

***ASOCIACIÓN DE LOS DISTINTOS
COMPONENTES DE SÍNDROME
METABÓLICO Y RIESGO DE
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN
POBLACIÓN LABORAL ESPAÑOLA.***



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA
Y DERMATOLOGÍA**

MEMORIA

Presentada para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por

Beatriz ORDÓÑEZ RUBIO

Zaragoza, Mayo de 2007



D. Martín Laclaustra Gimeno, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor del Departamento de Fisiatría y Enfermería y Médico Investigador del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

D. José Antonio Casanovas Lenguas, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor titular de la la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario “Miguel Servet”

CERTIFICAN: Que las investigaciones que se exponen en la memoria titulada **“ASOCIACIÓN DE LOS DISTINTOS COMPONENTES DE SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN POBLACIÓN LABORAL ESPAÑOLA”**, han sido realizadas bajo nuestra dirección por Doña Beatriz Ordóñez Rubio, en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos y siendo conforme para ser presentada y obtener el grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ante el Tribunal que en su día se designe.

Zaragoza, Marzo de 2007

A mi marido, por su amor, su confianza,

su paciencia e incondicional apoyo.

A mis padres, hermanos y familia política, por estar

junto a mi cuando los he necesitado

A mis compañeros de la Unidad de investigación

Cardiovascular, por creer en mí

Y finalmente a mis amigos por estar

siempre a mi lado

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. D. Martín Laclaustra Gimeno, por compartir sus conocimientos conmigo, por su paciencia y dedicación.

Al Dr. D. Jose Antonio Casasnovas, por su paciencia, dedicación al trabajo e incondicional apoyo.

Al Dr. D. Alberto Grima, por su confianza en nuestro trabajo.

A la Dra. D. Montse León Latre, por su dedicación, por sus consejos y por su confianza.

A todos los componentes de la Unidad de Investigación Cardiovascular y del grupo Mesyas por su interés y dedicación a este proyecto.

INTRODUCCIÓN.....	2
<i>Definición y prevalencia de SM.....</i>	<i>4</i>
<i>Situación de la enfermedad cardiovascular y de los factores de riesgo cardiovascular en población general y laboral.....</i>	<i>10</i>
<i>Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular.....</i>	<i>16</i>
<i>Riesgo cardiovascular asociado a los distintos componentes de SM.....</i>	<i>24</i>
Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.....	24
HTA y síndrome metabólico.....	28
Triglicéridos y enfermedad cardiovascular.....	32
HDL colesterol y enfermedad cardiovascular.....	37
Síndrome metabólico y obesidad.....	40
Riesgo asociado a los niveles de colesterol total y LDL colesterol.....	46
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	48
<i>HIPOTESIS.....</i>	<i>50</i>
<i>OBJETIVOS.....</i>	<i>52</i>
MATERIAL Y MÉTODO	54
<i>Diseño</i>	<i>56</i>
<i>Muestra</i>	<i>58</i>
Criterios de inclusión y exclusión.....	58
Fuente de datos:.....	58
Características de la población:.....	59
Obtención de la muestra de controles.....	59
<i>Definición de síndrome metabólico.....</i>	<i>60</i>
<i>Variables.....</i>	<i>62</i>
Variables medidas:.....	62
Variables calculadas:.....	62
Categorización de las variables:.....	63
RESULTADOS.....	66
MUESTRA	68
<i>Descripción de la muestra.....</i>	<i>70</i>
Tamaño de la muestra. Edad y sexo	70
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	72
<i>Medias de las variables en casos y en controles.....</i>	<i>74</i>
Peso.....	76
Talla.....	77
Índice de masa corporal.....	78
Tensión arterial sistólica.....	80
Tensión arterial diastólica.....	81
Glucemia.....	82
Colesterol total.....	83
Triglicéridos.....	84
Colesterol HDL.....	86
LDL colesterol.....	87
<i>Comparación de polígonos de frecuencias y curvas ROC en casos y en controles.....</i>	<i>88</i>
SÍNDROME METABÓLICO.....	92
RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ASOCIADO A LA PRESENCIA DE SM Y DE CADA UNO DE SUS CRITERIOS	102
<i>Riesgo asociado a cada uno de los componentes de SM.....</i>	<i>104</i>
<i>Riesgo asociado a la combinación de componentes de SM.....</i>	<i>106</i>
Riesgo cardiovascular asociado a la suma de componentes de SM.....	106
<i>Riesgo cardiovascular asociado a las distintas agrupaciones de componentes de SM.....</i>	<i>110</i>
<i>Riesgo asociado a las distintas triadas de componentes de SM.....</i>	<i>114</i>
<i>OR de cada uno de los componentes por tertiles de edad.....</i>	<i>116</i>
REGRESIÓN LOGÍSTICA	118
RIESGO ASOCIADO A DISTINTAS VARIABLES Y CONDICIONES CLÍNICAS.....	122
<i>Valor del LDL colesterol como factor de riesgo cardiovascular.....</i>	<i>124</i>
<i>Diabetes mellitus y síndrome metabólico.....</i>	<i>128</i>
<i>Hipertrigliceridemia y niveles de HDL colesterol.....</i>	<i>132</i>

<i>Prehipertensión.....</i>	<i>136</i>
DISCUSIÓN	144
<i>Discusión de la muestra y los métodos.....</i>	<i>146</i>
<i>Factores de riesgo cardiovascular.....</i>	<i>148</i>
<i>Prevalencia de SM y de cada uno de sus componentes</i>	<i>152</i>
<i>Prevalencia de SM y de cada uno de sus componentes en población laboral</i>	<i>156</i>
<i>Riesgo cardiovascular asociado a SM y cada uno de sus componentes.....</i>	<i>158</i>
<i>Riesgo cardiovascular asociado a las distintas agrupaciones de los componentes de SM.....</i>	<i>162</i>
<i>Riesgo cardiovascular asociado a los distintos componentes de síndrome metabólico por tertiles de edad.....</i>	<i>166</i>
<i>Riesgo cardiovascular del síndrome metabólico e influencia de cada uno de sus componentes ...</i>	<i>168</i>
<i>Riesgo cardiovascular asociado a los distintos niveles de LDL colesterol.....</i>	<i>170</i>
<i>Riesgo cardiovascular asociado al SM y/o DM.....</i>	<i>172</i>
<i>Riesgo cardiovascular asociado a la hipertrigliceridemia y a los niveles de HDL disminuido.....</i>	<i>174</i>
CONCLUSIONES.....	176
BIBLIOGRAFÍA.....	180

INTRODUCCIÓ N

Definición y prevalencia de SM.

En diversos estudios se ha puesto en evidencia que múltiples factores de riesgo cardiovascular tienden a presentarse asociados en un mismo individuo; en el estudio Framingham se observó que la prevalencia de hiperlipemia y de hiperglucemia era mayor entre la población hipertensa comparándola con aquella con cifras de tensión arterial normal. Estos individuos presentan un riesgo mayor de sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus por la presencia de esta asociación de factores de riesgo que se ha dado a llamar síndrome metabólico (SM); no solo por el número de factores de riesgo asociados sino también por el tipo de factores que se asocian.

Reaven ¹ fue el primero en designar con el término de Síndrome X metabólico a la conjunción en una misma persona de hiperglucemia, obesidad central, hipertensión arterial, perfil lipídico aterogénico e hiperinsulinemia. Posteriormente, ha recibido otras denominaciones: cuarteto mortal ², síndrome aterotrombogénico, síndrome de resistencia insulínica ³, síndrome plurimetabólico....finalmente ha sido recogido en los consensos internacionales como síndrome metabólico (SM) ^{4,5}.

Según el panel de expertos del Third Report of The Nacional Colesterol Education Program (NCEP) ⁵ sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos Adult Treatment Panel III (ATP-III) se define síndrome metabólico como un conjunto de factores lipídicos y no lipídicos de origen metabólico que están estrechamente relacionados con la presencia de insulín-resistencia. La relación del síndrome metabólico con el aumento de la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad total ha sido ya previamente demostrada en múltiples publicaciones; así como la relación entre síndrome metabólico y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 ⁶⁻¹⁵.

Existen múltiples definiciones de síndrome metabólico. Los criterios del NCEP ATP-III fueron publicados en el 2001, posteriormente se han realizado modificaciones propuestas por la AHA en el 2005¹⁶ y la modificación de perímetro de cintura utilizada en los grandes estudios epidemiológicos^{15, 17-19}. Según la definición de la ATP-III un individuo presenta síndrome metabólico si cumple tres o más de las siguientes características:

- Diámetro abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres (IMC ≥ 28.8 kg/m²)
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres
- Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl
- Hipertensión arterial $\geq 130/85$ mmHg

Otras definiciones han sido publicadas por distintas asociaciones, entre las más importantes cabe destacar la definición de la organización mundial de la salud (WHO/OMS), la del grupo Europeo EGIR y la de la Federación Internacional de Diabetes (IDF).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS 1999) se considera síndrome metabólico cuando existe intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 y/o resistencia insulínica y al menos dos de los siguientes criterios:

- Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg.
- Dislipemia: hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl o descenso del HDL colesterol < 35 mg/dl en hombres y < 39 mg/dl en mujeres.
- Obesidad central o visceral: razón cintura/cadera > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres.
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina ≥ 20 microgramos/min o cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g).

Según el grupo Europeo EGIR (1999) el síndrome de resistencia a la insulina ²⁰ se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75 y dos o más de las siguientes alteraciones:

- Hiperglucemia (glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl)
- Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg.
- Dislipemia (triglicéridos ≥ 180 mg/dl o HDL colesterol < 40 mg/dl)
- Obesidad central (cociente cintura/cadera en varones >0.94 y en mujeres $>0,80$ o índice de masa corporal $\geq 28,8$ kg/m²)

Según la International Diabetes Federation (IDF) (The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 26,2005) para realizar el diagnóstico de SM es necesaria la presencia de obesidad central (diámetro de cintura = 94 cm en hombres y = 80 cm en mujeres (para Europeos) y dos o más de los siguientes factores:

- Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl (o tratamiento específico).
- HDL colesterol <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres (o tratamiento específico).
- Hipertensión arterial ($\geq 130/85$ mmHg) (o tratamiento específico).
- Glucemia en ayunas alterada (glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM tipo 2) (el test de tolerancia oral a la glucosa está muy recomendado pero no es necesario para la definición de este síndrome).

Cada una de las definiciones tiene como clave diagnóstica un elemento diferente del espectro diagnóstico de SM; de tal manera que la definición de la WHO remarca el papel crucial de la hiperglucemia o DM para el diagnóstico, mientras que el grupo EGIR reseña la importancia de la hiperinsulinemia y la IDF la obesidad central. La definición dada por el ATP-III es la más utilizada dado su fácil manejo y simplicidad. El concepto de síndrome metabólico es fundamentalmente clínico y práctico, con él se pretende de una forma fácil y eficiente detectar aquellos individuos con mayor riesgo cardiovascular, para reforzar en ellos las medidas de prevención primaria.

La prevalencia de SM en distintas poblaciones ha sido ampliamente estudiada, obteniéndose datos muy diferentes en función de la edad, el sexo, la raza...

En población norteamericana, la prevalencia de SM (NHANES III)²¹ es muy alta (alrededor del 24%). Cuando se valoró la prevalencia de SM únicamente entre los individuos mayores de 50 años, ésta aumentaba de forma importante (cerca del 50% de esta población cumplía criterios diagnósticos de SM según ATP-III).

En población finlandesa de varones con edad comprendida entre 42 y 60 años la prevalencia de SM fue de 8,8 a 14,3%¹³ según se aplicara la definición de la NCEP o de la WHO.

En países en vías de desarrollo como Omán²² la prevalencia de SM fué alta alrededor del 21% ajustando por edad; cifras similares de prevalencia de SM obtenidas en estudios realizados en países desarrollados (NHANES III).

En China la prevalencia de SM fue del 13.3%; sorprendentemente mayor en las mujeres (14,2%) que en los hombres (12,7%)²³. En otros países asiáticos como en la población de India la prevalencia de SM fue muy alta 41.1% tras adaptar el punto de corte del perímetro de cintura a esta población especial. En población urbana de Corea tras de nuevo ajustar el punto de corte para el perímetro de cintura la prevalencia fue del 16% en hombres y 10.7% en mujeres²⁴

En población española se han realizado varios estudios sobre prevalencia de síndrome metabólico. Existe un estudio sobre población Canaria²⁵ con alta prevalencia de SM (24.4%) llegando al 38% en población entre 45 y 74 años. En población rural y urbana de Segovia la prevalencia de SM fue del 17% (15.7% para los hombres y 18.1% para las mujeres)²⁶.

La prevalencia de SM aumenta con la edad. En el estudio NHANES la prevalencia de SM entre los individuos mayores de 50 años fue del 44%. En el estudio de Butler et al²⁷ sobre riesgo cardiovascular asociado a SM en individuos ancianos, se observó una alta prevalencia de SM (38%). En el trabajo de Scuteri et al²⁸ sobre población anciana la prevalencia de SM fue del 21% y del 28% (en función de la definición utilizada WHO o ATP-III respectivamente).

La prevalencia de SM entre los individuos con hipertensión arterial esencial es muy alta (34%)²⁹. En los pacientes diabéticos la prevalencia de SM se encuentra entre el 75%³⁰ y el 77%³¹ según distintas publicaciones.

El único estudio sobre prevalencia de SM en población laboral española es el publicado por Alegría et al. (Registro Mesyas) en el 2005. En el Registro Mesyas³² se obtuvo una prevalencia bruta de SM del 10,2%. La prevalencia de SM ajustada por edad y sexo fue del 5,8%, significativamente superior en varones (8,7%) que en mujeres (3%)

Situación de la enfermedad cardiovascular y de los factores de riesgo cardiovascular en población general y laboral.

Durante el siglo XX la enfermedad cardiovascular ha sido la causa más importante de morbi-mortalidad en el mundo desarrollado. Se han hecho grandes esfuerzos en identificar y entender las bases etiológicas y fisiopatológicas de esta epidemia.

En todo el mundo 16,7 millones de muertes son debidas a enfermedades cardiovasculares. Varios de los factores de riesgo cardiovascular se encuentran entre las diez amenazas relacionadas con las enfermedades no transmisibles: la hipertensión arterial, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la hipercolesterolemia y la obesidad.

En Europa las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de muerte, y tienen una importancia fundamental en cuanto a que generan discapacidad y tienen una gran repercusión en el coste sanitario.

El tipo de enfermedad vascular ha variado en los últimos tiempos. En el pasado existió un predominio de la enfermedad cerebrovascular sobre la enfermedad coronaria; fue a partir de 1987 cuando se inició la inversión de esta relación, observándose un predominio de la enfermedad coronaria sobre la enfermedad cerebrovascular en varones.

Aunque presenta una tendencia decreciente, en los últimos 25 años continua siendo la primera causa de muerte en la edad adulta en varones y la segunda en mujeres (31% total, 39% en varones y 24% en mujeres)³³.

En 1998 se produjeron en nuestro país 22352 defunciones por cardiopatía isquémica en hombres y 17090 en mujeres; lo que corresponde al 37,09% y al 23,42%

de la mortalidad cardiovascular y al 11,86% y 10,08% de la mortalidad por todas las causas en hombres y mujeres respectivamente. Varios registros han valorado la incidencia de cardiopatía isquémica en España (MONICA en Cataluña ³⁴, el estudio REGICOR³⁵ y el estudio IBERICA³⁶). A partir de los datos del estudio IBERICA, se observó que la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en España es de las más bajas del mundo.

La cardiopatía isquémica ha descendido en España entre 1975 y 1995, aunque en los últimos años la tendencia decreciente se ha atenuado sobre todo en las mujeres^{37 38}.

De toda la enfermedad isquémica del corazón predomina el infarto agudo de miocardio (63% del global de cardiopatía isquémica, 67% en los hombres y 58% en las mujeres). En varones españoles la incidencia de infarto agudo de miocardio en la población entre 25 y 74 años es de 194/100000 años en hombres y de 38/100000 año en mujeres³⁶.

España presenta una situación paradójica; ya que a pesar de que su población presenta una importante prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (un tercio de la población es hipertensa, un tercio fuma, una cuarta parte presenta dislipemia y alrededor del 14% son diabéticos (estudio PANES)) ³⁹ su tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica es baja comparándola con otros países desarrollados como EEUU o el resto de países de Europa.

La distribución de mortalidad cardiovascular en nuestro país no es homogénea en lo que se refiere a su distribución por provincias. En el estudio de Boix et al. ³³ se observó que existían comunidades autónomas con una importante tasa de mortalidad cardiovascular: Canarias, Andalucía, Extremadura, Comunidad Valencia, Murcia y Baleares. Frente a otras comunidades con menor mortalidad cardiovascular: Madrid, Navarra, Castilla-León, Aragón y La Rioja. Estas diferencias se explican, al menos en gran parte, por la diferencia de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, nivel socioeconómico, calidad y accesibilidad a la asistencia sanitaria entre otros factores.

Se ha estimado que el número absoluto de individuos con cardiopatía isquémica aumentará en el futuro debido al progresivo envejecimiento de la población. Esto supondrá un importante problema para la sanidad ya que la cardiopatía isquémica es una enfermedad crónica que requiere múltiples ingresos y que consume numerosos recursos para su diagnóstico y tratamiento³⁶.

Además de su importancia como primera causa de mortalidad en población española, también es una importante causa de morbilidad (más de 560000 altas hospitalarias y más de 5 millones de estancias hospitalarias al año) (informe SESPAS) con un gran gasto sanitario asociado (el 15% de los costes sanitarios totales fueron destinados a las enfermedades cardiovasculares en 1993). Son causa de importante pérdida de productividad (14%) por mortalidad prematura en nuestro país. También genera un importante gasto en cuanto a consumo de medicamentos (el uso de hipolipemiantes representó en 1987 un gasto de 27 millones de euros y en el año 2000 de 427 millones de euros, el uso de fármacos antihipertensivos alcanzó en 1995 un gasto de 634 millones de euros).

Esta elevada repercusión justifica la importancia de la vigilancia de la salud pública y del control de los factores de riesgo cardiovascular. La Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve estrategias globales para prevenir y controlar estas enfermedades así como los factores de riesgo asociados a éstas³³.

En nuestro país existe una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

El 36,9% de la población mayor de 16 años fuma (1995) (47,2% de los varones y el 27,2% de las mujeres), además se ha observado una tendencia creciente entre mujeres jóvenes. Se ha asociado al tabaco un total de 52000 muertes al año en España (el 16% de las defunciones) y es la primera causa de enfermedad, discapacidad y muerte prematura y evitable en España.

La obesidad está alcanzando niveles de auténtica epidemia en España, al igual que en otros países desarrollados, debido en gran parte a los cambios dietéticos y en la actividad física. Alrededor del 24% de los individuos entre 35-64 años tienen un IMC por encima de 30 kg/m². Actualmente 28000 muertes al año (8,5% de las defunciones) están en relación con la obesidad.

El 18% de la población general entre 35-64 años presenta cifras de colesterol total por encima 250 mg/dl, aproximadamente la mitad (40%) de la población española presenta niveles de colesterol total elevados (más de 200 mg/dl) y, lo que es más importante, en la mayoría de los casos el individuo desconoce esta situación y, por lo tanto no recibe tratamiento hipolipemiante. En el caso de la población con cardiopatía isquémica el 25% de la población cumple criterios de tratamiento hipolipemiante mientras que solo uno de cada cinco es dado de alta con este tratamiento.

El porcentaje de individuos que dedican 5 horas semanales a realizar actividad física es uno de los más bajos de Europa (según datos de la Encuesta Nacional de Salud del 2003), el sedentarismo afecta al 55% de la población mayor de 18 años. La escasa actividad física realizada por la población española adquiere una importancia fundamental ya que ésta es, junto al tabaco, la medida preventiva más beneficiosa en cuanto a promoción de la salud; fundamentalmente porque previene el desarrollo de obesidad que conduce a su vez a aumento de prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

La prevalencia de DM en nuestro país es del 10% en el grupo de edad de 40-69 años. Se ha observado un aumento significativo de la incidencia de diabetes mellitus en nuestro país, en particular asociado a los cambios en la ingesta calórica y en la actividad física. El aumento de la prevalencia con la edad es más pronunciado en mujeres que superan a los varones en los intervalos de edad superiores. La diabetes muestra también un patrón norte-sur. En el estudio IBERICA³⁶ se observó una prevalencia de DM mayor del 25% en zonas mediterráneas (Valencia, Murcia), zona de alta mortalidad por cardiopatía isquémica. En el estudio Cuatro Provincias⁴⁰ se observó que los niños que vivían en ciudades con alta mortalidad por cardiopatía isquémica presentaban una índice de masa corporal mayor con una elevada ingesta calórica, de colesterol y de sodio.

El control de los distintos factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad isquémica del corazón sigue siendo insuficiente. En España, solo el 16% de la población hipertensa presenta controles óptimos de la tensión arterial. El progreso observado en los últimos años en el control de los factores de riesgo cardiovascular ha sido insuficiente, excepto para la dislipemia que ha mejorado sustancialmente.

En España según un análisis realizado en el 2005 de 48 trabajos publicados previamente⁴¹ (130.945 individuos estudiados en total) sobre frecuencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular se observó que los más frecuentes son la hipertensión arterial en los mayores de 65 años (66,7%), el exceso de peso en mujeres adultas (48,3%) y el tabaquismo en varones (41,1%). En el conjunto de la población española un 23% presenta valores de colesterol total por encima de 250 mg/dl; son fumadores el 33% (41% de los varones y el 24% de las mujeres); un 34% padece hipertensión arterial; un 20% es obeso (el 18% de los varones y el 23% de las mujeres); la diabetes afecta al 8% de las mujeres y al 12% de los varones.

Los estudios más importantes sobre prevalencia de factores de riesgo cardiovascular e incidencia de enfermedad isquémica cardíaca realizados sobre población laboral son el estudio Manresa y el realizado en la factoría Ford por Grima et al.

En el estudio Manresa ^{42, 43} se estudió la morbimortalidad coronaria y la mortalidad total en 1059 varones con edades comprendidas entre 30 y 59 años sin cardiopatía durante un periodo de seguimiento de 28 años. La prevalencia de hipertensión arterial fue del 15.4% (aumentando ésta con la edad), colesterol elevado (mayor de 240 mg/dl) de 33.7%, hiperglucemia (glucemia entre 110 y 125 mg/dl) de 4.8%, diabetes mellitus (glucemia mayor de 126 mg/dl) de 4.9%, el 67% de la población estudiada eran fumadores habituales y el 22.6% presentaban sobrepeso (IMC mayor de 27 Kg/m²). La tasa de mortalidad por todas las causas y la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica fueron 925.33/10⁵ año y 235.8/10⁵ y año respectivamente. La incidencia de primer episodio coronario fue de 499.8/10⁵ año. En este estudio se observó una fuerte relación entre aumento del riesgo coronario con la edad, el aumento de colesterol y el tabaquismo. La hipertensión no estuvo fuertemente asociada a aumento de riesgo coronario, quizá porque la población a estudio era joven. La diabetes mellitus y la hiperglucemia fueron factores fuertemente asociados no solo a la enfermedad coronaria sino también al aumento de mortalidad por todas las causas.

En el estudio de Grima et al. ⁴⁴ sobre población laboral mediterránea de 4996 trabajadores mayores de 35 años (edad media de 47 años) se estudió la prevalencia de distintos factores de riesgo cardiovascular. Presentaban sobrepeso el 50% de la población y hasta en el 19 % se observaba obesidad franca. El 29% de los individuos estudiados tenían cifras de tensión arterial por encima de 140/90 mmHg y el 12.5% por encima de 160/95 mmHg; las cifras de tensión arterial eran mayores entre los gerentes que entre los trabajadores de 1ª línea. El colesterol medio era de 208.3 mg/dl, bajo con respecto a otras poblaciones laborales estudiadas (Estudio Manresa). Presentaba hipertrigliceridemia un 16.5%, la cual se asoció a sobrepeso y se observó una mayor incidencia de ésta entre los trabajadores de 1ª línea. El 43.7% de los trabajadores eran fumadores habituales, el hábito tabáquico disminuían con la edad y la prevalencia era menor entre los gerentes y administrativos (a mayor nivel cultural mayor conciencia de lo perjudicial de hábito tabáquico). Alrededor del 27% de los trabajadores tenían un familiar de 1º grado con cardiopatía isquémica. Eran totalmente sedentarios el 34.2%. Teniendo en cuenta la agrupación de los tres factores de riesgo principales (tabaquismo

HTA e hipercolesterolemia) se observó que el 47,6% de los individuos presentaban uno de estos tres factores de riesgo, el 19,3% dos y el 2,4% tres; solo el 30,7% no presentaba ninguno de los tres factores. Los factores de riesgo cardiovascular que se asociaban con mayor frecuencia eran la hipertensión arterial y el tabaquismo (11,8%).

Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

La relevancia clínica del síndrome metabólico se debe a diversos factores entre los que la asociación con la enfermedad cardiovascular es uno de los desordenes más graves y de más rápido crecimiento en el mundo desarrollado en los últimos años.

Con la obesidad como principal determinante se ha producido una eclosión de un síndrome que reúne en un mismo individuo sobrepeso, hipertensión arterial, alteración del metabolismo de la glucosa y modificaciones del patrón lipídico (aumento de triglicéridos y descenso de los niveles de HDL colesterol, LDL pequeñas y densas, aumento de los remanentes postprandiales); lo que se ha dado a conocer como Síndrome Metabólico (SM) ⁵. Todos y cada uno de sus componentes son factores de riesgo que conllevan en si mismos y, más aun como conjunto, un aumento del riesgo de padecer en el futuro enfermedades cardiovasculares.

No es fácil separar el riesgo correspondiente al síndrome metabólico como tal entidad clínica del riesgo inherente a cada uno de sus componentes; aunque por otra parte, el papel del síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular está bien establecido ⁶⁻¹⁵.

A pesar de la dificultad para la comparación de estudios de morbi-mortalidad debido a las diferentes cohortes estudiadas y la utilización de diferentes criterios diagnósticos de síndrome metabólico, múltiples estudios publicados en los últimos años han puesto de manifiesto la relación del síndrome metabólico con la mortalidad por todas las causas, con la mortalidad cardiovascular y con la mortalidad coronaria.

En los pacientes del estudio Framingham, según los datos aportados en una revisión a cargo de la American Heart Association, el síndrome metabólico predice aproximadamente un riesgo del 25 % para el desarrollo de patología cardiovascular.

En el estudio prospectivo finlandés llevado a cabo en Koupio¹³ examinaron la relación entre síndrome metabólico (utilizando los criterios diagnósticos de la NCEP⁵ y la OMS⁴⁶) y enfermedad cardiovascular en hombres de mediana edad seguidos durante 11 años. Incluso en ausencia de diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular previa, la mortalidad coronaria fue de tres a cuatro veces mayor en los pacientes con síndrome metabólico frente a los pacientes sin SM después del ajuste estadístico para los demás factores de riesgo convencionales. Se observó que la definición de la OMS define más consistentemente el riesgo de morir por enfermedad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas que la definición de SM del ATPIII-NCEP. Se estimó que el síndrome metabólico explicaba el 18 % del riesgo de enfermedad cardiovascular. Este aumento de mortalidad ya se detectaban en fases precoces, incluso antes del desarrollo de enfermedad cardiovascular clínica y de diabetes.

Hallazgos similares se han observado en otros muchos estudios. En el San Antonio Heart Study¹⁴ el diagnóstico de SM se asoció a un aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular (RR 2,01) y de mortalidad por todas las causas (RR=1,47) tras ajustar por la edad, el sexo y distintos grupos étnicos. En este estudio la definición dada por el NCEP parece ser más predictivo en sujetos de bajo riesgo.

En el estudio de Malik et al.¹² se observó que el riesgo de enfermedad coronaria entre los individuos con síndrome metabólico sin enfermedad cardiovascular previa (comparándolo con el grupo que no presentaba SM ni enfermedad cardiovascular previa) fue de RR 2.02 y el riesgo asociado a los que presentaban SM y enfermedad cardiovascular previa fue de RR 4,19. Para la mortalidad por enfermedad cardiovascular fue del RR 1,82 y 3,14 respectivamente. Para la mortalidad por todas las causas el RR fue de 1,40 y 1,87 respectivamente. Además se afirmó que el SM predecía mejor la mortalidad por cardiopatía isquémica y por todas las causas que cada uno de los componentes por separado.

En un estudio sobre población europea no diabética llevado a cabo por Hu et al⁴⁵ el SM se asoció a un aumento de la mortalidad por todas las causas (RR de 1,4 en hombres y RR 1,38 en mujeres) y de la mortalidad cardiovascular (RR 2,26 en hombres y 2,78 en mujeres) tras ajustar por edad, niveles de colesterol y tabaco.

En el estudio de Ford et al⁴⁸ (NHANES II) sobre 2431 individuos estadounidenses de edad media se observó que el síndrome metabólico se asociaba a un

aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (RR=1,37), de mortalidad coronaria (RR=1,29) y a un aumento de mortalidad por todas las causas (RR=1,15). Además afirmaron que el riesgo asociado a los distintos componentes de síndrome metabólico aumentaba casi linealmente con el aumento del número de éstos presente en cada individuo.

En el estudio NHANES III ⁴⁹ el síndrome metabólico se asoció a aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (OR=2,1) y del riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR=2,16) tanto en hombres como en mujeres.

En el estudio de Wilson et al. sobre población del Framingham Heart Study Offspring⁵⁰, el síndrome metabólico se asoció a un aumento el riesgo de enfermedad cardiovascular (RR=2,88) y enfermedad coronaria (RR=2,54) de manera más marcada en los hombres que en las mujeres. El riesgo de desarrollar DM tipo 2 asociado al SM fue de RR 6,92, similar para ambos sexos.

En el estudio de Eberly et al⁵¹ sobre 10950 sujetos con enfermedad coronaria que formaban parte del Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), la presencia de SM aumentaba la mortalidad por enfermedad coronaria (RR=1.51), mortalidad por enfermedad cardiovascular (RR=1,49) y la mortalidad total (RR=1,21). Se observó que el tabaco y los niveles de LDL colesterol eran factores de riesgo cardiovascular independientes del SM.

En el estudio de Sundström et al⁵² se observó que la diferencia en cuanto a riesgo cardiovascular en individuos con SM frente a aquellos sin SM empieza a ser evidente a partir de los 15 años de seguimiento de la cohorte. Afirman que la definición aportada por la NCEP tiene mayor poder predictivo para mortalidad que la definición dada por la OMS en hombres de edad media. La información pronóstica aportada por la presencia de SM en individuos mayores de 70 años es menor, los autores abogan dos razones para esta disminución del interés pronóstico del SM en edades avanzadas: por un lado el tiempo de seguimiento en los estudios realizados es menor (como ya se ha dicho antes se ha evidenciado que el riesgo cardiovascular en individuos con SM se hace evidente a partir de los 15 años de seguimiento) y por otro lado estos individuos añosos fallecen también por otras muchas causas.

En población norteamericana del estudio NHANES III ²¹, cuando se valoró la prevalencia de SM únicamente entre los individuos mayores de 50 años, ésta aumentaba

de forma importante (cerca del 50% de esta población cumplía criterios diagnósticos de SM). La prevalencia de SM es mayor en individuos añosos, en el estudio de Butler et al²⁷ sobre riesgo cardiovascular asociado a SM en individuos ancianos, se observó una alta prevalencia de SM (38%); en el seguimiento a 6 años se evidenció un aumento de eventos coronarios entre los pacientes con SM frente a los pacientes sin SM (19,9% frente a 12,9%) y de infarto agudo de miocardio (IAM) (9,1% frente a 5,7%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de cuanto a mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular ni mortalidad coronaria. El RR asociado a SM fue de 1,56 (1,28-1,91 IC 95%) para enfermedad coronaria y de 1,51 (1,12-2,05 IC 95%) para el infarto agudo de miocardio. Otros estudios realizados sobre población anciana²¹ ratifican el valor predictivo del SM para enfermedad cardiovascular (OR=2,07). Así como también en el trabajo de Scuteri et al²⁸ sobre población anciana, el SM (definido según los criterios del ATP-III que no según la definición del WHO) fue un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria y cerebrovascular, responsable de un aumento del riesgo significativo (hasta del 38%).

Recientemente, un estudio basado en datos de la tercera encuesta de salud llevada a cabo en EEUU, demuestra que el síndrome metabólico está significativamente asociado con infarto de miocardio e ictus (OR 2,05 y 2,16) tanto en hombres como en mujeres, pero además la adición de criterios se relaciona con la severidad de lesiones angiográficas en las arterias coronarias y sus complicaciones clínicas⁶.

Algunos autores han estudiado directamente sobre el lecho vascular el efecto del síndrome metabólico. Bonora et al⁵³ estudiaron mediante doppler de carótidas la incidencia de nuevas placas ateroscleróticas y la presencia de estenosis carotídea mayor del 40%, observándose diferencias estadísticamente significativas entre individuos con SM y sin SM tanto con la definición de SM de la NCEP como con la dada por la WHO. En el caso de las arterias coronarias, Solymoss et al⁶ observaron un aumento de la severidad de las lesiones angiográficas y necesidad de intervencionismo percutáneo o quirúrgico sobre estas lesiones coronarias en individuos con SM frente a aquellos sin SM. Además, todos estos parámetros también empeoraban conforme se iban sumando distintos componentes de SM. En mujeres con enfermedad coronaria (estudio WISE) sometidas a coronariografía se observó una relación positiva entre el riesgo de presentar un evento coronario y la presencia de síndrome metabólico (OR=4,93)⁹.

