



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Síndrome metabólico en la población laboral de Aragón

Autor/es

Andrés Millaruelo Rami

Director/es

José Antonio Casasnovas Lenguas
Rosa Magallon Botaya

Facultad de Medicina
2015



Índice

1. Introducción	1
1.1 Definición	3
1.2 Fisiopatología	4
1.3 Criterios Diagnósticos.....	11
2. Hipótesis y Objetivos	14
3. Método	15
AWHS	16
4. Resultados	19
5. Discusión	24
Fortalezas y limitaciones	25
6. Conclusiones	26
7. Agradecimientos	26
8. Bibliografía	26

Resumen

Introducción y objetivos. Estudiar la prevalencia del síndrome metabólico (SM) en la población laboral activa aragonesa.

Sujetos y método. Se recogieron los datos de 5.342 trabajadores activos de los que se seleccionaron solo a los varones (93,4%), con una edad media de $48,83 \pm 8,6$ años, empleados en una factoría de coches de Zaragoza. El diagnóstico del SM se realizó mediante los criterios modificados del ATP-III.

Resultados. La prevalencia del SM fue del 38,54%. La prevalencia aumentó con la edad y la obesidad. La prevalencia de SM es más elevada que la obtenida en el estudio MESYAS en 2003 utilizando sus mismos criterios (33,41% frente a 10,24%). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el uso de IMC o perímetro abdominal para el diagnóstico de SM. Entre los varones con síndrome metabólico, fueron más frecuentes la elevación de la PA y el cHDL bajo. La mayor prevalencia del SM aparece en los trabajadores con perímetro abdominal elevado (76,2%). Presenta una fuerte asociación con el SM (OR=11,14) superior a la de la resistencia a la insulina (OR=9,06) y menor que los triglicéridos (OR=14,8).

Conclusiones. La prevalencia del SM es del 38,54%, es decir, casi 4 de cada 10 trabajadores laboralmente activos tiene SM. Al compararla con la prevalencia del estudio MESYAS vemos que esta ha aumentado del 10,24% al 33,41%. Tanto el IMC como el perímetro abdominal nos permiten en nuestra muestra diagnosticar el SM sin diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, el perímetro abdominal se ha asociado con un mayor riesgo y ha sido más predictivo de SM.

Palabras clave: *Prevalencia. Síndrome metabólico. Aragón. Población laboral.*

Summary

Introduction and objectives. To assess the prevalence of metabolic syndrome in the active sh working population in Aragón.

Subjects and method. We collected data from 5.342 active workers of whom only males (93.4%) were selected, with an average age of $48,83 \pm 8.6$ years, employees of a car assembly plant in Figueruelas (Zaragoza, Spain). The diagnosis of SM was performed using the modified criteria of ATP-III.

Results. The prevalence of metabolic syndrome was 38,54%. The prevalence increased with age and obesity. The prevalence of metabolic syndrome is higher than the one obtained in the MESYAS study in 2003 using the same criteria (33,41% as against 10.24%). We found no statistically significant differences in the use of BMI or abdominal perimeter for the diagnosis of metabolic syndrome. Among men with metabolic syndrome, were more frequent high levels of PA and low HDL cholesterol. The highest prevalence of metabolic syndrome appears in workers with high abdominal perimeter (76.2%). It presents a strong association with the metabolic syndrome (OR = 11, 14) more than the insuline resistance (OR = 9, 06) and less than triglycerides (OR = 14, 8).

Conclusions. The prevalence of the metabolic syndrome is 38,54%, that is to say, almost 4 out of 10 workers occupationally active has metabalic síndrome. Compared to the prevalence of the MESYAS study we can see that this has increased from 10.24% to 33,41%. Both BMI and abdominal perimeter allow us to diagnose metabolic syndrome without statistically significant differences in our sample, however, abdominal perimeter has been associated with an increased risk and has been most predictive of metabolic syndrome.

Key words: *Prevalence. Metabolic syndrome. Aragón. Working population.*

1.Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo, pero se pueden observar diferencias sustanciales en cuanto a su incidencia, prevalencia y mortalidad en diferentes países y etnias e incluso dentro de cada país [1,2].

Se asocian a diversos factores de riesgo como la edad, valores elevados de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, hipertensión arterial (HTA), tabaquismo y concentraciones altas de glucosa plasmática, entre otros [3,4].

Muchos de estos factores de riesgo son los que van a formar parte del síndrome metabólico (SM) y, por tanto, las personas afectadas por este síndrome presentarán un riesgo mayor de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes y, en consecuencia, un aumento de la mortalidad derivada de estas causas [5].

