la respuesta era 0 o 1 ración y 1 si la respuesta era 2 o más raciones.
- *Pregunta Medimed 4:* ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si la respuesta era menos de 3 unidades al día y 1 si la respuesta era igual o mayor a 3 unidades al día.
- *Pregunta Medimed 5:* ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si no tomaba ninguna ración diaria o 1 si tomaba 1 ración o más.
- *Pregunta Medimed 6:* ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si no tomaba ninguna ración diaria o 1 si tomaba 1 ración o más.
- *Pregunta Medimed 7:* ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, tónicas...) consume al día?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si no tomaba ninguna bebida diaria o 1 si tomaba 1 bebida o más.
- *Pregunta Medimed 8:* ¿Cuántas copas de vino consume a la semana?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si tomaba menos de 6 copas de vino a la semana o 1 si tomaba 7 copas de vino o más.
- *Pregunta Medimed 9:* ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si tomaba menos de 3 raciones a la semana o 1 si tomaba 3 raciones o más.

- *Pregunta Medimed 10:* ¿Cuántas raciones de pescado o marisco consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100- 150 gr de pescado o 4-5 piezas de marisco)?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si tomaba menos de 3 raciones a la semana o 1 si tomaba 3 raciones o más.
- *Pregunta Medimed 11:* ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si tomaba menos de 3 unidades a la semana o 1 si tomaba 3 o más unidades.
- *Pregunta Medimed 12:* ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30gr)?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si tomaba menos de 3 raciones a la semana o 1 si tomaba 3 raciones o más.
- *Pregunta Medimed 13:* ¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas?. Variable cualitativa dicotómica (Si/No). La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si tomaba carne de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas de forma preferente o 1 si tomaba preferentemente pollo, pavo o conejo.
- *Pregunta Medimed 14:* ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?. Variable cuantitativa discreta. La variable se recogió según la puntuación obtenida: 0 si tomaba menos de 2 veces a la semana este tipo de alimentos y 1 si los tomaba 2 veces o más.

Cada ítem puede obtener un valor de 0 o 1 punto. Puntuaciones inferiores a 7 eran consideradas como baja adherencia mientras que puntuaciones de 8 o superiores eran consideradas de buena adherencia.

- **Horas de ejercicio diario y horas de ejercicio semanal:** variables cuantitativas continuas que ayudarán a conocer el balance energético del paciente y la relación del ejercicio con la obesidad y comorbilidades asociadas.
- **Edad de inicio de la obesidad:** variable cuantitativa discreta que define el momento en el que el paciente empezó a sentirse obeso y por lo tanto nos da información sobre los años de evolución de la obesidad. Es una variable subjetiva puesto que no podemos acceder a registro de peso antiguos del paciente y depende de la percepción de su peso corporal.
- **Años de evolución de la obesidad:** variable cuantitativa discreta, que define el periodo transcurrido desde que el paciente empezó a sentirse obeso hasta el momento del estudio. Los años de evolución de la obesidad pueden influir en el desarrollo o no de comorbilidades asociadas (59).
- **Obesidad infantil:** variable dicotómica (Si/No) definida como la presencia de obesidad desde edades tempranas (menores de 12 años). Como ya se ha visto, la obesidad infantil se ha asociado con una mayor prevalencia de obesidad en adultos y mayor riesgo de SM (54,55).

3.3.1.2. Variables clínicas

- **HTA:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) en la que se consideró pacientes hipertensos a los previamente diagnosticados por su médico de atención primaria o cuando estaban en tratamiento farmacológico para ello. Debido a que se trata de un estudio transversal no se disponía del número de determinaciones necesarias para realizar un nuevo diagnóstico de HTA.
- **Prehipertensión:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) que define cifras de TA iguales o superiores a 130/85 mmHg determinadas al menos en 2 ocasiones durante el ingreso. La medición se ha realizado en pacientes no hipertensos conocidos con vistas a los criterios diagnósticos de SM.

- **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1):** variable cualitativa dicotómica (Si/No) en la que se consideró como DM1 a los pacientes previamente diagnosticados por su médico de atención primaria.
- **DM2:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) en la que se consideró como DM2 a los pacientes previamente diagnosticados por su médico de atención primaria o en tratamiento con antidiabéticos orales o antidiabéticos orales más insulina. Debido a que se trata de un estudio transversal y con una sola determinación analítica no se reunían los datos necesarios para establecer un nuevo diagnóstico de DM, salvo los casos que cumplieran dos criterios diagnósticos conjuntamente (glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, glucemia ≥ 200 tras dos horas de tomar glucosa oral y/o valores de hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$) (205).
- **Años de evolución de DM:** variable cuantitativa discreta que recoge los años transcurridos desde el inicio de la DM. Los años de duración de la enfermedad se relacionan con una mala función de las células beta pancreáticas.
- **Años de tratamiento con insulina:** variable cuantitativa discreta que recoge de manera concreta los años de tratamiento insulínico.
- **DL:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) en la que se consideró DL a los pacientes previamente diagnosticados por su médico de atención primaria de cifras de colesterol o TGL elevadas o estaba en tratamiento farmacológico para ello. Debido a que se trata de un estudio transversal no se disponía del número de determinaciones necesarias para realizar un nuevo diagnóstico de DL.
- **SM:** variable cualitativa dicotómica (Presencia/Ausencia) diagnosticado según la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios:
 - o *Aumento del perímetro abdominal (obesidad central):* los valores de referencia varían según la población y las definiciones específicas de cada país. En nuestro caso tomamos como referencia el PC ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.

- *Valores de TGL* ≥ 150 mg/dl o estar en tratamiento farmacológico para ello.
 - *Valores de colesterol-HDL* < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o estar en tratamiento farmacológico para ello.
 - *Cifras de PAS* ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o estar en tratamiento farmacológico para ello.
 - *Niveles de glucemia alterados en ayunas*, concretamente glucosa ≥ 100 mg/dl o estar en tratamiento farmacológico para ello.
- **Enfermedades cardiológicas:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) en la que se consideró enfermedad cardiológica a la previamente diagnosticada por un cardiólogo. La obesidad y el SM se asocian a un aumento del RCV (9,15).
 - **SAOS:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) que hace referencia a la presencia o ausencia de este síndrome diagnosticado con anterioridad. El SAOS está muy relacionado a la obesidad (1,9). También se recogió si los pacientes utilizaban CPAP nocturna, variable cualitativa dicotómica (Si/No).
 - **Artrosis:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) en la que se consideró la presencia de artrosis a los pacientes previamente diagnosticados de ello. La presencia de artrosis se ha asociado clásicamente a la obesidad (9).
 - **Enfermedades pulmonares:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) que evalúa la presencia o ausencia de enfermedades pulmonares con un diagnóstico previo. Las alteraciones respiratorias relacionadas con la obesidad abarcan desde la simple alteración de la función ventilatoria, sin consecuencias sobre el intercambio gaseoso, hasta la situación más grave, la insuficiencia respiratoria hipercápnica característica del síndrome de obesidad hipoventilación (206).
 - **Datos de esteatosis por ecografía:** variable cualitativa dicotómica (Si/No) que recoge la presencia o ausencia de datos de esteatosis hepática en ecografía previa a la intervención quirúrgica. La obesidad está íntimamente relacionada con la esteatosis hepática. Además según algunos estudios la grasa hepática se ha asociado fuertemente en pacientes obesos con la RI,

independientemente del contenido de la grasa visceral (196).

3.3.1.3. Variables antropométricas

- **Peso:** variable cuantitativa continua, expresada en Kilogramos (Kg). Se midió con precisión de 0,1 Kg utilizando una escala de Ultimate TANITA 2000 (Tanita Corporation, Tokio, Japón).
- **Talla:** variable cuantitativa continua, expresada en centímetros (cm). La altura de los pacientes (sin calzado) se midió con una precisión de 0,1 cm utilizando un estadiómetro de pared (SECA, Vogel & Halke, Hamburgo, Alemania).
- **IMC:** variable cuantitativa continua. Se utilizó para evaluar el grado de sobrepeso y obesidad. Se calculó con la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$$

Se expresa en Kg/m². Se consideró obesidad a partir de 30 Kg/m².

- **Composición corporal:** se obtuvieron los datos de masa grasa (% y Kg), masa magra (Kg) y agua (Kg) mediante la impedanciometría electrónica (TANITA, TBF 300, Tanita Corp of America, Inc, Arlington Heights, Ill). Todas ellas son variables cuantitativas continuas.
- **Exceso de peso:** variable cuantitativa continua. Se calculó el exceso de peso con la siguiente fórmula:

$$\text{Exceso de peso} = \text{Peso actual} - \text{Peso ideal}$$

$$\text{Peso ideal mujeres: talla (m)}^2 \times 21$$

$$\text{Peso ideal hombres: talla (m)}^2 \times 21$$

- **PC:** variable cuantitativa continua, cuya finalidad es ser un indicativo de la obesidad troncular. Se expresa en cm. Se marcó sobre la piel una

línea horizontal de aproximadamente 1 cm de longitud en la intersección del punto medio entre el borde costal de la última costilla y la cresta ilíaca con la línea media axilar tanto del lado derecho como del lado izquierdo; se ubicó la cinta métrica para que pasara a nivel de las dos marcaciones, rodeando la cintura en posición paralela al nivel del piso. La medición se registró al final de la espiración en dos ocasiones, considerando como PC el promedio de ambas mediciones. El punto de corte del PC que se utilizó para definir la obesidad abdominal fue el propuesto por las Guías Europeas de Cardiología para población Europea (≥ 102 cm y ≥ 88 cm en hombres y mujeres respectivamente) (207).

- **Perímetro de la cadera:** variable cuantitativa continua, cuya finalidad es ser un indicativo de la obesidad periférica. Se expresa en cm.
- **ICC:** variable cuantitativa continua que se obtiene de la razón entre el PC y el perímetro de la cadera. Un ICC entre 0,71 - 0,84 se considera normal para las mujeres y entre 0,78 y 0,94 para los hombres. Según la OMS, valores por encima de 0,8 en mujeres o 1 en varones, indican obesidad abdominovisceral.

3.3.1.4. Variables analíticas

En condiciones de ayunas de 12 horas y previo a la intervención quirúrgica se determinaron: glucosa, ácido úrico, transaminasas y enzimas de colestasis, albúmina, TGL, colesterol (total, HDL y LDL), hierro, PCR, ácido fólico, transferrina, ferritina, insulina, péptido C pancreático, hemoglobina glicosilada (HbA1c), proteínas totales, vitaminas D y B12, parathormona (PTH), prealbúmina y homocisteína. Todas ellas se analizaron mediante técnicas de análisis habituales en los laboratorios de bioquímica del Hospital Costa del Sol, siguiendo los procedimientos de control y calidad establecidos (todas ellas son variables cuantitativas continuas).

En la siguiente tabla se detallan los parámetros analizados, unidades de medida y los valores de referencia del centro.

PARÁMETRO BIOQUÍMICO	VALORES DE REFERENCIA	PARÁMETRO BIOQUÍMICO	VALORES DE REFERENCIA
Glucosa	70-110 mg/dl	Hierro	40-160 µg/dl
Ácido Úrico	2.4-5.7 mg/dl	Ferritina	15-150 ng/ml
GOT- AST	5-39 U/L	Transferrina	200-400 mg/dl
GPT- ALT	5-40 U/L	PTH	15-65 pg/ml
Gamma GT	7-50 U/L	25-(OH) Vitamina D	> 30 ng/ml
Fosfatasa Alcalina	35-104 U/L	Insulina	3-25 mU/L
TGL	30-200 mg/dl	HbA1c	3,9-6 %
Colesterol total	115-220 mg/dl	HbA1c en unidades IFCC	19,13- 42,08 mmol/mol
Colesterol-HDL	45-75 mg/dl	Péptido C	1,10- 4,40 ng/ml
Colesterol-LDL	50-150 mg/dl	Folato	3,1-17,5 ng/ml
Proteínas totales	6,4-8,5 g/dl	Vitamina B12	243-894 pg/ml
Albúmina	3,7-5,3 g/dl	Homocisteína	5-15 mcmol/L
Prealbúmina	20-40 mg/dl	PCR	0-5 mg/L

Tabla 9. Parámetros bioquímicos analizados y valores de referencia

- **VAI:** variable cuantitativa continua basada en parámetros antropométricos simples (IMC y PC) y funcionales (TGL y colesterol-HDL), indicativos de la distribución y función de la grasa. Es un buen predictor de adiposidad visceral e indirectamente expresa el riesgo metabólico (199). Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{VAI Mujeres} = \frac{\text{PC (cm)}}{36,58 + [1,89 \times \text{IMC (Kg/m}^2\text{)}]} \times \frac{\text{TGL (mmol/L)}}{0,81} \times \frac{1,52}{\text{HDL (mmol/L)}}$$

$$\text{VAI Hombres} = \frac{\text{PC (cm)}}{39,68 + [1,88 \times \text{IMC (Kg/m}^2\text{)}]} \times \frac{\text{TGL (mmol/L)}}{1,03} \times \frac{1,31}{\text{HDL (mmol/L)}}$$

El PC se expresa en cm, el IMC en Kg/m² y los TGL y colesterol-HDL en mmol/l. Los datos de referencia de nuestro laboratorio para TGL y colesterol-HDL vienen expresados en mg/dl por lo que para su conversión a mmol/l se precisó del conversor online de la Sociedad Española de Diabetes.

3.3.1.5. Variables quirúrgicas

- **Tipo de intervención quirúrgica:** variable cualitativa policotómica. Como se vio en los criterios de inclusión y exclusión se procedió a la toma de muestras de grasa visceral y subcutánea en intervenciones programadas con acceso a la cavidad abdominal, por patología benigna no inflamatoria en pacientes con IMC ≥ 30 Kg/m² y sin antecedentes de patología inflamatoria o tumoral. Se recogieron muestras en los siguientes tipos de intervenciones:
 - *Colecistectomía laparoscópica:* mediante abordaje laparoscópico con 4 trócares de entrada y en posición francesa se realizó colecistectomía reglada con clipaje por separado de arteria y conducto cístico. Una vez finalizado el procedimiento se procedía a la extracción de la muestra de tejido adiposo visceral de epiplón mayor. Las muestras eran mayores de 1 cm y se evitaba el electrocauterio para no interferir en el estudio posterior. Posteriormente, durante el cierre de la pared abdominal se realizaba el mismo procedimiento en la grasa subcutánea a través de uno de los puertos de entrada.
 - *Gastrectomía tubular laparoscópica:* se realizó introduciendo 5 trócares de entrada. Posteriormente se desconectó el epiplón de la curvatura mayor gástrica con Ligasure® hasta el ángulo de His. Se introdujo un tutor de 36 Fr y se seccionó la curvatura mayor desde 5 cm del antro hasta el ángulo de His con una endograpadora, quedando un remanente gástrico con una capacidad de 50-60 ml. Se reforzó dicha sección con una sutura continua irreabsorbible. Se comprobó que no había fugas y la capacidad de dicho remanente gástrico, instilando azul de metileno. Se dejó un drenaje. Una vez finalizado el procedimiento

habitual sin incidencias se procedía a la extracción de la muestra de tejido adiposo visceral de epiplón mayor. Las muestras eran mayores de 1 cm y se evitaba el electrocauterio para no interferir en el estudio posterior. Posteriormente, durante el cierre de la pared abdominal se realizaba el mismo procedimiento en la grasa subcutánea a través de uno de los puertos de entrada.

- *Bypass gástrico laparoscópico*: se realizó introduciendo 5 trócares. Se conformó un asa alimentaria de unos 150 cm que se ascendió de forma antecólica y que se anastomosó a un reservorio gástrico, de unos 30 ml realizado con endograpadora sobre tutor de 36 Fr. La anastomosis gastroyeyunal se realizó manualmente en doble capa. El asa biliopancreática fue de unos 50 - 70 cm de longitud y la anastomosis yeyunoyeyunal se realizó con endograpadora lineal. El reservorio gástrico y las anastomosis se comprobaron mediante la instilación de azul de metileno. Una vez finalizado el procedimiento habitual sin incidencias se procedía a la extracción de la muestra de tejido adiposo visceral de epiplón mayor. Las muestras eran mayores de 1 cm y se evitaba el electrocauterio para no interferir en el estudio posterior. Posteriormente, durante el cierre de la pared abdominal se realizaba el mismo procedimiento en la grasa subcutánea a través de uno de los puertos de entrada.
- *Bloqueo tubárico*: mediante abordaje laparoscópico con 3 trócares de entrada se realizaba electrocoagulación bipolar bilateral tubárica múltiple y sección con tijeras completando así el bloqueo de ambas trompas de Falopio. Una vez finalizado el procedimiento habitual sin incidencias se procedía a la extracción de la muestra de tejido adiposo visceral de epiplón mayor. Las muestras eran mayores de 1 cm y se evitaba el electrocauterio para no interferir en el estudio posterior. Posteriormente, durante el cierre de la pared abdominal se realizaba el mismo procedimiento en la grasa subcutánea a través de uno de los puertos de entrada.