Los componentes del SM que se asocian con mayor riesgo de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular son la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial⁴⁹. En el estudio de McNeill⁵⁴, la HTA y los niveles bajos de colesterol HDL se asociaron con aumento del riesgo de enfermedad coronaria. En el estudio de Eberly⁵¹ los componentes que asociaban mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y coronaria en individuos varones con SM fueron la hiperglucemia (RR 1,54) y los niveles bajos de HDL colesterol (RR 1,45).

El control exhaustivo de los distintos factores de riesgo que forman parte del SM conlleva un descenso significativo de los eventos coronarios. En cuanto al control de la tensión arterial en cifras óptimas, el beneficio obtenido en las mujeres es mucho mayor que el experimentado en los hombres⁵⁵. En conjunto, el control en cifras normales de la tensión arterial, los niveles de HDL y LDL disminuirían el 51,3% y el 42,6% de los eventos coronarios en los hombres y en las mujeres respectivamente. Si mantuviéramos éstos tres factores de riesgo en niveles óptimos el descenso del riesgo de evento coronario sería del 80,5% en los hombres y del 82,1% en las mujeres.

La prevalencia de SM entre los individuos con hipertensión esencial es muy alta (34%); en estos individuos el SM sigue siendo un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y cerebrovascular²⁹.

En la casuística del estudio WOSCOPS¹⁹ en prevención primaria con pravastatina en una población con hipercolesterolemia tras un seguimiento de 5 años, los que presentaban síndrome metabólico (el 26 % de la casuística) tuvieron un riesgo mayor de padecer enfermedad coronaria (RR 1,3), tras el ajuste para otros factores de riesgo convencionales (edad, tabaquismo, relación colesterol total/HDL colesterol, tensión arterial sistólica).

En pacientes diabéticos la prevalencia de SM es muy alta, entre el 75,6%³⁰ y el 77%³¹ según distintas publicaciones. La prevalencia de SM aumenta con los distintos grados de severidad en la alteración del metabolismo glucídico (Botnia study)¹¹. Los pacientes diabéticos presentan un importante aumento del riesgo asociado al síndrome metabólico; de tal manera que la presencia de SM triplica el riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. En este tipo de individuos los niveles de microalbuminuria se han asociado a un aumento importante del riesgo de enfermedad cardiovascular¹¹. En el estudio de Bruno et al ³⁰sobre prevalencia y mortalidad

cardiovascular asociado al SM en pacientes diabéticos, solo la presencia de un componente de SM triplica el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (RR 2,92) independientemente de otros factores de riesgo convencionales. Por otra parte, los individuos con diabetes mellitus sin síndrome metabólico (agrupación poco prevalente)²¹ tienen una prevalencia de enfermedad coronaria (7,5%) similar a los individuos sin SM y sin DM (8,7%) y menor que las personas con síndrome metabólico sin diabetes mellitus (13,9%). Si se asocia síndrome metabólico y diabetes mellitus la prevalencia de enfermedad coronaria es mucho mayor (19,2%).

El diagnóstico de síndrome metabólico parece suponer un incremento del riesgo cardiovascular superior al determinado por la obesidad sin criterios diagnósticos de síndrome metabólico. Así al menos parece deducirse del estudio WISE donde se analizan 780 mujeres remitidas para la realización de coronariografía por posible cardiopatía isquémica. Fueron divididas en grupos según el índice de masa corporal, y dentro de cada uno de estos grupos según la presencia o no de diabetes, síndrome metabólico o normales metabólicamente. De este estudio se deduce que sólo el síndrome metabólico se relacionan con la presencia de enfermedad coronaria angiográficamente significativa, así como con un riesgo elevado de morbilidad cardiovascular (infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca) o de mortalidad por cualquier causa. Por el contrario, la obesidad sin síndrome metabólico o diabetes no suponía aumento del riesgo para los episodios cardiovasculares.

La actividad física en los pacientes con síndrome metabólico ha demostrado un efecto beneficioso en lo que a riesgo cardiovascular se refiere; de tal manera que los pacientes con SM no entrenados presentan una OR de 3,21 frente a los pacientes con SM que se han sometido a un entrenamiento físico con una OR de 2,25⁵⁶.

El riesgo asociado a los distintos componentes de SM aumenta de forma exponencial, observándose un aumento del riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular del 2,5% en los individuos con un solo componente y del 14,9% en los individuos con cuatro o más individuos⁵⁷.

Respecto a los estudios en prevención secundaria destacar el realizado por Olijhoeek⁵⁸ donde se obtuvo una prevalencia de síndrome metabólico del 45%, y en el que un 21% de los pacientes presentaban enfermedad multivaso. Solo el 38% mostró glucemias normales. En este estudio el síndrome metabólico así como el aumento del

número de componentes de SM asociados se relacionaron bien con el espesor de la íntima-media de la carótida, con disminución en el índice de presión arterial tobillo-brazo y con el aumento de albuminuria.

La fuerte asociación entre síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular no es universal, los hombres negros tienen una mayor prevalencia de síndrome metabólico aunque sin aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio. En el estudio Strong Heart Study in nondiabetic American Indians with MS and IR⁵⁹ se valoraron 2283 indios no diabéticos y libres de enfermedad cardiovascular de base. A pesar de observarse una alta prevalencia de insulín-resistencia sólo el 7.9% desarrollaron enfermedad cardiovascular en seguimiento de 8 años.

En España, carecemos de estudios prospectivos que nos aporten información sobre la mortalidad y morbilidad real que genera el síndrome metabólico en nuestro país. En 2003 se publicó un estudio observacional transversal para conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares en una población con cardiopatía isquémica⁶⁰, la prevalencia de síndrome metabólico en esta cohorte fue cinco veces mayor que en la de control. En el estudio de Gimeno⁶¹ se valoró la prevalencia de SM en pacientes con DM tipo 2 concluyendo que en nuestro medio los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una elevada prevalencia de componentes del síndrome metabólico, especialmente las mujeres, lo que podría explicar el efecto más deletéreo de la diabetes tipo 2 sobre el sexo femenino.

Riesgo cardiovascular asociado a los distintos componentes de SM.

Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en uno de los problemas de salud más importantes del siglo XXI⁶². En las dos últimas décadas se ha producido un aumento importante en el número de diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) en parte debido a modificaciones en el estilo de vida y en la dieta que se asocian a la globalización y que predisponen al sobrepeso y a la obesidad.⁶³

En los próximos años, se espera que en los países industrializados se produzca un aumento importante de pacientes diabéticos que para algunos autores puede alcanzar dimensiones de auténtica “epidemia”⁶². Se estima a nivel mundial un aumento de diabéticos de 150 millones a 220 millones en el 2010 y a 300 millones en el 2025^{63, 64}. Este aumento de la prevalencia de DM ha sido más marcado en población no europea⁶⁵⁶⁶⁶⁷; fundamentalmente en los países asiáticos (China) donde se espera un aumento de la prevalencia de DM tipo 2 de hasta tres veces la actual.⁶⁸ La progresiva occidentalización de estos países, se acompaña de un aumento del aporte de energía que junto con una disminución de la actividad física conlleva un importante empeoramiento del riesgo cardiovascular en esta población. Como resultado de estos cambios en el estilo de vida se ha producido un aumento importante de la prevalencia de obesidad y de DM tipo 2.

En niños y adolescentes, la diabetes mellitus tipo 1 es la enfermedad crónica más prevalente. En esta población y hasta la actualidad era mucho más frecuente la diabetes mellitus tipo 1 que la tipo 2; el aumento progresivo del número de casos de DM tipo 2 puede hacer que en los próximos años la relación DM tipo 1/DM tipo 2 se invierta⁶⁹.

La intolerancia a la glucosa se define como niveles altos de glucemia tras una sobrecarga oral de glucosa (glucemia entre 140-200 mg/dl tras 2 horas de sobrecarga oral con 50 gramos de glucosa)⁷⁰. Existen unos 200 millones de individuos intolerantes a la glucosa en todo el mundo. Estos individuos con intolerancia a la glucosa presentan un riesgo mayor que la población normal de desarrollar DM tipo 2. Aproximadamente el 40% de estos individuos progresaran a DM en 5-10 años, mientras que el resto permanecerán como intolerantes o normalizaran su alteración glucídica. Los individuos con intolerancia oral a la glucosa presentan mayor riesgo de enfermedad macrovascular⁷¹. Se ha observado un aumento de la mortalidad por enfermedad coronaria dos veces mayor en pacientes con intolerancia oral a la glucosa frente a pacientes sin alteración en el metabolismo glucídico⁷². La intolerancia oral a la glucosa ocupa un lugar intermedio en cuanto a riesgo cardiovascular entre los pacientes con glucemia en ayunas normal y los diagnosticados de DM tipo 2⁷³

La glucemia basal alterada también se asocia a mayor riesgo cardiovascular y a mayor probabilidad de desarrollar DM tipo 2⁷⁴. En noviembre del 2003 la ADA (American Diabetes Association) disminuyó el umbral de normalidad de las cifras de glucemia en ayunas de 6,1 mmol/l a 5,6 mmol/l. Esta disminución ha provocado un importante crecimiento de la prevalencia de glucemia en ayunas alterada, con una escasa concordancia entre glucosa en ayunas alterada y test de sobrecarga oral de glucosa alterado. Estos nuevos individuos con glucemia en ayunas alterada según la ADA son un conjunto de sujetos con perfil cardiovascular más favorable⁷⁵. En la cohorte de Folsom et al⁷⁶ la glucemia en ayunas alterada es solo factor de riesgo de enfermedad coronaria en mujeres sin DM.

En el estudio DECODE se observó que la intolerancia oral a la glucosa era mejor predictor de mortalidad por todas las causas y de enfermedad cardiovascular que la hiperglucemia en ayunas⁷⁷.

El hecho de que la glucemia en ayunas alterada o la intolerancia a la glucosa tras test de sobrecarga oral se asocie a mayor riesgo cardiovascular, nos indica que el riesgo de complicaciones vasculares comienza muchos años antes de que el paciente debute como diabético^{78, 79}. En el estudio UKPDS⁸⁰ se demostró que cuando se llega al diagnóstico de DM las células B de los islotes pancreáticos están ya sustancialmente afectadas, incluso ya antes en el estadio de intolerancia oral a la glucosa⁸¹. El

tratamiento dietético y/o farmacológico en la fase precoz retrasa el inicio de la DM y conlleva un beneficio en cuanto a morbi-mortalidad ⁷⁸.

La DM más que una enfermedad en si misma es una manifestación de un desorden metabólico subyacente⁶². El tratamiento agresivo de la hiperglucemia en ayunas o la intolerancia oral a la glucosa disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular y de desarrollar otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la dislipemia o la obesidad central. Se ha observado que cuanto mayor es la categoría de alteración del metabolismo glucídico mayor es la prevalencia de obesidad, relación cintura-cadera patológica, tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD), de los niveles de insulinemia en ayunas, trigliceridemia y menor la prevalencia de niveles bajos de HDL colesterol. Existe una importante relación entre el grado de alteración del metabolismo glucídico y el aumento de los niveles de colesterol total y LDL colesterol⁷³. Los niveles de insulina dos horas después del test de sobrecarga oral de glucosa aumentan también progresivamente con los quintiles de glucemia y aumentan de forma muy importante en pacientes con intolerancia a la glucosa.

La prevención en el desarrollo de DM es esencial dado que es una enfermedad que se asocia con importante y precoz morbi-mortalidad⁸². El riesgo de enfermedad coronaria asociada a los pacientes con diabetes mellitus frente a los pacientes con metabolismo glucídico normal es muy alto ⁷⁶ dos veces mayor en los hombres (OR 2,52) y tres veces mayor en las mujeres (OR 3,45)⁸³. En múltiples estudios ^{80, 84, 85, 86-88} ^{89 90 91} se ha observado que el control estricto de los niveles de glucemia condiciona una disminución del riesgo de enfermedad micro y macrovascular. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar DM tipo 2 y/o enfermedad coronaria aumenta progresivamente con el aumento de la categoría de alteración en el metabolismo glucídico tanto en hombres como en mujeres⁷³. En el estudio Diabetes Prevention Program in the United States ⁹² se demuestra el papel fundamental que juega la modificación en los estilos de vida en la prevención de las alteraciones del metabolismo glucídico; de tal manera que con cambios en el estilo de vida se evita la progresión de intolerancia oral a la glucosa a DM en el 58% de los casos y con tratamiento con metformina en el 31% de los casos. Otros estudios ^{93 94} han demostrado la importancia de la modificación de los hábitos dietéticos y de estilo de vida en la prevención de DM en la fase precoz del desarrollo de esta alteración del metabolismo glucídico.

La base fisiopatológica del SM no está totalmente aclarada. Se barajan varias causas entre las que se encuentran la insulín resistencia, la disfunción endotelial, la obesidad abdominal, determinados factores genéticos.... La resistencia insulínica está presente en la mayoría de los pacientes con intolerancia oral a la glucosa o DM no insulín-dependientes y en el 25% de los individuos no obesos con tolerancia a la glucosa normal. En estas situaciones se produce una disminución de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la glucosa, las células beta de los islotes pancreáticos secretan mayor insulina con la intención de compensar esta resistencia por parte de los tejidos periféricos produciéndose hiperinsulinemia.

En el estudio de Wilson et al ⁵⁰ donde se valora el papel del SM como precursor de DM y enfermedad cardiovascular, se observa que entre los pacientes con SM existe un riesgo de desarrollar DM tipo 2 muy alto (RR 6,92)

En el estudio Botnia⁹⁵ se observó que a mayor grado de alteración del metabolismo glúcido mayor era la prevalencia de SM tanto en hombres como en mujeres. En el NHANES III²¹ la prevalencia de SM aumentaba con los distintos niveles de alteración del metabolismo glúcido; de tal manera que entre los individuos con glucemia en ayunas normal se observaba una prevalencia de SM del 25,8%, entre los pacientes con glucemia en ayunas alterada un 33,1%, entre los intolerante a la glucemia un 71,3% y un 86% entre los individuos diabéticos. En el estudio de Meigs et al. ⁷³ se observó entre los pacientes con tolerancia normal a la glucosa una prevalencia de SM de 15% en los hombres y 10% en mujeres; en los pacientes con intolerancia oral a la glucosa la prevalencia de SM fue para hombres y mujeres del 64 y 42% respectivamente; en los pacientes con DM tipo 2 del 84% en los hombres y del 74% en las mujeres. El porcentaje de pacientes con cuatro o más criterios de la definición de SM (ATP-III) aumenta con los distintos niveles de alteración del metabolismo glúcido; de tal manera que los pacientes con glucemia en ayunas normal presentan una prevalencia de 3,8% y 2,5% en hombres y en mujeres respectivamente, los intolerantes a la glucosa 29.2% en hombres y 17,7% en mujeres y los pacientes con DM tipo 2 diagnosticada 43,7% y 38.9% respectivamente.

HTA y síndrome metabólico

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo vascular muy importante, tanto cardiovascular^{96,97} como cerebrovascular^{98,99}; no solo por su clara relación con la enfermedad vascular sino también porque es uno de los factores de riesgo más prevalentes en la población general¹⁰⁰. La HTA afecta aproximadamente a 50 millones de estadounidenses y a 1 billón de la población mundial. Al ser una enfermedad que aumenta con la edad, la prevalencia de HTA aumentará en las próximas décadas a menos que se aumenten las medidas preventivas eficaces. En el estudio Framingham Heart los individuos normotensos de más de 55 años tenían una probabilidad de riesgo de desarrollar HTA del 90%¹⁰¹. En EEUU la HTA es el diagnóstico primario más frecuente (35 millones de visitas en consultas). En el estudio NHANES III¹⁰² la prevalencia de SM fue del 24% y la de hipertensión arterial fue del 34%. La prevalencia de HTA ha sido similar en otros estudios internacionales como Framingham, WOSCOPS¹⁰³ o Women Health Study. Todos ellos coinciden además que es el criterio más prevalente entre los individuos diagnosticados de SM (el 75% de los individuos con SM cumplen el criterio de HTA). En estudios nacionales como el realizado en población Canaria²⁵ la prevalencia de HTA (PA=130-85 mmHg) fue de 48,9%. En el estudio de Gimeno et al.³¹ sobre pacientes con DM tipo más del 55% (65,4% entre los hombres y 40% entre las mujeres) de los participantes eran hipertensos.

Es un factor de riesgo cardiovascular muy prevalente e importante tanto en prevención primaria como en pacientes con enfermedad coronaria ya establecida. El control de la tensión arterial (TA) no siempre es óptimo; las actuales tasas de control de tensión arterial están todavía muy lejos de las recomendaciones dadas por JNC VII. En el estudio CARDIOTENS¹⁰⁴ se observó que el porcentaje de pacientes hipertensos con cardiopatía que consiguen mantenerse en niveles óptimos de TA (<130/85 mmHg) es bajo, alrededor del 20%. Además en este estudio se observa que tratamientos en principio de primera línea para determinados pacientes hipertensos con otras comorbilidades tampoco alcanzan niveles adecuados de prescripción; por ejemplo, el uso de IECAs en los pacientes con HTA e IC solo en el 47% , únicamente el 32% de

los pacientes hipertensos con insuficiencia coronaria estaban tratados con betabloqueantes y sólo el 25% de los hipertensos con ACxFA estaban tomando anticoagulantes orales¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Se ha observado una frecuente asociación con la DM, la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular¹⁰⁴ lo que nos hace pensar en un vínculo fisiopatológico común. Aproximadamente dos tercios de las personas con prehipertensión y tres cuartas partes de los individuos con hipertensión arterial presentan además al menos otro factor de riesgo cardiovascular y cerebrovascular asociado¹⁰⁷. La resistencia insulínica, la disfunción endotelial o la inflamación son alteraciones fisiopatológicas comunes a estas alteraciones¹⁰⁸. Como ya hemos anotado la HTA suele asociarse a otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico¹⁰⁸. Los pacientes hipertensos suelen tener curvas de sobrecarga de glucosa alteradas con más frecuencia que los pacientes normotensos. La asociación de HTA y DM conlleva un importante aumento del riesgo cardiovascular. En el estudio PIUMA¹⁰⁹ se demostró que los pacientes con HTA que fueron diagnosticado de DM durante el seguimiento tuvieron la misma tasa de complicaciones cardiovasculares que los que ya eran diabéticos al inicio del estudio y ésta incidencia de eventos cardiovasculares fue mucho mayor que en los pacientes que no eran diabéticos.

En el síndrome metabólico, al igual que en la hipertensión arterial, subyacen como vínculo fisiopatológico común distintas alteraciones como la resistencia insulínica (disminución de la capacidad de la insulina para ejercer su efecto en los tejidos periféricos que incluyen fundamentalmente el tejido adiposo, el músculo y el hígado), la inflamación, la disfunción endotelial.... En estos pacientes con SM el componente más prevalente es la hipertensión arterial²⁹. Con HOMA-R se observó que los individuos prehipertensos e hipertensos presentan mayor resistencia insulínica que los individuos normotensos y que la resistencia insulínica se incrementaba significativamente con el empeoramiento del estado de la presión arterial. Con QUICKE se observó que la insulinsensibilidad empeoraba conforme aumentábamos el status de HTA¹¹⁰. En experimentos con ratas normales a las que se les ha sometido a una dieta rica en fructosa se observa un aumento de la TA, este aumento de la tensión arterial está relacionado con el desarrollo de resistencia insulínica e hiperinsulinemia¹¹¹. La obesidad y la acumulación de grasa abdominal juegan un papel importante en la aparición de esta resistencia insulínica. El tejido adiposo es un tejido con una

importante capacidad metabólica y endocrina, secreta sustancias denominadas globalmente adipocinas. Algunas de estas adipocinas han cobrado especialmente interés en estudios recientes. La resistina¹¹² se ha relacionado con la producción o estimulación de moléculas de adhesión celular tipo VCAM-1 que están implicadas en la disfunción endotelial y ha sido propuesta como factor de riesgo independiente de HTA. La adiponectina¹¹³ es otra adipocina que se asocia con la aparición de HTA y con mayor prevalencia de sobrepeso, hipertrigliceridemia, HDL bajo y con la edad. Otra adiponectina, la leptina estimula el sistema nervioso simpático (SNS) y ha sido relacionada con la etiología de la HTA asociada al SM¹¹⁴. Otra vía fisiopatológica de la HTA ligada al SM es la disfunción renal que se asocia al SM. El SM es un factor de riesgo independiente para la disfunción renal junto con la HTA y la DM¹¹⁵.

La relación entre la TA y el riesgo cardiovascular es continua e independiente de otros factores de riesgo. Cuanto más altas las cifras de TA mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y enfermedad renal. Para los individuos entre 40 y 70 años, cada incremento de 20 mmHg de presión arterial sistólica o 10 mmHg de presión arterial diastólica dobla el riesgo de enfermedad cardiovascular en todo el rango de TA desde 115/75 hasta 185/115 mmHg¹⁰¹. Con datos del estudio Framingham se valoró durante 36 años de seguimiento longitudinal la morbimortalidad, la prevalencia y el poder predictivo del riesgo cardiovascular de la HTA¹¹⁶. Se observó que la hipertensión era el factor de riesgo cardiovascular más potente, aumentando éste de dos a tres veces. Según Wong et al el adecuado control de la TA con cifras consideradas como normales según las guías actualmente vigentes previene el 28,1% y el 12,5% de los eventos coronarios en hombres y mujeres respectivamente. Si el control de la tensión arterial es óptimo se podrían prevenir el 28,2% de los eventos coronarios en los hombres y el 45,2% en las mujeres⁵⁵.

La prevalencia de HTA entre los pacientes con SM es muy alta entre el 35-60%. La prevalencia de SM incrementa linealmente conforme aumenta la severidad del nivel de TA (la prevalencia de SM fue de 9,9% en normotensos, 19,2% en prehipertensos y 35,5% en hipertensos). Un incremento del número de componentes de SM fue asociado a aumento de la progresión del estado de hipertensión. En los no obesos, la prevalencia de SM y el número de componentes del SM aumenta con el aumento del estado de la TA¹¹⁰. La asociación de HTA y SM aumenta el riesgo cardiovascular; potencia los

efectos dañinos de la HTA sobre las arterias al aumentar la rigidez arterial¹¹⁷ y multiplica el riesgo de presentar alguna complicación cardiovascular²⁹.

El Joint Nacional Comitee VII (JNC-VII) definió el término prehipertensión como cifras de TAS entre 120-139 y TAD entre 80-89mm Hg (cifras que están incluidas en el criterio hipertensión del SM). Alrededor del 60% de los adultos americanos son hipertensos o prehipertensos¹¹⁸. La prevalencia de preHTA es del 31%¹¹⁹. En el registro Mesyas³² se observa un 50% de prehipertensos entre los trabajadores activos. La prehipertensión se mantiene estable o disminuye¹¹⁹ con la edad, al contrario que la hipertensión arterial que aumenta con ésta. Se ha observado que estos individuos prehipertensos presentaban mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, DM o sobrepeso¹¹⁹. La prevalencia de colesterol total alto, sobrepeso, DM es mayor en los prehipertensos que en los normotensos. Los pacientes con prehipertensión tienen 1,5 veces más probabilidad de tener un evento adverso que los pacientes normotensos¹¹⁹. Kanauchi et al¹¹⁰ observaron que los individuos prehipertensos presentan mayor prevalencia de SM que los normotensos (19,2% frente a 9,9% respectivamente). Existen diferentes niveles de resistencia insulínica, mayores conforme aumenta el grado alteración de la TA.

En los ensayos clínicos de terapia antihipertensiva, la reducción de las cifras de TA se ha asociado con reducciones en incidencia de ictus de un 35-40%, de infarto agudo de miocardio de un 20-25% y de insuficiencia cardiaca de un 50%. En pacientes con HTA grado 1 y con otros factores adicionales se requiere el descenso sostenido de la TA de 12mmHg para evitar una muerte por cada doce pacientes tratados. En pacientes con enfermedad cardiovascular o lesión en órgano diana, solo se requiere el tratamiento de nueve pacientes para evitar una muerte¹²⁰.

Triglicéridos y enfermedad cardiovascular

En 1959 se publicó el primer trabajo que asoció la hipertrigliceridemia con el aumento del riesgo cardiovascular¹²¹. En la literatura existen evidencias a favor y en contra de la relación de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular independiente de otros factores de riesgo.

Algunos estudios han afirmado que la relación hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular no era significativa tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular asociados (como el HDL colesterol)¹²²⁻¹²⁵. Por todo ello, en el “National Institutes of Health consenso Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease publicado en 1993 concluyó que para los triglicéridos los datos son mixtos; se cuestionó la relación entre hipertrigliceridemia y la enfermedad cardiovascular como factor de riesgo independiente¹²⁶.

Varios son los mecanismos fisiopatológicos que se han implicado en el aumento de riesgo cardiovascular asociado a la hipertrigliceridemia. Algunas lipoproteínas como IDL, las VLDL y los remanentes son partículas ricas en triglicéridos y parecen estar relacionadas con el aumento de las células espumosas de la placa de ateroma. Por otra parte, los niveles altos de triglicéridos se asocian a alteraciones de algunos factores de coagulación (VII, VIII y X) y a modificación en algunos factores fibrinolíticos como la elevación del factor PAI-1 y el descenso de TPA. Estas alteraciones en la coagulación se normalizan tras el descenso de los niveles de triglicéridos en sangre mediante dieta o fármacos. Es indudable que existen factores genéticos que influyen también en esta relación trigliceridemia y enfermedad cardiovascular; de tal manera que algunas hipertrigliceridemias familiares se asocian a alto riesgo cardiovascular mientras que otras no.

Ya en 1959 Albrink y Man¹²¹ en un estudio caso-control observaron un incremento de los niveles de triglicéridos en ayunas entre los pacientes con enfermedad arterial frente a los paciente sanos.

En 1965 se publica un estudio realizado por Brown et al.¹²² en el que se evidencia un aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica entre los pacientes con niveles altos de triglicéridos frente a los pacientes con niveles más bajos.

Múltiples son los estudios que han valorado el papel de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular independiente de otros factores de riesgo como el colesterol HDL.

Entre los estudios que afirman que la hipertrigliceridemia no es un factor de riesgo cardiovascular independiente tras ajustar por otras variables como el colesterol total o el colesterol HDL en el análisis multivariante cabe destacar los siguientes estudios. El estudio Western Collaborative Group Study¹²³ (WCGS) publicado en 1980 se valoró la asociación entre niveles de triglicéridos en sangre y la incidencia de enfermedad cardiovascular sobre 2966 hombres con edades comprendidas entre 41 y 61 años seguidos durante 7 años. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de triglicéridos y la incidencia de enfermedad cardiovascular, no siendo un factor independiente de riesgo cardiovascular tras ajuste por otras variables como los niveles de colesterol total. En 1986 Castelli¹²⁷ publicó un estudio en el que valoraron determinados factores asociados a la hipertrigliceridemia como el peso, edad, DM... y estudiaron la relación entre la hipertrigliceridemia y riesgo de enfermedad coronaria. Observaron mediante un análisis univariante que los pacientes con hipertrigliceridemia presentaban mayor frecuencia enfermedad cardiovascular, esta asociación fue estadísticamente significativa. En cambio, cuando al realizar un análisis multivariante la hipertrigliceridemia en el hombre no se asociaba a enfermedad cardiovascular de forma estadísticamente significativa; al contrario que en las mujeres si que resultó estadísticamente significativa. El riesgo cardiovascular asociado a la hipertrigliceridemia fue mayor en pacientes con HDL bajo (<40mg/dl). Un excelente indicador de riesgo cardiovascular tanto en hombres como en mujeres fue la hipertrigliceridemia asociado a índice colesterol/HDL>3,5. En el Copenhagen Male Study¹²⁸ publicado en 1992, en el que se siguieron 2906 hombres entre 53 y 74 años durante ocho años, se observó que tras ajustar por edad, IMC, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física, HTA, diabetes mellitus tipo 2, clase social y niveles de HDL y LDL; los individuos con niveles de triglicéridos en el tercio medio y superior presentaban un riesgo cardiovascular 1,5 a 2,2 veces mayor con respecto a los individuos en el tercio inferior de trigliceridemia. Cuando los triglicéridos eran estratificados por niveles de HDL colesterol, se observaba un claro gradiente en cuanto a riesgo cardiovascular que aumentaba conforme aumentaba los niveles de triglicéridos en sangre para cada nivel de HDL. En un estudio de Criqui et al. publicado en 1993¹²⁴,

se siguieron un total de 4129 hombres y 3376 mujeres durante doce años (cohortes prospectivo). Se estudió la relación entre hipertrigliceridemia e incidencia de enfermedad coronaria observándose un riesgo relativo de 1,54 para los hombres y 1,88 para las mujeres, en ambos casos estadísticamente significativos. Se realizaron ajustes por otros factores de riesgo cardiovascular como: sexo, edad, niveles altos/bajos de HDL y LDL y glucemia en ayunas. Tras ajustar por la covariante HDL se observó un RR de 1,31 para los hombres y 1,9 para las mujeres, tras el ajuste no se observó significación estadística. Por lo tanto concluyeron que la hipertrigliceridemia no se asocia de forma independiente a la mortalidad por enfermedad coronaria. En subgrupos de pacientes jóvenes, HDL bajo y LDL bajo si se observó una relación estadísticamente significativa entre los hipertrigliceridemia y la mortalidad por enfermedad coronaria. En 1994 se publica un estudio de Menotti. et al¹²⁵ sobre población italiana, se trataba de 3007 hombres con edades comprendidas entre 46 y 65 años, sin enfermedad coronaria y a los que se siguió durante 10 años. Se produjeron 107 muertes por enfermedad coronaria; observándose que la hipertrigliceridemia no es un factor de riesgo cardiovascular independiente (tras ajuste por otros factores de riesgo cardiovascular: HDL, LDL, colesterol total, LDL/HDL).

En cambio, otros importantes estudios han demostrado que la hipertrigliceridemia asocia un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular independiente de otros factores de riesgo habituales. En el estudio PROCAM (Prospective cardiovascular Münster Study)¹²⁹ publicado en 1992 se siguieron, entre 1979 y 1985, 4849 individuos. Entre estos individuos se observaron 181 infartos agudos de miocardio (IAM) no fatales, 49 IAM fatales y 28 muertes súbitas. Se realizó un análisis multivariante introduciendo distintos factores de riesgo cardiovascular: edad, colesterol HDL, colesterol LDL, tensión arterial sistólica, tabaquismo, diabetes mellitus, angor pectoris e historia familiar de IAM. Se observó una relación independiente entre el nivel de triglicéridos en sangre y la incidencia de evento coronario mayor. En el estudio Physicians' Health Study¹³⁰, estudio caso-control prospectivo publicado en 1996 se observa una clara y fuerte relación entre hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular que se mantiene tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular. Los individuos con mayor quintil de trigliceridemia, presentaban un riesgo 2,5 superior a los individuos del quintil inferior. Un metanálisis publicado en 1998 realizado sobre 17 estudios prospectivos¹³¹ que incluyeron un total de 46413 hombres y 10864 mujeres,

con un seguimiento medio de 8,4 años en los hombres y 11,4 años en las mujeres; observaron que un aumento de los niveles de triglicéridos en sangre de 1mmol/L supone un aumento del riesgo cardiovascular del 32%. Se realizó también un análisis multivariante, ajustando por colesterol HDL, observándose una atenuación de la asociación de hipertrigliceridemia y riesgo de enfermedad cardiovascular aunque ésta seguía siendo estadísticamente significativa.

En un estudio de prevención primaria sobre pacientes de mediana edad, Helsinki Heart Study and Stockholm publicado en 1992¹³², el tratamiento preventivo con gemfibrocilo durante 5 años consiguió una reducción del riesgo de enfermedad coronaria del 34%.

En estudios de intervención como el realizado en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio y HDL menor a 40 mg/dl con LDL colesterol menor o igual a 140 mg/dl, se observó que el tratamiento con gemfibrozilo frente a placebo produce una significativa reducción (24%) del riesgo de muerte por enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal y ACV¹³³.

En un estudio de cohortes retrospectivo de Miller et al¹³⁴ publicado en 1998 se estudiaron 740 individuos con enfermedad coronaria; se sugiere que niveles de triglicéridos en ayunas mayores de 100 mg/dl (niveles considerados como normales) pueden estar asociados con aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (RR1,5) en pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria por coronariografía.