El síndrome metabólico es un tema actual y de debate en la comunidad médica, y su enfoque es esencial de cara a tomar las medidas de prevención y terapéuticas adecuadas, pues se relaciona estrechamente con las enfermedades que producen una mayor mortalidad a nivel mundial.

Su prevalencia es elevada y está aumentando en los últimos años, alcanzando ya proporciones epidémicas [6], con sensibles variaciones étnicas y geográficas entre diferentes países e incluso dentro de cada país [3].

Al tratarse de un síndrome complejo y multifactorial sus criterios de definición distan de estar internacionalmente consensuados existiendo varios criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico. Los criterios empleados en nuestro estudio son los propuestos en el Adult Treatment Panel III o abreviadamente ATP-III modificados según lo establecido en American Heart Association(AHA)/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement(NHLBI) por M.Grundi et al. en la publicación *Circulation* de Octubre de 2005 [7].

En ella se deben cumplir 3 o más de los siguientes: perímetro abdominal elevado (>102 cm en hombres y >88 cm en mujeres), TG >150 mg/dl, HDL bajo (hombres <40 mg/dl y mujeres HDL <50 mg/dl), TA >130/85 mm Hg, glicemia >100 mg/dl incluyendo diabetes mellitus.

En la patogenia del SM se consideran otros factores que también pueden influir como trombogénesis, inflamación, ácido úrico, estrés, cigarrillo, sedentarismo, edad, origen étnico, acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico, microalbuminuria, hipotiroidismo primario, uso de inhibidores de proteasa para pacientes con VIH, exceso de glucocorticoides endógeno o exógeno.

Al hacer una revisión bibliográfica en Pubmed encontramos 52.056 entradas para *metabolic syndrome*, de las cuales 44.435 datan desde el año 2000 hasta la actualidad. Esto nos puede dar una idea del interés y la importancia que tiene el SM en el campo de la investigación.

En la bibliografía podemos ver publicados estudios sobre la prevalencia del síndrome metabólico en la población española y de diferentes regiones dentro del país [2,8-12]

Uno de los estudios más relevantes en España es el-Registro Nacional de SM (Registro MESYAS: Metabolic Syndrome in Active Subjects) [2]. Fue promovido por la Sección de Cardiología Preventiva de la Sociedad Española de Cardiología con la idea de analizar la prevalencia de SM en una amplia muestra española. Se decidió incluir a sujetos laboralmente activos por ser un colectivo ampliamente accesible a través de las mutuas de sus empresas y abarcar una franja de edad en la que tienen mayor incidencia las enfermedades cardiovasculares.

En los primeros resultados se observó que, entre los 7.256 trabajadores incluidos en aquel momento, la prevalencia global de SM es del 10,2% y es significativamente superior en varones (8,7%) que en mujeres (3,0%). En mayo del 2005, el Registro MESYAS contaba ya con más de 19.000 trabajadores incluidos. La prevalencia global es del 12% (el 16% en los varones y el 8% en las mujeres).

Otro estudio sobre SM y cardiopatía isquémica en 2003 obtuvo una prevalencia de SM del 16,9%. Sin embargo, su distribución fue muy heterogénea en las diferentes comunidades estudiadas, observándose diferencias del 23,7% Extremadura al 13,7% en País Vasco o el 14,5% de Aragón [12]. El análisis tuvo algunas limitaciones ya que, por ejemplo, la muestra aragonesa fue de tan solo 480 varones y no se controlaron factores que podrían estar influyendo como socioeconómicos, actividad física, dieta o hábito tabáquico.

En el estudio The MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study [9] publicado en 2008 la prevalencia era del 24,6%, similar a la de las Islas Canarias [8], 24,4%.

En 2011 se publicó el estudio DARIOS [10] sobre población general en el que se realizó un análisis agrupado con datos individuales de los participantes en 11 estudios poblacionales realizados en 10 comunidades autónomas, entre las que no se encontraba Aragón. Se incluyó a 24.670 participantes de 10 comunidades autónomas con edades de 35 a 74 años. En conjunto, 7.832 personas padecían SM, con una prevalencia del 32%.

En las Islas Baleares encontramos un estudio de 2011 de más de 43000 trabajadores en el que se calcula una prevalencia de 21% en varones y 7% en mujeres. Datos preocupantes, puesto que la edad media de este trabajo es de tan solo 39 años mientras que en el resto se mueve en valores próximos a los 50.

