

Artículo original

Perfil metabólico-inflamatorio en la transición obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus en población mediterránea. Estudio DARIOS Inflamatorio



Daniel Fernández-Bergés^{a,b,*}, Luciano Consuegra-Sánchez^{a,c}, Judith Peñafiel^d, Antonio Cabrera de León^{e,f}, Joan Vila^{d,g}, Francisco Javier Félix-Redondo^{a,h}, Antonio Segura-Fragosoⁱ, José Lapetra^{j,k}, María Jesús Guembe^{l,m}, Tomás Vegaⁿ, Montse Fitó^{k,o}, Roberto Elosua^d, Oscar Díaz^{o,p} y Jaume Marrugat^d

^a Unidad de Investigación Cardiovascular GRIMEX, Programa de Investigación Cardiovascular (PERICLES), Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^b Hospital Don Benito-Villanueva, Gerencia de Área de Salud Don Benito-Villanueva, Don Benito, Badajoz, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^d Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España

^e Unidad de Investigación de Atención Primaria y del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^f Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^g CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

^h Centro de Salud Villanueva Norte, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

ⁱ Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha, Talavera de la Reina, Toledo, España

^j Centro de Salud Universitario San Pablo, Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla, España

^k CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, España

^l Servicio de Investigación, Innovación y Formación Sanitaria, Departamento de Salud, Gobierno de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^m Grupo de Investigación Riesgo Vascular en Navarra (RIVANA), España

ⁿ Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León, Valladolid, España

^o Grupo de Riesgo Cardiovascular y Nutrición, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España

^p Programa de Doctorat en Biomedicina, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2013

Aceptado el 23 de octubre de 2013

On-line el 3 de abril de 2014

Palabras clave:

Biomarcadores

Síndrome metabólico

Obesidad

Diabetes mellitus

RESUMEN

Introducción y objetivos: No se ha estudiado en comparación con normopeso el perfil de los biomarcadores relacionados con obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Se pretende caracterizar el perfil de biomarcadores en el continuo de riesgo metabólico definido por la transición de normopeso a obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus.

Métodos: Análisis transversal de datos agrupados procedentes de siete estudios poblacionales españoles. Se determinaron 20 biomarcadores del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos, inflamatorios, de coagulación, oxidación, hemodinámicos y de lesión miocárdica. Se realizaron modelos de regresión multinomial ajustados para los fenotipos sano, obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus.

Resultados: Se incluyó a 2.851 participantes, con media de edad de $57,4 \pm 8,8$ años; 1.269 (44,5%) eran varones; 464 sujetos tenían obesidad; 443, síndrome metabólico; 473, diabetes mellitus, y 1.471, normopeso (sujetos sanos). Los biomarcadores que mostraron asociación positiva significativa con al menos uno de los fenotipos clínicos de interés fueron la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la apolipoproteína B100, la leptina y la insulina. La apolipoproteína A1 y la adiponectina mostraron asociación negativa.

Conclusiones: El grupo de normopeso, y algo menos la obesidad, se diferencian del síndrome metabólico y la diabetes mellitus en su perfil metabólico, inflamatorio y lipídico, lo que indica la relevancia de estos mecanismos en el continuo del riesgo metabólico. Estas diferencias son menores entre el síndrome metabólico y la diabetes mellitus.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Unidad de Investigación Cardiovascular GRIMEX, Programa de Investigación Cardiovascular (PERICLES), Pl. de Conquistadores 49, 06700 Villanueva de la Serena, Badajoz, España.

Correo electrónico: polonibo@gmail.com (D. Fernández-Bergés).

Metabolic and Inflammatory Profiles of Biomarkers in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes in a Mediterranean Population. DARIOS Inflammatory Study

ABSTRACT

Keywords:
Biomarkers
Metabolic syndrome
Obesity
Diabetes mellitus

Introduction and objectives: There is a paucity of data regarding the differences in the biomarker profiles of patients with obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus as compared to a healthy, normal weight population. We aimed to study the biomarker profile of the metabolic risk continuum defined by the transition from normal weight to obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus.

Methods: We performed a pooled analysis of data from 7 cross-sectional Spanish population-based surveys. An extensive panel comprising 20 biomarkers related to carbohydrate metabolism, lipids, inflammation, coagulation, oxidation, hemodynamics, and myocardial damage was analyzed. We employed age- and sex-adjusted multinomial logistic regression models for the identification of those biomarkers associated with the metabolic risk continuum phenotypes: obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus.

Results: A total of 2851 subjects were included for analyses. The mean age was 57.4 (8.8) years, 1269 were men (44.5%), and 464 participants were obese, 443 had metabolic syndrome, 473 had diabetes mellitus, and 1471 had a normal weight (healthy individuals). High-sensitivity C-reactive protein, apolipoprotein B100, leptin, and insulin were positively associated with at least one of the phenotypes of interest. Apolipoprotein A1 and adiponectin were negatively associated.

Conclusions: There are differences between the population with normal weight and that having metabolic syndrome or diabetes with respect to certain biomarkers related to the metabolic, inflammatory, and lipid profiles. The results of this study support the relevance of these mechanisms in the metabolic risk continuum. When metabolic syndrome and diabetes mellitus are compared, these differences are less marked.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

DM: diabetes mellitus
IMC: índice de masa corporal
PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad
SM: síndrome metabólico

INTRODUCCIÓN

A pesar de la menor morbimortalidad cardiovascular del sur de Europa¹, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en España².