Esta última intervención era llevada a cabo por el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Costa del Sol. Las tres intervenciones anteriores (colecistectomía, gastrectomía tubular y bypass gástrico) eran realizadas por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del mismo centro.

3.3.1.6. *Variables anatomopatológicas*

- **Resultado anatomopatológico convencional:** variable cualitativa policotómica que recoge el resultado de la pieza quirúrgica extraída en el procedimiento quirúrgico habitual (vesícula biliar o pieza de gastrectomía) con el objetivo de descartar a posteriori patología inflamatoria o tumoral.
- **Análisis de tejido adiposo visceral y subcutáneo:** para el análisis de las muestras de tejido adiposo visceral y subcutáneo se obtuvieron secciones de parafina de 3 μm y se utilizó como tinción hematoxilina – eosina. Posteriormente se visualizaban en un microscopio Olympus BX51 y se obtenía una imagen digital con una cámara Olympus DP72 y el software Cell^F, ambos de la compañía Olympus. La magnificación de cada una de las imágenes fue de 500 μm . A continuación, el procesamiento y análisis morfológico de la imagen capturada se llevó a cabo con el software ImageJ (NHI).

Las imágenes iniciales fueron procesadas para que pudiesen ser analizadas. El parámetro modificado fue el realce de la imagen (Figura 9).

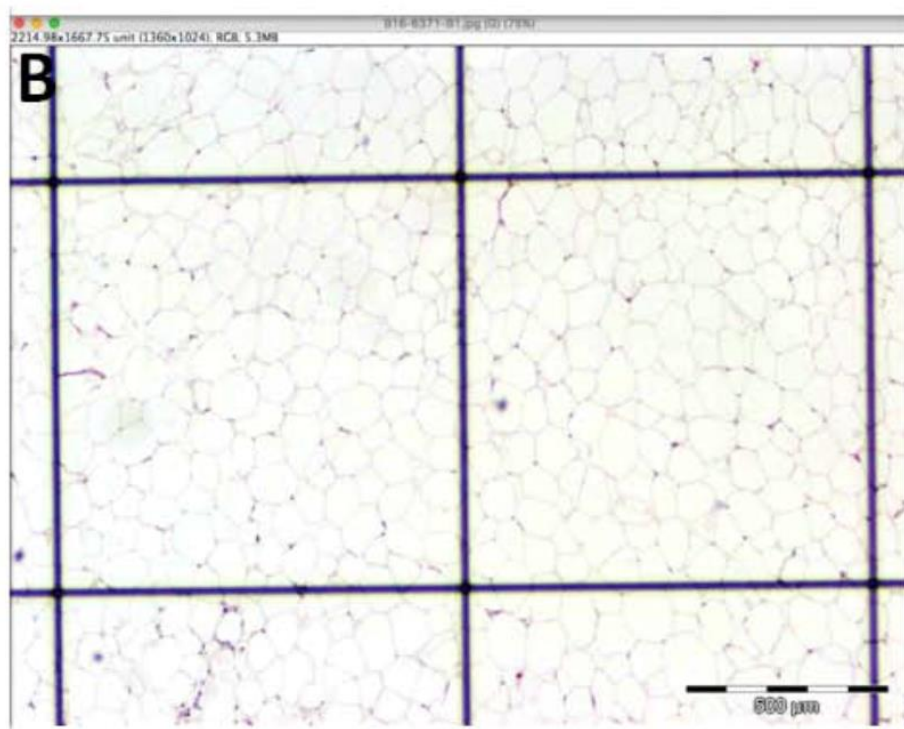
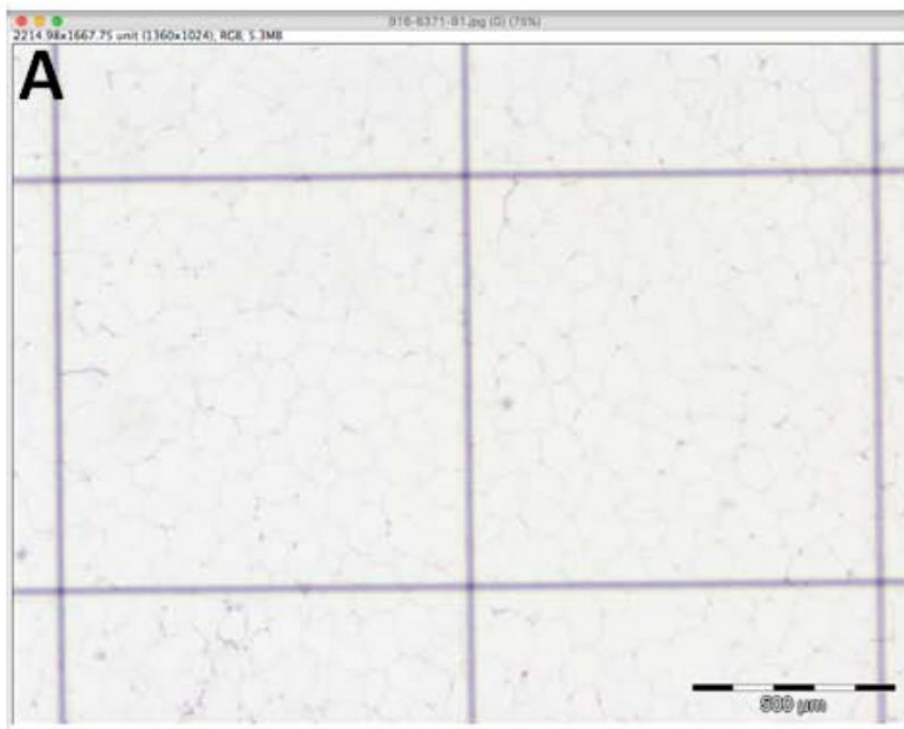


Figura 9. Sección teñida con hematoxilina-eosina de una de las muestras.

A: imagen inicial; B: imagen procesada.

Posteriormente se analizaron los siguientes parámetros:

- *Número de adipocitos*: variable cuantitativa discreta que recoge el número de adipocitos presentes en 2 mm² de tejido (área mostrada en la *Figura 9* delimitada por 2 cuadrículas). La cuantificación del número de adipocitos se realizó con la herramienta “multi-point” (*Figura 10A*). Se recogió de manera independiente el número de adipocitos en 2 mm² para tejido visceral y subcutáneo.
- *Área de adipocitos*: variable cuantitativa continua que recoge el área media de 25 adipocitos escogidos al azar por área de 2 mm². Para su cuantificación se utilizó el paquete de herramientas de medida del ImageJ (*Figura 10B*). El área se expresó en μm². Se recogió de manera independiente el área media de adipocitos para tejido visceral y subcutáneo (vA y scA). Una hipertrofia de los adipocitos se asocia a una mayor RI (202).
- *Ratio área de adipocitos viscerales / subcutáneos (vA/scA)*: variable cuantitativa continua que resulta de dividir el área media de adipocitos viscerales por el área media de adipocitos subcutáneos. Sirve para discriminar la hipertrofia de los adipocitos viscerales por encima de lo que se esperaría en relación a los adipocitos subcutáneos. Según algunos estudios el ratio vA/scA se relaciona directamente con la presencia de SM (200).

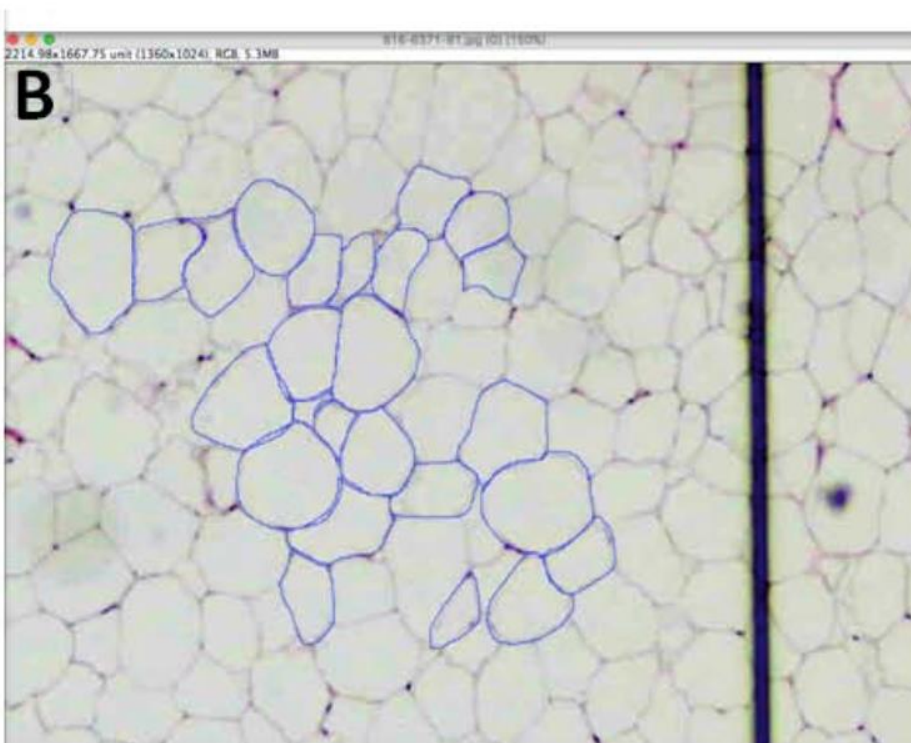
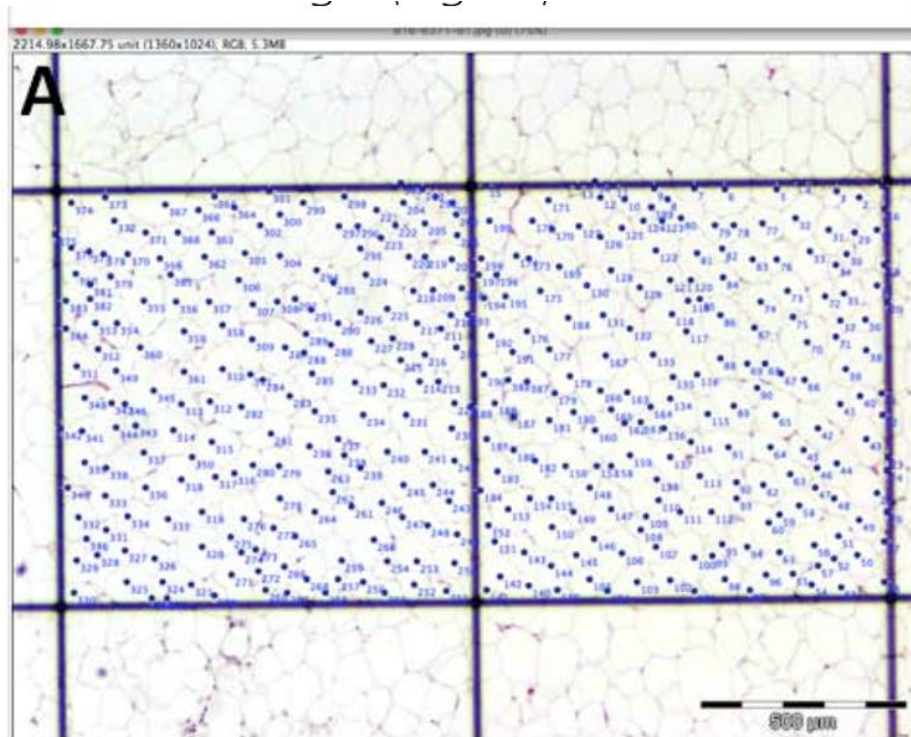


Figura 10. Imágenes obtenidas durante el proceso de análisis con el software Image J. A: cuantificación de adipocitos con la herramienta “multi-point”; B: delimitación del área de cada uno de los adipocitos cuantificados.

3.3.2. Variable dependiente o de resultado

- **HOMA – IR:** variable cuantitativa continua que refleja la RI y es determinado por la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulinemia (mU/L)} \times \text{glucemia en ayunas (mg/dl)}}{405}$$

Dado el papel de la RI como eje central en la fisiopatología del SM, se establecieron dos puntos de corte según la asociación descrita para SM y para DM y se establecieron dos grupos de estudio según el valor de HOMA-IR (180,181):

- HOMA-IR \geq 3,8: punto de corte para RI.
- HOMA-IR \geq 1,775: punto de corte para riesgo de SM.



4. RESULTADOS



4.1. Características generales del grupo de estudio

4.1.1. Variables demográficas

Se recogieron datos de 50 pacientes. La mayoría de los pacientes fueron **mujeres** (84%) (Figura 11) y la **edad media** fue de $52 \pm 15,29$ años (25-80).

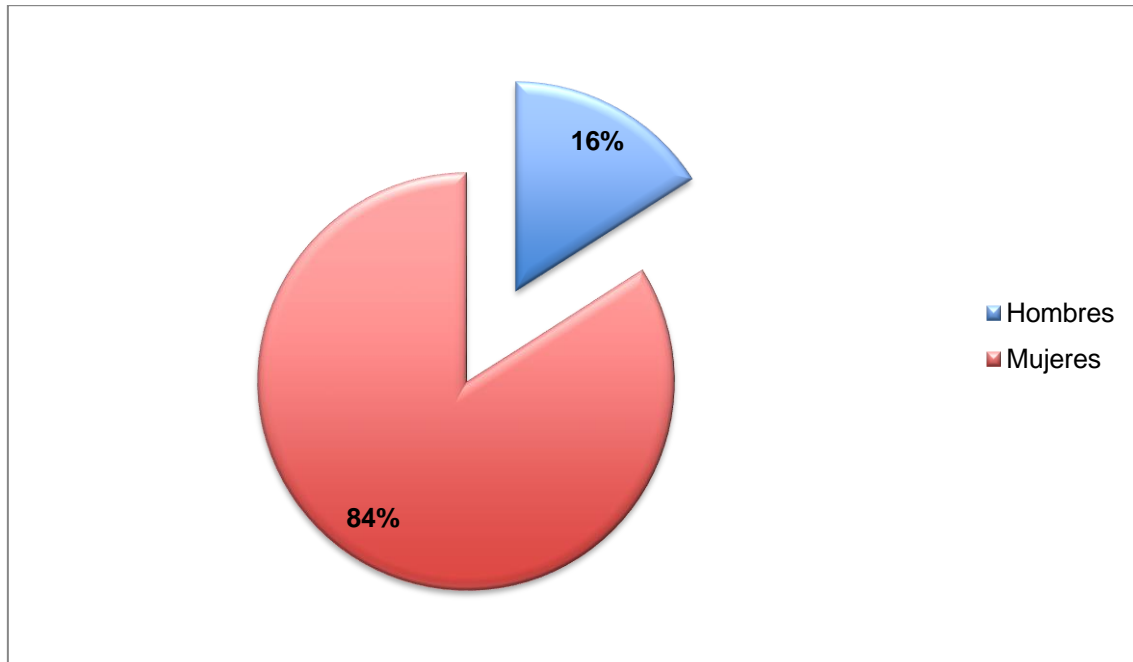


Figura 11. Sexo

El 96% de los pacientes (48 casos) pertenecían a **raza** caucásica, mientras que solo el 4% fueron árabes (2 casos).

Los **hábitos tóxicos** fueron poco frecuentes. El 34% de los casos (17 pacientes) refirió tener algún tipo de hábito tóxico, el 22% (11 pacientes) se consideró bebedor y el 12% (6 pacientes) fumador. Entre los pacientes fumadores la media de cigarrillos al día fue de $11,5 \pm 7,54$ (1-20) durante $27 \pm 18,39$ años (1-49), asimismo se registró una media de ingesta de $4,18 \pm 4,28$ copas/semana (1-14) entre los pacientes bebedores (Figura 11).