En 2009 se puso en marcha el proyecto Aragon workers' health study (AWHS) [1], el cual fue diseñado para evaluar las trayectorias de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes y su asociación con la prevalencia y progresión de la aterosclerosis subclínica en una población de hombres y mujeres de mediana edad en España.

El estudio incluye la evaluación anual de factores de riesgo cardiovascular y criterios clínicos junto con unos análisis de sangre y de orina para biobancos y pruebas de imagen de aterosclerosis subclínica en una cohorte de más de 5.000 trabajadores de una gran planta de montaje de coches en Figueruelas (Zaragoza, España). El estudio comenzó en febrero de 2009 y finalizó la inscripción en diciembre de 2010. Seguimiento activo de los participantes de la cohorte prevé extenderse hasta el año 2020.

Sus objetivos son establecer la infraestructura de investigación necesaria para un estudio de cohorte transversal, incluyendo la creación de un biobanco de muestras biológicas para llevar a cabo ensayos futuros en almacenamiento de suero, plasma, sangre, orina y ADN; identificar nuevos factores determinantes genéticos, conductuales y ambientales de la progresión de adiposidad y el desarrollo de anomalías metabólicas y factores de riesgo cardiovascular; caracterizar la prevalencia y progresión de la ECV subclínica mediante técnicas de imagen no invasivas y sus determinantes genéticos, conductuales y ambientales; colaborar con investigadores externos para promover el uso de la base de datos de estudio y materias primas almacenadas para estudios complementarios; y difundir los resultados del estudio a la comunidad científica, a las autoridades de salud pública y al público en general.

El AWHS está financiado a través de un Convenio de colaboración entre el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (i+CS) del gobierno regional de Aragón, el Centro Nacional de investigaciones cardiovasculares (CNIC) del Instituto de Salud Carlos III y la General Motors España. El estudio fue aprobado por los Consejos Rectores y científicos del i+CS y CNIC, por la gestión y representantes de los trabajadores de General Motors España y por el Comité de ética de investigación clínica de Aragón (CEICA).

El presente proyecto de fin de grado pretende, aprovechando la cohorte de la que en estos momentos disponen los investigadores del AWHS, analizar la prevalencia de SM en una cohorte de población laboral aragonesa.

1.1 Definición

El SM se define por una constelación de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos interconectados que provocan de manera directa un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, diabetes mellitus tipo 2, y de la mortalidad por estas causas [4,13,14].

El síndrome metabólico (SM) se reconoce en la actualidad como una entidad patológica con personalidad propia esencialmente por 3 aspectos:

– Los factores de riesgo que componen el síndrome incurren con frecuencia en determinada población de forma simultánea.

– Estos factores de riesgo contribuyen de manera individual al riesgo cardiovascular. Su asociación lo incrementa más que de forma meramente adictiva.

- Diversos autores defienden un mecanismo subyacente y causal común [15].

Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia (DLP) datan de la década de los años 20 del pasado siglo. Sin embargo, fue Gerald Reaven quien sugirió en su conferencia de Banting, en 1988, que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó «X» en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico.

El concepto de SM ha experimentado una peculiar evolución a lo largo de la historia, desde su primera descripción hasta los detalles de sus criterios diagnósticos, y todavía hoy sigue evolucionando.

1.2 Fisiopatología

La fisiopatología del síndrome metabólico aún está en estudio. En ella se imbrican alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos. El vínculo entre todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica (RI), favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso.