La obesidad³, el síndrome metabólico (SM)⁴ y la diabetes mellitus (DM)⁵ son epidémicas en España y los países industrializados y se asocian a morbilidad y mortalidad⁶. Actualmente se acepta la importancia del tejido graso en la homeostasis metabólica⁷ y que su acumulación determina inflamación crónica con elevación de numerosas adipocitocinas, como la interleucina 6, proteína 1 quimiotáctica para monocitos, el factor de necrosis tumoral alfa y la leptina, y con disminución de la adiponectina. Todas estas alteraciones conllevan resistencia a la insulina y la leptina⁸ e inducen la aparición de dislipemia, hipertensión arterial y alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, cuya agrupación constituye el SM⁹, y finalmente la aparición de DM¹⁰. No se ha estudiado de manera sistemática el perfil de biomarcadores inflamatorios, metabólicos y de otros tipos en sujetos con obesidad, SM y DM y su comparación con sujetos sanos.

El estudio DARIOS Inflamatorio tiene como objetivo principal caracterizar un perfil amplio de biomarcadores (metabólicos, inflamatorios, hemodinámicos, hemostáticos y de daño miocárdico) en el continuo del riesgo metabólico definido por la transición de normopeso, a obesidad, SM y DM en población mediterránea.

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio transversal a partir de un análisis agrupado de 21.038 individuos reclutados en siete estudios poblacionales realizados a partir del año 2000 en España: CDC (Canarias)¹¹, DRECA-2 (Andalucía)¹², HERMEX (Extremadura)¹³, RECCyL (Castilla y León)¹⁴, REGICOR (Cataluña)¹⁵, RIVANA (Comunidad Foral de Navarra)¹⁶ y TALAVERA (Castilla-La Mancha)¹⁷. La metodología de todos los estudios fue similar y se ha descrito previamente⁵.

Para este estudio se definieron cuatro fenotipos y se seleccionó aleatoriamente a 464 participantes con obesidad (sin SM ni DM), 443 con SM, 473 con DM y 1.471 sanos (no obesos). Todos los participantes fueron informados de los objetivos y firmaron su consentimiento. El estudio DARIOS fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar (n.º de autorización: 2009/3640).

Determinaciones y definición de los fenotipos de interés

Los cuestionarios de los estudios componentes se basaron en encuestas estandarizadas de la Organización Mundial de la Salud¹⁸.

Se midió el perímetro de la cintura y se talló y pesó a todos los participantes en básculas y tallímetros calibrados. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y definió obesidad como $IMC \geq 30$ ¹⁹. Se definió obesidad abdominal como perímetro de la cintura > 102 cm los varones y > 88 cm las mujeres, según el *Adult Treatment Panel III*²⁰.

El SM se definió por la presencia de tres de los cinco criterios siguientes²¹: glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento antidiabético; presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad < 40 mg/dl los varones y < 50 mg/dl las mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o un perímetro abdominal ≥ 102 cm los varones y > 88 cm las mujeres. No se incluyó a los pacientes con diagnóstico de DM previo.

La DM se definió por el diagnóstico previo y la utilización de antihiperbémicos orales o insulina o por glucemias en ayunas ≥ 126 mg/dl.

Determinación de biomarcadores: métodos de laboratorio

Las muestras de sangre se tomaron tras al menos 10 h de ayuno, y las alícuotas se almacenaron a -80°C (en todos los casos se garantizó la cadena del frío). Se determinaron todos los biomarcadores en el IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas) de Barcelona. Se estudiaron análisis relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono (glucosa e insulina), perfil lipídico (colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y apolipoproteínas A1 y B100), estado metabólico (adiponectina y leptina), inflamatorio (proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCRas], interleucina 6, interleucina 10, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, proteína 1 quimiotáctica para monocitos, hemostático (inhibidor del activador del plasminógeno 1), de oxidación (anticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas), hemodinámicos (péptido natriurético tipo B) y de lesión miocárdica (troponina I).

La glucosa, el colesterol total y los triglicéridos se analizaron por métodos enzimáticos y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, por metodología directa de detergente selectivo acelerador (HORIBA-ABX Diagnostics, Francia), en un analizador PENTRA-400 (HORIBA-ABX Diagnostics). El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se calculó mediante la fórmula de Friedewald (si trigliceridemia < 300 mg/dl). La PCRas y las apolipoproteínas A1 y B100 se determinaron por inmunturbidimetría (HORIBA-ABX Diagnostics) en un analizador PENTRA-400 (HORIBA-ABX Diagnostics). El péptido natriurético tipo B y troponina I se analizaron mediante enzimoinmunoanálisis de micropartículas (Abbott, Estados Unidos) en un analizador AXSYM (Abbott). Interleucina 6, interleucina 10, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, proteína 1 quimiotáctica para monocitos, adiponectina, leptina, insulina e inhibidor del activador del plasminógeno 1 se analizaron por duplicado mediante tecnología Luminex xMAP[®] en un sistema Bio-Plex (Bio-Rad, Hercules, California, Estados Unidos). Los anticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas se analizaron mediante ELISA por duplicado (Biomedica, Austria). El cálculo del índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) se realizó como $(\text{insulina} \times 0,024 \times \text{glucosa}) / 22,5$. El coeficiente de variación de los análisis (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) por inmunturbidimetría (apolipoproteínas A1 y B100 y la PCRas) osciló entre el 1,62 y el 2,00%, por enzimoinmunoanálisis de micropartículas, (MEIA), del 10,89 al 15,00% por enzimoinmunoanálisis y del 6,70 al 15,51% por metodología Luminex.