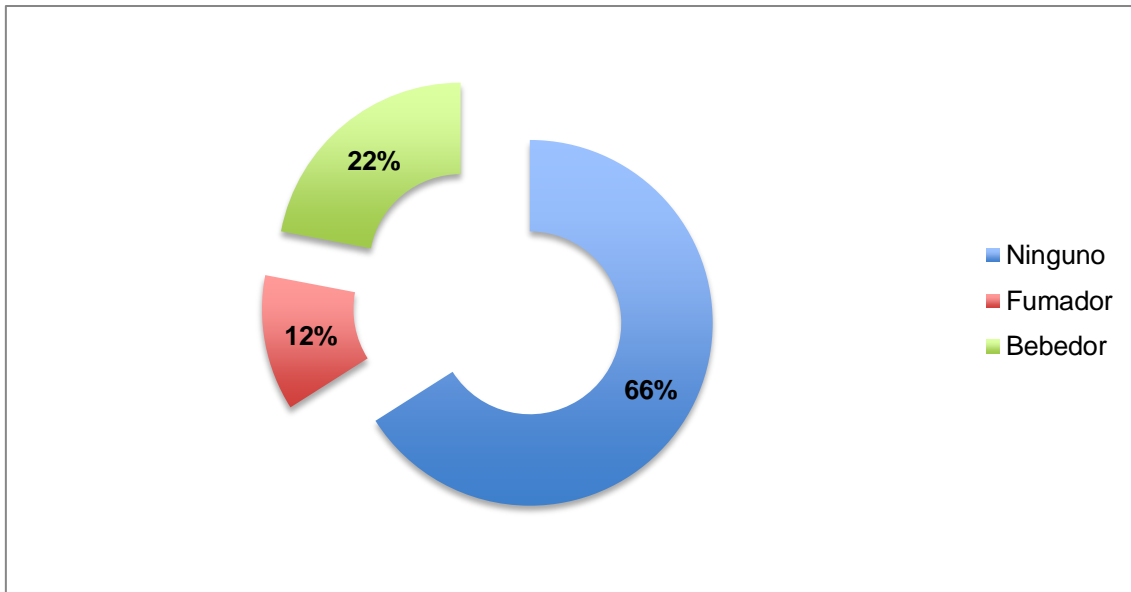


Figura 12. Hábitos tóxicos

En lo que respecta al **estatus socioeconómico**, 72% de la muestra refirió tener un estatus medio, seguido de un 20% con estatus bajo y solo 1 paciente se definió como estatus socioeconómico alto. A su vez el 40% de la muestra poseía **estudios** primarios como máximo nivel académico alcanzado. El 34% tenía estudios secundarios y el 20% estudios universitarios.

La **profesión** predominante fue la de ama de casa en el 28% de los casos, destacando que un 18% del grupo de estudio estaba inactivo por jubilación. Solo el 44% de la muestra pertenecía a la población trabajadora activa (Figura 13).

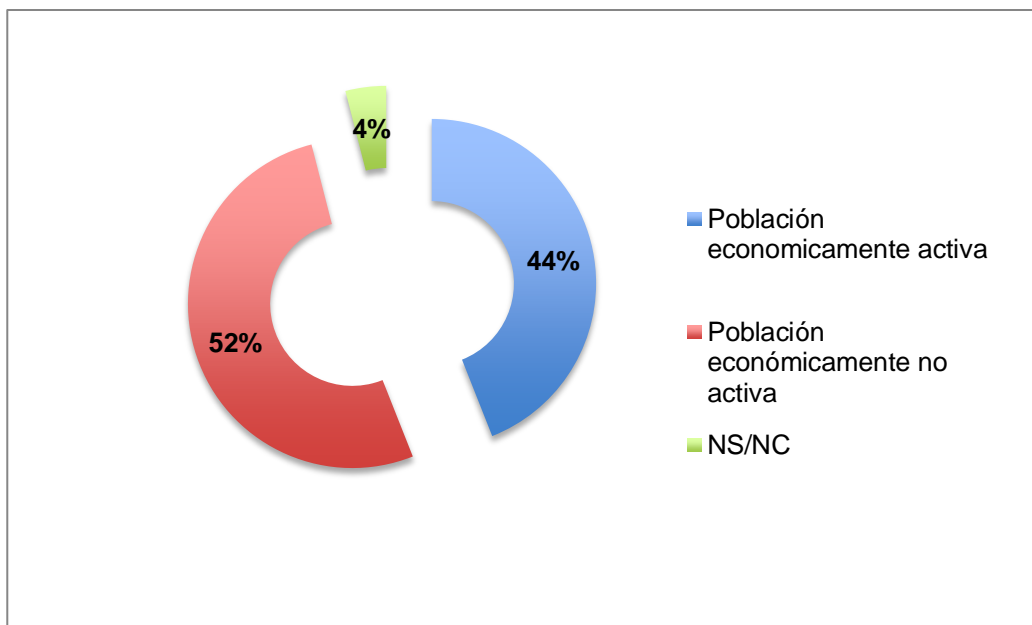


Figura 13. Profesión

Los pacientes realizaban una media de $0,64 \pm 0,76$ horas de **ejercicio** al día y $3,76 \pm 4,30$ horas a la semana.

En cuanto al **patrón nutricional**, se obtuvo un valor medio del cuestionario Medimed de $6,44 \pm 2$ puntos (2 – 12). Analizando de forma individual cada pregunta se obtuvieron los siguientes resultados:

- *Preguntas 1 y 2:* el 90% de la muestra utilizaba el aceite de oliva principalmente para cocinar pero solo el 30% utilizaba 4 o más cucharadas al día.
- *Pregunta 3:* el 54% de la muestra tomaba 2 o más raciones diarias de verduras.
- *Pregunta 4:* el 72% de la muestra tomaba menos de 3 raciones de fruta diarias.
- *Pregunta 5:* el 62% de la muestra tomaba menos de 1 ración diaria de carnes rojas o procesadas (salchichas, hamburguesas...).
- *Pregunta 6:* el 68% de la muestra no tomaba ninguna ración diaria de mantequilla, margarina o nata.

- *Pregunta 7:* el 52% de la muestra tomaba alguna bebida azucarada diaria.
- *Pregunta 8:* el 96% de la muestra tomaba menos de 1 copa de vino diaria.
- *Pregunta 9:* el 86% de la muestra tomaba menos de 3 raciones de legumbres a la semana.
- *Pregunta 10:* el 68% de la muestra tomaba menos de 3 raciones semanales de pescado o marisco.
- *Pregunta 11:* el 70% de la muestra tomaba menos de 3 unidades de repostería no casera a la semana.
- *Pregunta 12:* el 90% de la muestra tomaba menos de 3 raciones semanales de frutos secos.
- *Pregunta 13:* el 88% de la muestra prefería carne de pollo, pavo o conejo frente a ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas.
- *Pregunta 14:* el 70% de la muestra afirmaba tomar al menos 2 veces en semana los vegetales, pasta o arroz con unas salsa de tomate, ajo, cebolla y aceite de oliva.

Al analizar la adherencia a la dieta mediterránea en términos generales se observó que un 72% de los pacientes presentaron baja adherencia a la misma (considerando baja adherencia puntuaciones < 7).

4.1.2. Variables antropométricas

El **peso** medio fue de $95,34 \pm 16,54$ Kg (71,10 - 145,60) y el IMC de $36 \pm 5,72$ Kg/m² (30-58).

En la tabla 10 se detallan los datos de la **composición corporal** y **medidas antropométricas**.

VARIABLES	RESULTADOS (media ± DS)
Masa grasa	
Kg	41,85 ± 12,61
%	43,32 ± 7,32
Masa Magra (Kg)	53,49 ± 8,32
Agua Corporal (Kg)	39,40 ± 6,47
Circunferencia de la cintura (cm)	108,74 ± 13,93
Circunferencia de la cadera (cm)	124,02 ± 14,25
ICC	0,88 ± 0,105

Tabla 10. Composición corporal y medidas antropométricas

47 pacientes (94%) presentaron **obesidad abdominal** según el PC.

El **exceso de peso** osciló entre 19,50 y 93,17 Kg, siendo la media de 39,30 ± 15,33 Kg. El 86% de la muestra refería no haber padecido **obesidad infantil** y la media de **evolución** de la obesidad fue de 19,24 ± 12,75 años.

4.1.3. Variables clínicas y bioquímicas

La tabla 11 muestra las principales características bioquímicas del grupo de estudio. Se observan valores elevados de **PCR** y **homocisteína** y ligeramente disminuidos de **colesterol-HDL**. Asimismo se objetivan valores de **vitamina D** por debajo del rango normal, catalogado como insuficiencia.

PARÁMETRO BIOQUÍMICO	RESULTADOS (media ± DS)	VALORES DE REFERENCIA
GOT- AST	21,09 ± 7,58	5-39 U/L
GPT- ALT	21,65 ± 15,67	5-40 U/L
Gamma GT	31,45 ± 41,49	7-50 U/L
Fosfatasa alcalina	71,12 ± 22,56	35-104 U/L
TGL	129,88 ± 83,47	30-200 mg/dl
Colesterol total	176,10 ± 35,42	115-220 mg/dl
Colesterol-HDL	44,84 ± 12,14	45-75 mg/dl
Colesterol-LDL	107,81 ± 33,24	50-150 mg/dl
PCR	7,06 ± 7,47	0-5 mg/L
Hierro	61,18 ± 21,34	40-160 µg/dl
Ferritina	70,31 ± 65,24	15-150 ng/ml
Transferrina	268,38 ± 40,70	200-400 mg/dl
Glucemia basal	91,64 ± 26,88	70-110 mg/dl
Insulina	14,51 ± 17,34	3-25 mU/L
Péptido C	2,50 ± 1,12	1,10- 4,40 ng/ml
HbA1c		
%	5,84 ± 0,73	3,9-6 %
IFCC	40,30 ± 7,98	19,13- 42,08 mmol/mol
Homocisteína	18,40 ± 24,47	5-15 mcmol/L
25-(OH) Vitamina D	21,13 ± 11,12	> 30 ng/ml
PTH	57,93 ± 25, 56	15-65 pg/ml
HOMA-IR	3,21 ± 3,93	< 3,8 para riesgo de DM < 1,775 para riesgo de SM
VAI	2,52 ± 2,1	2

Tabla 11. Parámetros bioquímicos

En cuanto a la prevalencia de trastornos metabólicos, la **comorbilidad** más frecuente fue la HTA (34% de los casos), seguida de la DM2 (30%) y DL (28%). Menos frecuente fueron las enfermedades pulmonares (14%), cardiopatías (8%), SAOS (8%), artrosis (2%) y DM1 (2%) (Figura 14).

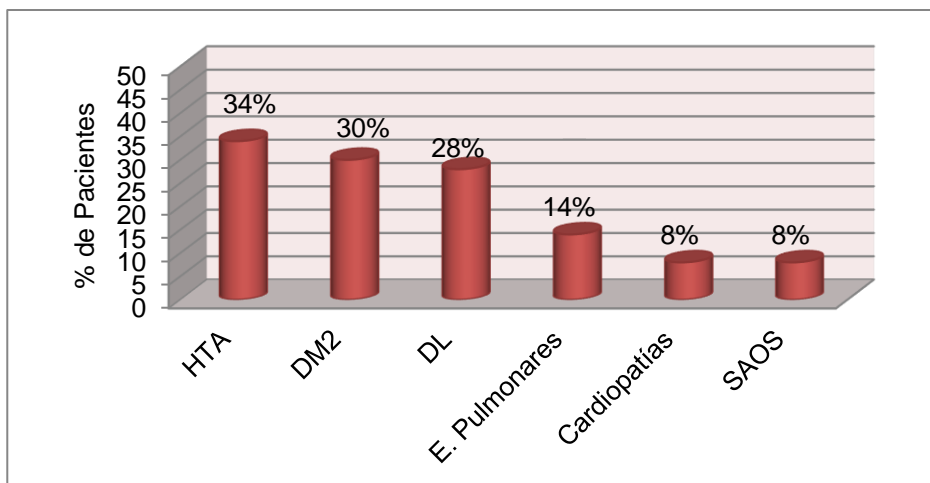


Figura 14. Comorbilidades

Entre los pacientes con DM2, 7 padecían una DM2 de 5 o más años de **evolución** y 5 pacientes 10 años o más. Solo 2 pacientes utilizaban **insulina** desde hacía 5 años o más y 1 paciente desde hacía más de 10 años.

Según los criterios definidos anteriormente como **SM** se observó que el 52% de la muestra lo presentaba (Figura 15). De ellos, un solo paciente (2%) cumplía los 5 criterios.

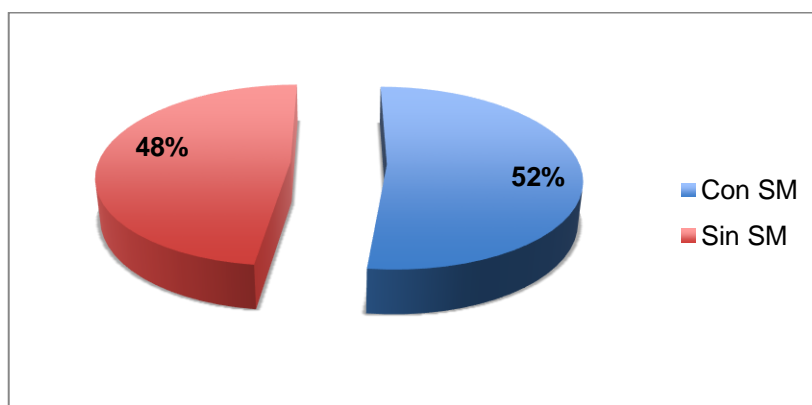


Figura 15. SM

La prevalencia de los **componentes** que definen el SM fue del 94% para la obesidad central (especificada por un PC ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres); 46% para cifras de TA altas; 36% para alteración de la glucemia en ayunas; 66% para valores disminuidos de colesterol-HDL y 28% para valores elevados de TGL.

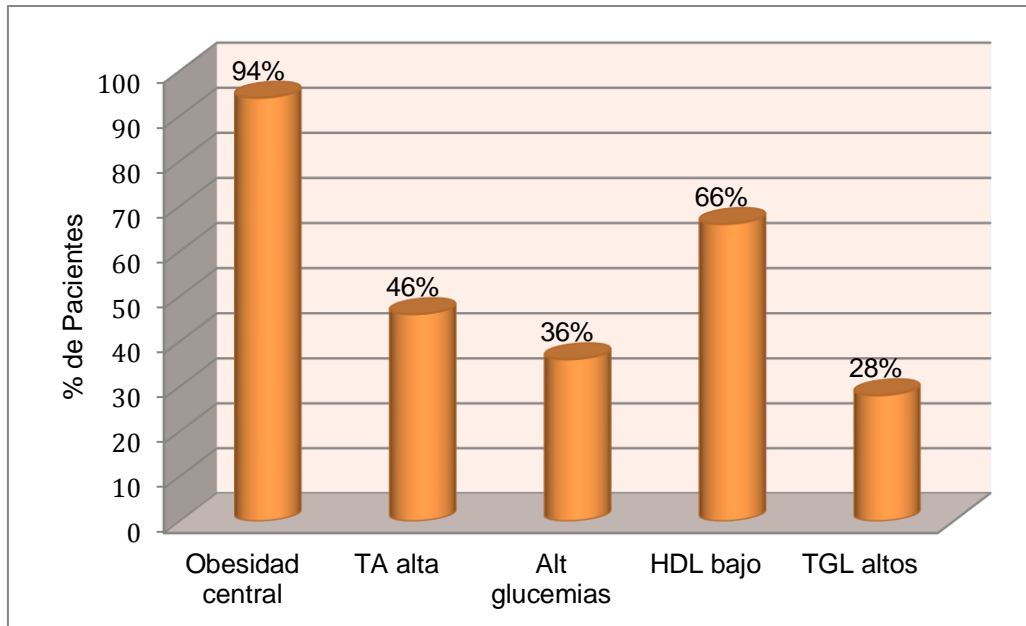


Figura 16. Criterios de SM

Respecto a la **esteatosis hepática**, el 38% de la muestra tenía datos de esteatosis por ecografía (Figura 17).

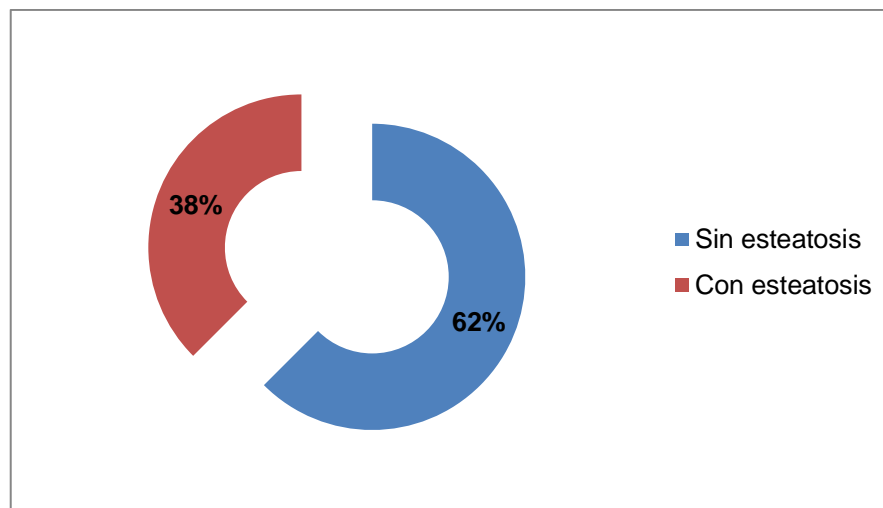


Figura 17. Esteatosis ecográfica

4.1.4. Variables anatomopatológicas

El **scA** fue significativamente mayor que el vA, siendo el valor medio en la masa grasa subcutánea (scA) de $7.270 \pm 2.183 \mu\text{m}^2$ y de

5.430 ± 1.842 µm² en la visceral (vA), asimismo hubo una correlación muy significativa entre ambas (r= 0,482, p = 0,0001).