Se ha observado también un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con hipertrigliceridemia postprandial aun en presencia de niveles normales de triglicéridos en ayunas^{135 136 126}. En un estudio realizado por Uiterwaal (publicado en 1994)¹³⁶ se valoró la respuesta a la sobrecarga lipídica en pacientes hombres jóvenes con y sin antecedentes familiares de enfermedad coronaria; observándose un aumento de la hipertrigliceridemia postprandial prolongada entre los individuos con antecedentes familiares de enfermedad coronaria frente a los que no la tenían. Esta prolongación de la hipertrigliceridemia postprandial parece asociarse a un mayor riesgo de enfermedad coronaria. En 1996 se publicó por Weintraub¹³⁵ un estudio casos-control en el que se administraba una carga de vitamina A y posteriormente se determinaba el nivel de quilomicrones en plasma; observándose que en los pacientes con enfermedad coronaria aunque fueran normolipémicos presentaba un aumento de la concentración de

remanentes de colesterol en el plasma. Este aumento de las quilomicrones postprandiales se da como hipótesis de mecanismo subyacente para que estos individuos sean más susceptibles a la enfermedad coronaria aterosclerótica. Se ha observado también un aumento de la ecolucencia de placas ateroscleróticas de arterias carótidas medidas con eco modo M (que se asocia a mayor contenido lipídico de la placa), en relación con niveles altos de triglicéridos en ayunas y postprandiales y en relación también con otras lipoproteínas ricas en triglicéridos¹³⁷.

El cociente entre niveles de triglicéridos en sangre y de HDL colesterol, también parece ser un fuerte predictor de riesgo cardiovascular independientemente de los niveles séricos de LDL colesterol¹³⁸⁻¹⁴⁰. En el Framingham Heart Study por Castelli¹³⁹ se observó que el cociente triglicéridos/HDL se asociaba fuertemente con aumento del riesgo cardiovascular aun con colesterol y LDL colesterol dentro de la normalidad, inferior a 200 mg/dl y a 150 mg/dl respectivamente. En un estudio publicado en 1991 de Jeppesen et al.¹⁴⁰ se siguieron a 2906 hombres de entre 53 y 74 años, se concluyó que el 35% de los eventos coronarios isquémicos podrían haber sido prevenidos si los sujetos hubieron tenido un cociente triglicéridos/HDL bajo.

HDL colesterol y enfermedad cardiovascular.

Múltiples estudios poblacionales han señalado la relación entre los niveles plasmáticos de HDL colesterol y la incidencia-prevalencia de enfermedad coronaria^{90,141}. Además los niveles reducidos de HDL colesterol son la anomalía lipídica más frecuente en sujetos con enfermedad coronaria precoz¹⁴².

Paradójicamente, en España disfrutamos de una baja mortalidad cardiovascular a pesar de presentar una prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovascular; en el estudio REGICOR¹⁴³ se planteó la hipótesis de que esta baja mortalidad cardiovascular fuera debida a que presentamos valores plasmáticos de HDL colesterol más elevados. El colesterol HDL en escolares de nuestro país es claramente mayor que el de escolares de EEUU¹⁴⁴. En adultos las cifras de HDL también son mayores en nuestro país que en EEUU¹⁴⁵. No parece existir diferencias en cuanto a los niveles de colesterol HDL entre las distintas poblaciones europeas¹⁴⁶.

Son varios los mecanismos por los cuales el HDL colesterol tiene efecto protector en lo que se refiere a la enfermedad coronaria: el transporte reverso de colesterol de las células (incluidas las células de la placa aterosclerótica) hacía el hígado para su posterior eliminación, la inhibición de la oxidación y la agregación de las LDL, la prevención del daño vascular causado por las LDL oxidadas, la inhibición de la adherencia de los monocitos al endotelio y su migración a la íntima arterial, la estimulación de la reparación endotelial, la preservación de la reactividad vascular dependiente del endotelio, la disminución del crecimiento y la proliferación de las células musculares lisas y la prevención de la trombosis vascular¹⁴⁷. Además la apoproteína A1, que se encuentra en un alto porcentaje en la composición de las HDL, favorece la eliminación de ésteres de colesterol de los macrófagos. Estudios experimentales sobre animales también han demostrado la relación inversa entre HDL y enfermedad coronaria; así, la infusión de HDL intravenosa en conejos producía una disminución de la aterosclerosis y la introducción y expresión de gen apo A1 en ratones se asociaba a una regresión de la aterosclerosis.

Muchos son los factores que influyen en la concentración sérica de HDL colesterol. En el estudio REGICOR³⁵ se valoraron los factores que influyen en los

niveles de HDL en población española (Gerona). Se estudiaron valores antropométricos, gasto energético diario, dieta y valores lipídicos y lipoproteicos de 798 hombres y 852 mujeres. Se observó que el consumo moderado de alcohol, el ejercicio físico, el consumo de vitamina C y la optimización del peso corporal aumentaban de forma significativa los niveles plasmáticos de HDL colesterol en nuestro medio. Otros factores que se han asociado con el descenso de los niveles de HDL colesterol son: el tabaquismo, la ingesta calórica de grasas saturadas y polinsaturadas y la diabetes mellitus. Otros estudios han valorado la relación entre la ingesta de vitaminas antioxidantes y los niveles de HDL colesterol plasmático. Así Senti et al. encontró una relación positiva entre la ingesta de vitamina C y los niveles de HDL colesterol en mujeres. En el estudio CARDIA se asoció el consumo de vitamina A, beta-caroteno y vitamina C con elevación de los niveles de HDL colesterol en mujeres.

En el US Nacional Health and Nutrition Examination Survey III, el 35% de los hombres y el 15% de las mujeres presentan niveles de HDL <40 mg/dl. La prevalencia de colesterol HDL bajo es mucho mayor en individuos con enfermedad coronaria. En el estudio Framingham el 57% de los hombres que habían presentado un evento coronario presentaban niveles de HDL colesterol por debajo de 40 mg/dl. En el estudio CARE el 40% de las mujeres que habían presentado un infarto agudo de miocardio presentaban niveles bajos de HDL colesterol (<40mg/dl).

La relación entre HDL colesterol y enfermedad coronaria es curvilínea y con una gráfica espectral a la gráfica que relaciona los niveles de LDL colesterol con la enfermedad coronaria. Esta relación entre niveles disminuidos de colesterol HDL y enfermedad coronaria existe para ambos sexos pero es más estrecha en las mujeres que en los hombres. Un meta-análisis de cuatro grandes estudios epidemiológicos prospectivos¹⁴⁸ ha relacionado los niveles de HDL colesterol y enfermedad coronaria. El estudio CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial)¹⁴⁹ y el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)¹⁵⁰ ambos estudios randomizados en población masculina de mediana edad, se observó que el incremento de 1 mg/dl de HDL colesterol plasmáticos se asociaba a una reducción de la incidencia de enfermedad coronaria del 2% en hombres y en el estudio FHS (Framingham Heart Study)¹⁵¹ del 3% en las mujeres. En el estudio LRCF (Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study)¹⁵² el incremento de 1mg/dl de HDL colesterol

se asoció a un significativo descenso de la frecuencia de mortalidad cardiovascular del 3,7% en los hombres y 4,7% en las mujeres.

Síndrome metabólico y obesidad

Se define obesidad en población adulta como IMC (peso/altura en m^2) $>30 \text{ kg}/m^2$ y sobrepeso como IMC entre $25\text{-}30 \text{ kg}/m^2$ ¹⁵³. Según el estudio NHANES ¹⁵⁴ (National Health and Nutrition Examination Survey) se define obesidad como IMC $>27.3 \text{ kg}/m^2$ en las mujeres y $>27.8 \text{ kg}/m^2$ en los hombres. Los criterios de la SEEDO 2000 ¹⁵⁵ son algo diferentes, de tal manera que consideran: peso insuficiente $<18.5 \text{ kg}/m^2$, normopeso $18.5\text{-}24.9 \text{ kg}/m^2$, sobrepeso grado I $25\text{-}26.9 \text{ kg}/m^2$, sobrepeso grado II (pre-obesidad) $27\text{-}29.9 \text{ kg}/m^2$, obesidad tipo I $30\text{-}34.9 \text{ kg}/m^2$, obesidad tipo II $35\text{-}39.9 \text{ kg}/m^2$, obesidad tipo III (mórbida) $40\text{-}49.9 \text{ kg}/m^2$ y obesidad tipo IV (extrema) $>50 \text{ kg}/m^2$. Según la Organización Mundial de la Salud ¹⁵⁵ se diferencian distintos grados de obesidad según los niveles de IMC: normopeso (IMC $18.5\text{-}24.9 \text{ kg}/m^2$), sobrepeso ($25\text{-}29.9 \text{ kg}/m^2$), obesidad grado I ($30\text{-}34.9 \text{ kg}/m^2$), obesidad grado II ($35\text{-}39.9 \text{ kg}/m^2$) y obesidad grado III ($>40 \text{ kg}/m^2$).

Según el porcentaje de grasa corporal se definen los sujetos obesos cuando éste está por encima del 25% en hombres y del 33% en mujeres. Los valores comprendidos entre 21% y 25% en hombres y el 31 y 33% en mujeres se consideran casos límite. Los valores normales de porcentaje grasa corporal son del 12 al 20% en hombres y del 20 al 30% en mujeres.

El concepto de obesidad ¹⁵³ abdominal es importante en cuanto a la relación de ésta con el SM y con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular; se define como diámetro de cintura mayor de 102 cm en los hombres y 88 cm en mujeres.

En la infancia se utilizan normogramas de los Centres for Disease Control and Prevention (CDC) ¹⁵⁶ según el IMC específicos para edad y sexo; se considera normal un IMC entre el percentil 5 y 85, sobrepeso entre el percentil 85 y 95 y obesidad para IMC mayor del percentil 95.

La obesidad es un problema de salud pública tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo. El problema de la obesidad está tomando dimensiones dramáticas; se ha observado un aumento importante de la prevalencia de obesidad en las últimas décadas con una tendencia claramente ascendente en el futuro.

La problemática asociada al aumento de la prevalencia de obesidad no solo es de ámbito puramente asistencial; ya que se asocia a un aumento de procesos crónicos asociados a la obesidad, a la calidad de vida del paciente, capacidad laboral de los individuos y a un aumento de factores de riesgo cardiovascular. También es un problema de ámbito económico sanitario puesto que el aumento de la prevalencia de obesidad supone un aumento importante de costes asistenciales. En 1995 el tratamiento de la obesidad supuso en 5.7% del gasto nacional sanitario en EEUU; 99,2 billones de dólares, el 51% de coste estuvo destinado al tratamiento de enfermedades atribuibles a la obesidad ¹⁵⁷

En EEUU más de 97 millones de adultos son obesos y más de la mitad de la población presenta sobrepeso ¹⁵⁷. El estudio NHANES ¹⁵⁴ realizado sobre población estadounidense entre los años 1960 y 1991 observó que un tercio de la población de 20 años presentaba sobrepeso y que existía una clara tendencia al alza. Entre 1960 y 1991 se produjo un aumento de la prevalencia de obesidad en EEUU del 8.9% en hombres y del 9.2% en mujeres. Existían importantes diferencias étnicas en cuanto a la prevalencia de obesidad en población estadounidense, se observaba alta prevalencia de obesidad en: mujeres americanas de color, mejicanos-americanos, portorriqueños, indios americanos, nativos de alaska y la población con origen en las islas del pacífico. En este estudio se observaron importantes variaciones en cuanto a prevalencia de obesidad según la región geográfica, status socioeconómicos y otras variables demográficas. Entre los inmigrantes procedentes de áreas geográficas de baja prevalencia de obesidad se observó un aumento del peso paralelo al tiempo de estancia en EEUU. La prevalencia de obesidad está fuertemente influenciada por creencias culturales, de tal manera que existen culturas en las que la obesidad lejos de ser un problema de salud, se considera un signo de riqueza y prosperidad.

En 1997 se realizó un estudio europeo por parte del Institute of European Food Studies (IEFS) ¹⁵⁸ con la finalidad de determinar la proporción y características sociodemográficas de la población obesa. Participaron 15 países miembros de la Unión Europea, con un total de 15239 individuos a estudio. Se observó una mayor prevalencia de obesidad en Reino Unido (12%) seguido de España (11%), siendo la menor en Italia, Francia y Suecia (7%). Si se consideraba en conjunto la obesidad y el sobrepeso la mayor prevalencia se encontró en España, Alemania y Grecia. El análisis global demostró que la mitad de los hombres y una tercera parte de las mujeres presentaban un

IMC superior al deseable (>25 kg/m²). Analizando los datos por separado en función del sexo, entre las mujeres predominaba la obesidad y entre los hombres el sobrepeso. Se demostró que existían distintos factores que influían en la prevalencia de obesidad; de tal manera que los individuos pertenecientes a niveles socioeconómicos más elevados, los más jóvenes, aquellos con formación universitaria y los solteros presentaban índices de obesidad inferior; por el contrario, los fumadores presentaban prevalencia de obesidad superior a los no fumadores.

Datos publicados de la Encuesta Nacional de Salud permiten conocer la evolución de la obesidad en España entre 1987 y 1997, observándose un aumento del 3.9% de la prevalencia en este periodo de tiempo. También se demostraron datos dietéticos asociados a aumento de prevalencia de obesidad, de tal forma que las dietas ricas en grasas, pobres en carbohidratos y con mayor consumo de alcohol se asociaban a mayor prevalencia de obesidad. La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)¹⁵⁵ ha realizado varios estudios sobre prevalencia de obesidad en España. En el estudio de la SEEDO realizado en el 2000 se observó una prevalencia de obesidad en población entre 25 y 60 años del 14.5%. En el colectivo femenino la prevalencia fue del 15.7% y el colectivo masculino del 13.3%. El 0.5% presentaban cifras de IMC consideradas como obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²). La prevalencia de sobrepeso en la misma población fue del 45% en hombres y 32% en mujeres. La obesidad aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres. Se observaron tasas de obesidad mayores en los grupos con menor nivel cultural, entre los varones, en el medio rural; y según el área geográfica se observó mayor prevalencia en dirección sur-sureste, con una importante carga ponderal en Galicia, Andalucía y Canarias.

Determinados estudios^{159, 160} han sugerido que la obesidad no es un factor de riesgo cardiovascular *per se* y que la relación entre peso corporal y aterosclerosis es débil. Se sugiere que la obesidad asocia determinados factores de riesgo cardiovascular como la HTA, dislipemia, DM tipo 2... que influyen así de forma indirecta en la enfermedad arterioesclerótica. En contraposición a estos estudios, se han publicado otros que defienden que la obesidad es un factor de riesgo cardiovascular independiente. En el Framingham Study¹⁶¹ se observó que al aumentar el grado de obesidad se producía un aumento de la frecuencia de enfermedad cardiovascular. Según McGil et al¹⁶² (PDAY: Pathological Determinants of Atherosclerosis) la severidad de las lesiones coronarias ateroscleróticas se asociaba al porcentaje de grasa corporal y que el

IMC se correlacionaba positivamente con la presencia de estrías grasas y lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias.

El riesgo cardiovascular se asocia tanto con el índice de masa corporal como con la ganancia de peso; así por cada 1% de aumento del IMC respecto al deseable se aumenta la probabilidad de enfermedad coronaria en un 3.3% para las mujeres y un 3.6% en hombres.

A través de diferentes análisis en los últimos 20 años se ha comprobado la asociación entre la obesidad y factores de riesgo cardiovascular como en el Framingham Offspring Study, así como la implicación de la obesidad como factor de riesgo independiente en distintas patologías, entre las que destacan las cardíacas y vasculares (enfermedad coronaria, arritmias, disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, ictus).

Actualmente, la obesidad se considera un factor de riesgo principal en el desarrollo de la enfermedad coronaria, aunque no todos los autores coinciden en su independencia de otros factores de riesgo, a la luz de resultados dispares en varios estudios.

La obesidad actúa posiblemente como factor de riesgo coronario en parte a través de la hipertensión, la dislipemia, la intolerancia a la glucosa, y la DM tipo 2. El resto del riesgo asociado a la obesidad podría atribuirse a su relación con factores de riesgo “no convencionales”, como son citoquinas inflamatorias, riesgo de trombosis o de alteración de la coagulación,...

El aumento de riesgo aparece incluso en niveles de sobrepeso que pueden pasar desapercibidos (IMC 25-29) y con el aumento de peso.

La obesidad abdominal tiene mayor precisión a la hora de predecir la coronariopatía y es un parámetro fácilmente medible a través del índice cintura-cadera o la circunferencia de cintura. En un reciente estudio de Lakka¹³ la asociación entre índice cintura cadera y eventos coronarios se mantenía tras ajustar por factores como la edad, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes,....

La obesidad se asocia a múltiples factores de riesgo cardiovascular como la HTA, la resistencia insulínica y la DM tipo 2. No es exactamente el exceso de tejido adiposo lo que contribuyen a la aparición de los distintos factores de riesgo cardiovascular sino la distribución de éste. Se ha observado el exceso de grasa a nivel abdominal (grasa visceral) se asocia a alteraciones importante en el metabolismo de la

glucosa y de la insulina. Un exceso de grasa visceral se asocia a aumento de la prevalencia de cardiopatía isquémica, parece ser un nexo de unión entre la obesidad y la enfermedad aterosclerótica. El aumento de la grasa visceral abdominal se asocia al aumento de la insulinemia y a la presencia de resistencia insulínica. La distribución de grasa no es igual en todos los individuos ni confiere el mismo riesgo. El aumento de masa grasa produce aumento del tamaño y el número de adipocitos, pero además del exceso de grasa, la localización abdominal de la misma se relaciona con mayor intensidad con la insulín resistencia y el síndrome metabólico (SM).

Los pacientes obesos presentan un aumento de la oxidación de LDL, éste se correlaciona de forma significativa con el IMC, con el índice cintura-cadera, con los valores lipídicos y con la concentración plasmáticas de ácidos grasos libres. Los fenómenos oxidativos en los obesos se producen incluso con cifras de LDL normales, esto podría explicar la asociación obesidad “normolipémica” y el desarrollo de la placa de ateroma.

La insulínresistencia y el hiperinsulismo pueden promover *per se* la hipertensión arterial. La prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes obesos es del 25 al 50%; el riesgo de presentar cifras elevadas de tensión arterial se correlaciona con el grado de obesidad, se ha observado que esta asociación es reversible de tal manera que al reducir el peso puede llegar a normalizarse la tensión arterial. Lo que mejor se correlaciona con el descenso de las cifras de tensión arterial tras la pérdida de peso es la disminución de la concentración de insulina en sangre.

El tabaco juega un papel importante en los pacientes obesos promoviendo y facilitando las alteraciones lipídicas que presentan estos pacientes.

La prevalencia de diabetes mellitus es tres veces mayor en las mujeres obesas con índice cintura-cadera elevado. La circunferencia de cintura mayor de 88cm en mujeres y 102cm en hombres se asocia con un aumento significativo del riesgo cardiovascular. La prevalencia de HTA es aun mayor en individuos obesos y diabéticos que en aquellos solo obesos.

La obesidad se asocia con alteraciones de la hemostasia que promueven la enfermedad macrovascular tales como el aumento de PAI-1 o la presencia de fibrinólisis atenuada al disminuir el inhibidor fisiológico de la fibrinólisis endógena.

La obesidad, y más concretamente la obesidad severa se ha asociado a alteraciones estructurales y funcionales cardiacas; estas alteraciones están en relación con el grado y tiempo de duración de la obesidad ¹⁶³. En el ventrículo izquierdo se produce un aumento del volumen latido y del gasto cardiaco, con aumento de la presión en ventrículo izquierdo por estrés parietal, disfunción diastólica e hipertrofia ventricular izquierda. Se puede producir también alteraciones sobre el ventrículo derecho habitualmente secundarias a las alteraciones del ventrículo izquierdo, a tromboembolismo pulmonar, a síndrome de apnea obstructiva o a síndrome hipoventilación-obesidad. En ocasiones se observan depósitos lipomatosos en tabique interauricular. La pérdida de peso se asocia a mejoría de la fracción de acortamiento, descenso de las cifras de tensión arterial y de las dimensiones de ventrículo izquierdo y aurícula izquierda.

La obesidad se relaciona con todos los criterios de SM. Se ha observado que el criterio hiperglucemia entre los obesos es el más específico para predecir SM mientras que el más sensible es la HTA.

La pérdida de peso tiene implicaciones importantes en cuanto a mejoría del riesgo cardiovascular, disminuyendo la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (DM tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial e inflamación) y en la mejoría de la función diastólica. Tras pérdidas pequeñas de peso de alrededor un 5% del peso corporal se asocia a un importante beneficio en el riesgo cardiovascular. El descenso de peso mejora todos los componentes de síndrome metabólico y mejora la sensibilidad a la insulina; produciéndose disminución de las cifras de glucemia en ayunas, de insulinemia y de la hemoglobina glicosilada. También previene la aparición de DM tipo 2 en pacientes con sobrepeso u obesos. Tras la pérdida de peso se han observado descenso de proteína C reactiva, este descenso se produce de forma paralela a la mejoría de la insulín sensibilidad. La concentración de proteína C reactiva no desciende ni la sensibilidad a la insulina mejora cuando se produce pérdida de peso en un paciente obeso sin insulín resistencia. También se han observado descenso de otras moléculas relaciones con estados inflamatorios (IL-6,IL-18, FNT-alfa...) tras la pérdida de peso.

Riesgo asociado a los niveles de colesterol total y LDL colesterol

Importante es la evidencia científica que relaciona los niveles altos de colesterol total y colesterol LDL con el aumento del riesgo cardiovascular ¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. En la cohorte del estudio Framingham los niveles elevados de colesterol (>275 mg/dl) se asociaban a un aumento de eventos adversos tanto en pacientes sanos como en sujetos con enfermedad coronaria. Cuando se comparaban los sujetos con niveles de colesterol total alto (>275 mg/dl) con los que presentaban niveles inferiores (200 mg/dl) se observaba un aumento del riesgo de 3,8 en cuanto a reinfarto, 2,6 en lo que se refiere a mortalidad cardiovascular y de 1,9 en cuanto a mortalidad total. Se observó una alta prevalencia de niveles altos de colesterol (>240 mg/dl) entre los individuos que había presentado un infarto agudo de miocardio, alrededor del 35-52% en los hombres y 66% en las mujeres. Entre los individuos que habían presentado un IAM se observó que solo el 20% de ellos tenían niveles bajos de colesterol total (<200 mg/dl). La media de colesterol total y de LDL colesterol en los pacientes que habían presentado un evento cardiovascular era de 225 mg/dl y de 150 mg/dl respectivamente.

Múltiples son los estudios publicados en lo referente al tratamiento con estatinas para disminuir los niveles LDL y consecuentemente reducir el riesgo cardiovascular. En cuanto al tratamiento con estatinas en prevención primaria cabe destacar los siguientes estudio: el estudio WOSCOPS¹⁰³ con pravastatina, el estudio AFCAPS¹⁶⁸ con simvastatina y los estudios ASCOT¹⁶⁹ en hipertensos y CARDS¹⁷⁰ en diabéticos ambos con atorvastatina. En todos estos estudios se obtiene un beneficio en cuanto a riesgo cardiovascular con el uso de estatinas y un descenso de los niveles de LDL colesterol, independientemente de los niveles basales de éste.

En cuanto a los estudios sobre prevención secundaria, en el estudio 4S con simvastatina se produjo una disminución del 37% de los eventos coronarios independientemente de los niveles basales de colesterol LDL. En los estudios LIPID¹⁴¹ y CARE los pacientes que fueron tratados con 40mg/dl de pravastatina presentaron una disminución de los eventos cardiovasculares y en el caso del estudio LIPID también de la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular. En estos dos últimos estudios el colesterol LDL alto supuso un factor de riesgo importante en el grupo de placebo pero no en el grupo tratado con pravastatina. Se observó una reducción uniforme del riesgo

en el grupo en tratamiento con pravastatina y un descenso del 80% en el LDL. Los estudios MIRACLE¹⁷¹ y PROVE-IT demostraron que el tratamiento intensivo con 80 mg/dl de atorvastatina en la fase aguda-subaguda del síndrome coronario agudo disminuía en el caso del estudio MIRACLE la mortalidad y en número de complicaciones cardíacas no mortales y en el caso del estudio PROVE-IT la isquemia recurrente. Algunos estudios han valorado el tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg/dl frente al tratamiento habitual (ALLIANCE¹⁷², GREACE¹⁷³, TNT¹⁷⁴) observándose un beneficio en cuanto a nuevos episodios, mortalidad por enfermedad coronaria y total y una disminución del número de eventos cerebrovasculares.

En cuanto al estudio de la progresión de la enfermedad aterosclerótica, el estudio ARBITER¹⁷⁵ demostró una disminución del grosor de la intima y de la media de la arteria carótida en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg/dl frente a los tratados con pravastatina 40 mg/dl. Dos estudios han valorado la progresión de la enfermedad aterosclerótica en las arterias coronarias. El estudio REVERSAL¹⁷⁶ que valoró tratamiento con pravastatina 40 mg/dl frente a atorvastatina 80 mg/dl observándose con ecografía intracoronaria una disminución en la placa de ateroma en los pacientes en tratamiento con atorvastatina y una progresión en los tratados con pravastatina. En el estudio ESTABLISH¹⁷⁷ se observó una reducción del volumen de la placa de ateroma en la circulación coronaria en paciente con SCA tratados con atorvastatina 20 mg/dl frente a placebo.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

Tras revisar los estudios más representativos publicados hasta la actualidad sobre síndrome metabólico, sospechamos que el riesgo asociado al SM no es homogéneo en cuanto a sus componentes; es decir, que el riesgo de cada individuo con SM depende de la combinación de componentes con los que se diagnostica.

También sospechamos que el riesgo de SM en población Española es distinto al descrito en poblaciones anglosajonas.

OBJETIVOS

- Determinar la razón de riesgo del SM y de cada uno de sus componentes en nuestra población y si existen diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles.
- Valorar la frecuencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular globalmente y por distintos estratos de edad en los casos de cardiopatía isquémica.
- Valorar la frecuencia de SM y de sus componentes globalmente y por distintos estratos de edad en los casos de cardiopatía isquémica.
- Estudiar el riesgo de cardiopatía isquémica asociado a distintas combinaciones de los componentes de SM.
- Estudiar la relación e interacción entre los distintos componentes de SM en lo que se refiere a riesgo de sufrir cardiopatía isquémica.
- Comprobar la superposición o no del riesgo cardiovascular dependiente del colesterol LDL con aquel del SM

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Se trata de un estudio caso-control retrospectivo en el que se han registrado eventos cardiovasculares desde 1980 hasta la actualidad en una gran factoría española (FORD). Los datos proceden de la revisión médica laboral de los trabajadores, que fueron recogidos a lo largo de los últimos 25 años.

El tratarse de una población laboral hace muy accesible y fiable la obtención de datos antropométricos y analíticos. La edad laboral es especialmente interesante ya que presuponemos una alta prevalencia de factores de riesgo con importante repercusión tanto sanitaria, laboral y económica de la enfermedad coronaria. Al estar sometidos a revisiones médicas periódicas la implementación de estrategias preventivas de forma temprana sería muy adecuada y eficiente.

Los datos clínicos de los casos proceden de la revisión previa al evento cardiovascular.

Los datos clínicos de los controles proceden de las revisiones laborales de trabajadores sanos de los años 2004-2005. Se realizó la extracción aleatoria de una muestra de dicha población estratificada por edad de forma que se obtuvieron 10 controles por cada caso en cada estrato de edad.

Se incluyeron una total de 208 casos y 2080 controles, todos de ellos hombres con edades comprendidas entre 30 y 71 años.

Muestra

Los datos han sido recogidos de las revisiones médicas anuales de una gran factoría española. Solo se incluyeron hombres, dado el escaso número no representativo de mujeres con eventos cardiovasculares.

Criterios de inclusión y exclusión

-Se considera caso todo aquel individuo que hubiera presentado clínica compatible con cardiopatía isquémica confirmada mediante pruebas o técnicas diagnósticas la presencia de coronariopatía (pruebas de provocación de isquemia, coronariografía....)

-Se excluyeron:

- Controles con enfermedad cardiovascular.
- La población femenina.
- Se eliminaron de la muestra los individuos con datos incompletos o datos erróneos.

Fuente de datos:

Los datos se obtuvieron en formato de hoja de cálculo (Excel) y a nuestro equipo se les suministró de forma anónima donde cada individuo se asocia a un número de identificación aleatorio para mantener su anonimato.

Los datos fueron recogidos por los médicos de las 5 áreas sanitarias que hay dentro de la fábrica, y un administrativo los introdujo en una base de datos. Los datos

de filiación de los que se dispone en el sistema informático de la factoría no incluyen información para poder discriminar entre diferentes categorías laborales. No se tiene información de datos socioeconómicos.

Se obtuvieron datos biométricos y analíticos de individuos que habían sufrido un evento cardiovascular de la revisión médica anual previa al evento cardiovascular. Los controles son individuos de la misma factoría que realizan las revisiones médicas anuales y que están sanos desde el punto de vista cardiovascular.

Características de la población:

En la factoría de donde proceden los datos utilizados trabajan un total de 5975 trabajadores, a los cuales se les realiza revisiones médicas cada dos años aproximadamente. En esta factoría coexisten tres categorías laborales: administrativos, cadena laboral y gerentes (éstos últimos en menor proporción). Los administrativos son titulados de grado medio, los gerentes casi todos tienen estudios universitarios y los que trabajan en la cadena, tienen estudios primarios.

Obtención de la muestra de controles

Para la obtención de los controles de nuestra muestra, se realizó una estratificación de los casos y los trabajadores control por edades; de tal manera que se obtuvieron los individuos existentes por cada edad en la misma. Para la obtención del número de controles necesarios para nuestra base de datos, se obtuvo la ratio entre los controles existentes y casos existentes. Posteriormente, se eligió una ratio de 1:10 de tal manera que obtuvimos el máximo número de controles disponibles por cada estrato de edad.

Se obtuvieron los controles necesarios en cada intervalo de edad por selección aleatoria dentro de cada intervalo

Finalmente, y una vez obtenida la base de controles necesarios, se fusionaron la base de controles y de casos; obteniéndose así una base de datos en formato SPSS con datos analíticos y antropométricos de casos y controles.

Definición de síndrome metabólico

Según el panel de expertos del Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos ⁵, con las modificaciones propuestas por la AHA ¹⁶ y la sustitución de perímetro de cintura por IMC utilizada en los grandes estudios epidemiológicos ^{15, 17-19} se considera que un paciente presenta síndrome metabólico si se cumplen tres o más de las siguientes alteraciones:

- Diámetro abdominal ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres sustituidos por $IMC \geq 28.8 \text{ kg/m}^2$
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres
- Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl
- Hipertensión arterial $\geq 130/85$ mmHg

Variables

Variables medidas:

Se obtuvieron datos de peso, talla, glucemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica. El peso y la talla se obtuvieron con los individuos vestidos únicamente con la ropa interior y sin calzado, medidos en una báscula manual. La tensión arterial fue tomada en sedestación, tras cinco minutos de reposo, sin haber tomado previamente ningún estimulante ni haber fumado. La toma de tensión arterial se llevó a cabo por un ATS entrenado con un tensiómetro automático OMRON M6 en las revisiones de los controles, aunque en el caso de individuos hipertensos se repitió una segunda toma con tensiómetro manual de mercurio. En los casos se realizó con tensiómetro de mercurio hasta que se incorporó el automático en los últimos años. Las extracciones sanguíneas se realizaron en la misma factoría por un ATS titulado mediante punción antecubital tras 12 horas de ayuno, las muestras fueron centrifugadas y almacenadas en una nevera; posteriormente son enviadas a través de un mensajero a un laboratorio de referencia (ASEPEYO Valencia)

Variables calculadas:

A partir de las variables obtenidas directamente de las revisiones médicas se obtuvieron una serie de variables como:

Índice de masa corporal (IMC): $\text{peso}/\text{talla}^2$ (m)

Colesterol LDL: $\text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - (\text{triglicéridos}/5)$ (en el caso de que los triglicéridos fueran menores de 500 mg/dl)

Categorización de las variables:

Las variables han sido divididas en distintas categorías en función de los umbrales de normalidad dados por el ATP-III⁵ obteniendo de esta manera una serie de variables secundarias que se describen a continuación:

Tabla 1: Categorías de peso en función IMC

IMC (kg/m ²)	
Normopeso	18 y <25
Sobrepeso	>=25 y <30
Obesidad	>=30

Tabla 2: Categorías de peso en función IMC según criterio diagnóstico de SM ATP-III

IMC (kg/m ²)	
Criterio Normopeso	<28,8
Criterio Obesidad	>=28,8

Tabla 3: Categorías de tensión arterial según JNC_VII¹⁷⁸

	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Normotensión	<120	<80
Prehipertensión	>=120-<140	>=80-<90
Hipertensión	>=140	>=90

Tabla 4: Categorías de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos según ATP-III

	Colesterol total(mg/dl)	LDL colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
Optimo	<200	<100	<150
Suboptimo		>=100-<130	
Borderline alto	>=200-<240	>=130-<160	>=150-<200
Alto	>=240	>=160-<190	>=200-<500
Muy alto		>=190	>=500

Tabla 5: Categorías de colesterol HDL según ATP-III

HDL colesterol (mg/dl)	
Bajo	<40
Normal	>=40 y <60
Alto	>=60

Análisis estadístico

Se contaba con 208 casos recogidos prospectivamente desde 1980, se realizó una randomización simple por estratos de edad con una ratio de 1:10 obteniéndose 2080 controles trabajadores sanos de la misma factoría.