Cálculo del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se asumió que el porcentaje de sanos con valores por debajo del límite de detección en los biomarcadores no sería $< 15\%$ ni $> 80\%$. Con 1.400 participantes con normopeso y 450 en cada uno de los otros tres grupos de riesgo metabólico (obesidad, SM y DM), se tiene una potencia estadística del 80% para detectar como estadísticamente significativa una *odds ratio* $\geq 1,5$ entre dos de los grupos de riesgo metabólico definidos.

Análisis estadístico

Los biomarcadores analizados cuya distribución se alejó del supuesto de normalidad se transformaron mediante el logaritmo

natural. En aquellos que presentaron valores por encima o por debajo del límite de detección: a) si la proporción de participantes era $> 5\%$, se categorizaron agrupándolos con el siguiente criterio: los valores más allá de los límites de detección formaron un grupo y los demás valores se agruparon en terciles o cuartiles según el número de efectivos en la categoría por debajo (o por encima) de los valores de detección; b) si la proporción de individuos en este grupo era $< 5\%$, se les asignó un valor de biomarcador estándar calculado como fracción de los valores de detección: $0,99 \times$ valor del límite de detección inferior, si estaban por debajo, o $1,01 \times$ valor del límite de detección superior, si estaban por encima de este límite.

Para las comparaciones bivariadas de los cuatro grupos, se utilizó la prueba de la χ^2 para tendencias con las variables categóricas y la correlación de Pearson con las variables continuas.

Se ajustaron modelos de regresión logística multinomial para los cuatro grupos de riesgo metabólico, utilizando la categoría «sano» como referencia. Las variables explicativas de interés fueron los biomarcadores de perfil metabólico-inflamatorio. Los modelos se ajustaron además por edad y sexo. Solo se retuvieron los biomarcadores con al menos una categoría asociada con al menos un grupo de riesgo metabólico. El límite de significación se estableció en $p = 0,01$ para tener en cuenta las comparaciones múltiples. Los resultados se presentan como *odds ratio* y su intervalo de confianza del 95%.

Se utilizó la técnica *backward* (pasos hacia atrás), introduciendo todos los biomarcadores analizados en el modelo, y se fue eliminando aquellos cuya exclusión no modificaba significativamente el cambio en la verosimilitud del modelo, es decir, cuando $p > 0,01$, como se ha mencionado. Para asegurarnos de no eliminar ningún biomarcador importante, se añadieron al modelo final (*forward method*, o por pasos hacia adelante) los eliminados en el proceso anterior, reteniendo en el modelo final aquellos cuya inclusión alcanzara significación estadística en la verosimilitud.

La discriminación de los modelos se valoró con el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*).

Se estudiaron las interacciones de primer grado entre cada biomarcador y el sexo en relación con los cuatro grupos estudiados. Para evitar un problema relacionado con comparaciones múltiples, se corrigió este valor de p mediante el test de Bonferroni y se fijó un valor de 0,0033 como umbral para considerar significación estadística.

Los análisis se realizaron con el *software* R versión 3.0.1 (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria).

RESULTADOS

Se incluyó a 2.851 participantes, con una media de edad de $57,4 \pm 8,8$ años, de los que eran varones 1.269 (44,5%). En la [tabla 1](#) se presentan las características basales de los cuatro grupos de fenotipos, definidos por: a) normopeso (sin evidencia de SM ni DM); b) obesidad (sin evidencia de SM ni DM); c) SM, y d) DM. Se observó una tendencia progresiva y significativa a presentar más factores de riesgo cardiovascular, salvo la disminución del tabaquismo, con un aumento del riesgo coronario según la función de Framingham calibrada REGICOR al pasar del grupo de sanos a SM y DM. En la [tabla S1 del material suplementario](#) se describen las características generales del estudio DARIOS Inflamatorio y por estudio componente.

En la [tabla 2](#) se presentan los valores de los diferentes biomarcadores analizados en los diferentes grupos. Los títulos de anticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas, interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, troponina I y péptido natriurético tipo B no se asociaron significativamente con aquellos. Los demás biomarcadores aumentaron significativamente,

Tabla 1

Características sociodemográficas y clínicas de los participantes del estudio DARIOS Inflamatorio, divididos en cuatro grupos según las diferentes entidades metabólicas de interés