4.2. Características de los paciente con y sin síndrome metabólico

4.2.1. Variables antropométricas

La tabla 12 describe las variables antropométricas y de composición corporal de los pacientes **con y sin SM**. Se observa, paradójicamente, que los pacientes sin SM tuvieron más peso, un IMC mas elevado, mayor cantidad de masa grasa y mayor perímetro de la cintura y cadera que los que cumplían criterios de SM, asimismo destacan menores valores del ICC, aunque solo con tendencia a la significación.

VARIABLES	SIN SM (n 24) mediana (RQ)	CON SM (n 26) mediana (RQ)	p
Peso (Kg)	100,4 (20)	88,5 (18)	0,007
IMC (Kg/m ²)	37,2 (8,25)	32,5 (4,35)	0,012
Masa Grasa (Kg)	47,3 (15)	34,6 (15)	0,04
Masa Magra (Kg)	54,2 (9,5)	50,7 (11)	NS
Agua Corporal (Kg)	40 (4)	37 (9)	NS
Cintura (cm)	109 (19)	101 (19)	0,016
Cadera (cm)	129 (24)	110 (14)	0,001
ICC	0,84 (0,16)	0,88 (0,18)	0,059

Tabla 12. Variables antropométricas en pacientes con y sin SM

4.2.2. Variables clínicas y bioquímicas

El análisis univariante revela que los pacientes con SM fueron mayores que aquellos sin criterios de SM y que la edad de inicio de la obesidad fue mayor ante la presencia de SM (Tabla 13).

El hecho de considerarse bebedor o fumador no difiere entre los grupos ni tampoco la condición de haber sido obeso en la infancia.

En lo que respecta a la presencia de comorbilidades, hubo una mayor prevalencia de HTA, DM y DLPM en los pacientes con SM.

Asimismo, en cuanto a variables bioquímicas destacan mayores niveles de glucosa, HbA1c y TGL y menores de insulinemia en pacientes con SM. La RI fue mayor en este grupo con respecto a los pacientes con ausencia de SM, así como el VAI (Tabla 13).

VARIABLES	SIN SM (n 24)	CON SM (n 26)	p
Edad (años) [mediana (RQ)]	41 (22,5)	55 (20)	0,039
Sexo mujer (%)	83,3%	84,6%	NS
Raza caucásica (%)	100%	92,3%	NS
Fumador (%)	12,5%	7,7%	NS
Bebedor (%)	25%	26,9%	NS
Obesidad infantil (%)	16,7%	11,5%	NS
Edad de inicio de obesidad (años) [mediana (RQ)]	24 (23)	40 (31)	0,048
HTA (%)	8,3%	57,7%	0,001
DM2 (%)	8,3%	50%	0,04
DL (%)	4,2%	50%	0,001
Cardiopatía (%)	0%	15,4%	NS
SAOS (%)	12,5%	3,8%	NS
Artrosis (%)	4,2%	0%	NS
Enfermedades pulmonares (%)	16,7%	11,5%	NS
Glucosa (mg/dl) [mediana (RQ)]	82 (10)	94 (27,5)	0,013
Ácido Úrico (mg/dl) [mediana (RQ)]	5,1 (1,25)	5,1 (1,55)	NS
GOT- AST (U/L) [mediana (RQ)]	18 (9,5)	23 (8)	0,058
GPT- ALT (U/L) [mediana (RQ)]	19,5 (10,25)	18 (13,5)	NS
Gamma GT (U/L) [mediana (RQ)]	15 (12,5)	27 (40)	NS
FA (U/L) [mediana (RQ)]	65 (28)	65 (24,5)	NS
TGL (mg/dl) [mediana (RQ)]	79 (51)	135 (101)	0,001
Colesterol total (mg/dl) [mediana (RQ)]	184 (52,5)	170 (41,5)	NS
Colesterol-HDL (mg/dl) [mediana (RQ)]	43 (17,5)	43 (13)	NS
Colesterol-LDL (mg/dl) [mediana (RQ)]	118 (36)	101 (34,5)	NS
PCR (mg/L) [mediana (RQ)]	7 (10)	3,7 (5,05)	NS
Ferritina (ng/ml) [mediana (RQ)]	37 (32,5)	72 (89,5)	NS
Transferrina (mg/dl) [mediana (RQ)]	270 (54)	258 (74)	NS
Folato (ng/ml) [mediana (RQ)]	8,5 (9,2)	7,65 (7,62)	NS
Vitamina B12 (pg/ml) [mediana (RQ)]	358 (207)	333 (209)	NS
25-(OH)Vitamina D (ng/ml) [mediana (RQ)]	23,8 (15)	20 (16)	NS
PTH (pg/ml) [mediana (RQ)]	55,6 (38)	50 (37)	NS
Insulina (mU/L) [mediana (RQ)]	7 (6,8)	6,2 (14,7)	0,079
HbA1c			
% [mediana (RQ)]	5,5 (0,47)	5,8 (0,97)	0,027
IFCC (mmol/mol) [mediana (RQ)]	36,6 (5,18)	39,8 (10,65)	0,028
Prealbúmina (mg/dl) [mediana (RQ)]	20,69 (4,17)	22,33 (4,14)	NS
Homocisteína (mcmol/L) [mediana (RQ)]	16,19 (6,06)	20,43 (33,63)	NS
Péptido C (ng/ml) [mediana (RQ)]	2,2 (0,85)	2,6 (1,7)	NS
HOMA- IR [mediana (RQ)]	1,46 (1,05)	2,63 (3,2)	0,045
VAI [mediana (RQ)]	1,46 (0,095)	2,3 (2,19)	0,025

Tabla 13. Variables clínicas y bioquímicas en pacientes con y sin SM

4.2.3. Variables anatomopatológicas

La distribución del tejido adiposo fue similar entre los grupos de estudio sin diferencias significativas en el scA, vA o el ratio entre ambas (Tabla 14).

VARIABLES	SIN SM (n 24) mediana (RQ)	CON SM (n 26) mediana (RQ)	p
scA (μm^2)	6736 (1407)	7769 (2636)	NS
vA (μm^2)	5479 (1415)	5406 (2175)	NS
Ratio vA/scA	0,82 (0,5)	0,72 (0,23)	NS

Tabla 14. Variables anatomopatológicas en pacientes con y sin SM

4.3. Análisis bivalente: correlación entre HOMA – IR e índices de adiposidad y parámetros bioquímicos

No se encontró relación significativa entre el HOMA-IR y variables antropométricas ni marcadores de adiposidad. Si que se observó una correlación positiva estadísticamente muy significativa entre el VAI y el HOMA-IR ($r= 0,517$, $p= 0,001$).

Al analizar los parámetros bioquímicos y su relación con la RI, se observó que el nivel del HOMA-IR se afecta de forma directamente proporcional por la prealbúmina ($r= 0,334$; $p= 0,023$) y en cambio, las cifras de PTH le producen un efecto inversamente proporcional ($r= -0,324$; $p= 0,028$).

Tras analizar las características de los pacientes según la condición de SM, se establecieron dos grupos de estudio según el valor de HOMA-IR.

4.4. Características de los pacientes con y sin resistencia a la insulina (HOMA-IR $\geq 3,8$): análisis descriptivo y univariante

Según el punto de corte de HOMA-IR para DM (HOMA-IR $\geq 3,8$), el 26% de la muestra presentó la condición de RI.

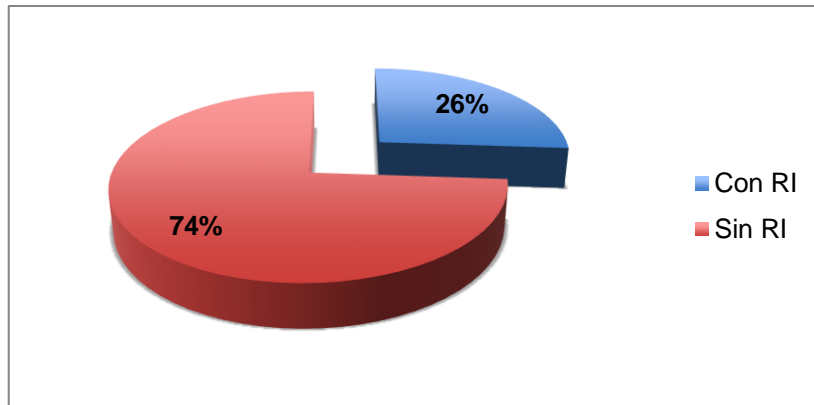


Figura 18. RI (HOMA-IR \geq 3,8)

- **Variables clínicas y bioquímicas:**

La tabla 15 muestra en detalle la distribución de las características clínicas y bioquímicas estudiadas.

Ambos grupos fueron semejantes con respecto a la distribución de las variables demográficas. Sin embargo, en lo que respecta a la presencia de comorbilidades, en el grupo de pacientes con RI se observó un mayor número de sujetos hipertensos y cardiópatas que aquellos sin la condición de RI. Tal es así, que la prevalencia de cifras tensionales no óptimas en el total de pacientes fue del 34%, y de ellos el 53,3% correspondió a pacientes con RI.

Asimismo, hubo mayor proporción de pacientes con DL y DM2 en el grupo con HOMA-IR \geq 3,8 sin diferencias significativas, aunque destaca que en el caso de la DM hubo una tendencia a la significación ($p = 0,061$).

Con respecto a las características bioquímicas, ante la presencia de RI, además de las características que forman parte de la ecuación del HOMA-IR y que definen la variable (insulinemia, péptido C y HbA1c), se observan valores superiores de transferrina y ferritina.

VARIABLES	SIN RI (n 34)	CON RI (n 12)	p
Edad (años) [mediana (RQ)]	53 (26,75)	49 (23,25)	NS
Sexo mujer (%)	85%	75%	NS
Raza caucásica (%)	94%	100%	NS
Hábitos tóxicos (%)	38%	25%	NS
Fumador (%)	12%	20%	NS
Bebedor (%)	26%	25%	NS
Obesidad infantil (%)	57,1%	42,9%	NS
Ejercicio diario			
< 1h (%)	21%	17%	NS
≥ 1h (%)	30%	50%	NS
No realiza (%)	50%	33%	NS
HTA (%)	23,5%	58,3%	0,040
DM2 (%)	21%	50%	0,061
DL (%)	23,5%	33,3%	NS
Cardiopatía (%)	3%	25%	0,049
SAOS (%)	12%	0%	NS
Artrosis (%)	3%	0%	NS
Enfermedades pulmonares (%)	21%	0%	NS
Puntos Medimed [mediana (RQ)]	6 (3)	6,5 (2,75)	NS
Esteatosis hepática (%)	37 %	33%	NS
GOT- AST (U/L) [mediana (RQ)]	20,5 (7)	18 (13,25)	NS
GPT- ALT (U/L) [mediana (RQ)]	18 (11)	19 (15,25)	NS
Gamma GT (U/L) [mediana (RQ)]	18,5 (26,5)	19,5 (40,75)	NS
FA (U/L) [mediana (RQ)]	64,50 (25,25)	76 (31,5)	NS
TGL (mg/dl) [mediana (RQ)]	91 (81,75)	120,5 (59)	NS
Colesterol total (mg/dl) [mediana (RQ)]	178,5 (41,75)	172,5 (57,27)	NS
Colesterol-HDL (mg/dl) [mediana (RQ)]	42 (14)	45,5 (15,75)	NS
Colesterol-LDL (mg/dl) [mediana (RQ)]	106,5 (26,42)	102,5 (75,35)	NS
Albúmina (g/dl) [mediana (RQ)]	4,1 (0,52)	4,15 (0,38)	NS
PCR (mg/L) [mediana (RQ)]	4,6 (8,6)	4,05 (7,25)	NS
Hierro (µg/dl) [mediana (RQ)]	62,50 (21)	63 (36)	NS
Ferritina (ng/ml) [mediana (RQ)]	20,50 (56,25)	57 (90)	0,011
Transferrina (mg/dl) [mediana (RQ)]	257 (43,75)	287,5 (83,5)	0,016
Folato (ng/ml) [mediana (RQ)]	8,3 (6,7)	8 (9,4)	NS
Vitamina B12 (pg/ml) [mediana (RQ)]	340,5 (214,25)	397,5 (171)	NS
PTH (pg/ml) [mediana (RQ)]	50,44 (34,49)	42,87 (37,17)	NS
Insulina (mU/L) [mediana (RQ)]	7 (6,13)	23,45 (15,1)	0,001
HbA1c			
% [mediana (RQ)]	5,6 (0,5)	6,3 (1,8)	0,027
IFCC (mmol/mol) [mediana (RQ)]	37,7 (5,46)	45,36 (19,67)	0,026
Péptido C (ng/ml) [mediana (RQ)]	2,13 (0,84)	3,6 (1,34)	0,002
Prealbúmina (mg/dl) [mediana (RQ)]	20,55 (6,2)	22,3 (5,52)	NS
Homocisteína (mcmol/L) [mediana (RQ)]	13,8 (8,43)	12,5 (3,32)	NS
25-(OH)Vitamina D (ng/ml) [mediana (RQ)]	21,84 (17,56)	21,72 (12,63)	NS
VAI [mediana (RQ)]	1,8 (1,3)	2 (1,8)	NS

Tabla 15. Variables clínicas y bioquímicas (HOMA-IR ≥ 3,8)

- **Peso y medidas antropométricas:**

La tabla 16 describe las variables antropométricas y de composición corporal de los pacientes con y sin RI, mostrando ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las características relativas al peso, IMC y composición corporal entre los grupos de estudio.

VARIABLES	SIN RI (n 34) mediana (RQ)	CON RI (n 12) mediana (RQ)	p
Peso (Kg)	90,7 (23,2)	96,55 (15,37)	NS
IMC (Kg/m ²)	35,7 (7,65)	33,35 (5,21)	NS
Masa Grasa			
%	45,1 (9,7)	45,7 (15,81)	NS
Kg	39,75 (16,16)	40,1 (15,65)	NS
Cintura (cm)	106 (19,5)	104,5 (20,75)	NS
ICC	0,89 (0,14)	0,83 (0,17)	NS

Tabla 16. Variables antropométricas (HOMA-IR ≥ 3,8)

- **Variables anatomopatológicas:**

En cuanto a la distribución de los adipocitos tanto en tamaño como en ratio, no encontramos diferencias entre pacientes con RI según HOMA ≥ 3,8 (Tabla 17).

VARIABLES	SIN RI (n 34) mediana (RQ)	CON RI (n 12) mediana (RQ)	p
scA (µm ²)	7021 (2981)	7475 (2358)	NS
vA (µm ²)	4905 (2602)	5706 (1449)	NS
Ratio vA/scA	0,81 (0,33)	0,8 (0,25)	NS

Tabla 17. Variables anatomopatológicas (HOMA-IR ≥ 3,8)

4.5. Análisis multivariante de factores relacionados con la presencia de resistencia a la insulina (HOMA-IR \geq 3,8)

Tras identificar aquellas variables que se asociaron con la presencia de RI, se construyó un modelo de regresión logística con la finalidad de detectar aquellas variables que influyen de forma independiente en la presencia del riesgo.

En el análisis multivariante se evidenció que la ferritina y la presencia de HTA se relacionaban de forma independiente para la presencia de RI cuando el punto de corte del HOMA IR es superior o igual a 3,8 . El resto de variables no mostró relación con el desarrollo de RI (Tabla 18).

VARIABLES	OR (IC 95%)	p
HTA	6,44 (1,91 - 34,84)	0,031
Ferritina	1,975 (1,958 – 1,992)	0,004

Tabla 18. Análisis multivariante (HOMA-IR \geq 3,8)

4.6. Características de los pacientes con y sin riesgo de síndrome metabólico (HOMA-IR \geq 1,775): análisis descriptivo y univariante

El 50% de la muestra presentó **riesgo de SM** (HOMA-IR \geq 1,775).