-Estadística inferencial:

En el caso de la descripción de variables continuas, se utilizaron los siguientes estadísticos descriptivos: media y su intervalo de confianza de 95%, mediana, desviación típica y varianza tanto para los casos como para los controles

Para las variables dicotómicas se obtuvieron porcentajes e intervalos de confianza tanto para los casos como para los controles.

-Estadística de contraste de hipótesis:

Se aplicó t Student para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las distintas variables en casos y en controles y en distintos intervalos de edad.

Se ha utilizado Chi 2 para comprobar significación de las asociaciones dicotómicas para los casos y los controles en distintos intervalos de edad

-Regresión logística.

Se ha calculado riesgo (OR y sus intervalos de confianza) y la significación estadística de ésta ($p(X^2)$) tomando como referencia el subgrupo con perfil cardiovascular más favorable.

Para calcular la posible influencia de covariables y separar los efectos se utilizó la regresión logística binaria. El análisis de regresión logística es un procedimiento para explorar y cuantificar la relación entre una variable llamada respuesta (y) y una o más variables explicativas (x_1, x_2, x_3, \dots).

Métodos gráficos:

Se han utilizado gráficos de barras error para representar media e intervalo de confianza de cada una de las variables por intervalos de edad.

Diagramas de barra para representar OR de cada una de las asociaciones de SM.

Curvas ROC de cada una de las variables estudiadas. La curva COR (curva Características de Operación del Receptor) para cada uno de los componentes de SM; es un método gráfico que permite determinar el punto óptimo de clasificación a partir de las funciones de diferenciación entre dos grupos. Ofrece una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad de una herramienta diagnóstica, así como estadísticos asociados a las características de la herramienta utilizada.

RESULTADOS

Muestra

Descripción de la muestra

Tamaño de la muestra. Edad y sexo

Se incluyen en el estudio un total de 2288 individuos de sexo masculino. Se incluyeron 208 casos y se obtuvo una muestra aleatoria de 2080 controles pareados por estratos de edad.

La edad media de la muestra es de 49.91 años. El rango de edad incluye desde los 30 años a los 70 años (ver Tabla 6 y Tabla 7):

Tabla 6: Distribución y edad media de la muestra

Edad	N	Media
Controles	2080	49,91
Casos	208	49,91

Tabla 7: N y proporción de cada estrato de edad en los controles y en los casos

CONTROLES			CASOS		
Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje	Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
26-30	20	0,96	26-30	2	0,96
31-35	30	1,44	31-35	3	1,44
36-40	146	7,02	36-40	13	6,25
41-45	313	15,05	41-45	39	18,75
46-50	572	27,50	46-50	51	24,52
51-55	560	26,92	51-55	56	26,92
56-60	321	15,43	56-60	30	14,42
61-65	104	5,00	61-65	13	6,25
66-70	14	0,67	66-70	1	0,48
Total	2080	100,00	Total	208	100,00

Factores de riesgo cardiovascular

Medias de las variables en casos y en controles

En las siguientes tablas aparecen los descriptivos crudos de cada uno de los factores de riesgo separados en controles y casos.

Tabla 8: Descriptivos crudos de cada una de las variables para los controles

CONTROLES	N	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Peso	2080	80,23	11,19	47	132
Talla	2080	1,70	0,06	1	2
IMC	2080	27,64	3,38	16	43
TAS	2080	129,18	16,27	88	213
TAD	2080	81,51	10,82	40	146
Glucemia	2080	93,14	24,60	60	377
Colesterol	2080	209,13	72,50	131	343
Triglicéridos	2080	129,99	72,49	42	986
HDL	2080	49,12	35,51	31	81
LDL	2080	134,68	32,24	26	245

Tabla 9: Descriptivos crudos de cada una de las variables para los casos

CASOS	N	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Peso	208	81,56	11,16	60	125
Talla	208	1,69	0,06	2	2
IMC	208	28,47	3,37	21	42
TAS	208	133,56	17,64	95	185
TAD	208	82,04	10,98	55	110
Glucemia	208	106,62	36,92	60	377
Colesterol	208	228,99	48,45	121	400
Triglicéridos	208	184,65	102,91	47	639
HDL	208	46,58	9,84	21	93
LDL	198	147,85	43,5	67	322

Podemos comparar cada uno de los factores de riesgo cardiovascular entre los controles y los casos, en las tablas siguientes se observa la media de cada uno de los factores de riesgo y su intervalo de confianza.

Tabla 10: Media de cada una de las variables en controles y en casos

	Media (IC)				p
	CONTROLES		CASOS		
PESO	80,23	(79,75 - 80,71)	81,56	(80,03 - 83,08)	0,103
TALLA	1,7	(1,70 - 1,71)	1,69	(1,68 - 1,70)	0,014
IMC	27,64	(27,49 - 27,78)	28,47	(28,01 - 28,93)	0,001
TAS	129,18	(128,48 - 129,88)	133,56	(131,15 - 135,97)	0,001
TAD	81,51	(81,04 - 81,97)	82,04	(80,54 - 83,54)	0,502
GLUCEMIA	93,14	(92,08 - 94,19)	106,62	(101,57 - 111,66)	<0,001
COLESTEROL	209,13	(207,60 - 210,66)	228,99	(222,36 - 235,61)	<0,001
TRIGLICÉRIDOS	129,99	(126,87 - 133,10)	184,65	(170,59 - 198,72)	<0,001
HDL	49,12	(48,80 - 49,43)	46,58	(45,23 - 47,92)	<0,001
LDL	134,68	(133,29 - 136,08)	147,85	(141,76 - 153,95)	<0,001

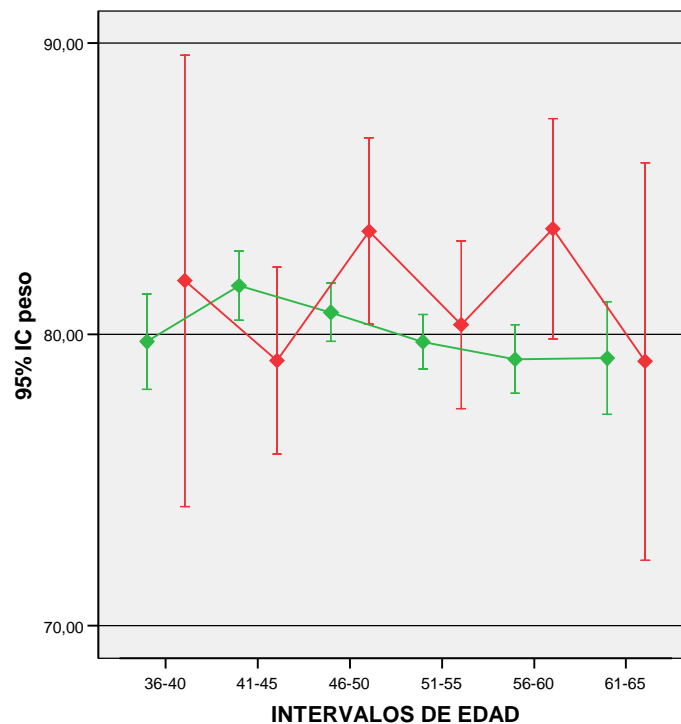
Peso

La media de peso en nuestra muestra es de 80,23 kg para los controles y 81,56 kg para los casos con una diferencia que no es estadísticamente significativa entre ambos ($p=0,103$).

Tabla 11: Medias de peso e intervalo de confianza por intervalos de edad en controles y en casos

Intervalos de edad	CONTROLES			CASOS		
	n	Media(IC)		n	Media(IC)	
26-30	20	81,75	(77,19 - 86,31)	2	-	
31-35	30	80,93	(76,24 - 85,62)	3	-	
36-40	146	79,75	(78,12 - 81,39)	13	81,85	(74,10 - 89,59)
41-45	313	81,67	(80,49 - 82,85)	39	79,1	(75,90 - 82,31)
46-50	572	80,76	(79,76 - 81,76)	51	83,55	(80,35 - 86,75)
51-55	560	79,75	(78,81 - 80,69)	56	80,34	(77,46 - 83,22)
56-60	321	79,15	(77,98 - 80,32)	30	83,63	(79,85 - 87,42)
61-65	104	79,18	(77,25 - 81,11)	13	79,08	(72,25 - 85,90)
66-70	14	79,5	(75,23 - 83,77)	1	-	-

Figura 1: Gráfico media de peso e IC 95% por intervalos de edad



Talla

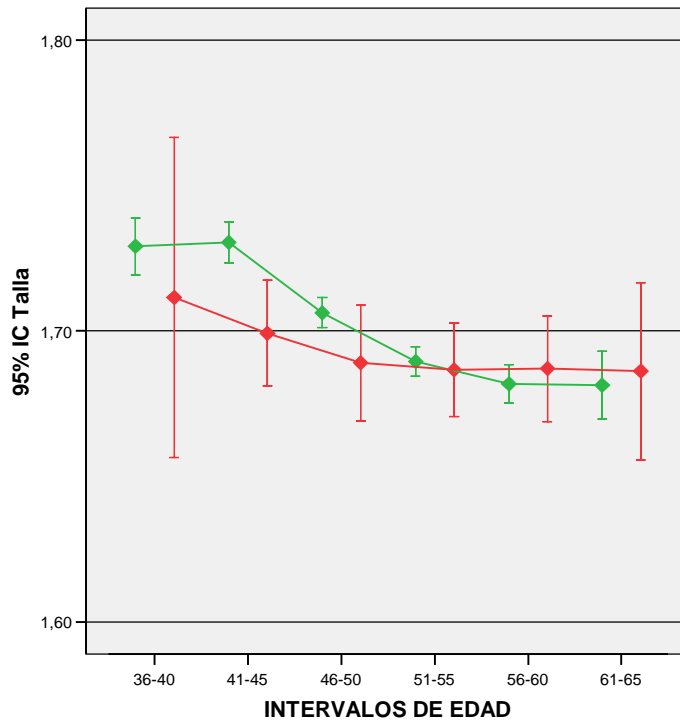
La media de talla es de 1,70 m para los controles y de 1,69 m para los casos.

Tabla 12: Media e intervalo de confianza para la variable talla por intervalos de edad

Intervalos de edad	CONTROLES		CASOS	
	n	Media(IC)	n	Media(IC)
26-30	20	1,76 (1,73 - 1,79)	2	- -
31-35	30	1,73 (1,72 - 1,75)	3	- -
36-40	146	1,73 (1,72 - 1,74)	13	1,71 (1,66 - 1,77)
41-45	313	1,73 (1,72 - 1,74)	39	1,70 (1,68 - 1,72)
46-50	572	1,71 (1,70 - 1,71)	51	1,69 (1,67 - 1,71)
51-55	560	1,69 (1,68 - 1,69)	56	1,69 (1,67 - 1,70)
56-60	321	1,68 (1,68 - 1,69)	30	1,69 (1,67 - 1,71)
61-65	104	1,68 (1,67 - 1,69)	13	1,69 (1,66 - 1,72)
66-70	14	1,73 (1,71 - 1,76)	1	- -

La diferencia en cuanto a la talla entre casos y controles es estadísticamente significativa ($p=0,014$)

Figura 2: Gráfico media e intervalo de confianza para la variable talla por intervalos de edad.



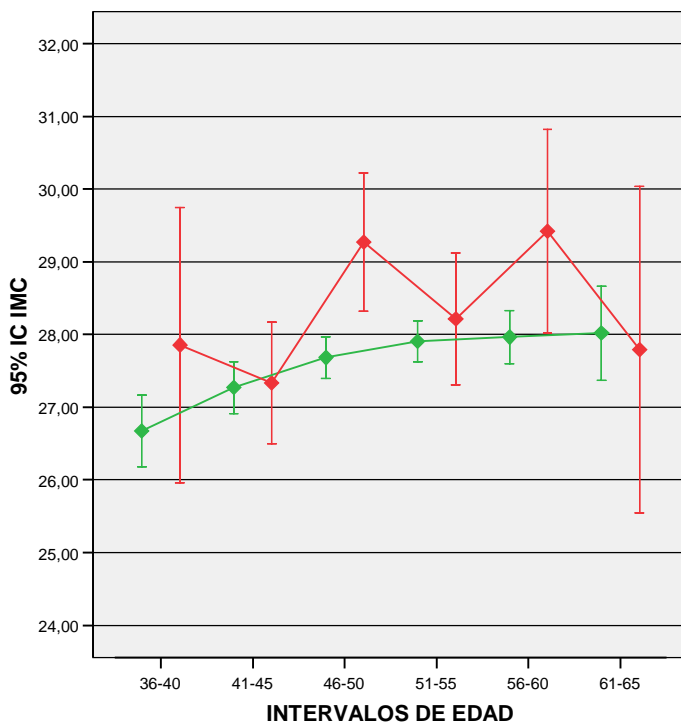
Índice de masa corporal

La media de índice de masa corporal es de 27,6 kg/m² para los controles y 28,5 kg/m² para los casos, siendo la diferencia entre ambas medias estadísticamente significativa (p=0,001).

Tabla 13: Medias de IMC e intervalo de confianza por intervalos de edad

Intervalos de edad	CONTROLES			CASOS		
	n	Media(IC)		n	Media(IC)	
26-30	20	26,35	(24,75 - 27,94)	2	-	-
31-35	30	26,98	(25,44 - 28,52)	3	-	-
36-40	146	26,61	(26,11 - 27,11)	13	27,86	(25,96 - 29,75)
41-45	313	27,25	(26,89 - 27,60)	39	27,37	(26,49 - 28,24)
46-50	572	27,69	(27,40 - 27,98)	51	29,22	(28,21 - 30,23)
51-55	560	27,89	(27,60 - 28,16)	56	28,27	(27,32 - 29,22)
56-60	321	27,96	(27,60 - 28,34)	30	29,34	(27,90 - 30,78)
61-65	104	28,02	(27,37 - 28,67)	13	27,79	(25,54 - 30,04)
66-70	14	26,46	(25,25 - 27,67)	1		

Figura 3: Gráfico de medias de IMC e IC del 95% por intervalos de edad



El IMC tiende a ser superior en la mayor parte de los rangos de edad, aunque no se observan diferencias significativas en la mayoría de los intervalos de edad debido al tamaño de la muestra de casos.

Tensión arterial sistólica

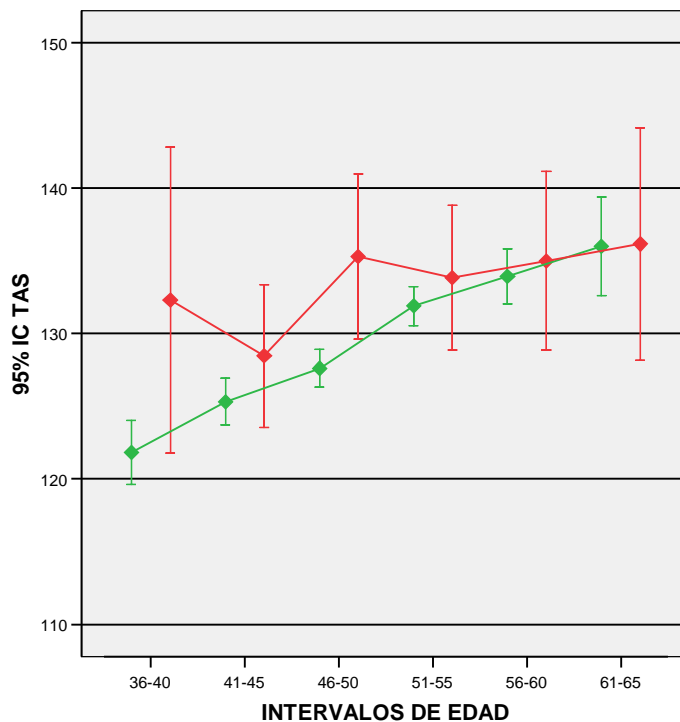
La media de tensión arterial sistólica es de 129,18 mmHg para los controles y 133,56 mmHg para los casos, siendo la diferencia entre las medias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (ver Tabla 14).

Tabla 14: Medias de TAS e intervalo de confianza por intervalos de edad

Intervalos de edad	CONTROLES			CASOS		
	n	Media(IC)		n	Media(IC)	
26-30	20	114,85	(109,43 - 120,27)	2	-	-
31-35	30	116,87	(113,72 - 120,02)	3	-	-
36-40	146	121,91	(119,66 - 124,17)	13	132,31	(121,80 - 142,82)
41-45	313	125,12	(123,52 - 126,71)	39	128,24	(123,07 - 133,41)
46-50	572	127,62	(126,32 - 128,91)	51	135,64	(129,82 - 141,46)
51-55	560	131,85	(130,50 - 133,20)	56	132,92	(127,79 - 138,06)
56-60	321	133,07	(132,016 - 135,97)	30	133,79	(127,96 - 139,63)
61-65	104	136,00	(132,60 - 139,40)	13	136,15	(128,15 - 144,16)
66-70	14	134,71	(126,49 - 142,93)	1		

Se aprecia que las diferencias tienden a ser mayores en los jóvenes.

Figura 4: Gráfico de media de TAS e IC 95% por intervalos de edad



Tensión arterial diastólica

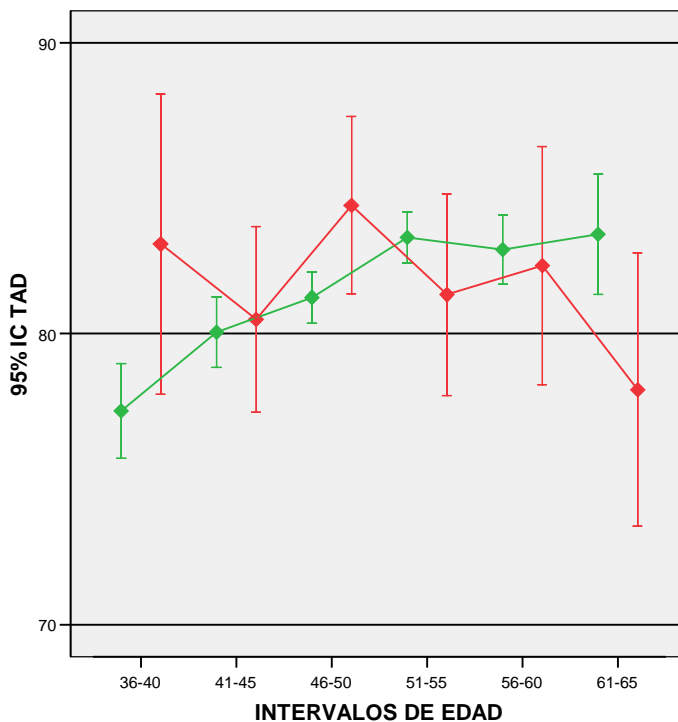
La media de tensión arterial diastólica es de 81,51 mmHg para los controles y 82,04 mmHg para los casos, siendo las diferencias de las medias no estadísticamente significativas ($p=0,502$).

Tabla 15: Medias de TAD e intervalo de confianza por intervalos de edad

Intervalos de edad	CONTROLES		CASOS	
	n	Media(IC)	n	Media(IC)
26-30	20	73,30 (70,27 - 76,33)	2	-
31-35	30	73,10 (70,10 - 76,10)	3	-
36-40	146	77,34 (75,70 - 78,97)	13	83,08 (77,91 - 88,24)
41-45	313	79,98 (78,76 - 81,20)	39	80,65 (77,29 - 84,01)
46-50	572	81,26 (80,37 - 82,15)	51	84,68 (81,57 - 87,79)
51-55	560	83,30 (82,41 - 84,19)	56	80,94 (77,34 - 84,50)
56-60	321	82,89 (81,80 - 84,17)	30	81,72 (77,68 - 85,77)
61-65	104	83,41 (81,34 - 85,48)	13	78,08 (73,37 - 82,78)
66-70	14	80,50 (75,61 - 85,39)	1	-

La media de TAD aumenta transversalmente con edad en los controles; en los casos sucede lo contrario, observándose una tendencia a presentar menor TAD con la edad.

Figura 5: Gráfico media de TAD e IC 95% por intervalos de edad.



Glucemia

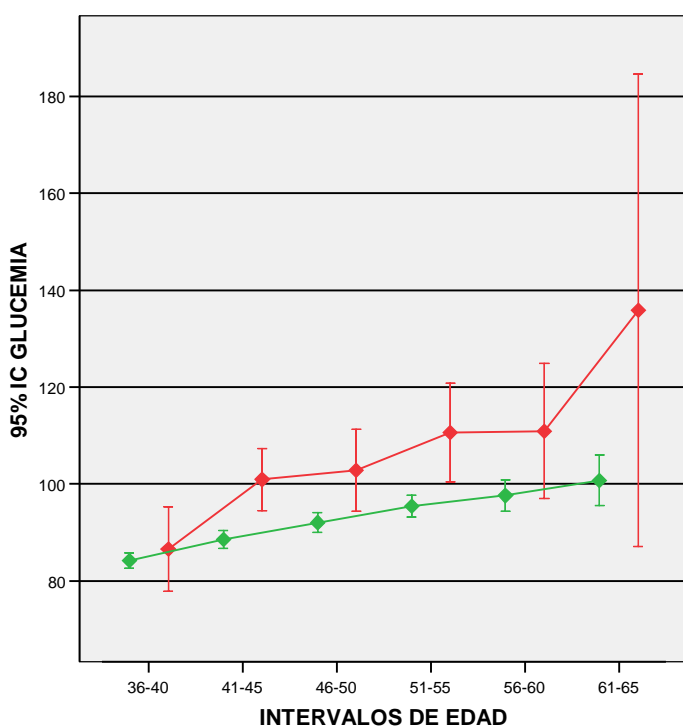
La media de glucemia es de 93,14 mg/dl en los controles y 106,62 mg/dl en los casos; siendo las diferencias entre ambas medias estadísticamente significativas $p < 0,001$.

Tabla 16: Medias de glucemia e intervalo de confianza por intervalos de edad

Intervalos de edad	CONTROLES			CASOS		
	n	Media(IC)		n	Media(IC)	
26-30	20	86,80	(81,99 - 91,61)	2	-	-
31-35	30	83,17	(80,47 - 85,87)	3	-	-
36-40	146	84,09	(82,49 - 85,69)	13	86,62	(77,91 - 95,32)
41-45	313	88,30	(86,51 - 90,10)	39	100,73	(93,98 - 107,48)
46-50	572	91,95	(89,84 - 94,06)	51	103,00	(93,92 - 112,08)
51-55	560	95,15	(92,99 - 97,32)	56	108,91	(98,40 - 119,41)
56-60	321	97,72	(94,49 - 100,94)	30	112,45	(98,38 - 126,51)
61-65	104	100,75	(95,56 - 105,94)	13	135,85	(87,12 - 184,58)
66-70	14	111,57	(94,28 - 128,86)	1	-	-

La media de glucemia tiende a ser superior en casos que en controles, diferencia que tiende a ser menos patente en los individuos de edad media. Ambos grupos muestran una tendencia transversal ascendente con la edad casi paralela.

Figura 6: Gráfico media de glucemia e IC 95% por intervalos de confianza



Colesterol total

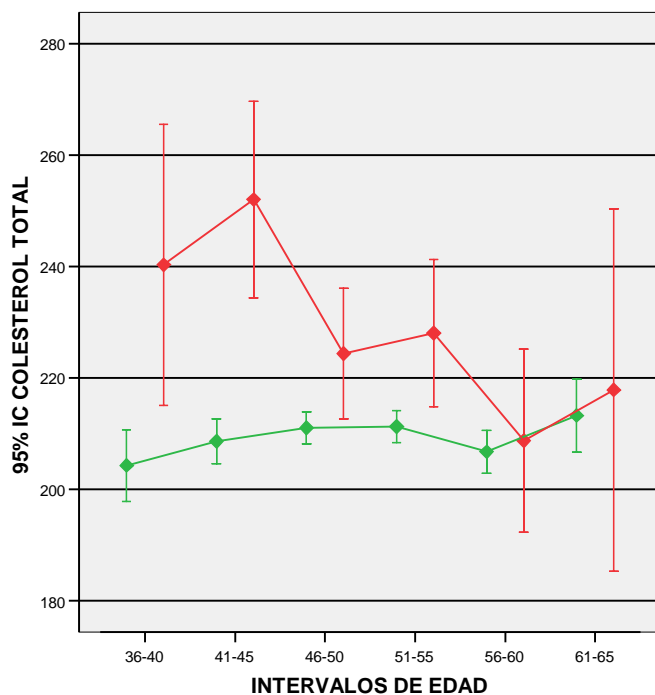
La media de colesterol total es de 209,13 mg/dl para los controles y 228,99 mg/dl para los casos; siendo la diferencia entre las medias estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 17: Medias de colesterol e intervalo de confianza por intervalos de edad

Intervalos de edad	CONTROLES		CASOS	
	n	Media(IC)	n	Media(IC)
26-30	20	183,75 (173,56 - 193,94)	2	-
31-35	30	186,30 (175,17 - 197,43)	3	-
36-40	146	203,43 (197,00 - 209,85)	13	240,31 (215,12 - 265,49)
41-45	313	208,43 (204,45 - 212,41)	39	251,14 (232,59 - 269,68)
46-50	572	210,92 (208,16 - 213,98)	51	223,02 (211,14 - 234,90)
51-55	560	211,07 (208,16 - 213,98)	56	226,60 (212,94 - 240,27)
56-60	321	206,17 (202,39 - 209,95)	30	208,28 (191,33 - 225,22)
61-65	104	213,28 (206,75 - 219,81)	13	217,85 (185,31 - 250,38)
66-70	14	213,79 (195,30 - 232,27)	1	

Se observa una tendencia en edades jóvenes entre los casos a presentar mayor media de colesterol total que en los controles.

Figura 7: Gráfico media de colesterol e IC 95% por intervalos de confianza



Triglicéridos

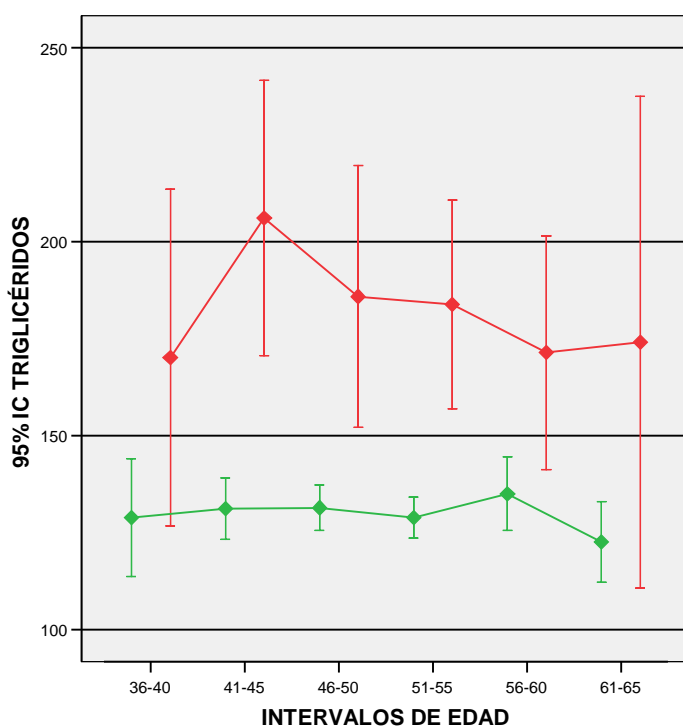
La media de trigliceridemia es de 129,99 mg/dl en los controles y 184,65 mg/dl en los casos. Siendo la diferencia entre ambas medias estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 18: Medias de triglicéridos e intervalo de confianza por intervalos de edad

Intervalos de edad	CONTROLES		CASOS	
	n	Media(IC)	n	Media(IC)
26-30	20	99,25 (81,08 - 117,42)	2	-
31-35	30	121,53 (97,95 - 145,11)	3	-
36-40	146	116,15 (107,72- 124,58)	13	170,08 (126,70 - 213,46)
41-45	313	126,48 (120,12- 132,84)	39	188,11 (163,22- 213,00)
46-50	572	125,90 (121,44- 130,36)	51	157,34 (137,89- 176,79)
51-55	560	126,42 (121,74- 131,10)	56	167,45 (147,03- 187,87)
56-60	321	128,37 (121,76- 134,97)	30	163,48 (137,16- 189,81)
61-65	104	122,57 (112,12 - 133,02)	13	174,08 (110,64 - 237,51)
66-70	14	108,07 (85,42 - 130,73)	1	-

Se observan diferencias estadísticamente en cuanto a la media de trigliceridemia entre los casos y los controles, esta diferencia se mantiene paralela transversalmente en los distintos intervalos de edad.

Figura 8: Gráfico media de triglicéridos e IC 95% por intervalos de edad



Se observa una evolución paralela con la edad tanto en los casos como en los controles, con una fase de estabilidad en edades más jóvenes (hasta los 60 años) y un posterior descenso más llamativo en los controles.

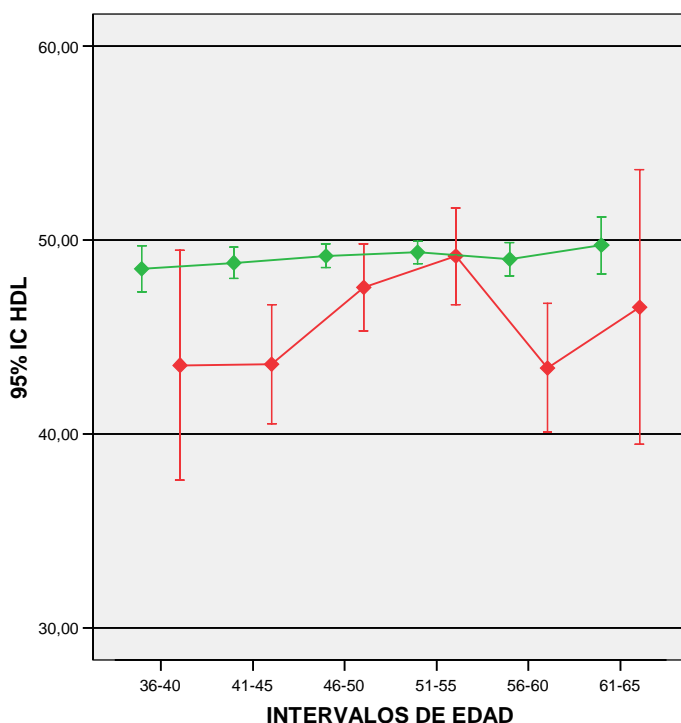
Colesterol HDL

La media de colesterol HDL es de 49,12 mg/dl en los controles y 46,58 mg/dl en los casos, siendo la diferencia entre medias estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 19: Medias de HDL e intervalo de confianza por intervalos de edad

Edad	CONTROLES			CASOS		
	n	Media(IC)		n	Media(IC)	
26-30	20	47,83 (44,62 - 51,03)		2	-	-
31-35	30	48,12 (45,36 - 50,88)		3	-	-
36-40	146	48,62 (47,41 - 49,84)		13	43,54 (37,62- 49,46)	
41-45	313	48,86 (48,04 - 49,68)		39	43,54 (40,31- 49,77)	
46-50	572	49,19 (48,58 - 49,81)		51	47,20 (44,84-49,57)	
51-55	560	49,34 (48,75 - 49,93)		56	48,92 (46,36- 51,49)	
56-60	321	48,96 (48,11 - 49,81)		30	43,28 (39,84- 46,71)	
61-65	104	49,72 (48,25 - 51,19)		13		
66-70	14	52,45 (47,28 - 57,62)		1		

Figura 9: Gráficos media de HDL-colesterol e IC 95% por intervalos de edad



LDL colesterol

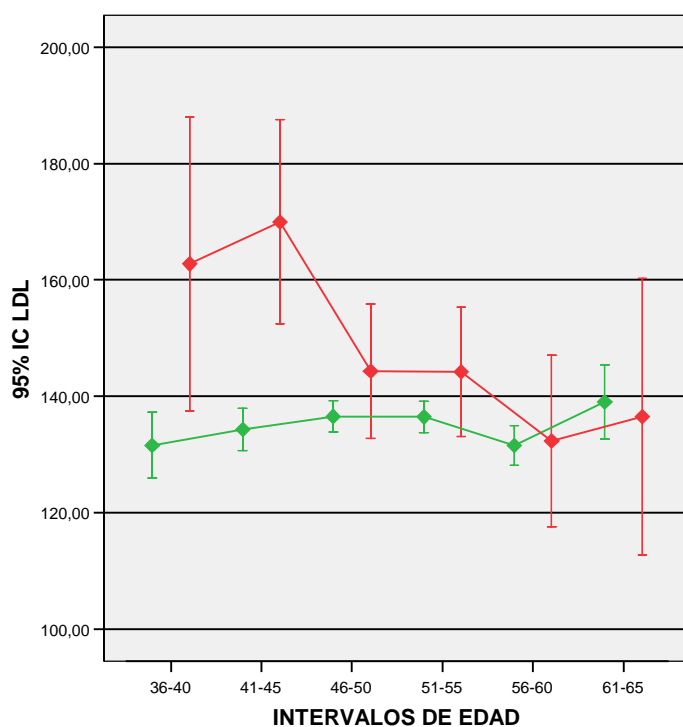
La media de colesterol LDL es de 134,68 mg/dl en los controles y 147,85 mg/dl en los casos, siendo la diferencia entre medias estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 20: Medias de LDL e intervalo de confianza por intervalos de edad

Intervalos de edad	Media(IC)			
	CONTROLES		CASOS	
	n	Media (IC)	n	Media (IC)
26-30	116,08	(105,68 - 126,47)	-	-
31-35	113,87	(105,04 - 122,71)	-	-
36-40	131,57	(125,92 - 137,22)	162,75	(137,49 - 188,02)
41-45	134,28	(130,65 - 137,91)	169,97	(152,41 - 187,53)
46-50	136,54	(133,83 - 139,26)	144,34	(132,81 - 155,88)
51-55	136,45	(133,77 - 139,12)	144,18	(133,03 - 155,34)
56-60	131,54	(128,16 - 134,92)	132,30	(117,55 - 147,05)
61-65	139,05	(132,70 - 145,40)	136,49	(112,75 - 160,24)
66-70	139,72	(123,43 - 156,01)		

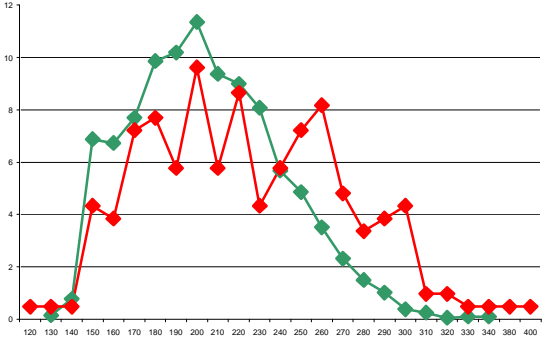
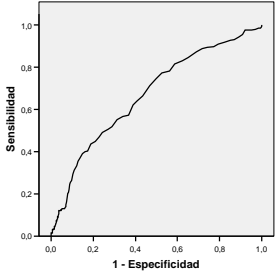
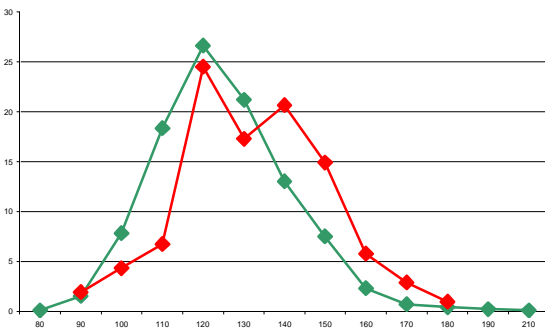
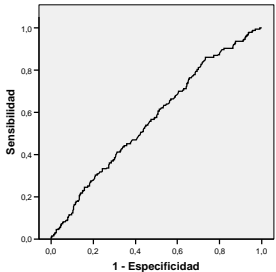
Se observa diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la media de colesterol LDL entre los controles y los casos, siendo mayor esta diferencia entre los individuos jóvenes (<45-50 años)

Figura 10: Gráfico media de LDL-colesterol e IC 95% por intervalos de edad



Comparación de polígonos de frecuencias y curvas ROC en casos y en controles.