	Todos	Sano	Obeso	SM	DM	p tendencia
Pacientes	2.851	1.471	464	443	473	
Edad (años)	57,4 ± 8,80	55,7 ± 8,76	57,8 ± 8,49	58,9 ± 8,48	60,8 ± 8,19	< 0,001
Varones	1.269 (44,5)	648 (44,1)	185 (39,9)	194 (43,8)	242 (51,2)	0,03
DM	382 (13,4)	0	0	0	382 (80,8)	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	104 ± 28,7	93,5 ± 10,7	95,1 ± 10,6	104 ± 11,4	146 ± 46,9	< 0,001
DM en tratamiento	206 (7,24)	0	0	0	206 (43,9)	< 0,001
Insulina tratamiento	47 (1,67)	0	0	0	47 (11,0)	< 0,001
PAS (mmHg)	131 ± 20,1	125 ± 18,5	131 ± 18,4	140 ± 19,4	141 ± 20,1	< 0,001
PAD (mmHg)	78,1 ± 11,0	75,8 ± 10,6	79,3 ± 10,3	82,4 ± 11,1	80,2 ± 11,0	< 0,001
HTA	1.001 (35,2)	269 (18,3)	178 (38,4)	296 (67,3)	258 (54,8)	< 0,001
HTA en tratamiento	799 (28,2)	187 (12,8)	126 (27,2)	268 (61,2)	218 (46,7)	< 0,001
DLP	984 (34,7)	422 (28,8)	148 (32,0)	197 (44,5)	217 (46,4)	< 0,001
DLP en tratamiento	463 (16,4)	160 (11,0)	72 (15,7)	97 (21,9)	134 (28,8)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	221 ± 37,5	221 ± 36,5	223 ± 34,3	223 ± 39,7	218 ± 40,9	0,325
cHDL (mg/dl)	55,1 ± 12,3	58,3 ± 12,3	56,3 ± 9,96	47,0 ± 10,1	51,7 ± 12,2	< 0,001
LDL (mg/dl)	142 ± 33,9	143 ± 33,6	144 ± 31,0	142 ± 34,4	139 ± 36,9	0,049
Triglicéridos (mg/dl)	103 [77,9-141,0]	89,0 [70,7-115,0]	106 [82,2-126,0]	157 [111,0-202,0]	122 [92,0-169,0]	< 0,001
Cintura (cm)	96,8 ± 13,1	89,5 ± 10,2	106 ± 10,1	106 ± 11,2	102 ± 12,4	< 0,001
Peso (kg)	74,6 ± 14,2	67,4 ± 10,5	85,0 ± 12,0	82,8 ± 13,6	79,3 ± 14,6	< 0,001
Talla (cm)	161 ± 9,04	162 ± 8,82	160 ± 9,19	161 ± 9,51	161 ± 8,90	0,002
IMC	28,7 ± 4,81	25,6 ± 2,71	33,3 ± 3,32	31,9 ± 4,49	30,6 ± 4,78	0
Tabaquismo						
Fumadores	752 (26,4)	448 (30,5)	96 (20,7)	97 (21,9)	111 (23,6)	< 0,001
Nunca fumadores	1.479 (52,0)	723 (49,3)	271 (58,4)	245 (55,3)	240 (51,0)	
Exfumadores de más de 1 año	615 (21,6)	297 (20,2)	97 (20,9)	101 (22,8)	120 (25,5)	
REGICOR	0,0448 ± 0,0354	0,0336 ± 0,0270	0,0380 ± 0,0273	0,0541 ± 0,0304	0,0779 ± 0,0460	< 0,001
Log HOMA	-0,43 [1,41]	-1,05 [1,36]	-0,08 [1,03]	0,39 [1,03]	0,41 [1,25]	< 0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; Log HOMA: logaritmo *Homeostasis Model Assessment*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; REGICOR: función de riesgo que expresa la probabilidad de sufrir un evento coronario a 10 años; SM: síndrome metabólico. Las cifras expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

salvo en el caso de la adiponectina y la apolipoproteína A1, que disminuyeron al pasar del grupo de sanos a SM y DM. La leptina se asoció positiva y significativamente con los tres fenotipos.

En las tablas S2 y S3 del material suplementario se presentan los mismos resultados cuando se definió obesidad según el perímetro de la cintura. En general, los resultados fueron similares a los observados cuando el criterio de obesidad se basó en el IMC.

La correlación entre los diferentes biomarcadores analizados fue en general débil, con un coeficiente de correlación máximo de 0,453 ($p > 0,001$) entre insulina y leptina (tabla S4 del material suplementario).

En la tabla 3 se presentan los resultados del análisis de regresión logística multinomial tomando como referencia el grupo de individuos sanos con normopeso. El individuo con normopeso se diferencia claramente de los tres fenotipos estudiados. La obesidad se caracteriza por una asociación positiva significativa con PCRas, leptina e insulina y una asociación negativa significativa con la apolipoproteína A1. El SM suma a ese mismo patrón la asociación positiva con la apolipoproteína B100 que la caracteriza —único fenotipo— y muestra una asociación negativa significativa con la adiponectina; mientras que la DM mantiene un perfil similar al del SM, aunque la fuerza de asociación con esos mismos marcadores es algo menor en todos ellos salvo la PCRas.

Al ajustar el modelo por el HOMA en lugar de insulina, los resultados fueron similares salvo la asociación positiva de la

leptina con la DM, que pierde su significación (tabla 3). El patrón de las asociaciones observadas fue también similar cuando la obesidad se definió según el perímetro de la cintura, salvo la leptina, que mantiene la asociación positiva significativa con la DM (tabla S5 del material suplementario). El estudio de las interacciones mostró una interacción significativa entre PCRas y sexo, de modo que las mujeres tienen mayor probabilidad de obesidad, SM o DM que los varones a igual incremento de la PCRas.

Al ser un estudio multicéntrico, también se ajustaron los modelos por el efecto de anidación (clustering) mediante modelos que incluían la variable «centro» como variable de efectos aleatorios y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las asociaciones descritas.

Finalmente, en la tabla 4 se muestra la capacidad de discriminación entre los grupos metabólicos de riesgo con los biomarcadores analizados mediante el cálculo del área bajo la curva de la función de las la tabla 3 y las tablas S5A y S5B del material suplementario. En general, los biomarcadores presentaron una aceptable discriminación entre los subgrupos y su referencia, excepto entre los grupos de SM y DM. También se analizó la calibración de los modelos (concordancia entre probabilidades estimadas por los modelos y las realmente observadas) mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, y en todos los modelos (excepto el que incluía índice HOMA y perímetro de y cintura para estimar la probabilidad de DM) se observó una correcta calibración.