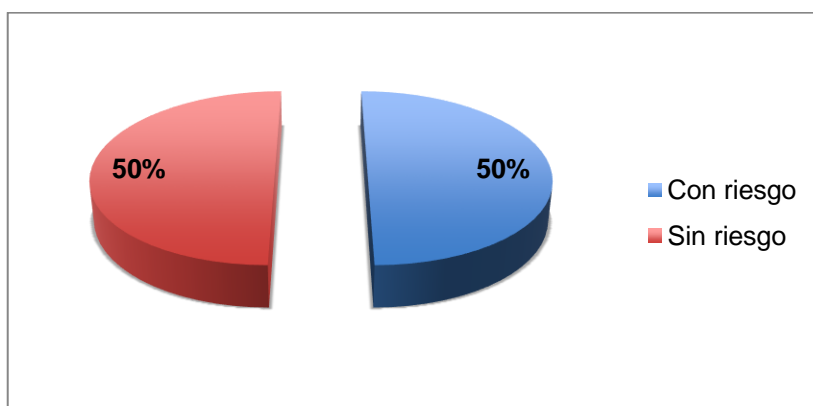


Figura 19. Riesgo de SM (HOMA-IR \geq 1,775)

En el análisis univariante de pacientes con y sin riesgo de SM se obtuvieron los siguientes resultados:

- **Variables clínicas y bioquímicas:**

En términos de prevalencia, en el grupo de pacientes con riesgo de SM se observó un mayor número de pacientes hipertensos, diabéticos tipo 2 y con DL que aquellos sin riesgo de SM (Tabla 19) .

Asimismo en este grupo destaca una mayor proporción de pacientes sedentarios, con menor adherencia a la dieta mediterránea y presencia de hábitos tóxicos, sobre todo bebedores.

Con respecto a las características bioquímicas, del mismo modo que en la corte de $\text{HOMA-IR} \geq 3,8$ se observan diferencias significativas en las características que forman parte de la ecuación del HOMA-IR y que definen la variable (insulinemia, péptido C y HbA1c), pero también se observaron mayores niveles de TGL y de prealbúmina en el grupo con riesgo de SM.

VARIABLES	SIN RIESGO SM (n 23)	CON RIESGO SM (n 23)	p
Edad (años) [mediana (RQ)]	48 (29)	54 (23)	NS
Sexo mujer (%)	91%	74%	NS
Hábitos tóxicos (%)	22%	48%	0,060
Fumador (%)	4,3%	17,4%	NS
Bebedor (%)	13%	39%	0,045
Obesidad infantil (%)	57,1%	42,9%	NS
Ejercicio semanal			
< 1h (%)	33,3%	66,7%	0,038
≥ 1h (%)	44,4%	55,6%	
No realiza (%)	62,5%	37,5%	
HTA (%)	17,4%	47,8%	0,029
DM2 (%)	13%	43,5%	0,024
DL (%)	8,7%	43,5%	0,008
Cardiopatía (%)	4,3%	13%	NS
SAOS (%)	9%	9%	NS
Artrosis (%)	4%	4%	NS
Enfermedades pulmonares (%)	0%	9%	NS
Puntos Medimed [mediana (RQ)]	8 (2,4)	6,2 (3,3)	0,045
Esteatosis hepática (%)	29%	43%	NS
Glucosa (mg/dl) [mediana (RQ)]	79 (9)	99 (29)	<0,001
GOT- AST (U/L) [mediana (RQ)]	21,5 (5,75)	17,5 (11,5)	0,06
GPT- ALT (U/L) [mediana (RQ)]	16 (11)	20 (12)	NS
Gamma GT (U/L) [mediana (RQ)]	18 (38)	20 (24)	NS
FA (U/L) [mediana (RQ)]	63 (26)	66 (28)	NS
TGL (mg/dl) [mediana (RQ)]	82 (80)	112 (68)	0,05
Colesterol total (mg/dl) [mediana (RQ)]	164 (42)	184 (52)	NS
Colesterol-HDL (mg/dl) [mediana (RQ)]	42 (14)	44 (14)	NS
Colesterol-LDL (mg/dl) [mediana (RQ)]	105 (31)	111 (46,1)	NS
Albúmina (g/dl) [mediana (RQ)]	4,1 (0,6)	4,2 (0,4)	NS
PCR (mg/L) [mediana (RQ)]	4,7 (8,8)	4,4 (7,4)	NS
Hierro (µg/dl) [mediana (RQ)]	53 (23,25)	66 (12,5)	NS
Ferritina (ng/ml) [mediana (RQ)]	42 (63)	47 (90)	NS
Transferrina (mg/dl) [mediana (RQ)]	248 (55)	270 (69)	0,059
Folato (ng/ml) [mediana (RQ)]	7,3 (6,65)	8,5 (8,1)	NS
Vitamina B 12 (pg/ml) [mediana (RQ)]	352 (218)	348 (199)	NS
PTH (pg/ml) [mediana (RQ)]	61,43 (55,52)	45,24 (23,33)	NS
Insulina (mU/L) [mediana (RQ)]	7 (6,13)	23,45 (15,1)	0,001
HbA1c			
% [mediana (RQ)]	5,5 (0,4)	6 (1)	0,02
IFCC (mmol/mol) [mediana (RQ)]	36,61 (4,37)	42,02 (10,93)	0,02
Prealbúmina (mg/dl) [mediana (RQ)]	19,3 (5,2)	22,2 (6,7)	0,027
Homocisteína (mcmol/L) [mediana (RQ)]	15 (8,2)	12,7 (3,6)	0,054
25-(OH)Vitamina D (ng/ml) [mediana (RQ)]	20,91 (18,81)	22,23 (15,17)	NS
Péptido C (ng/ml) [mediana (RQ)]	1,88 (0,93)	3,16 (1,48)	0,000
VAI [mediana (RQ)]	1,77 (1,31)	2,14 (1,9)	NS

Tabla 19. Variables demográficas y clínicas (HOMA-IR ≥ 1,775)

- **Peso y medidas antropométricas:**

En la tabla 20 se muestra la distribución de las características antropométricas y de composición corporal entre los grupos de estudio. Destacando, sorprendentemente mayores valores de IMC en aquellos pacientes sin riesgo de SM. El peso, la masa grasa y los indicadores de obesidad abdominal se distribuyeron sin diferencias significativas.

VARIABLES	SIN RIESGO SM (n 23) mediana (RQ)	CON RIESGO SM (n 23) mediana (RQ)	p
Peso (Kg)	92,5 (23,9)	95,4 (16,9)	NS
IMC (Kg/m ²)	36,1 (7,2)	32,5 (5,2)	0,095
Masa Grasa (%)	45,5 (6,2)	44,6 (15,4)	NS
Masa Grasa (Kg)	41,2 (16,8)	35,5 (18,1)	NS
Masa Magra (Kg)	51 (14)	54 (14)	NS
Agua Corporal (Kg)	37 (7,4)	39 (11,4)	NS
Cintura (cm)	103 (20)	106 (20)	NS
Cadera (cm)	124 (21)	118 (18)	NS
ICC	0,84 (0,19)	0,88 (0,15)	NS

Tabla 20. Variables antropométricas (HOMA-IR \geq 1,775)

- **Variables anatomopatológicas:**

Al comparar la distribución de la masa grasa entre pacientes con riesgo de SM según HOMA \geq 1,775 y sin riesgo de SM, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el **scA** (p=0,012).

Al analizar el **ratio vA/scA** entre grupos con presencia o ausencia de riesgo de SM según HOMA \geq 1,775 se pierden las diferencias, aunque se observan cifras mayores en pacientes con riesgo de SM que sin él con tendencia a la significación (Tabla 21).

VARIABLES	SIN RIESGO SM (n 23) mediana (RQ)	CON RIESGO SM (n 23) mediana (RQ)	p
scA (μm^2)	6570 (2955)	7517 (2160)	0,012
vA (μm^2)	4807 (2189)	5535 (2523)	0,062
Ratio vA/scA	0,8 (0,33)	0,9 (0,35)	0,089

Tabla 21. Variables anatomopatológicas (HOMA-IR $\geq 1,775$)

Asimismo el ratio vA/scA fue mayor en pacientes con HTA y DL (p=0,04; 0,012 respectivamente).

4.7. Análisis multivariante de factores relacionados con el riesgo de síndrome metabólico (HOMA-IR $\geq 1,775$)

En el modelo de regresión logística multivariante se evidenció que el riesgo de SM con valores de HOMA $\geq 1,775$ se relaciona de forma independiente con la DL. El resto de variables no mostró relación con el desarrollo de SM (Tabla 22).

VARIABLE	OR (IC 95%)	p
DL	9 (1,14 - 71,038)	0,037

Tabla 22. Análisis multivariante (HOMA-IR $\geq 1,775$)

5. DISCUSIÓN



5.1. Análisis descriptivo de la muestra: población obesa

5.1.1. Variables demográficas

La obesidad es una epidemia mundial en constante aumento con importante repercusión en el ser humano por su bien conocida relación con enfermedades cardiovasculares, metabólicas, cánceres y aumento de la mortalidad entre otros.

En este estudio analizamos una muestra de 50 pacientes obesos (IMC \geq 30 Kg/m²) con una mayor proporción de mujeres (84%) con edad media de 51,96 años. Si bien la prevalencia española de obesidad es mayor en el sexo femenino, la predominancia de mujeres en nuestro grupo puede deberse a que la gran mayoría de los pacientes (76%) fueron intervenidos de colecistectomía, una patología frecuente entre mujeres de mediana edad (208).

El 92% de la muestra se consideró de estatus socioeconómico bajo o medio y el 40% reconocía no tener estudios o únicamente estudios primarios. Esto va en relación a la asociación ya descrita en la literatura entre la obesidad y los niveles socioeconómicos más desfavorables. Según estudios de *Drewnoski et al*, los valores de las propiedades residenciales pueden predecir el peso corporal de las mujeres, las tasas de obesidad varían según los vecindarios y entre los compradores de supermercados humildes (25-36%) con respecto a los compradores de supermercados de gama alta (4-7%). Esto parece explicarse porque las personas de bajos ingresos consumen alimentos de bajo coste, que suelen ser ricos en azúcares añadidos y grasas (85,204).

La información obtenida del cuestionario Medimed objetivó una baja adherencia a la dieta mediterránea con una puntuación media de 6,44 puntos, bastante inferior a la reportada por *Martínez- González et al*, que al evaluar una población de 7.447 participantes obtuvo una puntuación media de 8,6, considerando baja adherencia a puntuaciones \leq 7. Cabe destacar que la población estudiada en ese caso fueron pacientes con alto RCV, obesos o no.

Sin embargo, en el subanálisis de pacientes obesos encontraron una asociación inversa entre el score de adherencia a la dieta mediterránea y todos los índices de adiposidad, de forma que un mayor IMC, PC o ICC se asoció con puntuaciones más bajas en el cuestionario (83), lo que va en relación a nuestros resultados, centrados en población obesa.

El grupo de estudio también se caracterizó por un alto nivel de sedentarismo, el 52% fue población laboralmente inactiva, con muy pocos minutos dedicados a la actividad física, en torno a 36 minutos/día y 225 minutos/semana. Aunque la OMS recomienda un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física moderada esto parece insuficiente según otros estudios, como el trabajo de *Lakka et al*, donde recomienda un ejercicio diario mínimo de 60 minutos (preferiblemente 60-90 minutos de actividad moderada) o el incluso el de *Jakicic et al* que recomienda iniciarse con 150 min de actividad física semanal pero aumentar de forma progresiva hasta 300 min semanales si se busca una pérdida de peso a largo plazo (209–211).

5.1.2. Variables antropométricas

El IMC medio de la población estudiada (35,99 Kg/m²) se corresponde con una obesidad tipo 2. No obstante, predominó la obesidad tipo 1 (52%), seguida de la obesidad tipo 2 (32%) y menos frecuente la obesidad mórbida (16%).

La tasa de aparición de obesidad en la edad infantil de nuestro grupo de estudio fue del 14%. Si bien podría tratarse de una percepción subjetiva del paciente de si padecía obesidad cuando tenía menos de 12 años, los resultados son similares a los observados por *Valdés Pizarro et al* en una encuesta nacional de 2006 - 2007 sobre 6.139 niños entre 2 y 15 años, donde encontraron que el 10,3% de los niños padecían obesidad y el 18,8% sobrepeso, siendo además Andalucía una de las comunidades autónomas con mayor prevalencia de obesidad infantil (212). El seguimiento hasta la etapa adulta ha demostrado claramente que los niños y adolescentes obesos tienen eventualmente un mayor riesgo de obesidad, de ECV, de HTA y de muerte por enfermedades cardiovasculares isquémicas y arteriosclerosis. Asimismo, la

correlación entre obesidad del niño y del adolescente con obesidad en la vida adulta aumenta con la edad. Así, el riesgo de ser obeso a los 35 años es de 8 a 10 veces si se ha sido obeso a los 10 años y de 35 a 56 veces si lo ha sido a los 18 años (213,214).

5.1.3. Variables clínicas

Al igual que en la encuesta nacional de nutrición de *Nguyen et al* sobre 13.745 individuos, encontramos que la comorbilidad más frecuente asociada a obesidad fue la HTA. En nuestro caso, el 34% de la población obesa presentaba HTA mientras que en la población de *Nguyen et al* variaba entre el 30 y 50% en función del grupo de obesidad (clase I, II y III) (215). Diversos estudios afirman que la prevalencia de la HTA se incrementa en función del IMC. Según *Wild et al*, la prevalencia de HTA aumenta de 2,5 a 3 veces en pacientes con obesidad grado I respecto al paciente normopeso en menores de 55 años. Esta relación es algo menor en mayores de 55 años dado el incremento de la prevalencia de HTA esencial en este grupo de edad. Además las cifras de TA se incrementan de manera lineal con el ICC de forma independiente a la edad y al IMC, lo que indica que la HTA se asocia a la distribución central de la grasa más que al depósito corporal total (216). Esto puede ser atribuido a la hiperinsulinemia sostenida la cual, asociada a la obesidad, afecta al sistema nervioso simpático y daña la función endotelial (213).

En el caso de la DM2 obtuvimos un 30% de prevalencia y un 36% de alteración de la glucemia en ayunas, datos muy superiores a los observados por *Nguyen et al* (2,4% en pacientes normopesos y 14,2% en pacientes con obesidad mórbida (215)), lo que podría deberse a la superioridad en la prevalencia de mujeres sobre hombres en la muestra, ya que *Willet et al* en su guía de peso saludable, afirma que el riesgo de DM en una mujer de IMC 26 es 8 veces superior al de una mujer con IMC 21, mientras que en el varón el riesgo es 4 veces superior (59).

La tercera comorbilidad más frecuente en nuestro caso fue la DL (28%), también cifras superiores a las observadas por *Nguyen et al* (8,9% en pacientes normopesos y un 19% en pacientes obesos mórbidos) (215).

5.1.4. Variables bioquímicas

En cuanto a los parámetros analíticos analizados en la muestra destaca que la media de colesterol-HDL, PCR, homocisteína y vitamina D no se encuentra entre los considerados valores de referencia.

Son varios los estudios que relacionan una disminución del colesterol-HDL con la obesidad. En el estudio de *Bora et al* sobre población india encontraron que el aumento del IMC y del PC aumentaron el riesgo de disminución de colesterol-HDL (OR 4,96 , IC 2,68-9,18; OR 3,67 IC: 1,94-6,97, respectivamente) (217).

En cuanto a la hipovitaminosis D asociada a obesidad, estudios observacionales muestran evidencia sobre la asociación entre ambas pero no está clara la causalidad (218). A su vez, los sujetos obesos han mostrado mayor resistencia al tratamiento con vitamina D de forma que necesitan el doble de dosis que los pacientes no obesos para obtener una respuesta equivalente (219).

El aumento de la PCR en nuestra muestra, apoya la ya conocida inflamación sistémica de bajo grado asociada a obesidad. Son muchos los estudios al respecto (112,127,185,190,220). La obesidad conlleva una disfunción del tejido adiposo con un aumento de las citoquinas proinflamatorias como la leptina, el TNF- α , la IL-6 pero también de proteínas de fase aguda como la PCR. En nuestro caso, obtuvimos una PCR media de $7,06 \pm 7,47$ mg/L, en el estudio de *van Beek et al* la media de PCR fue de $1,9 \pm 1,3$ mg/L en pacientes no obesos, $7,6 \pm 6,9$ mg/L en pacientes obesos con alteración de la glucemia en ayunas y $6.9 \pm 5,4$ mg/L en obesos con DM2 ($p < 0,05$) (112).

Por último, la homocisteína es considerada también un importante FRCV cuya relación con la obesidad no está clara. La mayoría de los estudios se

centran en su potencial aterogénico y es un predictor de eventos cardiovasculares incluso en pacientes que ya tienen enfermedad coronaria. En el estudio de *Lin et al* sobre varones con ECV y comparando niveles de homocisteína entre individuos con ICC $< 0,9$ y $\geq 0,9$ se obtuvieron unos niveles de homocisteína de $10,5 \pm 2,4$ y $12,8 \pm 3,6$ respectivamente ($p = 0,007$) demostrando una fuerte asociación entre el ICC y los niveles de homocisteína en plasma en varones con enfermedad coronaria (221).