Tabla 21: Polígonos de frecuencias acumuladas y Curvas ROC de cada una de las variables.

Colesterol total	Área 0,619 (0,574 -0,663) p <0,001
	
Tensión arterial sistólica(TAS)	Área 0,577 (0,535 - 0,620) p <0,001
	

<p>Tensión arterial diastólica (TAD)</p>	<p>Área 0,521 (0,479 - 0,565) p=0,321</p>
<p>Índice de masa corporal (IMC)</p>	<p>Área 0,570 (0,531 - 0,610) p =0,001</p>
<p>Glucemia</p>	<p>Área 0,669 (0,630 - 0,708) p <0,001</p>

<p>Colesterol HDL</p>	<p>Área 0,580 (0,536 - 0,624) p < 0,001</p>
<p>Triglicéridos</p>	<p>Área 0,699(0,660 - 0,739) p < 0,001</p>
<p>LDL colesterol</p>	<p>Área 0,583(0,537 - 0,630) p < 0,001</p>

Síndrome metabólico

Existe un 16,83 % de individuos con síndrome metabólico entre los controles y un 44,23% entre los casos.

En la siguiente tabla podemos ver la frecuencia de síndrome metabólico en los individuos casos y en los controles (ver Tabla 22).

Tabla 22: Frecuencia de síndrome metabólico en casos y en controles

%(IC)	CONTROLES		CASOS	
n	2080		208	
NO SM	83,17	(83,92 -82,42)	55,77	(56,76 -54,77)
SM	16,83	(17,58 -16,08)	44,23	(45,23 -43,24)

El riesgo (OR) de ser caso condicionado por tener SM es de 3,92 (IC:2,91-5,28) con una $p < 0,001$.

En la siguiente tabla (ver Tabla 23) podemos observar la prevalencia de cada uno de los criterios de SM en casos y en controles, el riesgo asociado a cada criterio y la significación estadística.

Tabla 23: Tabla de frecuencias de cada uno de los criterios de síndrome metabólico entre los casos y los controles, riesgo asociado a cada uno de los factores y la significación estadística

%(IC)	CONTROLES		CASOS		OR (IC)		Chi(p)
N	2080		208				
IMC	32,60	(33,53 -31,66)	41,35	(42,33 -40,36)	1,46	(1,09 - 1,95)	0,013
TA	51,44	(52,44 -50,44)	64,90	(65,86 -63,95)	1,75	(1,30 - 2,35)	<0,001
Triglicéridos	24,09	(24,94 -23,23)	56,73	(57,72 -55,74)	4,13	(3,09 - 5,53)	<0,001
HDL	9,76	(10,35 -9,17)	21,63	(22,46 -20,81)	2,55	(1,78 - 3,66)	<0,001
Glucemia	22,88	(23,72 -22,04)	47,12	(48,12 -46,11)	3,00	(2,24 - 4,02)	<0,001

En las siguientes tablas (ver Tabla 24, Tabla 25, Tabla 26) se puede observar la frecuencia de individuos con SM y de cada uno de los criterios de SM en controles y en casos por intervalos de edad.

Tabla 24: Frecuencia de SM por intervalos de edad en casos y en controles.

EDAD	CONTROLES			CASOS			OR(IC)	
	n	%	IC (95%)	n	%	IC (95%)		
26-30	20	-	-	1	50	-	-	-
31-35	30	-	-	3	-	-	-	-
36-40	130	10,96	(11,59 -10,33)	9	30,77	(29,70 - 31,73)	3,61	(1,00 - 13,08)
41-45	274	12,46	(13,12 -11,80)	20	48,72	(49,68 -47,76)	6,67	(3,28 - 13,60)
46-50	492	13,99	(14,68 -13,29)	30	41,18	(42,19 -40,16)	4,31	(2,35 - 7,89)
51-55	451	19,46	(20,26 -18,67)	28	50	(50,99 -49,01)	4,14	(2,35 - 7,27)
56-60	242	24,61	(25,47 -23,75)	18	40	(41,01 -38,99)	2,04	(0,94 - 4,43)
61-65	79	24,04	(24,90 -23,18)	7	46,15	(47,15 -45,16)	2,71	(0,83 - 8,81)
66-70	12	14,29	(15,01 -13,56)	100	-	-	-	-

Se puede observar un aumento progresivo de la frecuencia de SM entre los controles. Los casos presentan frecuencias de SM más elevadas desde edades tempranas. La OR asociada al SM disminuye con la edad.

Figura 11: Frecuencia (%) de SM por intervalos de edad en casos y en controles

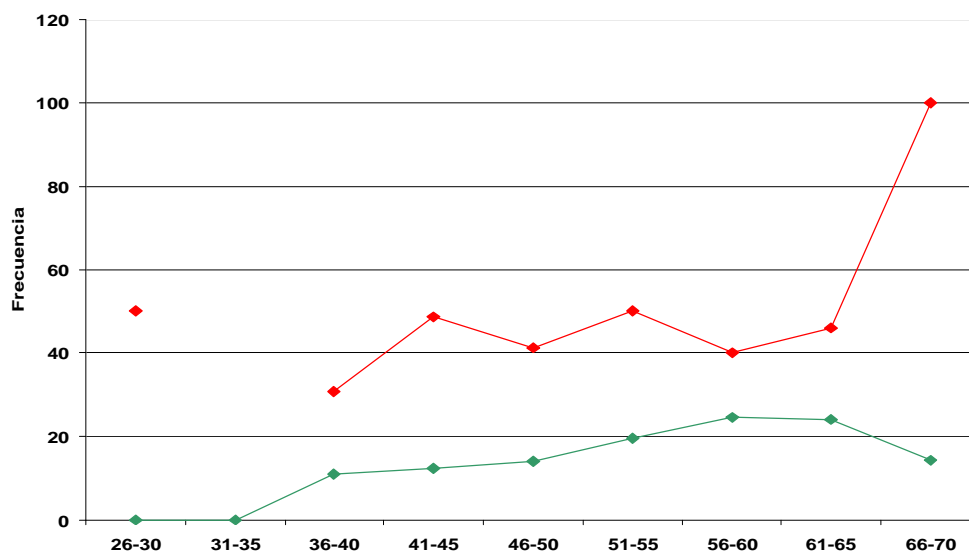


Tabla 25: Frecuencia de cada uno de los criterios de SM por intervalos de edad en controles

%CONTROLES	IMC	TA	Triglicéridos	HDL	Glucosa
26-30	15,00	10,00	5,00	15,00	20,00
31-35	23,33	10,00	23,33	20,00	00,00
36-40	22,60	31,51	21,23	13,01	6,85
41-45	27,80	41,53	26,20	8,63	13,42
46-50	32,34	47,20	24,83	8,04	19,58
51-55	35,89	60,36	23,21	8,75	28,75
56-60	37,07	63,86	26,79	13,40	32,71
61-65	40,38	64,42	19,23	8,65	32,69
66-70	7,14	64,29	14,29	7,14	57,14

Entre los controles, se observa una mayor frecuencia de todos los factores de riesgo cardiovascular con la edad, excepto para la hipertrigliceridemia y para el HDL colesterol.

Tabla 26: Frecuencia de cada uno de los criterios de SM por intervalos de edad en casos

%CASOS	IMC	TA	Triglicéridos	HDL	Glucosa
26-30					
31-35					
36-40	30,77	53,85	46,15	15,38	23,08
41-45	25,64	56,41	69,23	33,33	43,59
46-50	56,86	70,59	54,90	15,69	39,22
51-55	35,71	66,07	58,93	16,07	55,36
56-60	53,33	66,67	50,00	30,00	46,67
61-65	30,77	69,23	46,15	23,08	76,92
66-70					

En los casos, se observa un aumento de la frecuencia del criterio HTA y glucemia en intervalos mayores de edad, el resto de los criterios se mantiene con prevalencia altas y estables.

En los siguientes gráficos se representa la evolución transversal de la prevalencia de cada uno de los componentes de SM por intervalos de edad en los casos (rojo) y en los controles (verde):

Figura 12: Representación gráfica de la frecuencia del criterio IMC por intervalos de edad en los casos y en los controles

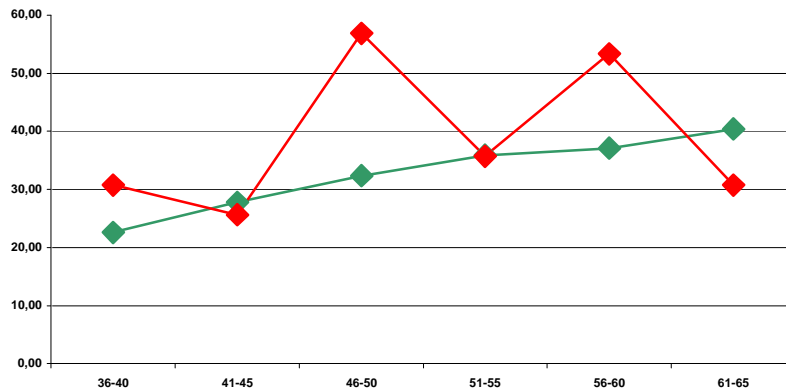


Figura 13: Representación gráfica de la frecuencia del criterio HIPERTENSIÓN por intervalos de edad en los casos y en los controles

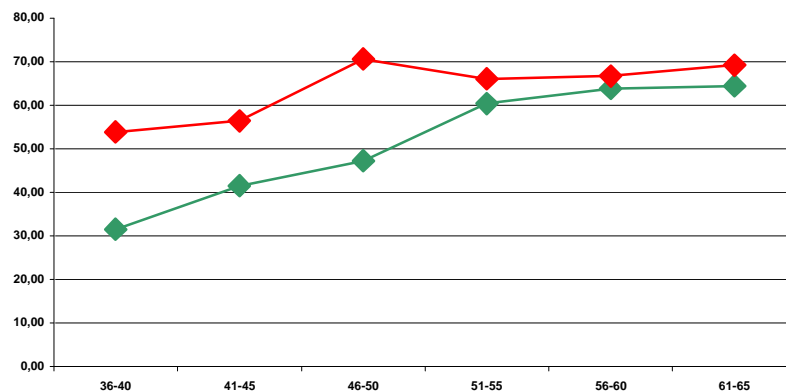


Figura 14: Representación gráfica de la frecuencia del criterio HIPERTRIGLICERIDEMIA por intervalos de edad en los casos y en los controles

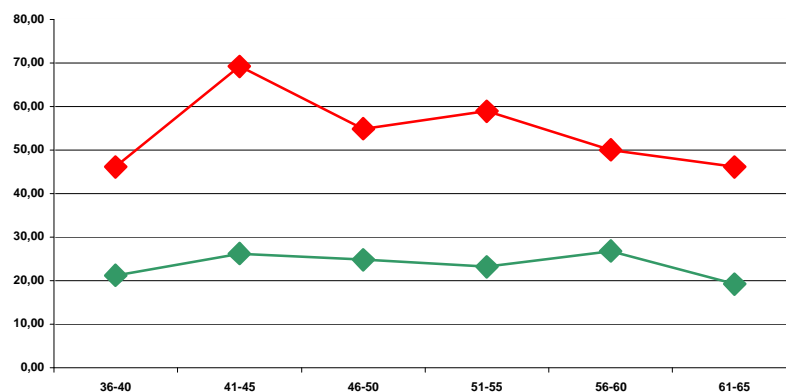


Figura 15: Representación gráfica de la frecuencia del criterio HIPERGLUCEMIA (>100mg/dl) por intervalos de edad en los casos y en los controles

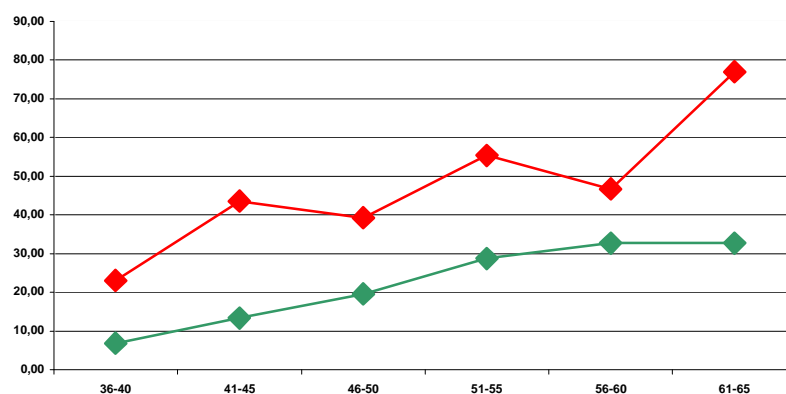
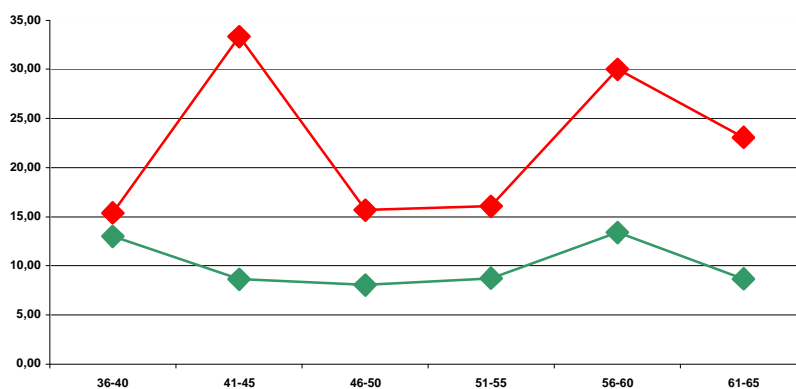


Figura 16: Representación gráfica de la frecuencia del criterio hipHDL por intervalos de edad en los casos y en los controles

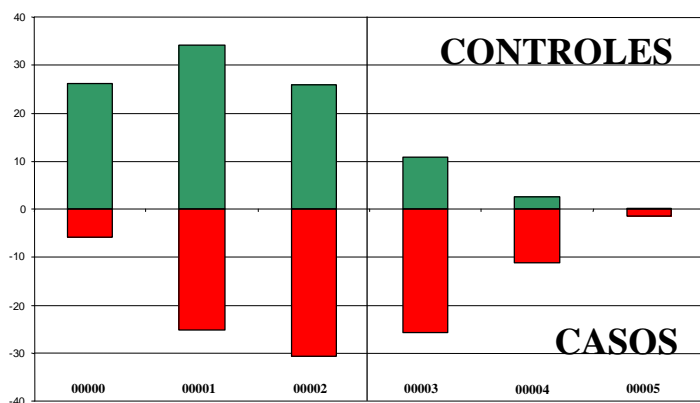


La tabla que se presenta a continuación representa la frecuencia de la suma de distintos criterios en los casos y en los controles (ver Tabla 27):

Tabla 27: Frecuencia de número de criterios presentes e IC para controles y para casos

%(IC)	CONTROLES		CASOS	
N	2080		208	
0,00	24,52	(26,76 -22,27)	3,85	(6,08 -1,61)
1,00	31,59	(33,83 -29,34)	21,63	(23,87 -19,40)
2,00	27,07	(29,31 -24,82)	30,29	(32,53 -28,05)
3,00	12,64	(14,89 -10,40)	28,85	(31,08 -26,61)
4,00	3,80	(6,04 -1,55)	13,94	(16,18 -11,70)
5,00	0,38	(2,63 --1,86)	1,44	(3,68 --0,80)

Figura 17: Frecuencia de la suma de criterios por intervalos de edad en casos y en controles



En las tablas que se presentan a continuación (ver Tabla 28, Tabla 29) se observa la prevalencia del número de criterios por intervalos de edad en casos y en controles:

Tabla 28: Frecuencia de criterios por intervalos de edad en controles

	0	1	2	3	4	5	Total
26-30	50,00	35,00	15,00				100,00
31-35	46,67	30,00	23,33				100,00
36-40	43,84	28,08	17,12	10,96			100,00
41-45	30,67	36,42	20,45	9,58	2,88		100,00
46-50	27,10	31,64	27,27	10,66	2,80	0,52	100,00
51-55	18,04	32,32	30,18	14,11	4,82	0,54	100,00
56-60	16,20	25,55	33,64	18,07	5,92	0,62	100,00
61-65	15,38	34,62	25,96	17,31	6,73		100,00
66-70	14,29	42,86	28,57	7,14	7,14		100,00

Tabla 29: Frecuencia de criterios por intervalos de edad en casos

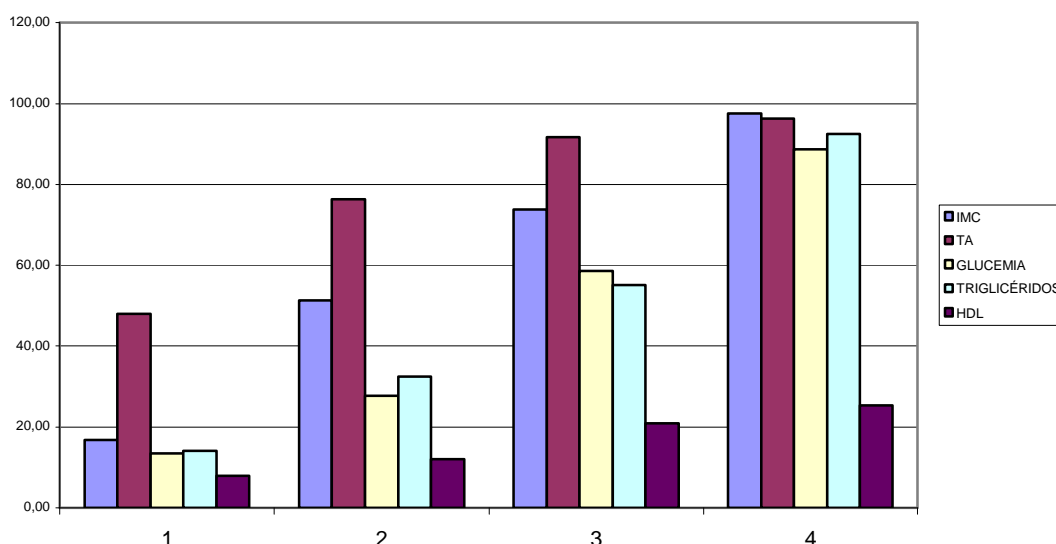
	0	1	2	3	4	5	Total
26-30			50,00	50,00			100,00
31-35		33,33	66,67				100,00
36-40	7,69	46,15	15,38	30,77			100,00
41-45	5,13	25,64	20,51	33,33	15,38		100,00
46-50	1,96	21,57	35,29	21,57	17,65	1,96	100,00
51-55	3,57	23,21	23,21	37,50	12,50		100,00
56-60	3,33	13,33	43,33	16,67	20,00	3,33	100,00
61-65	7,69		46,15	38,46		7,69	100,00
66-70					100,00		

En las tablas que se presentan a continuación (ver Tabla 30,Tabla 31) se observa la frecuencia de cada uno de los componentes según la suma de criterios en casos y en controles:

Tabla 30: Frecuencia de cada componente del SM según número de criterios en controles

CONTROLES	0	1	2	3	4	5
n	510	657	563	263	79	8
IMC	0,00	16,74	51,33	73,76	97,47	100,00
TA	0,00	47,95	76,38	91,63	96,20	100,00
Triglicéridos	0,00	14,00	32,50	55,13	92,41	100,00
HDL	0,00	7,91	12,08	20,91	25,32	100,00
Glucemia 100	0,00	13,39	27,71	58,56	88,61	100,00

Figura 18: Frecuencia de cada uno de los componentes según el número de la suma de criterios de SM en controles

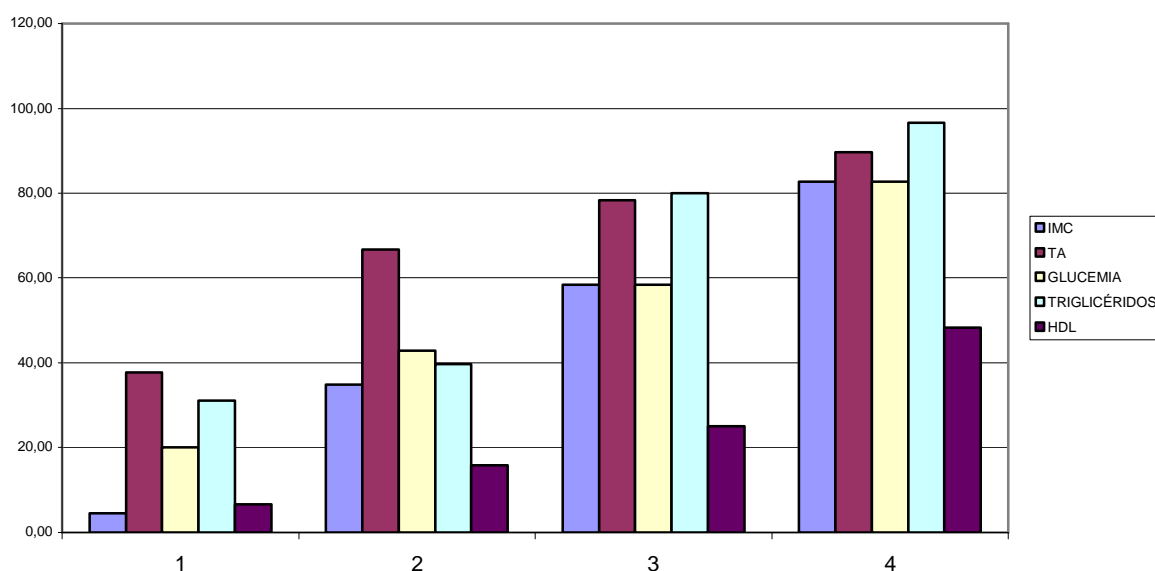


La prevalencia de todos los criterios aumenta con el aumento la suma de criterios de SM asociados, observamos una alta prevalencia de HTA y obesidad en individuos con solo dos criterios de SM asociados. El criterio hipertrigliceridemia aumenta de forma exponencial con el aumento de la suma de criterios de SM. La frecuencia de hiperglucemia aumenta de forma muy importante al pasar de dos a tres criterios.

Tabla 31: Frecuencia de cada componente del SM según número de criterios en casos

CASOS	0	1	2	3	4	5
n	8	45	63	60	29	3
IMC	0,00	4,44	34,92	58,33	82,76	100,00
TA	0,00	37,78	66,67	78,33	89,66	100,00
Triglicéridos	0,00	31,11	39,68	80,00	96,55	100,00
HDL	0,00	6,67	15,87	25,00	48,28	100,00
Glucemia 100	0,00	20,00	42,86	58,33	82,76	100,00

Figura 19: Frecuencia de cada uno de los componentes según el número de la suma de criterios de SM en casos



Se observa entre los casos una alta prevalencia del criterio HTA ya en individuos con dos criterios de SM. La frecuencia de hiperglucemia e hipertrigliceridemia aumenta de forma importante al pasar de dos a tres criterios. La frecuencia del criterio colesterol HDL aumenta significativamente al pasar de tres a cuatro criterios de SM.

**Riesgo de enfermedad
cardiovascular asociado a la
presencia de SM y de cada uno de
sus criterios**

Riesgo asociado a cada uno de los componentes de SM.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de SM entre los casos y los controles ($p < 0,001$).

La presencia de SM conlleva un aumento de riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular con una Odds ratio (OR) de 3,92 (IC 95%:2,91-5,28).

La presencia de cada uno de los criterios de SM ya sea por separado o asociados conlleva un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En la tabla siguiente (ver Tabla 32) se observa la OR de cada uno de los criterios considerados cada uno de forma independiente.

Tabla 32: Riesgo cardiovascular asociado a cada uno de los componentes de SM por separado

	OR	IC(OR)	CHI(p)
IMC	1,46	(1,09 - 1,95)	0,013
TA	1,75	(1,30 - 2,35)	<0,001
Glucemia	3,00	(2,25 - 4,02)	<0,001
Trigliceridos	4,13	(3,09 - 5,53)	<0,001
HDL	2,55	(1,78 - 3,66)	<0,001
SM	3,92	(2,91 - 5,28)	<0,001

Riesgo asociado a la combinación de componentes de SM

Riesgo cardiovascular asociado a la suma de componentes de SM

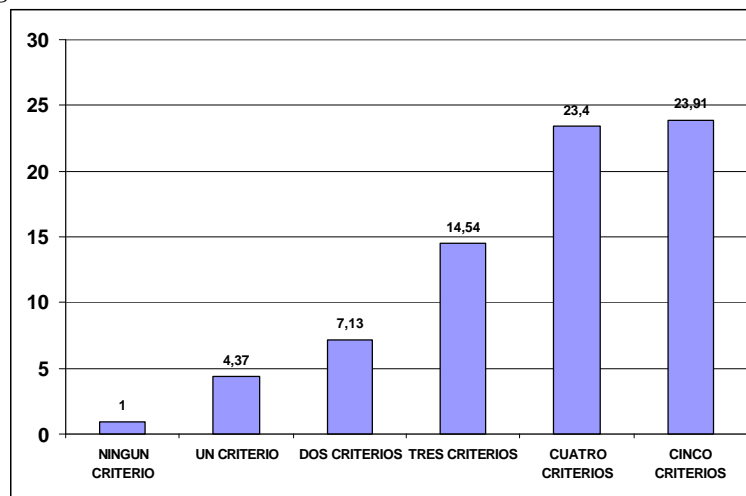
A continuación vamos a valorar el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a las distintas posibilidades de agrupación de los criterios que conforman el síndrome metabólico.

En la siguiente tabla podemos observar la OR asociada a la presencia de uno, dos, tres.....factores que forman el síndrome metabólico comparado con no tener ningún criterio de SM y su significación estadística (ver Tabla 33).

Tabla 33: Riesgo cardiovascular asociado a la suma de criterios de SM

Nº Criterios (referencia 0)	OR	IC (OR)	Chi(p)
0	1,00	-	-
1	4,37	(2,04 - 9,35)	<0,001
2	7,13	(3,39 - 15,03)	<0,001
3	14,54	(6,85 - 30,87)	<0,001
4	23,40	(10,33 - 53,02)	<0,001
5	23,91	(5,34 - 162,59)	<0,001

Figura 20: Riesgo cardiovascular asociado a la suma de criterios de SM



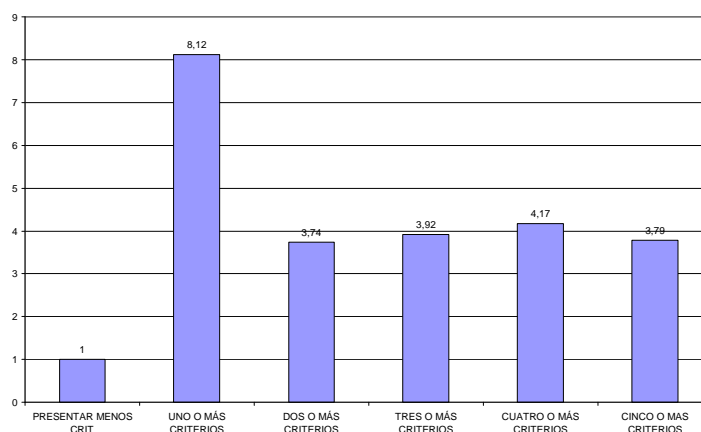
Se observa un aumento casi exponencial del riesgo cardiovascular asociado al SM con el aumento del número de criterios de SM.

Agrupando aquellos individuos que tiene uno o más criterios, dos o más criterios, etc... podemos observar las siguientes OR o riesgo asociado de sufrir enfermedad cardiovascular (ver Tabla 34).

Tabla 34: Riesgo cardiovascular asociado a presentar distintas sumas de criterios.

(referencia: presentar menos criterios)	OR	IC(OR)	Chi(p)
PRESENTAR MENOS CRIT	1	-	-
UNO O MÁS CRITERIOS	8,12	(3,98 – 16,58)	<0,001
DOS O MÁS CRITERIOS	3,74	(2,71 – 5,17)	<0,001
TRES O MÁS CRITERIOS	3,92	(2,91 - 5,28)	<0,001
CUATRO O MÁS CRITERIOS	4,17	(2,70 – 6,43)	<0,001
CINCO O MAS CRITERIOS	3,79	(1,00 – 14,40)	0,071

Figura 21: Riesgo cardiovascular asociado a presentar distintas sumas de criterios.



Se observa un riesgo importante al presentar uno o más riesgo de SM frente a no presentar ninguno. El resto de las asociaciones presentan un riesgo similar.

Riesgo cardiovascular asociado a las distintas agrupaciones de componentes de SM

Realizamos todas las posibles agrupaciones de uno, dos, tres, cuatro y cinco criterios de síndrome metabólico obteniendo la siguiente tabla de OR con su intervalo de confianza (verTabla 35).

Tabla 35: Riesgo cardiovascular asociado a las distintas asociaciones de los componentes de SM.