Tabla 2

Descripción de la distribución de los diferentes biomarcadores analizados en los participantes del estudio DARIOS Inflamatorio, divididos en cuatro grupos según las diferentes entidades metabólicas de interés

	Sano	Obeso	SM	DM	p tendencia	Total de pacientes
<i>Pacientes</i>	1.419	450	432	459		
<i>Log PCRas (mg/dl)</i>	2,31 ± 1,31	2,99 ± 1,19	3,10 ± 1,21	3,03 ± 1,32	< 0,001	2.726
<i>ApoA1 (g/l)</i>	1,62 ± 0,27	1,59 ± 0,21	1,44 ± 0,24	1,51 ± 0,26	< 0,001	2.760
<i>ApoB100 (g/l)</i>	1,14 ± 0,22	1,15 ± 0,21	1,19 ± 0,24	1,15 ± 0,24	0,01	2.759
<i>OLAB (U/l)</i>					0,207	2.734
< límite	358 (25,4)	109 (24,4)	100 (23,4)	129 (28,6)		
100-150	208 (14,8)	72 (16,1)	73 (17,1)	68 (15,1)		
150-350	351 (24,9)	99 (22,1)	109 (25,5)	117 (25,9)		
350-1.200	306 (21,7)	100 (22,4)	83 (19,4)	85 (18,8)		
> límite	185 (13,1)	67 (15,0)	63 (14,7)	52 (11,5)		
<i>IFN-γ (pg/ml)</i>					0,164	2.577
< límite	1.028(77,3)	310 (73,8)	281 (70,4)	315 (73,6)		
0,64-2,5	218 (16,4)	86 (20,5)	90 (22,6)	94 (22,0)		
> 2,5	84 (6,32)	24 (5,71)	28 (7,02)	19 (4,44)		
<i>IL-10 (pg/ml)</i>					< 0,001	2.641
< límite	332 (24,4)	115 (26,4)	61 (14,9)	89 (20,3)		
0,64-3	331 (24,4)	105 (24,1)	106 (25,9)	91 (20,8)		
3-10	528 (38,9)	168 (38,6)	173 (42,3)	181 (41,3)		
> 10	168 (12,4)	47 (10,8)	69 (16,9)	77 (17,6)		
<i>Log adiponectina (μg/ml)</i>	1,25 ± 0,62	1,24 ± 0,59	0,95 ± 0,58	0,91 ± 0,59	< 0,001	2.718
<i>IL-6 (pg/ml)</i>					< 0,001	2.616
< límite	188 (14,0)	27 (6,28)	24 (5,96)	32 (7,32)		
0,76-2	476 (35,4)	146 (34,0)	105 (26,1)	120 (27,5)		
2-5	557 (41,4)	208 (48,4)	204 (50,6)	222 (50,8)		
> 5	125 (9,29)	49 (11,4)	70 (17,4)	63 (14,4)		
<i>Log leptina (ng/ml)</i>	1,49 ± 1,08	2,57 ± 1,05	2,46 ± 0,97	1,99 ± 1,16	< 0,001	2.662
<i>Insulina (pg/ml)</i>					< 0,001	2.607
< límite	254 (18,8)	14 (3,29)	12 (2,96)	25 (5,85)		
0,76-100	512 (38,0)	83 (19,5)	42 (10,3)	82 (19,2)		
100-300	456 (33,8)	200 (47,1)	164 (40,4)	167 (39,1)		
> 300	127 (9,41)	128 (30,1)	188 (46,3)	153 (35,8)		
<i>PAI-1 (ng/ml)</i>					< 0,001	2.387
0-35	179 (14,7)	40 (10,2)	28 (7,27)	36 (9,23)		
35-55	325 (26,7)	89 (22,6)	89 (23,1)	91 (23,3)		
55-260	435 (35,7)	156 (39,7)	143 (37,1)	156 (40,0)		
> límite	280 (23,0)	108 (27,5)	125 (32,5)	107 (27,4)		
<i>TNF-α (pg/ml)</i>					0,529	2.135
< límite	384 (35,1)	120 (34,4)	120 (34,2)	113 (33,1)		
1,84-3	266 (24,3)	86 (24,6)	84 (23,9)	78 (22,9)		
3-10	362 (33,1)	119 (34,1)	120 (34,2)	131 (38,4)		
> 10	82 (7,50)	24 (6,88)	27 (7,69)	19 (5,57)		
<i>MCP-1</i>	284 ± 128	312 ± 140	318 ± 144	310 ± 146	< 0,001	2.678
<i>Tnl-as (ng/ml)</i>					0,059	2.271
< límite	1.149 (96,9)	371 (96,9)	322 (96,4)	348 (94,6)		
Detectable	37 (3,12)	12 (3,13)	12 (3,59)	20 (5,43)		
<i>BNP (pg/ml)</i>					0,023	2.090
< límite	664 (60,5)	199 (57,2)	161 (53,1)	185 (54,3)		
< 40	222 (20,2)	83 (23,9)	77 (25,4)	80 (23,5)		
> 40	212 (19,3)	66 (19,0)	65 (21,5)	76 (22,3)		

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB100: apolipoproteína B100; BNP: péptido natriurético tipo B; IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; MCP-1: proteína 1 quimiotáctica para monocitos; OLAB: anticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad oxidadas; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1 PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; Tnl-as: troponina I de alta sensibilidad; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. Las cifras expresan n (%), media ± desviación estandar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 3

Odds ratio (intervalo de confianza del 95%) mediante regresión logística multinomial de cada biomarcador de pertenecer a una diferente entidad metabólicamente de interés definiendo obesidad a partir del índice de masa corporal ajustado por edad, sexo y demás biomarcadores