5.2. Características de los pacientes con y sin síndrome metabólico

Son muchas las críticas referentes al SM: la definición no es clara y varía según las diferentes organizaciones, lo que hace difícil comparar resultados en los diferentes estudios; los fenotipos incluidos son muy variables y por lo tanto las estrategias de tratamiento; falta una evidencia consistente para establecer los umbrales de los diferentes criterios; la patogénesis sigue siendo incierta y la RI puede no ser constante (129).

La prevalencia de SM observada en nuestro grupo de estudio del 52% es superior a la tasa publicada en España en la población general (32% en varones y 29% en mujeres) y a la descrita por *Nguyen et al* (39,2%) en pacientes con obesidad mórbida menores de 50 años. Sin embargo, se asemeja bastante a la encontrada por *Nguyen et al* cuando analizan la población mayor de 50 años en la que encuentran una prevalencia del 54,9% (117,215).

En este sentido, cabe destacar que los individuos con SM tuvieron una edad significativamente mayor que aquellos sin SM, hallazgo similar al de otros estudios (117,122). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el desarrollo de alteraciones metabólicas que conduce a un mayor RCV y metabólico inicia en edades tempranas (214,222). Tal es así que nuestra investigación muestra que antes del diagnóstico de SM, una elevada proporción de individuos presenta algún FRCV.

Si bien el tejido adiposo se distribuyó de manera similar en ambos grupos, un aspecto importante a discutir es el hallazgo paradójico de valores mayores de IMC, peso, masa grasa, PC y perímetro de la cadera en aquellos pacientes clasificados como sin SM. Aunque estos pacientes no pueden considerarse obesos metabólicamente sanos puesto que la definición incluye a todos aquellos sujetos con $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ con ausencia de cualquier enfermedad cardiometabólica manifiesta y ausencia de los componentes que definen el SM (223), llama la atención que aparentemente son más obesos, con mayor masa grasa y mayor PC que los pacientes con SM ($p = 0,007$; $p = 0,04$; $p = 0,016$ respectivamente). En este sentido, son varios los estudios que afirman que en los obesos metabólicamente sanos, esta característica puede no ser constante en el tiempo y por ello suelen ser pacientes más jóvenes, como ocurre en nuestro caso, en el que la mediana de edad fue de 41 años respecto a 55 ($p = 0,039$) en los que cumplían la condición de SM. Sin embargo, son necesarios estudios a largo plazo para identificar que efectivamente estos pacientes sin SM lo desarrollarán con el paso del tiempo (124,223,224).

Contrariamente, índices de adiposidad visceral y obesidad troncular como el VAI y el ICC sí que fueron mayores en el grupo de pacientes con SM ($p = 0,025$ y $p = 0,059$ respectivamente). Además, también se encontraron mayores valores de HOMA-IR ($p = 0,045$).

Dado que no todos los individuos obesos tienen el mismo riesgo de desarrollar ECV o DM (136,137,140), y en consonancia con nuestros hallazgos, el simple hecho de calcular el IMC y medir la circunferencia de la cintura de los pacientes en la consulta puede ser insuficiente para identificar a aquellos con riesgo de desarrollar SM y otras enfermedades que necesiten una modificación del estilo de vida centrada en la reducción del peso y el aumento de la actividad física.

5.3. HOMA-IR y su relación con la resistencia a la insulina y el riesgo de síndrome metabólico

El papel que desempeña el aumento de los niveles de insulina en el

desarrollo de los FRCV ha generado recientemente mucho interés.

La RI representa una reducción de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de los niveles normales de insulina. Para su determinación elegimos el parámetro HOMA-IR por tratarse de la forma más simple y utilizada en la práctica clínica diaria para medir la homeostasis basal.

Utilizamos la correlación de Pearson para relacionar el HOMA-IR con diferentes variables de adiposidad. El papel que desempeña el aumento de los niveles de insulina en el desarrollo de los FRCV ha generado recientemente mucho interés.

La mayor limitación del HOMA-IR, es la falta de un rango de referencia estandarizado para el índice de resistencia. Varios estudios sitúan el punto de corte en el percentil 75 de los valores HOMA-IR de individuos no diabéticos. Siguiendo esta pauta, en el estudio de *Ascaso et al*, se estableció el límite de insulinoresistencia en $\text{HOMA-IR} \geq 3,8$, datos similares a los publicados por *Haffner et al*, *Qu et al* y *Kashiwabara et al* (177,178,179,191,225). Sin embargo, en otros estudios como el de *Vix et al* o *Estehamati et al*, defienden un punto de corte adicional de 1,775 para detectar riesgo de SM (S entre 57,3% y 55,9% y E entre 65,3% y 64,7% en función de la definición de SM utilizada) (180,181).

Al aplicar el punto de corte de $\text{HOMA-IR} \geq 3,8$ en nuestra población de estudio, observamos que el 26% de la muestra presentaba RI, datos inferiores a los reportados por *Qu* (39,1%) y *Ascaso et al* (31,8%). Sin embargo, con el punto de corte de $\text{HOMA-IR} \geq 1,775$ clasificamos a un 50% de pacientes con riesgo de SM lo que permite identificar mayor población en riesgo que puede ser determinante para iniciar una prevención precoz.

En el análisis univariante, aunque la RI está íntimamente asociada con la DM2, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,07$). Sí observamos diferencias en la relación de HTA y RI ($p = 0,038$) y cardiopatía ($p = 0,049$). Al establecer el corte en 1,775 encontramos diferencias estadísticamente significativas en el ejercicio semanal ($p = 0,038$), la

adherencia a la dieta mediterránea, la presencia de DM2 ($p = 0,049$) y DL ($p = 0,019$).

En el análisis multivariante para $\text{HOMA-IR} \geq 3,8$ se evidenció que la HTA y la ferritina se relacionaban de forma independiente para la presencia de RI, en el caso de la ferritina con una fuerte significación estadística ($p = 0,031$ para HTA y $p = 0,004$ para ferritina). En el multivariante para $\text{HOMA-IR} \geq 1,775$ la DL se relacionó de forma independiente para el riesgo de SM ($p = 0,037$).

La relación entre ferritina y RI ya ha sido reportada en otros estudios, de forma que el aumento de las concentraciones séricas de ferritina se asocian con el síndrome de RI, HTA, DL, obesidad y SM. No obstante, la mayoría de los resultados son extraídos de bases de datos pequeñas (226).

Las concentraciones séricas de ferritina reflejan las reservas de hierro corporal pero además es una proteína de fase aguda que se incrementa en circunstancias inflamatorias que juegan un papel en el desarrollo de SM y ECV. Además el aumento de las concentraciones séricas de ferritina y exceso de hierro corporal puede contribuir a la hiperinsulinemia y la reducción de la función de la insulina.

En el estudio de *Kang et al* sobre 7.346 individuos en Korea, la prevalencia de SM en varones con unos niveles de ferritina $\leq 62,8$ ng/ml fue del 19,9% mientras que en valores $> 147,3$ ng/ml fue del 34,5% ($p < 0,01$). En la relación entre HOMA-IR y ferritina se obtuvo un valor medio de HOMA de 1,87 para ferritina $\leq 62,8$ ng/ml y 2,16 para ferritina $> 147,3$ ng/ml ($p < 0,001$). Datos similares se encontraron en mujeres. Los mecanismos por los que se produce esta fuerte relación no están claros, pero se sugiere que un mayor nivel de ferritina sérica puede contribuir al daño celular o tisular que conduce a la RI y la función anormal de las células beta a través de la toxicidad del hierro (226).

5.4. Tejido adiposo y su relación con la resistencia a la insulina y el riesgo de síndrome metabólico

Es de destacar que la acumulación excesiva de grasa corporal que caracteriza a los sujetos con obesidad se asocia con cambios morfológicos y fisiológicos del tejido adiposo que condicionan la disminución de la sensibilidad a la insulina y el incremento en la lipólisis. Estos cambios se relacionan, a su vez, con la RI y la DL (227).

En la obesidad, la morfología y la función de los adipocitos individuales y de los depósitos de tejido adiposo blanco se alteran, de forma que en periodos de desequilibrio crónico de exceso de energía los adipocitos almacenan la energía sobrante como triacilgliceroles expandiéndose en tamaño (hipertrofia) y número (hiperplasia) como consecuencia. Ahora bien, cuando la demanda de almacenamiento de lípidos excede la capacidad de los adipocitos existentes, los preadipocitos compensan dividiéndose y diferenciándose en adipocitos (adipogénesis) y da como resultado la hiperplasia de los mismo. Se cree que una adipogénesis alterada contribuye al desarrollo de comorbilidades metabólicas como la DM2 debido a que la ingurgitación de adipocitos con exceso de lípidos desencadena cambios patológicos en el tejido adiposo como la secreción alterada de adipocina, aumento de inflamación, etc. Además, los lípidos que no pueden almacenarse en los adipocitos se elevan en la circulación y se depositan ectópicamente en el hígado, músculo y el páncreas. Estas anomalías metabólicas juntas desencadenan la RI sistémica (228).

En este sentido, son varios los trabajos que han estudiado el tejido adiposo y su relación con obesidad y SM. En el estudio de *Drolet et al* sobre grasa subcutánea y visceral de 40 mujeres encontraron que tanto el tamaño de los adipocitos viscerales como subcutáneos se relacionó con la masa grasa total, lo que sugirió que el tejido adiposo subcutáneo se caracteriza por un aumento de la hiperplasia de las células grasas además de la hipertrofia de las células existentes. Además, en función de la expresión de genes adipogénicos, concluyeron que en las mujeres obesas la hiperplasia es predominante en el

depósito de grasa subcutánea, mientras que la hipertrofia de las células grasas se observa tanto en el compartimento visceral como en el subcutáneo (202).

En nuestro caso, el scA fue significativamente mayor que la de los adipocitos viscerales, con una correlación muy significativa entre ambas ($r = 0,482$, $p = 0,0001$), datos muy similares a los reportados por *Faria et al* en una muestra de 210 pacientes obesos ($r = 0,39$; $p < 0,001$) (200).

Al analizar scA, vA y ratio vA/scA en los pacientes con y sin RI (HOMA-IR $\geq 3,8$) no encontramos diferencias significativas, sin embargo, al realizar el punto de corte de HOMA-IR $\geq 1,775$ sí que se observó diferencias estadísticamente significativas en el scA ($p = 0,012$). En el estudio de *Faria et al*, sin embargo, encontraron diferencias estadísticamente significativas para el vA en comparación entre un grupo de obesos sometidos a cirugía bariátrica con persistencia o no de SM tras la cirugía ($p = 0,041$). En la comparación entre ambos grupos del scA no encontraron diferencias estadísticamente significativas aunque sí tendencia a la significación ($p = 0,061$) (200).

Aunque no encontramos diferencias significativas en el ratio vA/scA para HOMA-IR $\geq 3,8$ ni HOMA-IR $\geq 1,775$, sí que las hubo en la relación con la presencia de HTA y DL ($p = 0,004$ y $p = 0,012$ respectivamente) lo que confirma la relación del tejido adiposo visceral con la presencia de comorbilidades metabólicas. Datos similares encontraron *Faria et al*, donde la relación entre ratio vA/scA obtuvo una OR de 34,8 (1,7 – 690,6) ($p = 0,02$) en su relación con la presencia de SM (200).

En este mismo sentido, observamos una correlación estadísticamente muy significativa entre el VAI y el HOMA-IR ($r = 0,517$, $p = 0,001$), datos muy similares a los encontrados por *Du et al*, caracterizados por una fuerte asociación entre VAI y RI ($p < 0,001$) (229). Estos resultados sugieren que el VAI puede ser utilizado como un buen predictor de RI.

6. CONCLUSIONES



El objetivo principal de este trabajo ha sido comparar la prevalencia de comorbilidades entre pacientes obesos con y sin síndrome metabólico y cuantificar el riesgo de resistencia a la insulina y los cambios morfológicos en el tejido adiposo presentes en dichos trastornos metabólicos.

Tras el análisis y discusión de los resultados obtenidos podemos extraer las siguientes conclusiones:

- ✓ *Existe una asociación entre obesidad y niveles socioeconómicos más desfavorables, mayores niveles de sedentarismo y peor adherencia a la dieta mediterránea.*
- ✓ *La población obesa estudiada presenta valores elevados de proteína C reactiva y homocisteína y disminuidos de colesterol-HDL y vitamina D en comparación con los valores de referencia para la población general. Asimismo, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial seguida de la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipemia.*
- ✓ *La prevalencia de síndrome metabólico es elevada, con cifras que alcanzan el 52%. Estos pacientes tienen paradójicamente un índice de masa corporal, masa grasa y circunferencia de la cintura y cadera más bajos, sin embargo, tienen una edad superior que aquellos que no reúnen la condición de síndrome metabólico. En este sentido, tanto el peso como el índice de masa corporal, los altos niveles de masa grasa, la distribución del tejido adiposo y el género, no se relacionan con la prevalencia de síndrome metabólico.*
- ✓ *Los niveles de ferritina y la presencia de hipertensión arterial se relacionan de forma independiente para la presencia de resistencia a la insulina.*
- ✓ *No encontramos relación entre el HOMA-IR y variables antropométricas ni marcadores de adiposidad. Sin embargo, al calcular el VAI se evidenció una relación positiva con el HOMA-IR, lo que lo convierte en un buen predictor de resistencia a la insulina.*

- ✓ *En pacientes hipertensos y dislipémicos se evidenció un mayor ratio de área de adipocitos viscerales/área de adipocitos subcutáneos y por lo tanto mayor hipertrofia de adipocitos viscerales.*
- ✓ *El punto de corte de HOMA-IR $\geq 3,8$ identificó a un 26% de pacientes con resistencia a la insulina, siendo la ferritina y la presencia de hipertensión arterial las variables predictoras. No encontramos influencia del peso, índice de masa corporal, masa grasa, indicadores de obesidad abdominal ni de las variables anatomopatológicas en la presencia del riesgo.*
- ✓ *El 50% de los pacientes presentó riesgo de síndrome metabólico según HOMA-IR $\geq 1,775$ siendo la dislipemia la variable que influyó de forma independiente en su presencia. Si bien tampoco hubo influencia del peso, IMC ni índices de adiposidad abdominal, la distribución de la masa grasa (área de adipocitos subcutáneos) fue mayor en pacientes con riesgo según el HOMA-IR $\geq 1,775$ y tanto el área de adipocitos viscerales como el ratio área de adipocitos viscerales/ área de adipocitos subcutáneos fueron mayores con tendencia a la significación estadística.*

Todo lo anterior sugiere que la población estudiada tiene un riesgo cardiometabólico elevado, el cual puede detectarse desde edades tempranas y en cuyo desarrollo participan diversos factores ambientales, como el sedentarismo y una baja adherencia a la dieta mediterránea.

Dado que en las estrategias de prevención primaria es importante identificar a los sujetos aparentemente sanos que tienen riesgo de desarrollar enfermedad, es prioritaria la adopción de herramientas clínicas útiles y de bajo costo para tal efecto. En este sentido, nuestros resultados sugieren que no basta con filtrar aquellos pacientes con mayores índices de adiposidad y un peso e índice de masa corporal más elevados para centrar las estrategias de prevención, sino que la identificación de la resistencia a la insulina utilizando el punto de corte de HOMA-IR $\geq 1,775$ podría situar a estos pacientes en posición de riesgo para desarrollar eventos patológicos relacionados.

7. LIMITACIONES Y **PERSPECTIVAS FUTURAS**



Como limitaciones del presente trabajo hay que señalar el reducido número de sujetos incluidos, que si bien responde al cálculo del tamaño muestral, no ha sido suficiente para obtener resultados concluyentes en algunas variables de interés.

Dada la dificultad metodológica y el coste que supone realizar los estudios anatomopatológicos hemos tenido que limitar el número de muestras y de parámetros a analizar a pesar de haber reclutado mayor número de pacientes que los que se ha mostrado.

La implicación clínica de este trabajo se centra en el valor predictivo de la sensibilidad a la insulina en el riesgo metabólico en pacientes obesos, tratándose de un estudio transversal por lo que no pueden establecerse relaciones causales.

En futuras investigaciones sería conveniente confirmar la relevancia pronóstica de este parámetro e identificar los factores que desempeñan un papel central en el desarrollo de la ECV para conocer que pacientes podrían obtener más o menos beneficio de un abordaje de prevención precoz.