GRUPOS CRITERIOS	n (control)	n (caso)		OR (IC)	Chi (p)
- - - - -	510	8	1	-	-
IMC - - - -	110	2	1,16	(0,24 – 5,53)	0,555
- - - PA -	315	17	3,44	(1,47 – 8,07)	0,003
- - - - GLU	88	9	6,52	(2,45 – 17,35)	<0,001
- - HDL - -	52	3	3,68	(0,95 – 14,29)	0,079
- TG - - -	92	14	9,7	(3,96 – 23,78)	<0,001
IMC - HDL - -	14	0	0,99	(0,97 - 0,99)	0,807
IMC TG - - -	41	2	3,11	(0,64 – 15,13)	0,175
- - HDL PA -	38	2	3,84	(0,79 – 18,93)	0,127
IMC - - PA -	209	13	3,97	(1,62 – 9,71)	0,003
- - - PA GLU	94	11	7,46	(2,92 – 19,04)	<0,001
- TG - - GLU	32	4	7,97	(2,28 – 27,88)	0,005
- TG - PA -	94	16	10,85	(4,52 – 26,08)	<0,001
- TG HDL - -	16	3	11,95	(2,90 – 49,31)	0,005
IMC - - - GLU	25	7	17,85	(5,99 – 53,14)	<0,001
- - HDL - GLU	5	5	63,75	(15,37 – 264,48)	<0,001
IMC - HDL PA -	18	0	0,99	(0,97 – 0,99)	0,759
- - HDL PA GLU	11	1	5,79	(0,67 – 50,40)	0,128
IMC - - PA GLU	86	10	7,41	(2,85 – 19,31)	<0,001
IMC TG - PA -	71	16	14,37	(5,93 – 34,78)	<0,001
IMC - HDL - GLU	3	1	21,25	(1,99 – 229,97)	0,067
- TG HDL PA -	15	5	21,25	(6,21 – 72,68)	<0,001
IMC TG - - GLU	11	4	23,18	(6,07 – 88,59)	<0,001
- TG - PA GLU	40	15	23,91	(9,56 – 59,77)	<0,001
IMC TG HDL - -	5	4	51	(11,51 – 226,01)	<0,001
- TG HDL - GLU	3	4	85	(16,29 – 443,41)	<0,001
IMC - HDL PA GLU	6	1	10,63	(1,14 – 98,73)	0,115
IMC TG - PA GLU	59	15	16,21	(6,59 – 39,84)	<0,001
IMC TG HDL PA -	9	5	35,42	(9,68 – 129,60)	<0,001
IMC TG HDL - GLU	3	3	63,75	(11,12 – 365,41)	<0,001
- TG HDL PA GLU	2	5	159,38	(26,81 – 947,29)	<0,001
IMC TG HDL PA GLU	8	3	23,91	(5,34 – 107,08)	<0,001

Se puede observar que algunas triadas tiende a asociar mayor riesgo que otras agrupaciones en tétadas. Como ejemplo, la triada hipertrigliceridemia-HDL bajo-hiperglucemia parece conllevar mayor riesgo que las tétadas obesidad-hipertrigliceridemia-HTA-hiperglucemia o la tétada obesidad-hipertrigliceridemia-HDLbajo-HTA.

En general, aquellas agrupaciones que recogen la hipertrigliceridemia como criterio asociado parecen asociar un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El HDL bajo y la hiperglucemia son también dos factores que asocian en las triadas de mayor riesgo.

Lo que nos lleva a pensar que el riesgo asociado no solo depende del número de criterios asociados sino de que criterios se asocien.

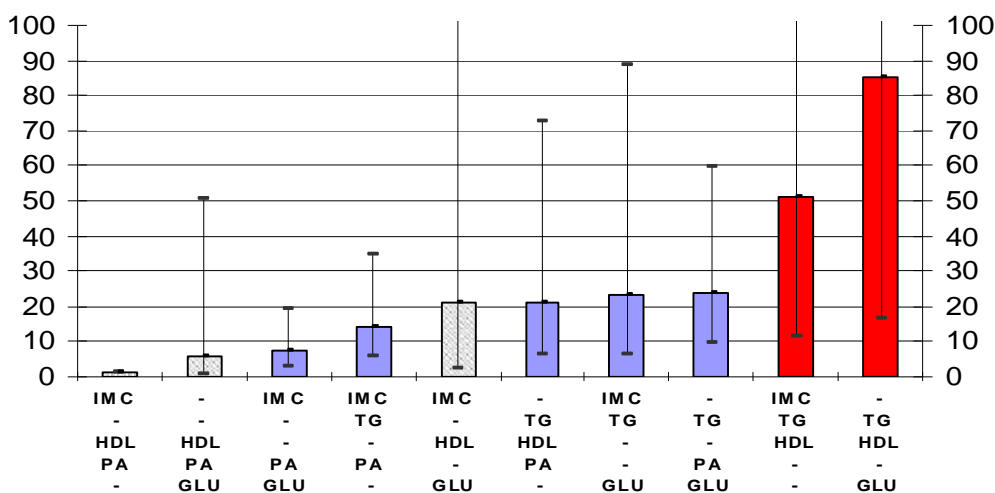
Riesgo asociado a las distintas triadas de componentes de SM

Se han realizado todas las posibles combinaciones de tres criterios (triadas) y se calculó el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a cada una de éstas (ver Tabla 36):

Tabla 36: Riesgo cardiovascular asociado a las triadas de componentes de SM.

GRUPOS CRITERIOS	n (control)	n (caso)	OR (IC)	Chi (p)
IMC - HDL PA -	18	0	0,99 (0,97 – 0,99)	0,759
- - HDL PA GLU	11	1	5,79 (0,67 – 50,40)	0,128
IMC - - PA GLU	86	10	7,41 (2,85 – 19,31)	<0,001
IMC TG - PA -	71	16	14,37 (5,93 – 34,78)	<0,001
IMC - HDL - GLU	3	1	21,25 (1,99 – 229,97)	0,067
- TG HDL PA -	15	5	21,25 (6,21 – 72,68)	<0,001
IMC TG - - GLU	11	4	23,18 (6,07 – 88,59)	<0,001
- TG - PA GLU	40	15	23,91 (9,56 – 59,77)	<0,001
IMC TG HDL - -	5	4	51 (11,51 – 226,01)	<0,001
- TG HDL - GLU	3	4	85 (16,29 – 443,41)	<0,001

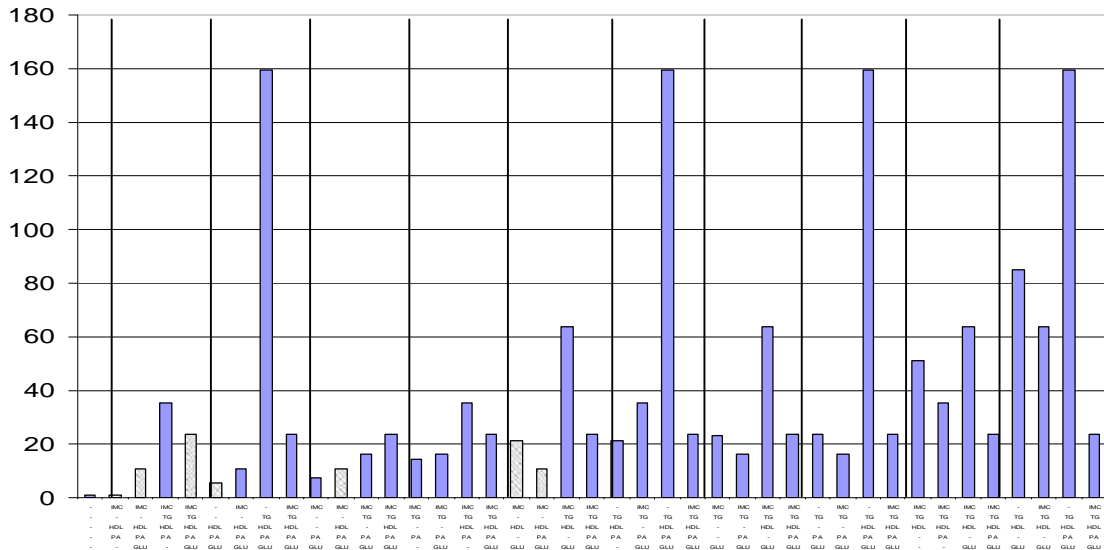
Figura 25: Riesgo cardiovascular a las distintas asociaciones de tres componentes de SM



Podemos observar que las cinco triadas con mayor riesgo incluyen el criterio hipertrigliceridemia. Las dos triadas con mayor riesgo cuentan entre sus componentes el criterio de hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo.

En el siguiente gráfico podemos observar el riesgo asociado a cada triada y a las tétradas y dentadas que contienen cada una de las triadas.

Figura 26: Riesgo cardiovascular asociado a las distintas triadas y sus correspondientes tétradas y pentadas de los componentes de SM



El añadir un criterio más a una triada para formar una tétrada puede no suponer un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (como por ejemplo en la triada hipertrigliceridemia-HTA-hiperglucemia). En general, en aquellos casos de triadas que no contienen la hipertrigliceridemia, si se les añade este criterio el riesgo asociado a la tétrada con hipertrigliceridemia es mucho mayor que el de la triada correspondiente (como por ejemplo a la triada HDL-HTA-hiperglucemia). En los casos de las triadas que ya contienen la hipertrigliceridemia como componente, el asociar HDL-colesterol bajo (hipertrigliceridemia-TA-hiperglucemia) o hipertensión (hipertrigliceridemia-HDL-hiperglucemia) supone un aumento importante del riesgo cardiovascular asociado.

OR de cada uno de los componentes por tertiles de edad

Se dividió la muestra por tertiles de edad y se valoró el riesgo cardiovascular asociado a cada uno de los componentes de SM en distintos tertiles de edad (ver Tabla 37).

Tabla 37: Riesgo cardiovascular asociado a cada uno de los componentes de SM por tertiles de edad

	(30 - 47)		(48 - 53)		(54 -71)	
IMC	1,65	(1,03 - 2,65)	1,68	(0,98 - 2,87)	1,19	(0,71 - 1,98)
TA	2,31	(1,45 - 3,66)	2,02	(1,13 - 3,59)	1,20	(0,70 - 2,07)
TG	4,68	(2,93 - 7,47)	5,64	(3,21 - 9,91)	2,72	(1,62 - 4,55)
HDL	2,77	(1,58 - 4,83)	1,39	(0,61 - 3,20)	3,31	(1,82 - 6,02)
GLU	4,26	(2,62 - 6,91)	2,57	(1,48 - 4,44)	2,94	(1,75 - 4,93)

Podemos observar que el riesgo asociado a la hipertensión, a la hipertrigliceridemia y a la hiperglucemia es mayor entre los individuos jóvenes (entre 30 y 47 años) para los tres factores de riesgo y entre los individuos de edad media (48-53 años) también en el caso de la hipertrigliceridemia.

Regresión logística

El riesgo de cardiopatía isquémica asociado al SM con criterio de glucemia <100 mg/dl es de 3,92 (IC 95% 2,91-5,28) siendo esta OR estadísticamente significativa $p < 0,001$.

La edad no modifica el riesgo de cardiopatía isquémica asociado al SM como observamos en la siguiente tabla (ver Tabla 38):

Tabla 38: Riesgo cardiovascular asociado a SM y a los distintos intervalos de edad.

	OR	p
SMgluc100	4,05	<0,001
Intervalos de edad	0,93	0,187

El riesgo de cardiopatía isquémica asociado a cada uno de los componentes de SM por separado se detalla en la tabla siguiente (ver Tabla 39):

Tabla 39: Riesgo cardiovascular asociado a cada uno de los componentes de SM por separado

	OR	IC(OR)	CHI(p)
IMC	1,46	(1,09 - 1,95)	0,013
TA	1,75	(1,30 - 2,35)	<0,001
Glucemia	3,00	(2,25 - 4,02)	<0,001
Trigliceridos	4,13	(3,09 - 5,53)	<0,001
HDL	2,55	(1,78 - 3,66)	<0,001

Incluyendo todos los criterios en bloque en el análisis obtenemos los siguientes OR para cada uno de los criterios (ver Tabla 40):

Tabla 40: Riesgo cardiovascular asociado al conjunto de los distintos componentes de SM

CRITERIOS	OR	p
Triglicéridemia	3,44	<0,001
Glucemia >100	2,51	<0,001
HDL	2,36	<0,001
TA	1,41	0,036
IMC	1,06	0,727

Introduciendo los distintos criterios en el modelo de mayor a menor OR obtenemos los siguientes resultados (ver Tabla 41):

Tabla 41: Riesgo cardiovascular asociado a los componentes de SM condicionado por el resto de componentes

	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Tg	4,13	<0,001	3,73	<0,001	3,56	<0,001	3,46	<0,001	3,44	<0,001
Gluc			2,59	<0,001	2,63	<0,001	2,52	<0,001	2,51	<0,001
HDL					2,31	<0,001	2,36	<0,001	2,36	<0,001
TA							1,42	0,027	1,41	0,036
IMC									1,06	0,727

Observamos el papel importante e independiente (el introducir escalonadamente los distintos factores no modifica sustancialmente la OR de los criterios previamente incluidos en el análisis) de la hipertrigliceridemia, la hiperglucemia y el HDL bajo como factores de riesgo cardiovascular.

Incluyendo en el análisis el SM obtenemos las siguientes OR (ver Tabla 42):

Tabla 42: Riesgo cardiovascular asociado a SM condicionado por cada uno de sus componentes

	OR (p)		OR (p)		OR (p)		OR (p)		OR (p)		OR (p)	
SM	3,92	<0,001	2,29	<0,001	1,5	0,041	1,22	0,343	0,96	0,857	0,88	0,657
Trigl			2,86	<0,001	3,18	<0,001	3,31	<0,001	3,51	<0,001	3,59	<0,001
Glu					2,18	<0,001	2,42	<0,001	2,56	<0,001	2,62	<0,001
HDL							2,18	<0,001	2,39	<0,001	2,45	<0,001
TA									1,44	0,043	1,46	0,039
IMC											1,11	0,592

Los criterios de SM que parecen tener mayor papel son por un lado el perfil lipídico (haciendo referencia a la hipertrigliceridemia y al HDL bajo) y por otro lado la hiperglucemia (como glucemia >100 mg/dl) ya que al introducir estos factores en el análisis se produce un importante modificación de la OR asociada al SM.

Tabla 43: Riesgo cardiovascular asociado a SM ajustado a cada uno de los componentes de SM

	OR (p)		OR (p)		OR (p)		OR (p)		OR (p)		OR (p)	
SM	3,92	<0,001	2,29	<0,001	2,87	<0,001	3,52	<0,001	3,86	<0,001	4,81	<0,001
Trigl			2,86	<0,001								
Glu					1,83	0,001						
HDL							1,71	0,006				
TA									1,03	0,860		
IMC											0,69	0,042

Al introducir en el modelo la obesidad no modifica sustancialmente la OR asociada al SM.

Riesgo asociado a distintas variables
y condiciones clínicas

Valor del LDL colesterol como factor de riesgo cardiovascular

El LDL colesterol como factor de riesgo cardiovascular parece tener una papel importante cuando los valores de éste superan >190 mg/dl observándose entonces una OR 4,20 con IC (2,55-6.93) p<0,001.

Tabla 44: Riesgo cardiovascular asociado a los distintos niveles de colesterol LDL

	OR (IC)		Chi (p)
LDL <100 vs >100	1,15	(0,67 - 1,98)	0,693
LDL <130 vs >130	1,19	(0,83 - 1,72)	0,355
LDL <160 vs >160	1,59	(1,06 - 2,37)	0,032
LDL <190 vs >190	4,20	(2,55 - 6,93)	<0,001

Tabla 45: Riesgo cardiovascular asociado a los distintos niveles de colesterol LDL

	CONTROLES(n)	CASOS (n)	OR(IC)	Chi (p)
INTERVALO LDL<100(referencia)	302	25	1,00	-
INTERVALOS LDL 100-130	647	50	0,93	(0,57 - 1,54) 0,798
INTERVALOS LDL 130-160	660	55	1,01	(0,62 - 1,65) 1,000
INTERVALOS LDL 160-190	330	32	1,17	(0,68 - 2,02) 0,583
INTERVALOS LDL>190	113	36	3,85	(2,21 - 6,70) <0,001

Pasar de una categoría de nivel de colesterol LDL a otra (OR asociada a LDL intervalos) conlleva una aumento del riesgo cardiovascular de OR 1,33 con p <0,001.

El introducir el LDL >190 mg/dl en el análisis no modifica sustancialmente el riesgo asociado al SM; parecen ser, a la vista de los resultados de las siguientes tablas (ver Tabla 46 y Tabla 47), dos factores de riesgo independientes.

Tabla 46: Riesgo cardiovascular asociado al SM y a los niveles elevados de colesterol LDL

	OR	p
SM	3,61	<0,001
LDL190	3,60	<0,001

Tabla 47: Riesgo cardiovascular asociado al SM y a los distintos niveles de colesterol LDL

	OR	p
SM	3,60	<0,001
LDL intervalos	1,26	0,005

Se realizó un análisis de la influencia del LDL colesterol sobre el riesgo cardiovascular asociado a los distintos componentes de SM encontrándose los siguientes resultados:

Tabla 48: Influencia de los distintos componentes de SM en el riesgo asociado al LDL > 190 mg/dl

	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)
LDL 190	3,81	<0,001	3,44	<0,001	3,61	<0,001	3,54	<0,001	3,49	<0,001	3,52	<0,001
Trigl			3,83	<0,001	3,61	<0,001	3,33	<0,001	3,26	<0,001	3,21	<0,001
HDL					2,49	<0,001	2,54	<0,001	2,57	<0,001	2,57	<0,001
Gluc							2,51	<0,001	2,43	<0,001	2,40	<0,001
TA									1,33	0,083	1,30	0,119
IMC											1,14	0,440

Tabla 49: Influencia del colesterol LDL >190 mg/dl y de los distintos componentes de SM sobre el riesgo asociado al SM.

	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)	OR	Chi(p)
SM	3,71	<0,001	3,61	<0,001	2,17	<0,001	1,84	0,001	1,10	0,646	0,90	0,677	0,75	0,316
LDL190			3,60	<0,001	3,42	<0,001	3,56	<0,001	3,53	<0,001	3,49	<0,001	3,53	<0,001
Trigl					2,73	<0,001	2,80	<0,001	3,21	<0,001	3,38	<0,001	3,54	<0,001
HDL							2,08	<0,001	2,46	<0,001	2,66	<0,001	2,83	<0,001
Gluc									2,41	<0,001	2,52	<0,001	2,66	<0,001
TA											1,38	0,083	1,41	0,064
IMC													1,27	0,230

Los distintos componentes de SM no influyen de forma significativa en el riesgo de enfermedad coronaria asociada al LDL colesterol.

Diabetes mellitus y síndrome metabólico

Se valoraron cinco situaciones diferentes:

1. Se dividieron los pacientes en cuatro grupos en función de si presentaban o no diabetes mellitus y/o síndrome metabólico (cumplan más de tres criterios de SM (ATP-III) incluyendo el criterio de glucemia=100mg/dl).
2. Se dividieron los pacientes en cuatro grupos en función de si presentaban o no diabetes mellitus y/o síndrome metabólico (cumplan más de tres criterios ATP-III excluyendo el criterio de glucemia=100mg/dl). Es decir, cumplan SM sin criterio de glucemia (diagnóstico del SM se realiza mediante la presencia de tres criterios distintos a la glucemia=100mg/dl).
3. Se dividieron los pacientes en cuatro grupos en función de si presentaban o no diabetes mellitus y/o síndrome metabólico (cumplan más de dos criterios ATP-III excluyendo el criterio de glucemia=100mg/dl). Es decir, cumplan SM sin criterio de glucemia (diagnóstico del SM se realiza mediante la presencia de dos criterios distintos a la glucemia>100mg/dl).
4. Se crearon cuatro grupos en función de si presentan glucemia mayor de 100 mg/dl y/o SM (tres criterios de SM diferentes al criterio hiperglucemia).
5. Se crearon cuatro grupos en función de si presentan glucemia mayor de 100 mg/dl y/o SM (dos criterios de SM diferentes al criterio hiperglucemia).

Se calculó la OR de cada situación para cardiopatía isquémica (IAM o angor con isquemia inducible por pruebas provocación de isquemia o demostrada mediante coronariografía) comparándolas con el grupo que no presentaba perfil más favorales (ni DM (o glucemia=100 mg/dl) ni SM).

A continuación, se representan en forma de tablas las OR de las comparaciones realizadas.

Tabla 50: Riesgo cardiovascular asociado a las distintas asociaciones de SM y DM

	CONTROLES	CASOS	OR (IC)	Chi (p)
SM- DM-	1684	109	1,00	-
SM- DM+	46	7	2,35 (1,04 - 5,33)	0,045
SM+ DM-	271	72	4,10 (2,97 - 5,68)	<0,001
SM+ DM+	79	20	3,91 (2,31 - 6,63)	<0,001

Tabla 51: Riesgo cardiovascular asociado a las distintas asociaciones de SM (tres criterios diferentes a glucemia) y DM.

	CONTROLES(n)	CASOS(n)	OR (IC)	Chi (p)
SMsinglutrescrit(-) DM (-)	1794	134	1,00 -	-
SMsinglutrescrit (-) DM (+)	90	17	2,53 (1,46 - 4,37)	0,002
SMsinglutrescrit (+) DM (-)	161	47	3,91 (2,70 - 5,65)	<0,001
SMsinglutrescrit (+) DM (+)	35	10	3,83 (1,85 - 7,89)	0,001

Tabla 52: Riesgo cardiovascular asociado a las distintas asociaciones de SM con dos criterios (diferentes a glucemia) y DM.

	CONTROLES	CASOS	OR (IC)		Chi (p)
SMsinglucdoscrit(-) DM(-)	1277	1350	1,00		-
SMsinglucdoscrit(-) DM(+)	46	7	2,66	(1,16 - 6,10)	0,028
SMsinglucdoscrit(+) DM(-)	678	108	2,79	(2,04 - 3,80)	0,000
SMsinglucdoscrit(+) DM(+)	79	20	4,43	(2,57 - 7,63)	0,000

Tabla 53: Riesgo cardiovascular asociado a las distintas asociaciones de SM con dos criterios (diferentes de glucemia) y criterios de glucemia mayor o igual a 100 mg/dl.

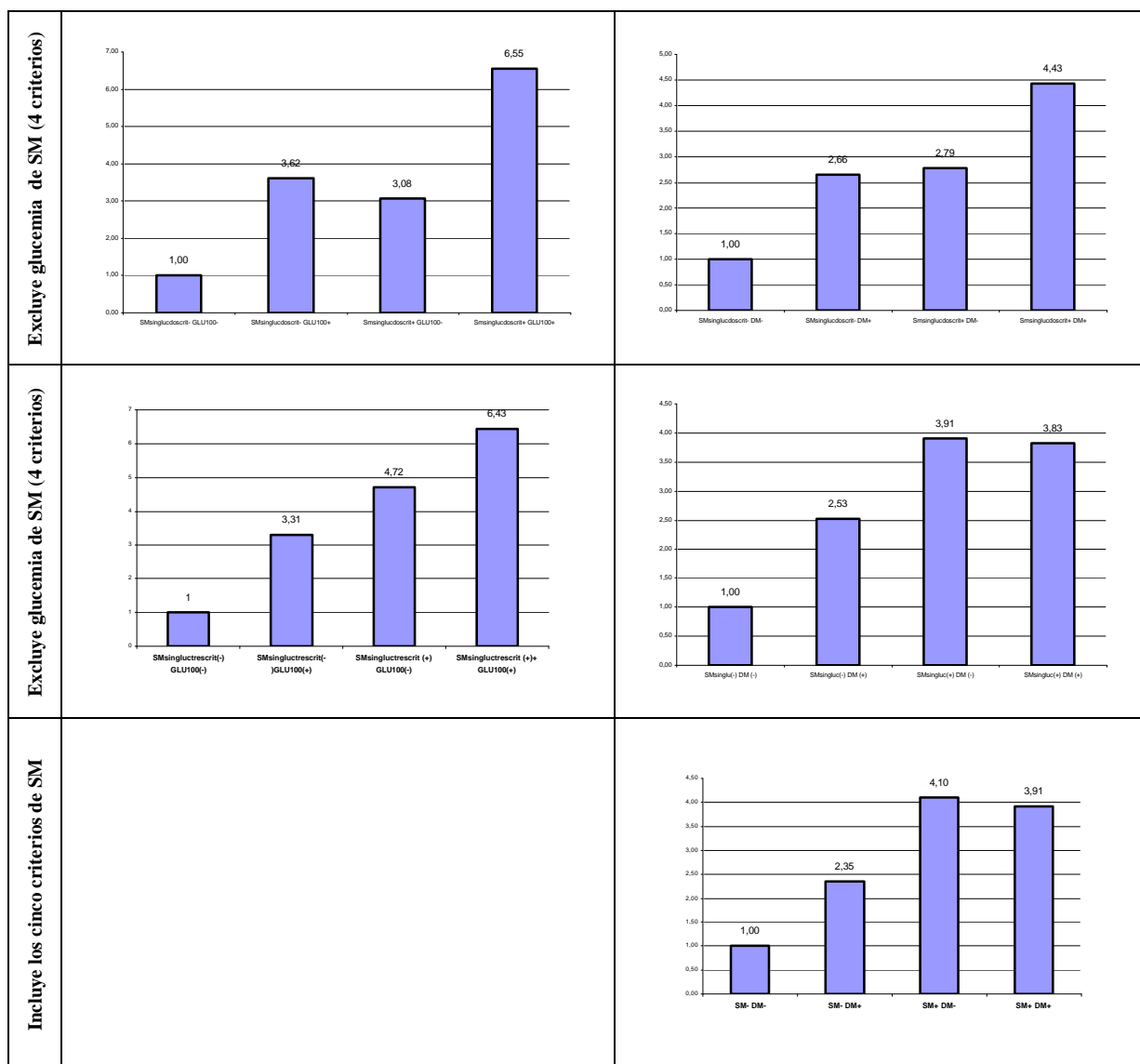
	CONTROLES	CASOS	OR(IC)		Chi (p)
SMsinglucdoscrit(-) GLU100(-)	1079	44	1,00		-
SMsinglucdoscrit(-) GLU100(+)	244	36	3,62	(2,28 - 5,74)	<0,001
SMsinglucdoscrit(+) GLU100(-)	525	66	3,08	(2,08 - 4,58)	<0,001
SMsinglucdoscrit(+)GLU100(+)	232	62	6,55	(4,34 - 9,89)	<0,001

Tabla 54: Riesgo cardiovascular asociado a las distintas asociaciones de SM con tres criterios (diferentes de glucemia) y criterio glucemia mayor o igual a 100 mg/dl.

	CONTROLES	CASOS	OR(IC)		Chi (p)
SMsingluctrescrit(-) GLU100(-)	1486	80	1,00		-
SMsingluctrescrit(-)GLU100(+)	398	71	3,31	(2,36 – 4,65)	<0,001
SMsingluctrescrit (+) GLU100(-)	118	30	4,72	(2,98 – 7,48)	<0,001
SMsingluctrescrit (+)+ GLU100(+)	78	27	6,43	(3,93 – 10,52)	<0,001

En población laboral española masculina comprobamos que el riesgo asociado a la diabetes tiende a ser superior cuando ésta se suma al SM. El riesgo de SM aislado tiende a ser superior incluso al riesgo de la diabetes sin SM.

Esta tabla es la forma en la que deben representarse las tablas que se han hecho con anterioridad.



Hipertrigliceridemia y niveles de HDL colesterol

Se han dividido los pacientes en grupos en función de los niveles de trigliceridemia (<150 mg/dl, 150-200 mg/dl y =150mg/dl) y HDL (<40 mg/dl, 40-60 mg/dl y =60 mg/dl) dados por ATP-III.

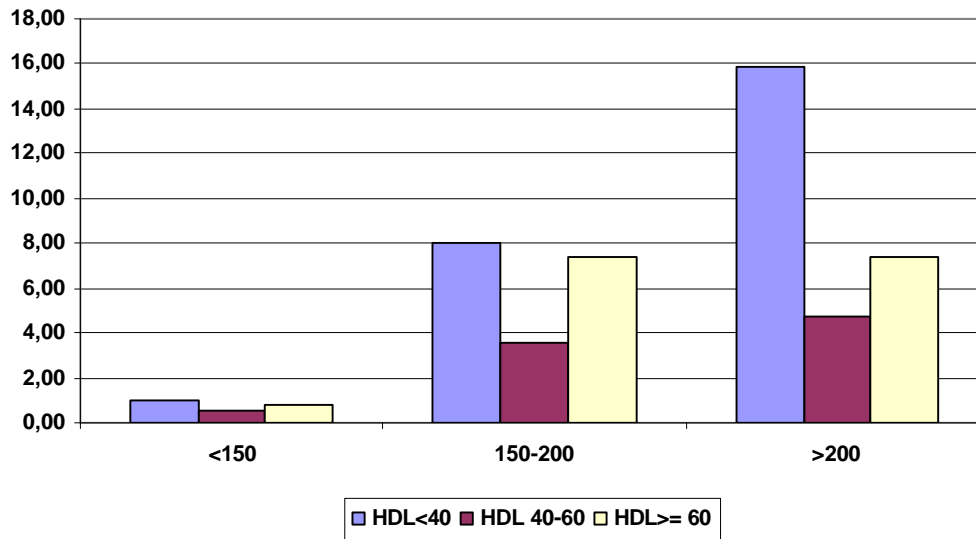
Se creó una nueva variable que combinaba niveles de HDL y triglicéridos obteniendo los resultados de la tabla siguiente (ver Tabla 55). Se calculó la frecuencia de cada uno de los grupos en los casos y en los controles y se valoró riesgo de cardiopatía isquémica (IAM o angor con isquemia inducible por pruebas de provocación de isquemia o demostrada mediante coronariografía) asociado a cada uno de los grupos comparándolo con el grupo que presentaba perfil más favorables (HDL=60 y trigliceridemia<150 mg/dl).

En la tabla se puede observar la prevalencia de cada grupo en nuestra muestra y el riesgo de cardiopatía isquémica de cada uno de ellos.

Tabla 55: Riesgo cardiovascular asociado a las distintas asociaciones de los niveles de trigliceridemia y colesterol HDL

	CONTROL	CASOS	OR(IC)	Chi(p)
HDL>=60 y Tg<150/ HDL>=60 y Tg<150 (ref.)	142	13	1 -	-
HDL>=60 y Tg<150/HDL<40 y Tg<150	1304	71	0,49 (0,18 - 1,33)	0,234
HDL>=60 y Tg<150/HDL 40-60 y Tg<150	133	6	0,83 (0,35 - 1,94)	0,840
HDL>=60 y Tg<150/HDL<40 y Tg 150-200	33	12	8,06 (2,82 - 23,07)	<0,001
HDL>=60 y Tg<150/HDL 40-60 y Tg 150-200	224	36	3,56 (1,46 - 8,68)	0,003
HDL>=60 y Tg<150/HDL>=60 y Tg 150-200	15	5	7,39 (2,01 - 27,15)	0,005
HDL>=60 y Tg<150/HDL<40 y Tg >=200	28	20	15,83 (5,83 - 43,00)	<0,001
HDL>=60 y Tg<150/HDL 40-60 y Tg >=200	186	40	4,77 (1,96 - 11,57)	<0,001
HDL>=60 y Tg<150/HDL>= 60 y Tg >=200	15	5	7,39 (2,01 - 27,15)	0,005

Figura 27: Riesgo de cada uno de los grupos de combinación de niveles de HDL y trigliceridemia.



El riesgo asociado a niveles bajos de HDL (<40 mg/dl) es más marcado en pacientes con hipertrigliceridemia mayor de 200 mg/dl.

Consideramos probable que solo en niveles altos de trigliceridemia es importante el papel del HDL como factor de riesgo asociado de cardiopatía isquémica.

Agrupando el criterio trigliceridemia en dos grupos (<150 mg/dl y =150 mg/dl) obtenemos los siguientes gráficos:

Figura 28: Riesgo cardiovascular asociado a los distintos niveles de trigliceridemia y colesterol HDL.

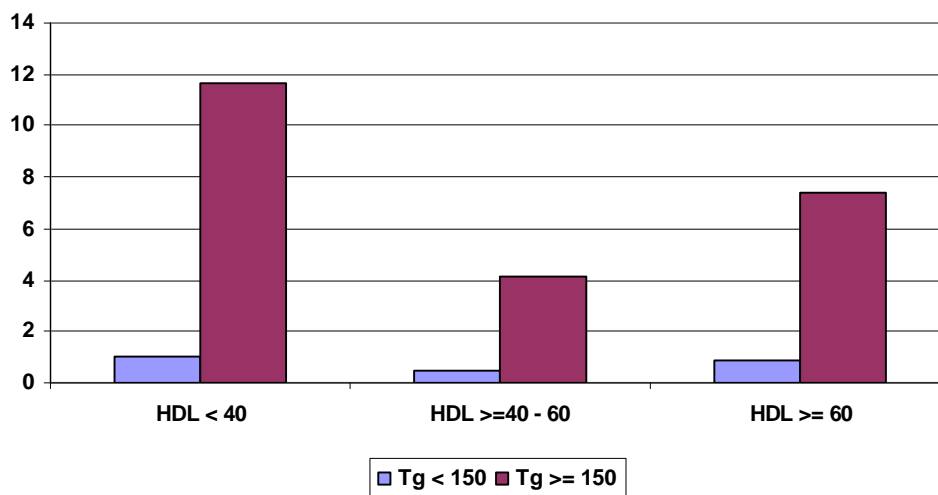
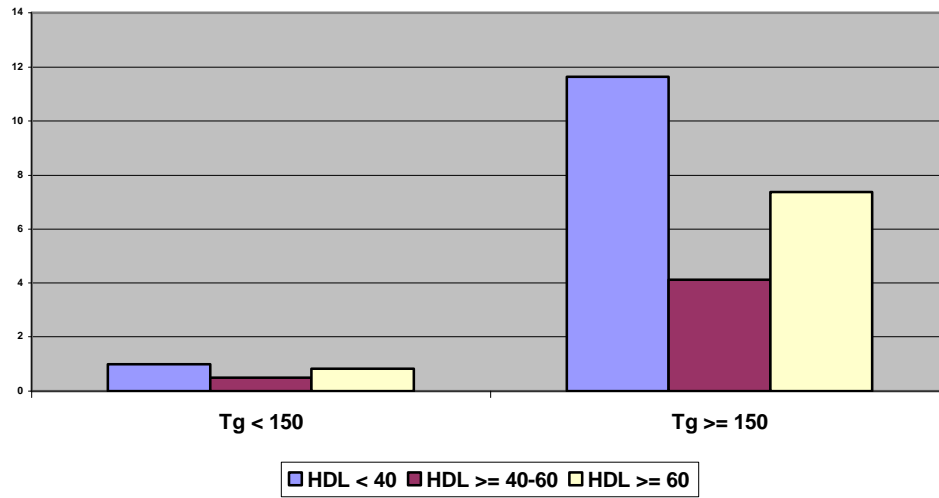


Figura 29: Riesgo cardiovascular asociado a los distintos niveles de trigliceridemia y colesterol HDL



Podemos observar los mismos resultado que ya aparecían en los gráficos previos en los que se observa que el riesgo asociado a niveles bajos de HDL (<40 mg/dl) es más marcado en paciente con hipertrigliceridemia mayor de 150 mg/dl. Solo en niveles de trigliceridemia >150 mg/dl se observa un papel importante del HDL como factor de riesgo cardiovascular.