	Sano	Obesidad	SM	DM
<i>Ajustado por insulina</i>				
Log PCRas	1	1,26 (1,13-1,40)	1,25 (1,11-1,41)	1,29 (1,16-1,44)
ApoA1	1	0,49 (0,28-0,87)	0,04 (0,02-0,08)	0,31 (0,17-0,55)
ApoB100	1	1,11 (0,61-2,03)	2,99 (1,61-5,54)	1,12 (0,62-2,02)
Log adiponectina	1	1,12 (0,86-1,46)	0,67 (0,51-0,88)	0,43 (0,33-0,56)
Log leptina	1	3,34 (2,76-4,03)	2,76 (2,26-3,37)	1,48 (1,23-1,78)
Insulina 0,76-100	1	2,17 (1,06-4,42)	1,33 (0,62-2,85)	1,30 (0,76-2,21)
Insulina >100 ≤ 300	1	3,77 (1,89-7,52)	3,60 (1,77-7,32)	2,11 (1,26-3,53)
Insulina > 300	1	5,00 (2,39-10,48)	7,50 (3,56-15,81)	4,85 (2,74-8,58)
<i>Ajustado por HOMA</i>				
Log PCRas	1	1,26 (1,13-1,40)	1,24 (1,11-1,40)	1,26 (1,13-1,41)
ApoA1	1	0,49 (0,28-0,86)	0,04 (0,02-0,07)	0,31 (0,17-0,58)
ApoB100	1	1,12 (0,61-2,04)	2,93 (1,58-5,45)	1,15 (0,62-2,11)
Log adiponectina	1	1,10 (0,84-1,43)	0,7 (0,53-0,92)	0,51 (0,39-0,67)
Log leptina	1	3,42 (2,83-4,14)	2,66 (2,17-3,25)	1,16 (0,96-1,41)
Log HOMA	1	1,25 (1,11-1,41)	1,82 (1,57-2,1)	2,34 (2,03-2,71)

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB100: apolipoproteína B100; DM: diabetes mellitus; HOMA: *Homeostasis Model Assesment*; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; SM: síndrome metabólico.

DISCUSIÓN

En este estudio, tras analizar un panel de 20 biomarcadores séricos del metabolismo de los hidratos de carbono, perfil lipídico, metabólico, inflamatorio, de coagulación, oxidación, hemodinámico y de lesión miocárdica, hemos identificado un grupo reducido de marcadores (PCRas, apolipoproteína A1, apolipoproteína B100, adiponectina, leptina y resistencia a insulina) que se asocian de manera independiente con diferentes fenotipos de riesgo metabólico como son la obesidad, el SM y la DM. Todos los biomarcadores analizados forman parte de alguno de los mecanismos presentes en las alteraciones metabólicas, inflamatorias y de coagulación que se activan (*low grade inflammation*) en los diferentes fenotipos estudiados.

Este hallazgo, aunque el diseño transversal del estudio no permita establecer causalidad, refuerza la idea del papel central que tienen la resistencia a la insulina, la inflamación y la alteración del perfil lipídico en el continuo de riesgo metabólico que va desde el individuo sano hasta el paciente con obesidad y DM.

En condiciones de sobrealimentación, se produce un remodelado (*adipose tissue remodeling*)²² que se caracteriza por hipertrofia de adipocitos, infiltrado de macrófagos y angiogénesis^{23,24}. Este remodelado favorece la inflamación crónica^{25,26}, lo cual puede contribuir al desarrollo y la progresión de la arteriosclerosis y cierto grado de resistencia a la acción de la insulina^{7,27}. Esta asociación quizá no sea causal, como ocurre en el caso de la

asociación entre PCR y enfermedad coronaria²⁸, pero sí señala la relevancia de la inflamación en esta transición entre normopeso y DM. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina (determinada por el índice HOMA) son comunes a los tres fenotipos.

Esta mayor resistencia a la insulina está relacionada con la hipoadiponectinemia e hiperleptinemia^{29,30}. En nuestro estudio también observamos que la insulina y la leptina son los biomarcadores con mayor correlación entre sí, aunque fuera moderada. También es interesante que ambos se asociaran de manera independiente con los fenotipos metabólicos definidos, lo que indica que representan mecanismos independientes o complementarios.

La asociación positiva significativa de la PCRas con los fenotipos estudiados es clara, como también su fuerte interacción con la obesidad; se ha descrito la relación inversa de la PCR con la adiponectina³¹. La causalidad de este reactante de fase aguda en la enfermedad aterosclerótica permanece en discusión³². Chen et al³³ registraron la presencia en sangre de varias proteínas en suero que interactuaban con la leptina, e informaban de que una de las más importantes era la PCR, por lo que propusieron que esta proteína podría generar resistencia a la leptina; sin embargo, no se ha podido replicar estos resultados y han sido refutados³⁴.

La adiponectina se asocia inversamente con el SM y la DM. La adiponectina es una proteína que aumenta la sensibilidad a la insulina y previene la acumulación de ácidos grasos en el músculo esquelético y las vísceras³⁵ aumentando su oxidación. También se

Tabla 4

Tabla comparativa del área bajo la curva *receiver operating characteristic* (intervalo de confianza del 95%) de la función polinomial de la tabla 3 y la tabla S5 del material suplementario entre los diferentes fenotipos de obesidad considerando separadamente el índice de masa corporal y el perímetro abdominal