Por ello, este trabajo puede ser un aporte preliminar para el inicio de una línea tanto de investigación como de intervención en el que se detecte el riesgo de SM y se implementen medidas de prevención.



8. BIBLIOGRAFÍA



1. Obesity in adults: Etiology and natural history - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/obesity-in-adults-etiology-and-natural-history?source=search_result&search=obesity&selectedTitle=6~150
2. OMS | Obesidad [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/obesity/es/>
3. Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents -UpToDate [Internet]. Disponible en: https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents?source=see_link#H2
4. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991 Mar;65(2):105–14.
5. Prados DG. Unidad 3. Ganar en Salud. Un enfoque positivo de atención a la cronicidad [Internet]. Disponible en: <http://www.opimec.org/comunidades-de-practica/2a-edicion-curso-virtual-avanzado-de-atencion-integrada-a-pacientes-con-enfermedades-cronicas/documentos/4869/>
6. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. WHO. Disponible en: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html
7. (US) NOEIEP on the identification evaluation, and treatment of obesity in adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
8. Jensen MD, Ryan DH, Apovian DM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24; 129 (25 Suppl 2): S102-38.
9. Pérez LML, Víbora PIB. Obesidad y sus complicaciones: resistencia insulínica y diabete mellitus tipo 2. *Nutr Hosp Organo Of Soc Esp Nutr Parenter Enter.* 2010;3(1):51–61.
10. Clark AE, Taylor JY, Wu CY, Smith JA. Alternative methods for measuring obesity in African American women. *Yale J Biol Med.* 2013 Mar;86(1):29–39.
11. Cornier M-A, Després J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Nov 1;124(18):1996–2019.
12. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general

population. *Int J Obes* 2005. 2008 Jun;32(6):959–66.

13. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):694–701.

14. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452.

15. Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation - UpToDate [Internet]. Disponible en:

https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/obesity-in-adults-prevalence-screening-and-evaluation?source=search_result&search=obesity%20in%20adults&selectedTitle=2-150#H1622499

16. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet Lond Engl*. 2004 Jan 10;363(9403):157–63.

17. Janjic D. Android-type obesity and gynecoid-type obesity. *Praxis*. 1996 Dec 3;85(49):1578–83.

18. Zarate A, Basurto Acevedo L, Saucedo García RP. La obesidad: conceptos actuales sobre fisiopatogenia y tratamiento. *Rev Fac Med* [Internet]. 2009 May 10;44(002). Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/12588>

19. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):788–93.

20. OMS | Obesidad y sobrepeso [Internet]. WHO. Disponible en:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

21. WHO | World Health Statistics 2015 [Internet]. WHO. Disponible en:

http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/

22. Pathogenesis of obesity - UpToDate [Internet]. Disponible en:

https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/pathogenesis-of-obesity?source=search_result&search=obesity&selectedTitle=15-150#H1

23. Feillet CA. Food for Thoughts: Feeding Time and Hormonal Secretion: Influence of feeding on hormone secretion profiles. *J Neuroendocrinol*. 2010 Mar 12;22(6):620–8.

24. Grujic D, Susulic VS, Harper ME, Himms-Hagen J, Cunningham BA, Corkey BE, et al. Beta3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake. A study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem*. 1997 Jul 11;272(28):17686–93.
25. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5992–5992.
26. Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, et al. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes*. 2005 Sep;29(9):1130–6.
27. Dardeno TA, Chou SH, Moon H-S, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol*. 2010 Jul;31(3):377–93.
28. Berthoud H-R. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Jun;26(4):393–428.
29. Hita MEG, Macías KGA, Enríquez SS. Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Investig En Salud*. 2006;VIII(3):191–200.
30. Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 3;159(5):ITC3–1 – ITC3–15; quiz ITC3–16.
31. Berthoud H-R, Morrison C. The Brain, Appetite, and Obesity. *Annu Rev Psychol*. 2008 Jan;59(1):55–92.
32. Loos RJF. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;26(2):211–26.
33. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*. 2008 Feb;87(2):398–404.
34. Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res*. 2005 Mar;13(3):381–490.
35. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015 Feb 11;518(7538):197–206.
36. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015 Feb

11;518(7538):187–96.

37. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007 May 11;316(5826):889–94.
38. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007 Jun;39(6):724–6.
39. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim K-H, Quon G, Meuleman W, Haugen C, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med*. 2015 Sep 3;373(10):895–907.
40. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader–Willi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jan;17(1):3–13.
41. Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, et al. Detailed phenotype–genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader–Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet*. 2008 Dec;16(12):1443–9.
42. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2003 May;162(5):327–33.
43. Parfrey PS, Davidson WS, Green JS. Clinical and genetic epidemiology of inherited renal disease in Newfoundland. *Kidney Int*. 2002 Jun;61(6):1925–34.
44. Janssen S, Ramaswami G, Davis EE, Hurd T, Airik R, Kasanuki JM, et al. Mutation analysis in Bardet–Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. *Hum Genet*. 2011 Jan;129(1):79–90.
45. Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2010 Oct;11(10):709–21.
46. Morton NM, Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Front Horm Res*. 2008;36:146–64.
47. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4019–24.
48. Fox CS, Pencina MJ, D’Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 24;168(6):587–92.

49. Rouru J, Anttila L, Koskinen P, Penttilä TA, Irjala K, Huupponen R, et al. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1697–700.
50. Leslie WS, Hankey CR, Lean MEJ. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2007 Jul;100(7):395–404.
51. Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Apr;196(4):322.e1–322.e8.
52. Baptiste-Roberts K, Nicholson WK, Wang N-Y, Brancati FL. Gestational diabetes and subsequent growth patterns of offspring: The National Collaborative Perinatal Project. *Matern Child Health J.* 2012 Jan;16(1):125–32.
53. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2008 Feb;32(2):201–10.
54. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA.* 2010 Nov 10;304(18):2042–7.
55. Must A, Phillips SM, Naumova EN. Occurrence and timing of childhood overweight and mortality: findings from the Third Harvard Growth Study. *J Pediatr.* 2012 May;160(5):743–50.
56. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *JAMA.* 1994 Jun 8;271(22):1747–51.
57. Gunderson EP, Sternfeld B, Wellons MF, Whitmer RA, Chiang V, Quesenberry Jr CP, et al. Childbearing may increase visceral adipose tissue independent of overall increase in body fat. *Obesity.* 2008 May;16(5):1078–84.
58. Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Prim Care.* 2003 Jun;30(2):317–25.
59. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med.* 1999 Aug 5;341(6):427–34.
60. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PloS One.* 2011;6(5):e19657.
61. Maher CA, Mire E, Harrington DM, Staiano AE, Katzmarzyk PT. The independent and

combined associations of physical activity and sedentary behavior with obesity in adults: NHANES 2003-06. *Obes Silver Spring Md.* 2013 Dec;21(12):E730–7.

62. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA.* 2003 Apr 9;289(14):1785–91.

63. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 7;141(11):846–50.

64. Greer SM, Goldstein AN, Walker MP. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nat Commun.* 2013;4:2259.

65. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med.* 2010 Oct 5;153(7):435–41.

66. Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2004 May;5(2):95–103.

67. Leslie WS, Koshy PR, Mackenzie M, Murray HM, Boyle S, Lean MEJ, et al. Changes in body weight and food choice in those attempting smoking cessation: a cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health.* 2012 May 29;12:389.

68. Morentin PBM de, Whittle AJ, Fernø J, Nogueiras R, Diéguez C, Vidal-Puig A, et al. Nicotine Induces Negative Energy Balance Through Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase. *Diabetes.* 2012 Apr 1;61(4):807–17.

69. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2392–404.

70. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013 Oct;98(4):1084–102.

71. Kontinen H, Haukkala A, Sarlio-Lähteenkorva S, Silventoinen K, Jousilahti P. Eating styles, self-control and obesity indicators. The moderating role of obesity status and dieting history on restrained eating. *Appetite.* 2009 Aug;53(1):131–4.

72. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med.* 1990 May 24;322(21):1477–82.

73. Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, Pirkola J, Järvelin M-R, Laitinen J. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2013 Oct;23(10):1002–9.
74. Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, Adams J, Metz J. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2005 May;105(5):743–60; quiz 761–2.
75. Odegaard AO, Jacobs DR, Steffen LM, Van Horn L, Ludwig DS, Pereira MA. Breakfast frequency and development of metabolic risk. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3100–6.
76. Bhutani S, Varady KA. Nibbling versus feasting: which meal pattern is better for heart disease prevention? *Nutr Rev*. 2009 Oct;67(10):591–8.
77. Allison KC, Crow SJ, Reeves RR, West DS, Foreyt JP, Dillillo VG, et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes. *Obes Silver Spring Md*. 2007 May;15(5):1287–93.
78. Mostad IL, Langaas M, Grill V. Central obesity is associated with lower intake of whole-grain bread and less frequent breakfast and lunch: results from the HUNT study, an adult all-population survey. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. 2014 Jul;39(7):819–28.
79. Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes* 2005. 2006 Feb;30(2):350–8.
80. Mendez MA, Popkin BM, Jakszyn P, Berenguer A, Tormo MJ, Sánchez MJ, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced 3-year incidence of obesity. *J Nutr*. 2006 Nov;136(11):2934–8.
81. Romaguera D, Norat T, Vergnaud A-C, Mouw T, May AM, Agudo A, et al. Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct;92(4):912–21.
82. Beunza J-J, Toledo E, Hu FB, Bes-Rastrollo M, Serrano-Martínez M, Sánchez-Villegas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet, long-term weight change, and incident overweight or obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2010 Dec;92(6):1484–93.
83. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among

high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012;7(8):e43134.

84. Gutiérrez-Fisac JL. Obesidad y nivel socioeconómico. *Med Clínica*. :347–55.
85. Drewnowski A, Rehm CD, Solet D. Disparities in obesity rates: analysis by ZIP code area. *Soc Sci Med* 1982. 2007 Dec;65(12):2458–63.
86. Serra L, Armas A, Ribas L. Food consumption and food sources of energy and nutrients in Canary Islands (1997-98). *Arch Latinoam Nutr*. 2000 Mar;50(1 Suppl 1):23–33.
87. Levy AS, Heaton AW. Weight control practices of U.S. adults trying to lose weight. *Ann Intern Med*. 1993 Oct 1;119(7 Pt 2):661–6.
88. Suñol E, Bombuy E, Mans E. La obesidad como factor de riesgo. Enfermedades asociadas y complicaciones. In: *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 2ª ed. Arán; 2012.
89. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991 Jul 18;325(3):147–52.
90. Obesity in adults: Health hazards - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/obesity-in-adults-health-hazards?source=search_result&search=obesity%20in%20adults&selectedTitle=5~150#references
91. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1150–9.
92. Re RN. Obesity-Related Hypertension. *Ochsner J*. 2009;9(3):133–6.
93. Garrote D, A J, Moreno A, J F, Prieto MA, Rama Martínez T, et al. Prevalencia de obesidad en hipertensos y su influencia en el grado de control de la presión arterial. *Hipertens Riesgo Vasc*. :91–8.
94. González-Jiménez E, Cordero A, J M, García G, J C, López G, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad nutricional e hipertensión arterial y su relación con indicadores antropométricos en una población de escolares de Granada y su provincia. *Nutr Hosp*. 2011 Oct;26(5):1004–10.
95. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 9;162(16):1867–72.

96. Tejera Pérez C, Soto González A, García Almeida JM. Riesgo cardiometabólico del paciente obeso. Valoración y abordaje multifactorial. In: *Sobrepeso y obesidad*. Madrid; 2015. p. 205–24.
97. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2003 Nov;42(5):878–84.
98. Moore LL, Vioni AJ, Qureshi MM, Bradlee ML, Ellison RC, D'Agostino R. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 13;165(11):1298–303.
99. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 May;26(5):968–76.
100. Franssen R, Monajemi H, Stroes ESG, Kastelein JJP. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):893–902.
101. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):427–36.
102. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999 May 24;159(10):1104–9.
103. McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA*. 2006 Jul 5;296(1):79–86.
104. Poobalan AS, Aucott LS, Smith WCS, Avenell A, Jung R, Broom J. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2007 Nov;8(6):503–13.
105. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar;273(3):219–34.
106. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2009 Mar 28;373(9669):1083–96.

107. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med.* 2015 Dec 1;163(11):827–35.
108. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 3;159(11):758–69.
109. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 7;138(1):24–32.
110. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361(23):2252–60.
111. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1138–45.
112. van Beek L, Lips MA, Visser A, Pijl H, Ioan-Facsinay A, Toes R, et al. Increased systemic and adipose tissue inflammation differentiates obese women with T2DM from obese women with normal glucose tolerance. *Metabolism.* 2014 Apr;63(4):492–501.
113. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(1):7–12.
114. Vilà MP. Puesta al día sobre el paciente diabético/ síndrome metabólico. *Nutr Hosp* [Internet]. 2010 May 11;3(s01). Disponible en:
<http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/view/4796>
115. Zimmet P, Alberti MM, George K, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol.* 2005 Dec 1;58(12):1371–6.
116. Alberti KGMM, 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.
117. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M,

et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2012 Mar 1;65(3):241–8.

118. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López-García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol.* 2014 May 1;67(05):367–73.

119. León Á, Elisa E, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clínica.* :172–4.

120. Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gómez-Gerique JA, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2003 Dec;11(12):1480–7.

121. Gámiz P, Luis J, Conget Donlo I, Bertomeu González V, Gimilio A, F J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad cardiovascular en España: estudio CLYDIA. *Med Clínica.* :407–13.

122. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004 Jun;33(2):351–75, table of contents.

123. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2006 May;23(5):469–80.

124. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9.

125. Pérez Rodrigo, Iciar AL Raúl. Nutrición y síndrome metabólico. *Nutr Clín Diet Hosp.* 2012;32(3):92–7.

126. Böhm A, Halama A, Meile T, Zdichavsky M, Lehmann R, Weigert C, et al. Metabolic signatures of cultured human adipocytes from metabolically healthy versus unhealthy obese individuals. *PloS One.* 2014;9(4):e93148.

127. Laclaustra Gimeno M, Bergua Martínez C, Pascual Calleja I, Casanovas Lenguas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Jan;5(Supl.D):3–10.

128. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care.* 2008 Sep;31(9):1898–904.

129. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X) - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/the-metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x?source=search_result&search=the%20metabolic%20syndrome&selectedTitle=1~150#H9
130. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005 Nov 15;112(20):3066–72.
131. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA, American Heart Association, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Feb;24(2):e19–24.
132. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1790–4.
133. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769–78.
134. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006 Oct;119(10):812–9.
135. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30;49(4):403–14.
136. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2906–12.
137. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 9;167(7):642–8.
138. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1718–26.
139. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, et al. Adult Treatment Panel

III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):901–7.

140. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005 Dec 12;165(22):2644–50.

141. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jun 7;371(9628):1927–35.

142. Robles JCL. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac Med*. 2013;74(4):315–20.

143. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2005 Apr 16;365(9468):1415–28.

144. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med*. 2004 Feb 9;164(3):249–58.

145. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study. *Med Clin (Barc)*. 2004 Nov 20;123(18):686–91.

146. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I, Sans S, et al. Calibrating the SCORE Cardiovascular Risk Chart for Use in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jan 5;60(05):476–85.

147. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. The ERICE-score: the New Native Cardiovascular Score for the Low-risk and Aged Mediterranean Population of Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2015 Jan 3;68(03):205–15.

148. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.

149. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on

coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *The Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):970–83.

150. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2952–67.

151. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2004 Aug;23(4):447–56.

152. Stone NJ. Nonpharmacologic management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and the metabolic syndrome: a review of the evidence. *Am J Cardiol*. 2008 Dec 22;102(12A):14L – 18L.

153. López de la Torre M. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr*. :56–60.

154. Wong ND, Pio JR, Franklin SS, L'Italien GJ, Kamath TV, Williams GR. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2003 Jun 15;91(12):1421–6.

155. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383–93.

156. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*. 1991 Sep 26;325(13):938–48.

157. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care*. 1979 Jun;2(3):283–95.

158. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med*. 1976 Apr 1;294(14):739–45.

159. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jul;83(4):209–22.

160. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 10;160(13):2050–6.

161. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum?source=search_result&search=insulin%20resistance&selectedTitle=1~150
162. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care*. 1999 Dec;26(4):771–89.
163. Steiner DF, Tager HS, Chan SJ, Nanjo K, Sanke T, Rubenstein AH. Lessons learned from molecular biology of insulin-gene mutations. *Diabetes Care*. 1990 Jun;13(6):600–9.
164. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985;6(1):45–86.
165. Gomis, Rovira, Feliú, Oyarzabal. Síndrome metabólico. In: Tratado SED de Diabetes Mellitus Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Madrid: Panamericana Editorial médica; p. 65–78.
166. Tebar F, García Preito M. Etiopatogenia y fisiopatología del síndrome metabólico. 2005. :17–23.
167. Rovira. Reconocimiento y Transducción de señales generadas por insulina en estados de normalidad y enfermedad. In: Tratado SED de Diabetes Mellitus Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Madrid: Panamericana Editorial médica; p. 153–66.
168. Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4874–6.
169. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3025–30.
170. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 18;139(10):802–9.
171. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul 1;28(7):412–9.
172. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):57–63.

173. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1999 May;22(5):818–22.
174. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):362–5.
175. Chang AM, Smith MJ, Bloem CJ, Galecki AT, Halter JB, Supiano MA. Limitation of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance and beta-cell dysfunction in older people. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):629–34.
176. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Médica Chile*. 2009 Nov;137(11):1409–16.
177. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clínica*. 2001;117:530–3.
178. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A Prospective Analysis of the HOMA Model: The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1996 Oct 1;19(10):1138–41.
179. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K, et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens*. 2000 Jan;18(1):83–8.
180. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab*. 2010 Apr 7;7:26.
181. Vix M, Diana M, Liu K-H, D'Urso A, Mutter D, Wu H-S, et al. Evolution of glycolipid profile after sleeve gastrectomy vs. Roux-en-Y gastric bypass: results of a prospective randomized clinical trial. *Obes Surg*. 2013 May;23(5):613–21.
182. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, Misiano G, Milano S, Giordano C. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PloS One*. 2014;9(3):e91969.
183. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and

nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184–223.

184. Sorisky A, Molgat ASD, Gagnon A. Macrophage-induced adipose tissue dysfunction and the preadipocyte: should I stay (and differentiate) or should I go? *Adv Nutr Bethesda Md.* 2013 Jan;4(1):67–75.

185. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflammation and obesity (lipoinflammation). *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2352–8.

186. Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2009 Feb;19(2):146–52.

187. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes.* 2010 Jan;59(1):105–9.

188. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLOS Biol.* 2008 Sep 23;6(9):e237.

189. Clemente Postigo M, Tinahones Madueño F. ¿Existen los obesos metabólicamente sanos (MHO)? In: *Sobrepeso y obesidad.* Madrid: SEEDO; p. 177–87.

190. Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2015 Feb;16(2):127–36.

191. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesity, insulin resistance and increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity. *Nutr Hosp.* 2009 Aug;24(4):415–21.

192. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. Disponible en: https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?source=search_result&search=pathogenesis%20of%20type%20&selectedTitle=2~150#H2

193. de Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Castro MJ. Circulating adipocytokines in morbid obese patients, relation with cardiovascular risk factors and anthropometric parameters. *Nutr Hosp.* 2011 Feb;26(1):91–6.

194. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005 Oct;26(5):473–9.

195. Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes.*

2013;2013:393192.

196. Sam S, Mazzone T. Adipose tissue changes in obesity and the impact on metabolic function. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2014 Oct;164(4):284–92.

197. Stepien M, Stepien A, Wlazel RN, Paradowski M, Rizzo M, Banach M, et al. Predictors of insulin resistance in patients with obesity: a pilot study. *Angiology.* 2014 Jan;65(1):22–30.

198. Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson RL, et al. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1212–8.

199. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:730827.

200. Faria G, Pestana D, Aral M, Preto J, Norberto S, Calhau C, et al. Metabolic score: insights on the development and prediction of remission of metabolic syndrome after gastric bypass. *Ann Surg.* 2014 Aug;260(2):279–86.

201. O'Connell J, Lynch L, Cawood TJ, Kwasnik A, Nolan N, Geoghegan J, et al. The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. *PLoS One.* 2010 Apr 1;5(4):e9997.

202. Drolet R, Richard C, Sniderman AD, Mailloux J, Fortier M, Huot C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *Int J Obes.* 2008 Feb 1;32(2):283–91.

203. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011 Oct 19;10:183.

204. Drewnowski A. The economics of food choice behavior: why poverty and obesity are linked. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012;73:95–112.

205. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37 Suppl 1:S14–80.

206. Rabec C, de Lucas Ramos P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. *Arch Bronconeumol.* 2011 May 1;47(5):252–61.

207. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis.* 2007 Sep;194(1):1–45.

208. Cálculos biliares: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000273.htm>
209. OMS | Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud [Internet]. WHO. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/
210. Lakka TA, Bouchard C. Physical activity, obesity and cardiovascular diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(170):137–63.
211. Jakicic JM. Exercise in the treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Dec;32(4):967–80.
212. Valdés Pizarro J, Royo-Bordonada MA. Prevalence of childhood obesity in Spain: National Health Survey 2006-2007. *Nutr Hosp*. 2012 Feb;27(1):154–60.
213. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):802–10.
214. Pankow JS, Jacobs DR, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):775–80.
215. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008 Dec;207(6):928–34.
216. Wild SH, Byrne CD. Risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ*. 2006 Nov 9;333(7576):1009–11.
217. Bora K, Pathak MS, Borah P, Das D. Association of Decreased High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) With Obesity and Risk Estimates for Decreased HDL-C Attributable to Obesity: Preliminary Findings From a Hospital-Based Study in a City From Northeast India. *J Prim Care Community Health*. 2016 Aug 16;
218. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos C a. ST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2015 Apr;16(4):341–9.
219. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013 Apr;97(4):774–81.

220. Zulet M^aA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexa de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 2007 Oct;22(5):511–27.
221. Lin Y-H, Pao K-Y, Yang W-S, Wu V-C, Chen Y-J, Lin Y-L, et al. Waist-to-hip ratio correlates with homocysteine levels in male patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(1):125–30.
222. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):433–8.
223. Hwang L-C, Bai C-H, Sun C-A, Chen C-J. Prevalence of metabolically healthy obesity and its impacts on incidences of hypertension, diabetes and the metabolic syndrome in Taiwan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(2):227–33.
224. Bradshaw PT, Monda KL, Stevens J. Metabolic syndrome in healthy obese, overweight, weight individuals: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obes Silver Spring Md*. 2013 Jan;21(1):203–9.
225. Qu H-Q, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS One*. 2011;6(6):e21041.
226. Kang H-T, Linton JA, Shim J-Y. Serum ferritin level is associated with the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: the 2007-2008 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2012 Mar 22;413(5-6):636–41.
227. Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, Goodman E, Dolan LM. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4255–9.
228. Parlee SD, Lentz SI, Mori H, MacDougald OA. Quantifying size and number of adipocytes in adipose tissue. *Methods Enzymol*. 2014;537:93–122.
229. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Oct 20;13:146.

9. ANEXOS



ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Los pacientes con obesidad y sobrepeso tienen más riesgo de enfermedades cardiovasculares (principalmente cardiopatía y accidente cerebrovascular), hipertensión, diabetes, trastornos del aparato locomotor, algunos tipos de cáncer, etc. No obstante, no todos los pacientes con sobrepeso u obesidad desarrollarán estas enfermedades.

En el presente estudio queremos analizar la relación existente entre obesidad y estas enfermedades y si se traduce en alguna alteración en el tejido graso. Para ello, hemos seleccionado pacientes que van a someterse a una intervención quirúrgica con un IMC mayor de 30. El IMC, índice de masa corporal, es un parámetro que relaciona la altura con el peso y permite establecer unos límites de peso normal, sobrepeso y grado de obesidad. Sobre estos pacientes como usted realizaremos una serie de mediciones y toma de muestras:

- El día del ingreso se les entregará un cuestionario que deberán cumplimentar. Podrá preguntar todo lo que estime oportuno.
- Se le extraerá una analítica sanguínea donde se medirán parámetros generales de salud y otros relacionados con la diabetes. Podrá conocer el resultado de la analítica en los días posteriores a su extracción.
- Será pesado y se le tomarán medidas de la circunferencia de la cintura y la cadera.
- Durante la cirugía se le tomará una pequeña muestra de grasa subcutánea y de grasa intraabdominal para su análisis posterior por el servicio de anatomía patológica (denominada biopsia de grasa subcutánea e intraabdominal). La toma de muestras es muy sencilla, no alarga la cirugía y no la complica.

Importancia:

La obesidad está asociada al riesgo de desarrollar otras enfermedades como las explicadas anteriormente. El objetivo principal de nuestro estudio es conocer más sobre estas enfermedades en los pacientes con obesidad, estudiar las alteraciones en la grasa y poder ayudar a prevenir y/o tratar estas enfermedades en pacientes futuros.

Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Su aprobación para participar en el estudio no supondrá un retraso en el tiempo quirúrgico ni modificará nuestro comportamiento en la cirugía prevista.
- Todos los datos de carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

El riesgo de complicaciones postoperatorias por la toma de muestras es prácticamente nulo puesto que se trata de una técnica sencilla y segura. En algunos casos puede producirse un sangrado de escasa cuantía que su organismo absorberá por si solo si no existe infección y por lo tanto no supone ninguna medida de tratamiento adicional. Aun menos frecuente es el riesgo de hemorragia intraabdominal grave. No obstante, estos riesgos aumentan si usted padece alguna coagulopatía o está en tratamiento con fármacos anticoagulantes o antiagregantes (ácido acetil salicílico, clopidogrel, acenocumarol, warfarina...)

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con la Dra. Ana Fontalva Pico en el teléfono: 951976222 (secretaría de cirugía) o en el correo electrónico: anafontalva11@gmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

< IMPLICACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y EL TEJIDO ADIPOSO EN EL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES OBESOS >

Yo (Nombre y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio < IMPLICACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y EL TEJIDO ADIPOSO EN EL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES OBESOS >
- He recibido suficiente información sobre el estudio < IMPLICACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y EL TEJIDO ADIPOSO EN EL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES OBESOS > He hablado con el profesional sanitario informador:
.....
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que los datos obtenidos sólo se utilizarán para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de los datos que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* < IMPLICACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y EL TEJIDO ADIPOSO EN EL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES OBESOS >

Firma del paciente
(O representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha:

ANEXO II: CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS. NHC:

(A cumplimentar por el paciente)

NOMBRE DEL ESTUDIO: IMPLICACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y EL TEJIDO ADIPOSO EN EL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES OBESOS

Cumplimente las siguientes preguntas con la mayor exactitud posible.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

1. Responda si o no: ¿es usted fumador?: _____
2. Si ha respondido que sí en la pregunta anterior: ¿Cuántos cigarrillos fuma al día y desde qué edad?: _____
3. ¿Cuántas copas de vino/ cerveza u otra bebida alcohólica toma al día?: _____
4. ¿Y a la semana?: _____
5. Responda si o no: ¿toma drogas u otro tipo de sustancia de abuso?: _____
6. Indique cuál y el número de veces que lo consume a la semana: _____
7. Ciudad de Nacimiento: _____
8. Ciudad de Residencia: _____
9. ¿De qué nivel considera su estatus económico: Alto, medio o bajo?: _____
10. Indique el nivel de estudios máximo alcanzado: estudios primarios, bachiller, fp, estudios universitarios...: _____
11. ¿A qué se dedica?: _____
12. ¿Cuántas horas de ejercicio físico realiza al día?: _____
13. ¿Y a la semana?: _____
14. ¿Cuál ha sido el peso máximo que ha alcanzado?: _____
15. ¿A qué edad empezó a sentirse obeso?: _____
16. ¿Era obeso cuando tenía menos de 12 años?: _____
17. En el caso de que sea diabético, ¿desde qué edad lo es?: _____
18. En el caso de necesite insulina, ¿desde qué edad la necesita?: _____
19. ¿Cuánto mide?: _____

PARÁMETROS NUTRICIONALES (DIETA MEDITERRÁNEA)

1. Responda sí o no: ¿utiliza el aceite de oliva principalmente para cocinar?: _____
2. ¿Cuántas cucharadas aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas...): _____
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones de acompañamiento cuentan como media ración)?:

4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?:

5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150gr)?:

6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (porción individual equivale a 12gr)?: _____
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas...) consume al día?: _____
8. ¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?: _____
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150gr)?: _____
10. ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr. de pescado o 4-5 piezas de marisco)?: _____
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?: _____
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30gr)?: _____
13. ¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150gr)?: _____
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?:

Muchas gracias por su colaboración

ANEXO III: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS NHC:

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

EDAD: SEXO: M/V RAZA: CAUCÁSICA / ÁRABE/ ASIÁTICA/ NEGRA/ INDIA

FECHA DE NACIMIENTO:

HÁBITOS TÓXICOS: F B D NO
CIG/ DÍA: AÑOS: COPAS/SEM:

ZONA GEOGRÁFICA DE NACIMIENTO:

ZONA GEOGRÁFICA DE RESIDENCIA:

ESTATUS SOCIOECONÓMICO: A M B

NIVEL DE ESTUDIOS: SIN ESTUDIOS/ PRIMARIOS/ SECUNDARIOS/ UNIVERSITARIOS

PROFESIÓN:

DIETA MEDIMED: EJERCICIO FÍSICO (h/día y h/semana):

PESO MÁXIMO:

EDAD DE INICIO DE OBESIDAD:

AÑOS DE EVOLUCIÓN DE OBESIDAD:

AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES:

AÑOS DE TRATAMIENTO CON INSULINA:

OBESIDAD INFANTIL (<12 AÑOS):

VARIABLES CLÍNICAS

BASAL

AP:	HTA	DM1	DM2	DL	CARDIOP	SAOS	ARTRO	E-PULM	SM
TTO:	Nº	I/ADO		Nº	ANTICOAG	CPAP			

Datos de esteatosis hepática por ecografía:

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS BASAL (/ /)

PESO	ALTURA	IMC	%GRASA Y KG	KG MAGRA	AGUA	EP
CIRC. CINTURA	CIRC. CADERA	ÍNDICE CINTURA/CADERA				

IMC (Índice de Masa Corporal): peso (kg)/talla al cuadrado (cm)

EP (exceso de peso): peso actual- peso ideal (kg)

VARIABLES DE LABORATORIO

BASAL (/ /) PERFIL DE OBESIDAD Y DIABETES

GLU	Creat	Urea	AC.U	AST	ALT	GGT	FA	ALB	TGL
COL	C.HDL	C.LDL	Ca	P	Fe	Na	K	PCR	AC. FOL
TRANSF	FERR	INSUL	PEP.C	HbA	Hb	Leu (%N)	HOMA- IR		VAI
HOMOC	VITB12	PLAQ	PTH	VITD	PT	PREALB	IFCC	MG	

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulinemia (mU/L)} \times \text{glucemia en ayunas (mg/dl)}}{405}$$

$$\text{VAI Hombres} = \frac{\text{PC (cm)}}{39,68 + [1,88 \times \text{IMC (Kg/m}^2\text{)}} \times \frac{\text{TGL (mmol/L)}}{1,03} \times \frac{1,31}{\text{HDL (mmol/L)}}$$

$$\text{VAI Mujeres} = \frac{\text{PC (cm)}}{36,58 + [1,89 \times \text{IMC (Kg/m}^2\text{)}} \times \frac{\text{TGL (mmol/L)}}{0,81} \times \frac{1,52}{\text{HDL (mmol/L)}}$$

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA FECHA (/ /) TIPO CX:

DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS. RESULTADO DE AP:

GRASA VISCERAL		GRASA SUBCUTÁNEA	
Nº ADIPOCITOS	ÁREA ADIPOCITO	Nº ADIPOCITOS	ÁREA ADIPOCITOS

AREA ADIPOCITOS VISCERALES / SUBCUTÁNEOS:

ANEXO IV: DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA

ZAIRA CARACUEL RÍOS COMO SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN COSTA DEL SOL

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado y ponderado en Sesión Ordinaria celebrada el 25 de junio de 2015 del estudio de investigación titulado:

TÍTULO: "Determinación de cambios estructurales en el tejido adiposo de pacientes obesos con síndrome metabólico como predictor de DM2" cuya investigadora principal es Ana Obispo del Servicio de Cirugía Costa del Sol con código interno 001_junio_PR2 - Obesidad y SM.

Los miembros del CEI CS presentes: Miguel Aguilar Bernier, Marta Aranda Gallardo, Luís Baró Rodríguez, Zaira Caracuel Ríos, Secundino Castillo Sánchez, Enrique Caso Peláez, Yolanda de Mesa Berenguer, Guadalupe del Castillo Aguas, Francisco Jesús González Sánchez, José Luis Moreno Haro, Ángeles Morales Fernández, Alejandro Pérez Cabeza, Francisco Rivas Ruiz, María del Carmen Saucedo Figueredo, Silvia Soler Méndez.

consideran que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.
- Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.
- Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Marbella, a veinticinco de junio de dos mil quince



Fdo. Zaira Caracuel Ríos

Secretaria del CEI Costa del Sol