Prehipertensión

Según JNCVII se definen los distintos niveles de TA (ver Tabla 56):

Tabla 56: Clasificación de la JNC VII de los distintos niveles de tensión arterial

	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Normotensión	<120	<80
Prehipertensión	>=120-139	>=80-89
Hipertensión	>=140	>=90

Frecuencia de los distintos niveles de TA en la muestra de los casos y de los controles:

Tabla 57: N de los distintos niveles de TA según JNC-VII en controles

CONTROLES		
	n	Porcentaje
Normotenso	501	24,1
PreHTA	930	44,7
HTA	649	31,2

Tabla 58: N de los distintos niveles de TA según JNC-VII en casos

CASOS		
	n	Porcentaje
Normotenso	25	12
PreHTA	82	39,4
HTA	101	48,6

Frecuencia de los distintos niveles de TA en función de la edad para los controles y para los casos.

Tabla 59: Frecuencia de los distintos niveles de TA por intervalos de edad en controles

CONTROLES (n)				
	Normotenso	PreHTA	HTA	TOTAL
26-30	50	50		100
31-35	60	40		100
36-40	45,2	40,4	14,4	100
41-45	30,4	46	23,6	100
46-50	25,5	44,2	30,2	100
51-55	17,5	46,4	36,1	100
56-60	16,5	43,9	39,6	100
61-65	13,5	39,4	47,1	100
66-70	7,1	71,4	21,4	100

Tabla 60: Frecuencia de los distintos niveles de TA por intervalos de edad en casos

CASOS (n)				
	Normotenso	PreHTA	HTA	TOTAL
26-30		50	50	100
31-35		33,3	66,7	100
36-40		61,5	38,5	100
41-45	12,8	56,4	30,8	100
46-50	17,6	27,5	54,9	100
51-55	14,3	33,9	51,8	100
56-60	10	40	50	100
61-65		38,5	61,5	100
66-70			100	100

Media de las distintas variables por niveles de TA en los controles y en los casos.

Tabla 61: Media de las distintas variables según niveles de TA en controles

CONTROLES			
	Normotenso	PreHTA	HTA
Edad	47,24	49,97	51,88
Peso	76,60	79,94	83,45
Talla	1,71	1,70	1,70
IMC	26,18	27,53	28,92
TAS	110,30	127,14	146,68
TAD	69,81	80,01	92,70
Glucemia	86,26	93,29	98,22
HDL	49,12	49,05	49,21
Colesterol	203,90	209,12	213,17
Triglicéridos	122,58	127,95	138,62
LDL	130,60	135,33	136,91

Tabla 62: Media de las distintas variables según niveles de TA en casos

CASOS			
	Normotenso	PreHTA	HTA
Edad	49,48	49,15	50,63
Peso	79,32	79,55	83,74
Talla	1,70	1,69	1,69
IMC	27,50	27,83	29,23
TAS	105,20	124,51	147,92
TAD	66,60	77,18	89,80
Glucemia	95,56	106,68	109,30
HDL	41,96	46,45	47,82
Colesterol	209,80	228,07	234,48
Triglicéridos	192,24	183,05	184,08
LDL	133,66	146,72	152,38

Se observa un empeoramiento de la media para cada una de las variables con el empeoramiento de la categoría de TA, excepto para la hipertrigliceridemia en los casos.

Se valoraron tres situaciones diferentes:

1. Se diferenciaron los individuos de la muestra por grupos en función de si presentaban o no SM y/o criterio de TA observándose los siguientes resultados:

Tabla 63: Riesgo de cardiopatía isquémica asociado a las distintas agrupaciones TA/SM

	OR(IC)		Chi (p)
SM- TA-	1,00		-
SM- TA+	1,37	(0,94 - 1,99)	0,121
SM+ TA-	11,06	(5,59 - 21,87)	<0,001
SM+ TA+	4,04	(2,80 - 5,82)	<0,001

2. Se agruparon los individuos de la muestra en función de si presentaban SM sin el criterio de TA (cumplir tres criterios diferentes al criterio HTA) y/o SM:

Tabla 64: Riesgo de cardiopatía isquémica asociado a las distintas agrupaciones TA/SM sin TA

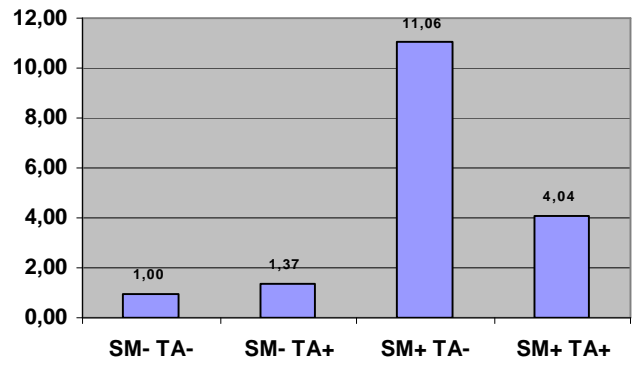
	OR(IC)		Chi (p)
Smsin TA- TA-	1,00		-
Smsin TA- TA+	1,86	(1,33 - 2,59)	<0,001
Smsin TA+ TA-	11,06	(5,59 - 21,87)	<0,001
Smsin TA+ TA+	5,97	(3,62 - 9,83)	<0,001

3. Se agruparon los individuos de la muestra en función de si presentaban SM sin el criterio de TA (cumplir dos criterios diferentes al criterio HTA) y/o SM:

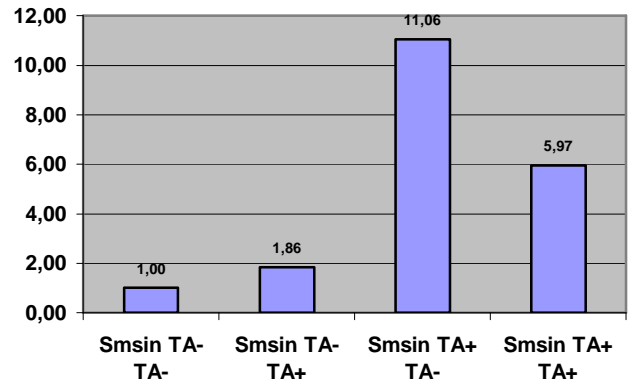
Tabla 65: Riesgo de cardiopatía isquémica asociado a las distintas agrupaciones TA/SM sin TA dos criterios

	OR (IC)		Chi (p)
SM sin TAdoscrit- TA-	1,00		-
SM sin TAdoscrit- TA+	1,87	(1,22 - 2,87)	0,004
SM sin Tadoscrit+ TA-	5,54	(3,40 - 9,04)	<0,001
SM sin Tadoscrit+ TA+	5,53	(3,65 - 8,39)	<0,001

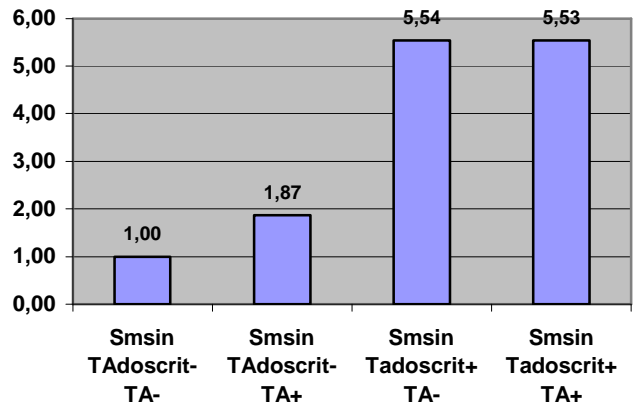
Riesgo cardiovascular agrupando por criterio TA y/o SM



Riesgo cardiovascular agrupando por criterio TA y/o SM (sin HTA)



Riesgo cardiovascular agrupando por criterio TA y/o SM (dos criterios)



El hecho de ser SM sin TA (cumplir tres criterios que no sean la TA) conlleva mayor riesgo que SM y TA porque para ser SM se necesitan dos criterios asociados a ésta.

La HTA en nuestra muestra, como ya se ha visto en análisis previos, no conlleva un riesgo importante de enfermedad coronaria.

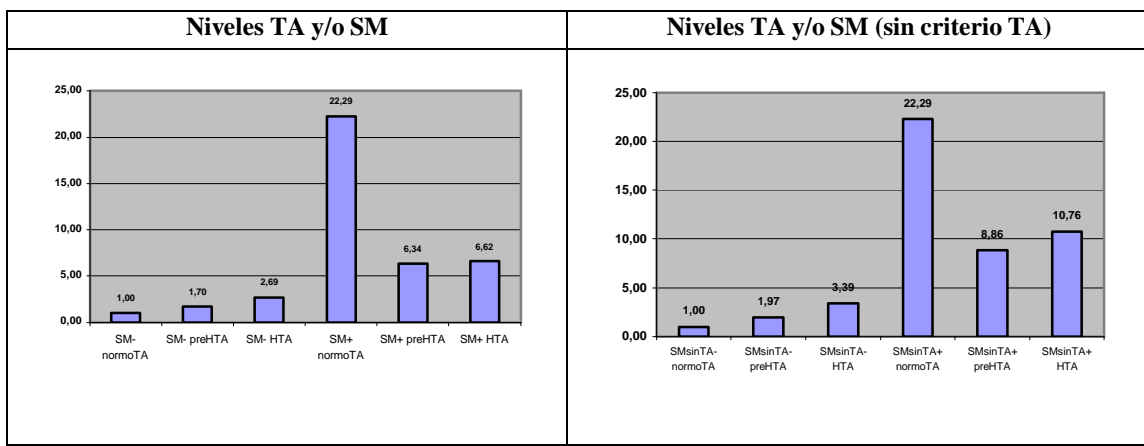
Agrupando a los individuos por niveles de TA (normotensos, prehipertensos e hipertensos) y/o presencia o no de SM (con o sin criterio de TA) se observan los siguientes resultados:

Tabla 66: Riesgo de cardiopatía isquémica asociado a las distintas agrupaciones de SM y niveles de TA.

	OR (IC)	Chi(p)
SM- normoTA	1,00	-
SM- preHTA	1,70 (0,99 - 2,90)	0,060
SM- HTA	2,69 (1,55 - 4,68)	<0,001
SM+ normoTA	22,29 (6,83 - 72,73)	<0,001
SM+ preHTA	6,34 (3,44 - 11,69)	<0,001
SM+ HTA	6,62 (3,85 - 11,38)	<0,001

Tabla 67: Riesgo de cardiopatía isquémica asociado a las distintas agrupaciones de SM y niveles de TA.

	OR (IC)	Chi(p)
SMsinTA- normoTA	1,00	-
SMsinTA- preHTA	1,97 (1,17 - 3,31)	0,010
SMsinTA- HTA	3,39 (2,02 - 5,68)	<0,001
SMsinTA+ normoTA	22,29 (6,83 - 72,73)	<0,001
SMsinTA+ preHTA	8,86 (4,21 - 18,65)	<0,001
SMsinTA+ HTA	10,76 (5,56 - 20,83)	<0,001



El SM (incluyendo o excluyendo la HTA) asocia riesgo cardiovascular importante ya que para ser SM se requiere la presencia de otros criterios diferentes a la TA que como ya se ha apuntado previamente conllevan mayor riesgo.

DISCUSIÓ N

Discusión de la muestra y los métodos

La muestra es solo de varones. En cualquier caso la información es interesante porque las mujeres tienen mucha menos cardiopatía isquémica en la edad laboral.

Los grupos de casos y controles no son cronológicamente totalmente coincidentes. Existía dicha limitación metodológica al tener que recopilar los casos incidentes a lo largo de los años. Esto podría repercutir en nuestros resultados si el perfil hubiera mejorado, lo que consideramos poco probable. Dado que los estudios epidemiológicos especiales indican un progresivo empeoramiento de la población, lo que esperaríamos es que disminuyera la potencia de nuestro estudio para encontrar diferencias. Como si hemos encontrado diferencias, pese a este posible problema, aceptamos que el cambio secular descrito no ha afectado a nuestros resultados.

Factores de riesgo cardiovascular

La media de los distintos factores de riesgo cardiovascular fue significativamente mayor en los casos que en los controles (excepto para la TAD y el peso) y significativamente menor para el HDL.

Hay que tener en cuenta que la distribución por edad de nuestros controles (edad laboral) corresponde a la de presentación de la cardiopatía isquémica por lo que nuestros datos no tienen porque ser coincidentes con otros procedentes de estudios epidemiológicos representativos de la población general.

Dos son los estudios fundamentales que han valorado la prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular y su relación con el aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular en población laboral española ^{43, 44}. A continuación realizamos una revisión abreviada de varios estudios que valorar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población laboral española.

En la siguiente tabla podemos observar la media de cada uno de estos factores de riesgo en distintas poblaciones sin enfermedad cardiovascular todas ellas del ámbito laboral:

Tabla 68: Medias de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular en distintos estudios sobre población laboral española sana

	Bagena Bagena Rev Sanid Hig Publ (Madrid)1993 (V) ¹⁷⁹	Martínez Gonzalez Med Clin 1995(V) ¹⁸⁰	Grima A. REC 1999(V) ⁴⁴	Sanchez Chaparro REC 2006(global) ¹⁸¹
Peso			77,1±10,68	79,8±13
Talla			1,68,34±0,43	1,73±0,1
IMC	27,2	29,1±0,5	26,83±3,24	26,6±4
Colesterol total	210,1	228,9±4,3		201±44,1
HDL colesterol				47,1±10,9
LDL colesterol				129,9±35
Triglicéridos				121,1±89,8
TAS	133,4	132±2,2	127,7±16,1	130±16,2
TAD		81,5±1,3	81±11,1	77,6±11
Hiperglucemia		95±5,7		93±20,3

En lo que se refiere al peso medio, en los controles de nuestro estudio es de 80,23±11,19 kg y en los casos 81,56±11,16 kg en ambos casos superior a los estudios previamente citados.

La talla media de nuestra muestra fue de 1,7±0,06 m en los controles y de 1,69±0,06 m en los casos, similar a las tallas medias de otros estudios.

En cuanto a la media de IMC, en nuestro estudio la media de IMC en los controles era de 27,6 kg/m² y en los casos 28,47 kg/m² observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas medias de IMC entre casos y controles; esta media es ligeramente mayor que en los estudios previamente citados excepto en el estudio de Martínez González et al en el que la media de IMC fue de 29,1±0,5 kg/ m².

La media de colesterol total en los controles fue de 209,13 mg/dl y en los casos de 228,99 mg/dl, similar a los datos encontrados en la bibliografía.

La media de colesterol HDL fue de 49,12 mg/dl en los controles y de 46,58 mg/dl en los casos, cifras similares a las de otros estudios publicados.

La media de colesterol LDL fue de 135 mg/dl en los controles y de 148 mg/dl en los casos, cifras mayores a la media de LDL colesterol del estudio de Sanchez-Chaparro.

Las medias de trigliceridemia fueron de 129,99 mg/dl en los controles y de 184,65 mg/dl en los casos; la media de trigliceridemia en los controles es mayor a las publicadas con anterioridad.

La media de TAS en controles fue de 129,18 mmHg y de 133,56 mmHg en los casos. La media de TAD en controles fue de 81,51 mmHg y de 82,04 en los casos. Tanto la media de TAS como la de TAD son similares a los datos publicados.

En cuanto a la media de glucemia, para los controles fue de 93,14 mg/dl y para los casos fue de 106,62 mg/dl; las cifras medias de glucemia medidas en población sana laboral de los distintos trabajos estudiados son similares a la media encontrada entre los controles de nuestra muestra.

En conclusión, las medias de las variables talla, colesterol total, colesterol HDL, TA y glucemia son similares a otros estudios sobre distribución de factores de riesgo cardiovascular en población labora española. En cambios, los individuos de nuestra muestra tienden a presentar mayor peso, IMC, niveles de colesterol LDL y trigliceridemia.

Prevalencia de SM y de cada uno de sus componentes

La frecuencia de SM en nuestra muestra es entre los controles de 16,83% y entre los casos de 44,23% siendo la diferencia entre ambas proporciones estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

La distribución por edad de nuestros controles corresponde a la de presentación de la cardiopatía isquémica por lo que nuestros resultados no tienen porque coincidir con los resultados de estudios epidemiológicos.

La prevalencia de SM en los controles es similar a la encontrada en otros estudios realizados sobre población general española. En población rural y urbana de Segovia la prevalencia de SM fue del 17% (15.7% para los hombres y 18.1% para las mujeres) ²⁶. Mención especial merece la alta prevalencia de SM registrada entre población Canaria ²⁵ con alta prevalencia de SM (24.4%).

Nuestros resultados sobre frecuencia de SM son también similares a los encontrados en estudios realizados sobre población europea. En población finlandesa de 1209 varones de edad comprendidas entre 42 y 60 años la prevalencia de SM fue de 8.8 a 14.3% ¹³ utilizando la definición de NCEP y WHO respectivamente.

Nuestros datos sobre frecuencia de SM son significativamente menores que la prevalencia encontrada en población norteamericana (en el estudio NHANES III la prevalencia de SM ¹⁸² fue alrededor del 24%), población asiática (en población de India la prevalencia de SM fué muy alta 41,1% tras adaptar el punto de corte del perímetro de cintura a esta población especial) y en estudios realizados en países en vías de desarrollo (en Omán ²² la prevalencia de SM es alta, de alrededor de 21% ajustando por edad). Datos similares a los encontrados en nuestro estudio en cuanto a frecuencia de SM se

han encontrado en estudios sobre prevalencia de SM en China 13.3%; sorprendentemente mayor en las mujeres (14,2%) que en los hombres (12,7%)²³ y sobre prevalencia de SM en población urbana de Corea 16% en hombres y 10.7% en mujeres (ajustando el perímetro de cintura a población asiática)²⁴

En nuestra muestra la prevalencia de SM aumenta con la edad en los controles, observándose una prevalencia de SM del 24% por encima de los 55 años. Este aumento de la prevalencia de SM con la edad no se observa en los casos que presenta ya frecuencia de SM altas desde edades tempranas (entre 36-40 años 30,77%, entre 41-45 años 48.72% y entre 46 -50 años 41,18%). Como ya se observó en el estudio NHANES, la prevalencia de SM aumentaba con la edad; en los individuos con edad mayor de 60 años la prevalencia de SM fue del 42-44% (comparado con el 21,8% de prevalencia de SM sin ajustar por edad)^{52, 182}. En otro estudio publicado sobre población anciana (>65 años) ha encontrado una alta prevalencia de SM (28,1%)²⁸. En el estudio sobre población Canaria²⁵ la prevalencia de SM es del 38% en individuos con edades comprendidas entre 45 y 74 años.

La prevalencia de SM en pacientes con DM es muy alta³⁰, en algunos estudios hasta el 76% de los pacientes diabéticos cumplen criterios de SM (ATP-III).

La prevalencia de SM en pacientes con enfermedad coronaria establecida es mucho mayor que en pacientes sanos. En nuestra muestra la prevalencia de SM entre los casos fue de 44,23%, similar a otros estudios que han valorado la prevalencia de SM en pacientes con enfermedad coronaria establecida (diagnóstico mediante coronariografía) en los que se ha observado prevalencias altas, en torno a 37,3% según definición de la ATP III y 45,5% según definición de la IDF¹⁸³. Se observó que la definición dada por la ATP-III predice mejor los eventos coronarios que la definición de la IDF. En el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) realizado sobre 755 mujeres con enfermedad coronaria diagnosticada, la prevalencia de SM fue del 25%⁹.

En nuestra muestra se observa que entre los controles el criterio más prevalente es la HTA (51,4%) seguido del sobrepeso(32,6%), la hipertrigliceridemia (24,09%), la hiperglucemia (22,88%) y finalmente el colesterol HDL disminuido (9,76%).

En población americana sana los criterios de SM más prevalentes fueron en primer lugar la obesidad (38,6%), seguida del colesterol HDL bajo (37,1%), la HTA

(34%), la hipertrigliceridemia (30%) y, por último, la hiperglucemia (12,6%). Entre los hombres el criterio de SM más prevalente fue la HTA (38,2%), al igual que en nuestra muestra aunque con menor prevalencia, seguido del colesterol HDL bajo (35,2%), la hipertrigliceridemia (35,2%), el sobrepeso (29,8%) y finalmente la hiperglucemia (15,6%). La prevalencia de sobrepeso es muy alta en población americana (38,6%), sobre todo en mujeres (46,3%). La hipertrigliceridemia fué un factor muy prevalente entre los hombres (35%). Al comparar la prevalencia de los distintos componentes de SM entre población americana y nuestra muestra, observamos que en nuestra muestra de controles existe una prevalencia mayor de HTA, obesidad y glucemia; similar de sobrepeso y menor de hipertrigliceridemia.

En población Canaria²⁵ la prevalencia de SM y de sus componentes fueron tan altas como las encontradas en población americana (prevalencia de SM 24,4%, hipertensión arterial 48,9%, obesidad abdominal 34,7%, HDL disminuido 34,3%, hipertrigliceridemia 25,9% e hiperglucemia 10,6%). Entre los hombres de esta población Canaria el factor de SM más prevalente fue la HTA (64,1%), seguido de la hipertrigliceridemia (31,1%), la obesidad (30,5%), el colesterol HDL bajo (26,5%) y por último la hiperglucemia (12,1%). Comparando estos datos con nuestra muestra la población canaria presenta menor prevalencia de HTA, hiperglucemia (llegando a ser ésta última casi el doble en nuestra muestra 22,88% frente a 12,1% en población canaria), colesterol HDL e hipertrigliceridemia y similar de obesidad.

En estudios sobre pacientes con enfermedad coronaria establecida¹⁸³ el criterio más prevalente de SM fue la hipertensión arterial (85,4%) seguida por la hipertrigliceridemia (75%), la hiperglucemia (70,4%), el HDL colesterol disminuido (68,9%) y, por último, el menos frecuente fue el aumento del perímetro abdominal (59,3%). En los casos de nuestra muestra, observamos una menor prevalencia de todos los componentes de SM ; siendo también el criterio más prevalente la HTA (64,9%), seguido de la hipertrigliceridemia (56,7%), la hiperglucemia (47,12%), la obesidad (41,3%), y, por último, el HDL disminuido (21,6%)

Prevalencia de SM y de cada uno de sus componentes en población laboral

El único registro sobre prevalencia de SM en población laboral española es el publicado por Alegría et al. (Registro Mesyas)³² en el que se obtuvo una prevalencia bruta de SM en población laboral española de 10,2%; significativamente menor que la prevalencia observada en nuestra muestra (16,83%).

En nuestra muestra el criterio de SM más prevalente es la hipertensión arterial: 51,4% en los controles y 64,9% en los casos, siendo la diferencia entre las frecuencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Observamos una muy alta prevalencia de HTA (=130/85 mmHg), mucho mayor que la encontrada en otros estudios; siendo la prevalencia de HTA en población laboral variable en función del punto de corte, observándose prevalencia de HTA de 21,5%¹⁷⁹ (=160/95 mmHg) y de 8,4%¹⁷², 22,1%¹⁸¹ 29%⁴⁴ (=140/90 mmHg) en población laboral sana; lógicamente la prevalencia es mayor cuando el umbral diagnóstico de HTA disminuye 40% (=130/85 mmHg) observada en el Registro Mesyas³². Probablemente inducida por la distribución de edad.

El segundo criterio más prevalente en nuestra muestra es la hipertrigliceridemia (trigliceridemia =150 mg/dl) que ésta presente en el 24,1% de los controles y en el 56,7% de los casos siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En el registro Mesyas la prevalencia de hipertrigliceridemia es menor (18,3% de los individuos)³².

La obesidad (considerada como $IMC = 28,8 \text{ kg/m}^2$) es el tercer criterio más prevalente en nuestra muestra; el 32,6% de los controles y el 41,3% de los casos son obesos, siendo la diferencia entre ambas estadísticamente significativa ($p = 0,013$). Esta prevalencia es mayor que la observada en otros estudios (considerando obesidad como

IMC=30 kg/m²) la prevalencia es de 15,5%¹⁸¹ y de 18,4%¹⁷⁹. Si consideramos obesidad como IMC=25 kg/m² la prevalencia aumenta hasta 65,2%¹⁸⁰. En el registro Mesyas³², en el que se consideró obesidad si IMC=28,8 kg/m², la prevalencia fue de 28,5% ligeramente inferior a la prevalencia de obesidad en los controles de nuestra muestra.

El criterio glucemia (=100 mg/dl) está presente en el 22,58% de los controles y en el 47,12% de los casos (p<0,001); significativamente superior a la encontrada en otros estudios en los que la prevalencia de hiperglucemia (= 110 mg/dl) es del 7,5%³² y 6,2%¹⁸¹. En algún estudio¹⁸⁰, considerando el umbral de glucemia=140 mg/dl, la prevalencia es, lógicamente, significativamente inferior 3,8%.

El criterio menos prevalente es el HDL colesterol disminuido, 9,76% entre los controles y 21,76% entre los casos (p<0,001); inferior la prevalencia de hipo-HDL colesterol encontrado en el registro Mesyas³² (12,8% presentaban HDL colesterol <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres).

En otros trabajos realizados por nuestro grupo (tesis doctoral Dra. León: Síndrome metabólico en una muestra de población laboral española. Análisis transversal de prevalencia, forma de presentación y relación con la cardiopatía isquémica) los tres componentes de SM más prevalente fueron, al igual que en nuestra muestra, la HTA (49%), seguido del sobrepeso (28%) y, por último, la hipertrigliceridemia (24%).

Riesgo cardiovascular asociado a SM y cada uno de sus componentes

En nuestra muestra los individuos con SM presentan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (OR=3,92) frente a los pacientes que no cumplen la definición de SM.

Ya previamente se ha observado la relación entre la presencia de SM y el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En los pacientes del estudio de Framingham, según los datos aportados en una revisión a cargo de la American Heart Association, el síndrome metabólico predice aproximadamente un riesgo del 25 % para el desarrollo de patología cardiovascular.

En el estudio prospectivo finlandés llevado a cabo en Koupio¹³ examinaron la relación entre síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en hombres de mediana edad seguidos durante 11 años. Utilizando los criterios diagnósticos de la NCEP⁵ y la OMS^{46 47}, incluso en ausencia de diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular previa, la mortalidad coronaria fue de tres a cuatro veces mayor (según la definición de SM utilizada) en los pacientes con síndrome metabólico después del ajuste estadístico para los demás factores de riesgo. Se estimó que el síndrome metabólico explicaba el 18 % del riesgo de enfermedad cardiovascular. Este aumento de mortalidad ya se detectaba en fases precoces, incluso antes del desarrollo de enfermedad cardiovascular y de diabetes.

En el San Antonio Heart Study¹⁴ el diagnóstico de SM se asoció a un aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular (RR 2,01) y de mortalidad por todas las causas (RR=1,47) tras ajustar por la edad, el sexo y distinto grupo étnico.

En el estudio de Malik et al.¹² el síndrome metabólico se asociaba a aumento de mortalidad por enfermedad coronaria, por enfermedad cardiovascular y por todas las causas con los siguientes RR 2.02, 1,82 y 1,4 respectivamente. Además se observó que el SM predice mejor la mortalidad por cardiopatía isquémica y por todas las causas que cada uno de los componentes por separado.

En el estudio de Ford et al (NHANES II)⁴⁸ sobre 2431 individuos estadounidenses de edad media, la presencia de síndrome metabólico se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular (RR=1,37), de mortalidad coronaria (RR=1,29) y de mortalidad por todas las causas (RR=1,15). Existe un aumento del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y de muerte por enfermedad coronaria con el aumento del número de componentes de SM asociados. En nuestra muestra el aumento del riesgo asociado a los distintos componentes de SM aumenta de forma exponencial.

En el estudio NHANES III⁴⁹ el síndrome metabólico se asocia a un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (OR=2,1) y del riesgo de enfermedad cerebrovascular (OR=2,16) tanto en hombres como en mujeres.

En el estudio de Wilson et al. sobre población del Framingham Heart Study Offspring⁵⁰, el síndrome metabólico se asociaba a un aumento el riesgo de enfermedad cardiovascular (RR=2,88) y enfermedad coronaria (RR=2,54), de manera más marcada en los hombres que en las mujeres.

En el estudio de Eberly et al⁵¹ sobre 10950 sujetos con enfermedad coronaria que formaban parte del Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), la presencia de SM aumentaba la mortalidad por enfermedad coronaria (RR=1.51), mortalidad por enfermedad cardiovascular (RR=1,49) y la mortalidad total (RR=1,21). Se observó que el tabaco y los niveles de LDL colesterol eran factores de riesgo cardiovascular independientes del SM.

En el estudio de Gang Hu et al del grupo del estudio Decode⁴⁵ sobre mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular asociado al SM, se observó un riesgo asociado al SM en varones con RR de 1,44 y 2.26 respectivamente tras ajustar por edad, HTA y tabaquismo.

El riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al SM en los estudio 4S y en el estudio AFCAPS/TexCAPS⁷ fue de 1,5 (1,2-1,8 IC 95%) y 1,4 (1,04-1,9 IC 95%), respectivamente.

En el estudio de Ninomiya et al ⁴⁹ se observó un aumento del riesgo significativo, tras ajustar por edad, sexo, raza y tabaquismo, asociado a la presencia de SM de sufrir un IAM (OR 2,01), de ACV (OR 2,16) y de IAM/ACV (OR 2.05).

En el estudio de Scureti et al ²⁸ se observó en pacientes ancianos un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al SM del 38% (RR de 1.38 [95% CI 1.06 –1.79], p<0.01).

En pacientes con enfermedad coronaria establecida ¹⁸³ seguidos durante una media de 3 años, el SM definido según los criterios del ATP-III predice el riesgo cardiovascular con un RR de 1,81 (1,299-2,520 IC 95% p<0,001); si aplicamos los recientes cambios sobre el criterio glucemia (≥ 100 mg/dl) el RR asociado es de 1,63 (1,173-2,276 IC 95% p=0,004).

En el estudio WISE ¹⁸⁴ sobre 755 mujeres con enfermedad coronaria, la presencia de SM (25%) se asoció a una disminución en la supervivencia a los cuatro años de seguimiento frente a las mujeres que no presentaban SM (94,3% frente a 97,8%, p=0,003) y a una menor supervivencia libre de eventos coronarios (MACE: muerte, IAM no fatal, ACV e insuficiencia cardiaca).

En conclusión, tanto en pacientes sanos de edad media y ancianos como en pacientes con enfermedad coronaria, la presencia de SM aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular; así como la mortalidad por enfermedad coronaria y la mortalidad total de 1,5 a 2 veces.

En pacientes diabéticos, la presencia de un componente de SM duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular ³⁰.

En el estudio de Sundström et al ⁵² se observó un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (RR 1,59) y mortalidad por todas las causas (RR 1,36), la diferencia en cuanto a riesgo cardiovascular en individuos con SM frente a aquellos sin SM empieza a ser evidente a partir de los 15 años de seguimiento de la cohorte.

El riesgo (OR) de cardiopatía isquémica asociado a cada uno de los componentes de SM en nuestra muestra es de 4,13 para la hipertrigliceridemia, de 3 para la hiperglucemia, de 2,55 para el colesterol HDL, de 1,75 para hipertensión arterial y de 1,46 para la obesidad. Se observa un riesgo muy elevado asociado a la hipertrigliceridemia, siendo el componente cuya presencia parece conllevar mayor riesgo; al igual que en el estudio 4S y de Ninoyima ⁴⁹. En otros estudios realizados los

componentes de SM que mayor riesgo cardiovascular asociaban fueron: el colesterol HDL bajo y la hipertrigliceridemia (4S), la HTA y el HDL bajo (McNeill)⁵⁴, y el colesterol HDL bajo, la HTA y la obesidad⁷(AFCAPS/TexCAPS). El riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a cada uno de los componentes de SM en los estudio 4S y en el estudio AFCAPS/TexCAPS ⁷ fue de : RR de 1,21 y 1,19 para la obesidad, de RR 1,12 y 1,71 para la HTA de RR 1,22 y 1,03 para la hipertrigliceridemia y de RR 1,17 y 1,22 para la hiperglucemia respectivamente.