	IMC/insulina	IMC/HOMA	PA/insulina	PA/HOMA
Sano frente a obeso	0,81 (0,79-0,84)	0,81 (0,79-0,84)	0,77 (0,75-0,80)	0,77 (0,75-0,79)
Sano frente a SM	0,88 (0,86-0,90)	0,88 (0,86-0,90)	0,90 (0,88-0,92)	0,89 (0,87-0,91)
Sano frente a DM	0,78 (0,76-0,81)	0,81 (0,79-0,84)	0,82 (0,79-0,85)	0,82 (0,80-0,84)
Obeso frente a SM	0,69 (0,65-0,73)	0,70 (0,66-0,74)	0,77 (0,73-0,80)	0,77 (0,74-0,80)
Obeso frente a DM	0,69 (0,66-0,73)	0,74 (0,70-0,77)	0,75 (0,72-0,79)	0,76 (0,73-0,79)
SM frente a DM	0,58 (0,53-0,62)	0,61 (0,57-0,65)	0,58 (0,53-0,62)	0,51 (0,57-0,65)

DM: diabetes mellitus; HOMA: *Homeostasis Model Assesment*; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; SM: síndrome metabólico.

han descrito sus efectos antiinflamatorios probablemente inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión y sus posibles efectos antiateroscleróticos³⁶. Además, diversos estudios han señalado que títulos bajos de adiponectina se asocian con el desarrollo de SM, DM y enfermedad cardiovascular³⁷⁻⁴¹.

La hipoadiponectinemia que se observa en la mayoría de estos fenotipos refuerza también el estado inflamatorio y la resistencia a la insulina del paciente con SM o DM⁷.

Nuestro estudio muestra que esta asociación negativa todavía no es manifiesta cuando el individuo es obeso exclusivamente, lo que permite especular que las concentraciones normales de esta proteína podrían ser útiles en el futuro para identificar el fenotipo recientemente descrito como obeso sano⁴². También se observa que los grupos con mayor riesgo cardiovascular estimado con la función REGICOR presentaron títulos de adiponectina más bajos.

La leptina es una proteína producida por el tejido adiposo, con la particularidad de que la grasa de la mujer produce unas 3 veces más leptina que la del varón, y que tiene como función⁴³ evitar el depósito de ácidos grasos en tejido no adiposo, restringir la ingesta alimentaria, estimular el crecimiento, la fertilidad y la inflamación. En nuestro estudio la leptina se asoció positiva y significativamente con los tres fenotipos, aunque esta asociación perdió significación en los pacientes diabéticos cuando la obesidad se consideró por el IMC y el modelo se ajustó por el índice HOMA. Esta última situación no se mantuvo en el contexto de la obesidad considerada por el aumento de perímetro abdominal.

La apolipoproteína A1 también se asoció inversamente con todas las entidades clínicas definidas, especialmente con el SM, probablemente como consecuencia de la definición de este síndrome, que incluye el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo como criterio. Además la disminución de la apolipoproteína A1 también se asocia con obesidad y DM, lo cual podría atribuirse a una mayor resistencia a la insulina. En esta línea, algunos autores han propuesto el empleo del cociente triglicéridos/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad^{44,45}.

En nuestro estudio, la apolipoproteína B100 se asocia únicamente con la presencia de SM, y aunque no es *per se* un criterio de SM, frecuentemente se asocia a sus alteraciones lipídicas. Esta asociación indica que cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad elevadas asocian con SM, aun cuando se ha señalado que los pacientes con SM podrían tener cifras no muy elevadas, pero dichas partículas son pequeñas y densas, y en consecuencia más aterogénicas⁴⁶. No encontramos asociación entre los diferentes fenotipos y los biomarcadores de oxidación lipídica, hemostáticos, hemodinámicos y de lesión miocárdica analizados. Aunque el inhibidor del activador del plasminógeno 1 se asoció con los fenotipos metabólicos en el análisis bivariado, la asociación perdió la significación estadística en el multivariado. Esta falta de asociación podría estar relacionada con el hecho de que la concentración de inhibidor del activador del plasminógeno 1 no se pudo determinar con precisión en el 23% de los participantes, por tener concentraciones por debajo del límite de detección del procedimiento de laboratorio empleado.

Finalmente, se debate acerca de cuál es el mejor criterio para definir la obesidad³⁻⁴⁷: el IMC o el perímetro de la cintura. En nuestro estudio no encontramos diferencias al emplear como criterios de obesidad el IMC o el perímetro de la cintura en la asociación de los biomarcadores analizados, salvo la leptina, que perdió significación al ajustar el modelo por el índice HOMA en el contexto de la obesidad considerada por el IMC.

Limitaciones

Este estudio tiene las limitaciones propias de los estudios transversales, que determinan asociaciones y no causalidad. Por

otra parte, en algunos biomarcadores de los analizados, parte de los sujetos presentaron valores por debajo (o por encima) del límite de detección de la técnica utilizada. Las muestras se obtuvieron en los distintos centros participantes entre los años 2000 y 2009, con lo que existe un factor de variabilidad atribuida a los procedimientos preanalíticos aplicados en cada estudio y cada periodo de realización. De todas formas, se evaluaron las condiciones y los procedimientos de obtención y manejo de la muestra en los distintos centros, a fin de asegurar una adecuada comparación. Todas las determinaciones se realizaron de manera centralizada en un laboratorio para minimizar la variabilidad analítica.

Por último el punto, de corte utilizado en el IMC impide ser más preciso en el posible efecto del sobrepeso, que no se considera en nuestro estudio.

No obstante, el carácter poblacional y el gran tamaño de la muestra ofrecen una importante visión del perfil de biomarcadores y su relación con la epidemia que hoy son la obesidad y sus consecuencias.

CONCLUSIONES

El normopeso y algo menos la obesidad se diferencian del SM y la DM en su perfil metabólico, inflamatorio y lipídico analizado por biomarcadores, lo que indica la relevancia de estos mecanismos en el continuo del riesgo metabólico. Estas diferencias son menores entre el SM y la DM.

AGRADECIMIENTOS

A Juan Carlos Palma, Manuel Leal, María J. Zaro y Yolanda Morcillo, por su apoyo en la gestión del proyecto.

FINANCIACIÓN

Este estudio se ha financiado enteramente mediante una ayuda no condicionada de AstraZeneca.

La obtención de los datos originales de los estudios componentes fue financiada por: FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional)-Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (red HERACLES RD06/0009; fondos para investigación. Acuerdo del Consejo Interterritorial de 8 de abril de 2003; EMER07/046 RCEP C3/09); Fondo de Investigación Sanitaria (FIS-FEDER) (PI01/0711, PI02/1158, PI02/1179, PI02/1717, PI03/20471, PI05/2364, PI05/2751, PI07/040, PI07/0934, PI07/1213, G03-045, FIS-ETES 2007, CP06/00100, CM08/00141); Ministerio de Sanidad y Consumo, Plan Nacional I+D+i 2004-2007 (IP071218); Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica (034/33/02); Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2005SGR00577); Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya; Fundación Canaria de Investigación y Salud (45/98); Departamento de Salud del Gobierno de Navarra; Junta de Castilla y León; Beca Intensificación de la investigación (INT 07/289); Subdirección General de Promoción de la salud y Prevención. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; Govern Balear; Servicio Andaluz de Salud; Programa de Iniciativa Comunitaria INTERREG IIIA (SP5.E51); Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, Ayuda a Proyectos de Investigación (290/04 y 036/06); Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC 2008); Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC 2009); Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia; Consejería de Salud y Bienestar Social, Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

CIBEROBEN y CIBERESP son una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2013.10.021.

BIBLIOGRAFÍA

- Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:56-62.
- Instituto Nacional de Estadística. INEbase: Operaciones estadísticas: clasificación por temas [cited 2013 Jul 23]. Available at: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>.
- Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Dégano IR, De León AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health*. 2013;13:542.
- 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 con la definición armonizada y la OMS. *Estudio DARIOS Rev Esp Cardiol*. 2012;65:241-8.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295:1549-55.
- Hajer GR, Van Haften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:2959-71.
- Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:345-52.
- Emanuela F, Grazia M, Marco DR, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab*. 2012;2012:476380.
- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. 2003;52:1799-805.
- Cabrera de León A, Rodríguez Pérez MC, Almeida González D, Domínguez Coello S, Aguirre Jaime A, Brito Díaz B, et al. Presentación de la cohorte «CDC de Canarias»: objetivos, diseño y resultados preliminares. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:519-34.
- Santos JM, Urbano V, Mayoral E, Lama C, Ramos MA, Lahera L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Andalusian population according to the definitions of ATP III and International Diabetes Federation. *Obes Metab*. 2009;5 Suppl 1:38.
- Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Pérez JF, Zaro MJ, García A, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). *Estudio HERMEX. Aten Primaria*. 2011;43:426-34.
- Vega Alonso AT, Lozano Alonso JE, Álamo Sanz R, Lleras Muñoz S, Escribano Hernández A, De la Iglesia Rodríguez P. Diseño de un estudio poblacional del riesgo cardiovascular en Castilla y León a través de los equipos de atención primaria. *Gac Sanit*. 2007;21:84-7.
- Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-9.
- Viñes JJ, Díez J, Guembe MJ, González P, Amézqueta C, Barba J, et al. Estudio de riesgo vascular en Navarra: objetivos y diseño. Prevalencia del síndrome metabólico y de los factores mayores de riesgo vascular. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30:113-24.
- Segura Frago A, Rius Mery G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:577-88.
- Manual of The MONICA Project [cited 2013 Abr 3]. Geneva: World Health Organisation; 2000. Available at: <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm>
- Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:587-97.
- Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr SC, Smith Jr SC, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman Jr, 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;120:1640-5.
- Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol*. 2010;88:33-9.
- Nomiyama T, Perez-Tilve D, Ogawa D, Gizard F, Zhao Y, Heywood EB, et al. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *J Clin Invest*. 2007;117:2877-88.
- Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56:901-11.
- Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118:2992-3002.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96:939-49.
- Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in white, black and hispanic Americans. *Ann Epidemiol*. 2000;10:263-70.
- C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2011;342:d548.
- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26:439-51.
- Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, Fusch C, Schwanebeck U, Kohler C, et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol*. 2002;39:105-10.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Jumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107:671-4.
- Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assesment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:35-42.
- Chen K, Li F, Cai H, Strom S, Bisello A, Kelley DE, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med*. 2006;12:425-32.
- Hutchinson WL, Coll AP, Gallimore JR, Tennent GA, Pepys MB. Is leptin an important physiological regulator of CRP? *Nat Med*. 2007;13:17-8.
- Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2013;19:802-12.
- Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:531-8.
- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2004;53:2473-8.
- Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*. 2003;26:1745-51.
- Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:871-6.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:85-9.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291:1730-7.
- Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*. 2008;372:1281-3.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404:661-71.
- Li C, Ford ES, Meng YX, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:4. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-7-4>.
- Cabrera de León A, Domínguez Coello S, Almeida González D, Brito Díaz B, Del Castillo Rodríguez JC, González Hernández A, et al. Impaired fasting glucose, ancestry and waist-to-height ratio: main predictors of diabetes in the Canary Islands. *Diabet Med*. 2012;29:399-403.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1355-63.
- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist to height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13:275-86.