En el estudio de McNeill et al⁵⁴ se siguió un total de 12.089 individuos de edad media durante 11 años, observándose un RR de enfermedad coronaria de 1,5 a 2 veces mayor entre los individuos con SM frente a los individuos sin SM. El RR asociado a cada uno de los componentes de SM fue de: 1,59 para el colesterol HDL disminuido, 1,55 para la HTA, 1,13 para la hiperglucemia, 1 para la hipertrigliceridemia y 0,93 para el aumento del diámetro de cintura.

En el estudio de Ninoyima et al ⁴⁹el riesgo de enfermedad cardiovascular-cerebrovascular estaba asociado significativamente a cada uno de los componentes de SM: a la insulin-resistencia con una de OR 1,3 ,a los niveles disminuidos de colesterol HDL con una OR de 1,35 , a la HTA con una OR de 1,4 y a la hipertrigliceridemia con una OR de 1,66.

En el estudio NHANES II⁴⁸ en lo que se refiere a cada uno de los componentes de SM por separado solo la HTA se asoció de forma significativa a un aumento del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (RR 1,81) y coronaria (RR 1,95). La hiperglucemia se asoció significativa a un aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad circulatoria (RR 1,47) y a un aumento del riesgo de mortalidad total (RR 1,41).

En un estudio de Wilson et al ¹⁸⁵ en el que, tras ajustar por otros factores de riesgo, se observó que el 28% de los eventos coronarios en los hombres eran atribuibles a la HTA (=130/85 mmHg) y que el 27% eran atribuibles a cifras de colesterol total =200 mg/dl.

Riesgo cardiovascular asociado a las distintas agrupaciones de los componentes de SM

El riesgo cardiovascular de los distintos componentes de SM es multiplicativo; es decir, aumenta exponencialmente con el número de componentes asociados en un mismo individuo. Como podemos observar en nuestra muestra: el riesgo asociado a un componente frente a cero componentes es de OR 4,37 y el riesgo asociado a la suma de cinco componentes frente a cero componentes tiene OR 23,91.

El riesgo asociado a los distintos componentes de SM está ya presente en individuos que no cumplen la definición de SM dado por el ATP-III aunque no sumen tres o más criterios. Existe ya un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en aquellos individuos que presentan 1 o 2 criterios de SM frente a los que no tienen ningún criterio (OR 4,37 y OR 7,13 respectivamente).

En un estudio en el que se valoró el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a SM⁵⁷, sus componentes y a la DM tipo 2 sobre población americana durante un seguimiento de 5 años; se observó que el 2,5% de los pacientes con un componente de SM al inicio del estudio desarrollaron enfermedad coronaria en el tiempo de seguimiento frente al 14,9% de los pacientes que presentaban cuatro o más componente de SM.

En el estudio de Solymoss et al⁶ el aumento del número de componentes de SM estaba asociado a alteraciones angiográficas coronarias más severas, a aumento de la frecuencia de angina inestable, IAM, intervencionismo percutáneo y necesidad de revascularización quirúrgica. También se observó un aumento significativo del índice de insulín-resistencia HOMA, de la media de ácido úrico y de la media de todos los componentes de SM asociado al aumento de número de componentes de SM^{6 28}.

En el estudio de Wannamethee et al ¹⁸⁶ el riesgo de enfermedad coronaria asociado al SM fue de RR 1,64 (1,41-1,90 IC 95%); durante los 20 años de seguimiento se observó que la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular o DM tipo 2 fue del 11,9% entre los individuos que no presentaban ningún componente de SM, 31,2% entre los que presentaban tres componentes de SM y de 40,8% entre los que tenían cuatro o cinco componentes de SM.

En un estudio realizado por Ridker et al ¹⁵ se observó un aumento de los niveles de PCR progresivo y un aumento de la prevalencia de niveles altos de PCR (>3mg/l) con el aumento del número de componentes de SM; lo que podría suponer un aumento del riesgo cardiovascular ya que la PCR es un marcador inflamatorio que empeora el riesgo cardiovascular asociado al SM, de tal manera que existe un aumento importante del riesgo cardiovascular en pacientes con PCR elevada (>3 mg/l) y que cumplen criterios de SM.

En el estudio de Ford et al NHANES II ⁴⁸ se observa un aumento casi lineal del riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad coronaria con el aumento del número de componentes de SM

En nuestra muestra no se observa un punto claro de inflexión en el riesgo de cardiopatía isquémica asociada a la suma de los distintos componentes de SM, por lo que consideramos que la elección de tres como criterio diagnóstico de SM según el ATP-III parece ser hasta cierto punto arbitraria.

En el estudio de Gang Hu et al ⁴⁵ el riesgo aumenta ligeramente al tener dos o más componentes de SM frente a tener menos de dos componentes de SM (RR 1.75 (1.28-2.39) y al tener tres o más componentes de SM frente a tener menos de tres (RR 1.74 (1.19-2.55). En nuestra muestra los resultados son similares, el riesgo asociado a tener dos o más criterios frente a tener menos de dos fue de OR 3,74 (IC 95%: 2,71-5,17) y de tener tres o más criterios frente a tener menos de tres fue de OR 3,92 (IC 95% 2,91-5,28).

El riesgo de enfermedad cardiovascular no sólo depende del número de componentes presentes en un mismo individuo sino también de que componentes se asocian. Es decir, que la importancia de la asociación de los componentes del SM no solo es importante desde el punto de vista cuantitativo sino también cualitativo.

En nuestra muestra hemos observado que no todas las asociaciones de los distintos componentes de SM conllevan el mismo riesgo cardiovascular; de tal manera que algunas asociaciones presentan mayor riesgo que otras. La triada que parece asociar mayor riesgo cardiovascular es la formada por hipertrigliceridemia-HDL colesterol disminuido -hiperglucemia; seguida por la triada obesidad-hipertrigliceridemia-HDL colesterol disminuido. En las cinco triadas que parecen asociar mayor riesgo cardiovascular está incluido el criterio hipertrigliceridemia. En las dos triadas de mayor riesgo están presentes el criterio hipertrigliceridemia y HDL disminuido. Ya se ha reseñado con anterioridad la importancia del riesgo cardiovascular asociado a la hipertrigliceridemia. En nuestra muestra parece ser un componente de SM esencial en cuanto a riesgo cardiovascular.

En el estudio de Wilson⁵⁰ et al publicado recientemente se valoró el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a SM y distintas asociaciones de sus componentes durante ocho años de seguimiento. Observaron que no todas las asociaciones de tres componentes de SM (triadas) presentaban el mismo riesgo de enfermedad cardiovascular; de tal manera que algunas triadas conllevaban un riesgo mucho mayor que otras: hiperglucemia-obesidad abdominal-HDL RR de 3 (IC 95% 1,4-6,3), hipertrigliceridemia-obesidad abdominal-HDL bajo RR de 2,8 (IC 95% 1,5-5,2), hiperglucemia-obesidad abdominal-HTA RR 2,7 (IC 95% 1,4-5,3), hiperglucemia-hipertrigliceridemia-obesidad abdominal RR de 2,5 (IC 95% 1-6,2), hiperglucemia-hipertrigliceridemia-HDL RR de 2,5 (IC 95% 1,1-5,5). Observamos que al igual que en nuestro estudio una de las triadas que mayor riesgo asocia es la triada hiperglucemia-hipertrigliceridemia-HDL; en el estudio de Wilson⁵⁰ parece determinante el papel de la hiperglucemia y la obesidad abdominal como factores de riesgo cardiovascular; la hipertrigliceridemia está presente en tres de las cinco triadas que asocian mayor riesgo cardiovascular.

Riesgo cardiovascular asociado a los distintos componentes de síndrome metabólico por tertiles de edad

El criterio HTA, la hipertrigliceridemia e hiperglucemia conllevan mayor riesgo en individuos más jóvenes (primer tercil de edad).

Riesgo cardiovascular del síndrome metabólico e influencia de cada uno de sus componentes

El riesgo asociado al síndrome metabólico se ve modificado de forma significativa al introducir en el modelo los componentes hipertrigliceridemia, HDL disminuido e hiperglucemia. Aunque tras introducir estos tres componentes el riesgo asociado al SM sigue siendo significativo. Al introducir en el modelo la HTA disminuye la OR asociado al SM disminuye sin llegar a ser significativo; el componente obesidad no modifica de forma significativa el riesgo cardiovascular asociado al SM.

También se ha estudiado el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a cada uno de los componentes de SM y la modificación de éste al introducir en el modelo de mayor a menor riesgo asociado los distintos componentes de SM. Hemos podido observar que el factor obesidad no supone un factor de riesgo independiente del resto de los componentes de SM.

En la bibliografía existen datos contradictorios sobre si la obesidad es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular o si ésta contribuye a la presencia y aumento del número de factores de riesgo cardiovascular influyendo de tal manera en el proceso arterioesclerótico ¹⁸⁷. En el estudio Seven Countries ¹⁵⁹ sobre 11579 individuos con edades comprendidas entre los 40 y 59 años y a los que se les siguió durante 15 años, se observó una muy pequeña correlación entre el peso corporal y la incidencia de enfermedad coronaria. En un estudio en el que se valoró la relación entre los hallazgos ateroscleróticos (estrias lipídicas y lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias y la aorta) y el peso corporal, talla u obesidad; se observó que la relación entre peso corporal era muy débil. Estos y otros estudios han sugerido que la obesidad no es un factor de riesgo cardiovascular *per se* y que la relación entre peso

corporal y aterosclerosis es débil. Algunos autores ¹⁶⁰afirman que la obesidad se asocia a determinados factores de riesgo cardiovascular como la HTA, dislipemia, DM tipo 2... que influyen así de forma indirecta en la enfermedad arterioesclerótica

Riesgo cardiovascular asociado a los distintos niveles de LDL colesterol

En el rango de edad laboral solo los niveles altos de colesterol LDL (LDL>190mg/dl) asocian un aumento importante del riesgo cardiovascular equiparable e independiente al riesgo asociado al SM y a sus componentes.

En un reciente estudio de Jeppesen et al ¹⁸⁸ se valoró la contribución en cuanto a riesgo cardiovascular del SM y de los niveles altos de colesterol LDL; se realizaron cuatro grupos en función de si existía o no SM y LDL alto o bajo. Observándose un riesgo de enfermedad cardiovascular frente al grupo de individuos sin SM con LDL normales de: 1,49 para el grupo sin SM con LDL alto, 1,8 para el grupo con SM y LDL bajo y de 3,21 par el grupo con SM y LDL alto. Se concluyó que el riesgo cardiovascular asociado al SM es comparable e independiente del riesgo asociado a los niveles altos de colesterol LDL.

En el estudio de Eberly et al⁵¹ sobre 10950 sujetos con enfermedad coronaria que formaban parte del Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) se observó que los niveles de LDL colesterol eran factores de riesgo cardiovascular independientes del SM.

Riesgo cardiovascular asociado al SM y/o DM

En población laboral española masculina comprobamos que el riesgo asociado a la diabetes tiende a ser superior cuando ésta se suma al SM. El riesgo de SM aislado tiende a ser superior incluso al riesgo de la diabetes sin SM.

Estos resultados son similares a los de Alexander ²¹ en población de edad superior a 50 años. Se observa que la prevalencia de enfermedad coronaria entre los individuos diabéticos sin SM (7,5%) es muy similar a la prevalencia del grupo sin SM y sin DM (8,7%). Esta prevalencia aumenta de forma significativa entre los individuos con SM sin DM (13,9%), siendo el doble que la prevalencia del grupo de diabéticos sin SM. En los individuos con DM y SM se observa una prevalencia mucho mayor de enfermedad coronaria (19,2%).

Riesgo cardiovascular asociado a la hipertrigliceridemia y a los niveles de HDL disminuido

El riesgo asociado a niveles bajos de HDL (<40 mg/dl) es más marcado en paciente con hipertrigliceridemia mayor de 200 mg/dl.

Aparentemente los niveles altos de trigliceridemia son importantes en el papel del HDL como factor de riesgo asociado de cardiopatía isquémica.

En los pacientes con niveles altos de triglicéridos y HDL colesterol disminuido, se ha observado que presentan mayor proporción de partículas LDL pequeñas y densas que son más fácilmente oxidables y, por lo tanto más aterogénicas^{189, 190}.

La hipertrigliceridemia-HDL disminuido del paciente con síndrome metabólico, está asociado a alteraciones de la fibrinólisis como el aumento de la concentración plasmática de PAI-1 y también a la hiperinsulinemia y a la hiperglucemia¹⁹¹.

En el Copenhagen Male Study¹²⁸ publicado en 1992, en el que se siguieron 2906 hombres entre 53 y 74 años durante ocho años, se observó que tras ajustar por edad, IMC, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física, HTA, diabetes mellitus tipo 2, clase social y niveles de HDL y LDL; los individuos con niveles de triglicéridos en el tercio medio y superior presentaban un riesgo cardiovascular 1,5 a 2,2 veces mayor con respecto a los individuos en el tercio inferior de trigliceridemia. Cuando los triglicéridos eran estratificados por niveles de HDL colesterol, se observaba un claro gradiente en cuanto a riesgo cardiovascular que aumentaba conforme aumentada los niveles de triglicéridos en sangre para cada nivel de HDL.

En el estudio PROCAM (Prospective cardiovascular Münster Study)¹²⁹ publicado en 1992 se siguieron, entre 1979 y 1985, 4849 individuos. Se observaron 181

infartos agudos de miocardio (IAM) no fatales, 49 IAM fatales y 28 muertes súbitas. Se realizó un análisis multivariante introduciendo distintos factores de riesgo cardiovascular: edad, HDL, LDL, TAS, tabaquismo, diabetes mellitus, angor pectoris e historia familiar de IAM. Se observó una relación independiente entre el nivel de triglicéridos en sangre y la incidencia de evento coronario mayor.

Un metaanálisis publicado en 1996 realizado sobre 17 estudios prospectivos¹³¹ que incluyeron un total de 46413 hombres y 10864 mujeres, durante un seguimiento medio de 8,4 años en los hombres y 11,4 años en las mujeres; observaron que un aumento de los niveles de triglicéridos en sangre de 1 mmol/L supone un aumento del riesgo cardiovascular del 32% entre los hombres y del 76% entre las mujeres. Se realizó también un análisis multivariante, ajustando por HDL colesterol, observándose una atenuación de la asociación de hipertrigliceridemia y riesgo de enfermedad cardiovascular aunque esta seguía siendo estadísticamente significativa.

Se ha puesto en evidencia un aumento del riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con hipertrigliceridemia y un cociente LDL /HDL >5 (RR de 3.8 (2.2-6.6, IC del 95%) en comparación con el grupo de individuos con triglicéridos normales y cociente LDL/HDL <5¹³².

El cociente entre niveles de triglicéridos en sangre y de HDL colesterol, también parece ser un fuerte predictor de riesgo cardiovascular independientemente de los niveles séricos de LDL colesterol¹³⁸⁻¹⁴⁰. En el Framingham Heart Study by Castelli¹³⁹ se observó que el cociente triglicéridos/HDL se asociaba fuertemente con aumento del riesgo cardiovascular aun con colesterol y LDL colesterol dentro de la normalidad, inferior a 200 mg/dl y a 150 mg/dl respectivamente.

En un estudio publicado en 1991 de Jeppesen et al.¹⁴⁰ se siguieron a 2906 hombres de entre 53 y 74 años, se concluyó que el 35% de los eventos coronarios isquémicos podrían haber sido prevenidos si los sujetos hubieron tenido un cociente triglicéridos/HDL bajo.

En 1986 Castelli¹²⁷ publica que el riesgo cardiovascular asociado a la hipertrigliceridemia es mayor en pacientes con HDL bajo (<40mg/dl). Un excelente indicador de riesgo cardiovascular tanto en hombres como en mujeres es la hipertrigliceridemia asociado a índice colesterol/HDL>3,5.

CONCLUSIONES

1. Se ha observado un aumento del riesgo cardiovascular entre los individuos con SM frente a los individuos sin SM expresado por una OR de 3,92 dado que existen diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de SM entre los individuos sanos (16,8%) y los individuos con enfermedad coronaria (44,2%).
2. Existe una frecuencia de SM del 44,2% entre los individuos con enfermedad coronaria. No se observan cambios importantes en esta frecuencia con la edad, a diferencia de lo que ocurre en los controles en los cuales aumenta con la edad.
3. El riesgo cardiovascular aumenta exponencialmente con la acumulación de los distintos componentes de SM. No se observa un punto claro de inflexión en el riesgo de cardiopatía isquémica asociada a la suma de los distintos componentes de SM, por lo que consideramos que la elección de tres como criterio diagnóstico del ATP-III es hasta cierto punto arbitraria.
4. No todas las asociaciones de los distintos componentes de SM conllevan el mismo riesgo cardiovascular, no sólo depende del número de componentes asociado si no de los componentes que se asocian. La asociación de tres componentes que mayor riesgo cardiovascular conlleva es: hipertrigliceridemia, hiperglucemia y HDL colesterol disminuido.
5. El componente de SM que mayor riesgo cardiovascular asocia, en nuestra muestra, es la hipertrigliceridemia seguida de la hiperglucemia y el HDL disminuido.
6. El riesgo cardiovascular asociado a los distintos componentes de SM es diferente según la edad de los afectados. La HTA, la hipertrigliceridemia y la hiperglucemia conlleva mayor riesgo en individuos más jóvenes.
7. El riesgo cardiovascular asociado al SM se modifica al incluir en el modelo la hipertrigliceridemia, el HDL colesterol bajo, hiperglucemia y la HTA. No apreciamos en el SM más riesgo que el asociado a sus componentes.
8. Hemos podido observar que el factor obesidad no parece ser un factor de riesgo independiente del resto de los componentes de SM.
9. El riesgo cardiovascular asociado al SM y a los niveles altos de LDL colesterol (>190 mg/dl) son equiparables e independientes.
10. El riesgo asociado a la diabetes tiende a ser superior cuando ésta se suma al SM. El riesgo de SM aislado tiende a ser superior incluso al riesgo de la diabetes sin SM.
11. El riesgo asociado a niveles bajos de HDL (<40 mg/dl) es más marcado en paciente con hipertrigliceridemia mayor de 200 mg/dl.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM, Chen YD. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4(7):639-52.
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149(7):1514-20.
3. Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombotic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 Suppl 8:S5-10.
4. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 1999; 58 Suppl 1:7-10; discussion 75-82.
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-97.
6. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L *et al*. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004; 93(2):159-64.
7. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M *et al*. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93(2):136-41.
8. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(3):286-8.
9. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE *et al*. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2004; 109(6):714-21.
10. Grundy S. Toward optimal health: Scott Grundy, M.D., Ph.D. discusses metabolic syndrome (interviewed by Jodi R. Godfrey). *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14(10):883-8.
11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4):683-9.
12. Malik S, Wong ND, Franklin SS *et al*. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110(10):1245-50.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA *et al*. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21):2709-16.
14. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110(10):1251-7.
15. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3):391-7.

16. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17):2735-52.
17. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53(5):1195-200.
18. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R *et al.* Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(2):277-83.
19. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O *et al.* Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108(4):414-9.
20. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16(5):442-3.
21. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52(5):1210-4.
22. Al-Lawati JA, Mohammed AJ, Al-Hinai HQ, Jousilahti P. Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1781-5.
23. Cheng TO. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese adults has been underestimated by using US-Based National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel III and World Health Organization criteria. *Am J Cardiol* 2006; 98(3):422-3.
24. Oh JY, Hong YS, Sung YA, Barrett-Connor E. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care* 2004; 27(8):2027-32.
25. Alvarez Leon EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. [Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain]. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(5):172-4.
26. Martinez-Larrad MT, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Sanchez JL *et al.* [Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(13):481-6.
27. Butler GC, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S *et al.* Metabolic Síndrome and the Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults. *J An Coll Cardiol* 2006; 47(8):1595-1602.
28. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2005; 28(4):882-7.
29. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G *et al.* Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(10):1817-22.
30. Bruno G, Merletti F, Biggeri A *et al.* Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2004; 27(11):2689-94.
31. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julian B, Portilla Cordoba DP. [Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(6):507-13.
32. Alegria E, Cordero A, Laclaustra M *et al.* [Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(7):797-806.

33. Boix Martinez R, Aragonés Sanz N, Medrano Albero MJ. [Trends in mortality from ischemic heart disease in 50 Spanish provinces]. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(9):850-6.
34. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353(9164):1547-57.
35. Perez G, Marrugat J, Sala J. Myocardial infarction in Girona, Spain: attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988. Regicor Study Group. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(10):1173-9.
36. Fiol M, Cabades A, Sala J *et al.* [Variability in the in-hospital management of acute myocardial infarction in Spain. IBERICA Study (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda)]. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(4):443-52.
37. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Rodríguez Pérez P, Martín Moreno JM, Villar F. Recent coronary heart disease mortality trends in Spain. *Int J Epidemiol* 1990; 19(3):761-2.
38. Bautista Rentero D, Pérez Hoyos S. [Tendencies in mortality from cardiovascular diseases in the Valencian community (1976-1992)]. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(5):308-13.
39. López-Bescos L, Cosin J, Elosua R *et al.* [The prevalence of angina and cardiovascular risk factors in the different autonomous communities of Spain: the PANES Study. Prevalencia de Angina en España]. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(12):1045-56.
40. Rodríguez-Artalejo F, Garcés C, Gorgojo L *et al.* Dietary patterns among children aged 6-7 y in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(2):141-8.
41. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. [Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies]. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(16):606-12.
42. Abadal LT, Puig T, Balaguer Vintro I. [Incidence, mortality and risk factors for stroke in the Manresa Study: 28 years of follow-up]. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53(1):15-20.
43. Abadal LT, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintro I. [Risk factors and 28 year morbidity and mortality of coronary heart disease in a cohort with a low incidence of the disease: the Manresa Study.]. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78(2):229-41.
44. Grima Serrano A, Alegria Ezquerro E, Jover Estelles P. [The prevalence of classic cardiovascular risk factors in a working Mediterranean population of 4996 men]. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(11):910-8.
45. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164(10):1066-76.
46. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7):539-53.
47. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F *et al.* WHO and ATP III proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(4):383-7.
48. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173(2):309-14.

49. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109(1):42-6.
50. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112(20):3066-72.
51. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD *et al.* Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 2006; 29(1):123-30.
52. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006; 332(7546):878-82.
53. Bonora E, Kiechl S, Willeit J *et al.* Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1251-7.
54. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ *et al.* The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28(2):385-90.
55. 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; 91(12):1421-6.
56. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med* 2004; 164(10):1092-7.
57. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in beaver dam. *Diabetes Care* 2002; 25(10):1790-4.
58. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004; 25(4):342-8.
59. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G *et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26(3):861-7.
60. Hernandez Mijares A, Riera Fortuny C, Sola Izquierdo E *et al.* [Prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease]. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(6):204-8.
61. Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM. [Metabolic syndrome prevalence in type 2 diabetic patients]. *An Med Interna* 2004; 21(6):309-11.
62. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? *J Intern Med* 2000; 247(3):301-10.
63. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 Suppl 5:S1-85.
64. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9):1414-31.
65. Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Vijay V, Viswanathan M. Rising prevalence of NIDDM in an urban population in India. *Diabetologia* 1997; 40(2):232-7.

66. O'Dea K. Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian aborigines. *Med J Aust* 1991; 155(4):258-64.
67. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM--lessons from the South Pacific. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6(2):91-124.
68. Pan XR, Yang WY, Li GW, Liu J. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group. *Diabetes Care* 1997; 20(11):1664-9.
69. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM *et al.* Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136(5):664-72.
70. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1:S43-8.
71. Perry IJ, Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, Walker MK, Alberti KG. Serum insulin and incident coronary heart disease in middle-aged British men. *Am J Epidemiol* 1996; 144(3):224-34.
72. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980; 1(8183):1373-6.
73. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance. The Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med* 1998; 128(7):524-33.
74. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7):1183-97.
75. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B *et al.* Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47(8):1396-402.
76. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20(6):935-42.
77. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161(3):397-405.
78. Zimmet PZ, Alberti KG. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. *Lancet* 1997; 350 Suppl 1:S11-4.
79. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263(21):2893-8.
80. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-53.
81. Sicree RA, Zimmet PZ, King HO, Coventry JS. Plasma insulin response among Nauruans. Prediction of deterioration in glucose tolerance over 6 yr. *Diabetes* 1987; 36(2):179-86.
82. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999; 42(5):499-518.
83. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59(1):8-13.

84. Lasker RD. The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. *N Engl J Med* 1993; 329(14):1035-6.
85. Reichard KW, Joseph KT, Cohen M, Greager JA. Squamous cell carcinoma of the tongue: experience with 86 consecutive cases. *J Surg Oncol* 1993; 54(4):239-42.
86. Watkins PJ. UKPDS: a message of hope and a need for change. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabet Med* 1998; 15(11):895-6.
87. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355(9200):253-9.
88. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E *et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2):103-17.
89. Strandberg TE, Lehto S, Pyorala K, Kesaniemi A, Oksa H. Cholesterol lowering after participation in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) in Finland. *Eur Heart J* 1997; 18(11):1725-7.
90. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1001-9.
91. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18(7):1050-64.
92. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(4):623-34.
93. Pan XR, Li GW, Hu YH *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20(4):537-44.
94. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1343-50.
95. Tilly-Kiesi M, Knudsen P, Groop L, Taskinen MR. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with multiple abnormalities of lipoprotein subclasses in glucose-tolerant relatives of NIDDM patients. Botnia Study Group. *J Lipid Res* 1996; 37(7):1569-78.
96. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937-52.
97. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S *et al.* Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):953-62.
98. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A *et al.* Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355(9205):675-87.
99. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M *et al.* Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355(9205):688-700.

100. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275(20):1571-6.
101. Whelton PK, He J, Appel LJ *et al.* Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288(15):1882-8.
102. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2444-9.
103. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97(15):1440-5.
104. Juanatey JR, Ezquerra EA, Vidal JV, Caro JL, Acuna JG, Maqueda IG. [Impact of hypertension in cardiac diseases in Spain. The CARDIOTENS Study 1999]. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(2):139-49.
105. Bertomeu Martinez V, Morillas Blasco PJ, Gonzalez Juanatey JR *et al.* [Antithrombotic treatment in hypertensive patients with chronic atrial fibrillation. CARDIOTENS 99 study]. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(9):327-31.
106. Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR, Alegria Ezquerra E, Gonzalez Maqueda I, Listerri JL. [Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999]. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(9):943-52.
107. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153(5):598-615.
108. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334(6):374-81.
109. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F *et al.* Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43(5):963-9.
110. Kanauchi M, Kanauchi K, Hashimoto T, Saito Y. Metabolic syndrome and new category 'pre-hypertension' in a Japanese population. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9):1365-70.
111. Reaven GM. Dietary therapy for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 319(13):862-4.
112. Verma S, Li SH, Wang CH *et al.* Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108(6):736-40.
113. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K *et al.* Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43(6):1318-23.
114. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41(5):1072-9.
115. Cordero A, Laclaustra M, Leon M *et al.* [Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome associated with subclinical renal failure]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(17):653-8.
116. Lenfant C. High blood pressure: some answers, new questions, continuing challenges. *JAMA* 1996; 275(20):1604-6.
117. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC *et al.* Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(8):1388-95.

118. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004; 164(19):2126-34.
119. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004; 164(19):2113-8.
120. Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 2000; 35(2):539-43.
121. ALBRINK MJ, MAN EB. Serum triglycerides in coronary artery disease. *AMA Arch Intern Med* 1959; 103(1):4-8.
122. Brown DF, Kinch SH, Doyle JT. Serum triglycerides in health and in ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1965; 273(18):947-52.
123. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980; 302(25):1383-9.
124. Criqui MH, Heiss G, Cohn R *et al*. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993; 328(17):1220-5.
125. Menotti A, Scanga M, Morisi G. Serum triglycerides in the prediction of coronary artery disease (an Italian experience). *Am J Cardiol* 1994; 73(1):29-32.
126. NIH Consensus conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. *JAMA* 1993; 269(4):505-10.
127. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112(2):432-7.
128. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97(11):1029-36.
129. Assmann G, Schulte H. The importance of triglycerides: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Eur J Epidemiol* 1992; 8 Suppl 1:99-103.
130. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J *et al*. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276(11):882-8.
131. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81(4A):7B-12B.
132. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P *et al*. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85(1):37-45.
133. Rubins HB, Robins SJ, Collins D *et al*. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(6):410-8.
134. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6):1252-7.

135. Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T *et al.* Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. *BMJ* 1996; 312(7036):936-9.
136. Uiterwaal CS, Grobbee DE, Witteman JC *et al.* Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121(8):576-83.
137. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, Wilhjelm JE, Sillesen H. Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998; 97(1):34-40.
138. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96(8):2520-5.
139. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70(19):3H-9H.
140. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161(3):361-6.
141. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(19):1349-57.
142. Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders and premature coronary artery disease. *Med Clin North Am* 1994; 78(1):21-39.
143. Senti M, Tomas M, Elosua R, Sala J, Masia R, Marrugat J. The paraoxonase-1 codon 192 polymorphism is associated with fasting total cholesterol and LDL-cholesterol concentrations only in postmenopausal women. The REGICOR study. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(7):677-83.
144. Lopez Martinez D, Gil A, Porres A *et al.* [Lipoprotein profile in children and adolescents of the Autonomous Community of Madrid]. *Med Clin (Barc)* 1996; 107(10):366-70.
145. de Oya M. [HDL cholesterol and cardiovascular mortality in Spain]. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(12):988-90.
146. Assmann G, Nofer JR, Schulte H. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2):377-92, table of contents.
147. Laris Mdel R, Arteaga A, Cuevas A, Rigotti A. [HDL cholesterol: a new target in the treatment of lipid disorders and atherosclerosis?]. *Rev Med Chil* 2005; 133(7):823-32.
148. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79(1):8-15.
149. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251(3):351-64.
150. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982; 248(12):1465-77.
151. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951; 41(3):279-81.

152. Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee. *Circulation* 1979; 60(2):427-39.
153. Smith SC Jr, Clark LT, Cooper RS *et al.* Discovering the full spectrum of cardiovascular disease: Minority Health Summit 2003: report of the Obesity, Metabolic Syndrome, and Hypertension Writing Group. *Circulation* 2005; 111(10):e134-9.
154. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 272(3):205-11.
155. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Serra Majem L *et al.* [Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study]. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(16):608-12.
156. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH *et al.* Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005; 111(15):1999-2012.
157. Vega GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001; 142(6):1108-16.
158. Kearney JM, Kearney MJ, McElhone S, Gibney MJ. Methods used to conduct the pan-European Union survey on consumer attitudes to physical activity, body weight and health. *Public Health Nutr* 1999; 2(1A):79-86.
159. Keys A, Menotti A, Aravanis C *et al.* The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13(2):141-54.
160. Montenegro MR, Solberg LA. Obesity, body weight, body length, and atherosclerosis. *Lab Invest* 1968; 18(5):594-603.
161. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67(5):968-77.
162. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE *et al.* Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105(23):2712-8.
163. Klein S, Burke LE, Bray GA *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; 110(18):2952-67.
164. Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet* 1977; 1(8003):105-9.
165. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2(8513):933-6.
166. Pekkanen J, Linn S, Heiss G *et al.* Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322(24):1700-7.
167. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76(9):69C-77C.
168. Mason JM, Freemantle N. Coronary events with lipid-lowering therapy: the AFCAPS/TexCAPS trial. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1999; 281(5):415-6; author reply 417-9.

169. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364):1149-58.
170. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435):685-96.
171. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13):1711-8.
172. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(9):1772-9.
173. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR *et al.* Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(4):220-8.
174. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004; 93(2):154-8.
175. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106(16):2055-60.
176. Salam AM. Intensive lipid-lowering therapy in coronary artery disease: implications of the REVERSAL and PROVE-IT trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13(6):707-13.
177. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K *et al.* Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110(9):1061-8.
178. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.
179. Banegas Banegas JR, Villar Alvarez F, Perez de Andres C *et al.* [An epidemiological study on cardiovascular risk factors in 35-64 years old Spanish population]. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)* 1993; 67(6):419-45.
180. Martinez Gonzalez MA, Bueno Cavanillas A, Fernandez Garcia MA, Garcia Martin M, Delgado Rodriguez M, Galvez Vargas R. [Prevalence of cardiovascular risk factors in a working population]. *Med Clin (Barc)* 1995; 105(9):321-6.
181. Sanchez-Chaparro MA, Roman-Garcia J, Calvo-Bonacho E *et al.* [Prevalence of cardiovascular risk factors in the Spanish working population]. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(5):421-30.
182. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3):356-9.

183. Saely CH, Koch L, Schmid F *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; 29(4):901-7.
184. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE *et al.* Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004; 109(6):706-13.
185. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18):1837-47.
186. 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; 165(22):2644-50.
187. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(23):2696-8.
188. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Metabolic syndrome, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cardiovascular disease: A population-based study. *Atherosclerosis* 2006; 189(2):369-74.
189. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92(1):141-6.
190. Lahdenpera S, Tilly-Kiesi M, Vuorinen-Markkola H, Kuusi T, Taskinen MR. Effects of gemfibrozil on low-density lipoprotein particle size, density distribution, and composition in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16(4):584-92.
191. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313(25):1557-63.