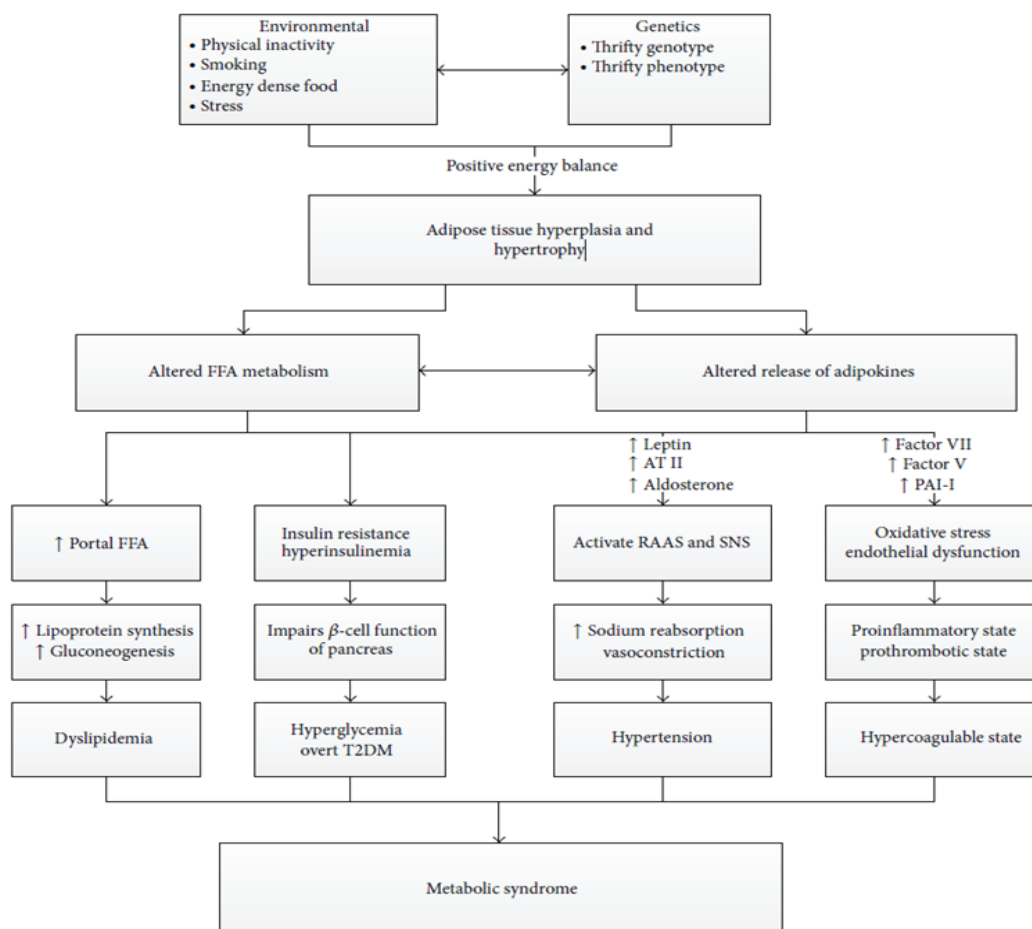


Tabla obtenida de Jaspinder Kaur A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome [18]

Este estado provoca trastornos en la utilización de glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática [15]. Se propone que la mayor actividad lipolítica de la grasa abdominal provoca aumento de la síntesis de triglicéridos.

La acumulación de ácidos grasos de cadena larga en el hígado, músculo y algunas áreas cerebrales sumada a la toxicidad pancreática ejercida por estos ácidos grasos constituye factores fundamentales en las modificaciones metabólicas que permiten la aparición de este síndrome [17].

Teoría genética

Como consecuencia de la interacción entre los cambios de actividad física y los procesos metabólicos ocurridos en el hombre a lo largo de su evolución, se favoreció la aparición de un genotipo ahorrador al seleccionarse los genes que aseguran una maquinaria enzimática capaz de generar una buena reserva de glucógeno muscular y de triglicéridos en el tejido adiposo, que son sustratos requeridos para sobrevivir en un hábitat hostil.

Es decir, que los ciclos de actividad- reposo, alimentación - ayuno, incidieron en el proceso metabólico, modificándose la expresión del pool genético favoreciendo los procesos bioquímicos que permiten conservar, restituir y almacenar el glucógeno muscular. Neel [19] propuso el término de genes ahorradores para referirse a esta selección de un genotipo que asegure por una parte la eficiente utilización y almacenamiento de la energía consumida durante los períodos de abundancia y por otra la sobrevivencia de la especie, gracias a esa reserva energética acumulada durante los períodos de escasez.

Con la industrialización aparecen alimentos en abundancia, que se caracterizan por poseer una alta densidad calórica y un bajo contenido en fibra dietética, y al mismo tiempo la actividad física deja de ser un factor esencial para conseguir estos recursos.

El consumo calórico aumentado y la presencia de genes ahorradores que permiten el uso eficiente de esta energía pueden explicar el aumento de peso y la predisposición a la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

Visto así, el hombre moderno es el producto de confrontar un viejo genoma con un nuevo medio ambiente que ofrece exceso de nutrientes que, al ser ingeridos, pueden almacenarse eficientemente en el tejido adiposo y como resultado aparecen la obesidad y el riesgo aumentado a sufrir enfermedades degenerativas crónicas [20].

La resistencia a la insulina en el SM

Tradicionalmente, se ha considerado como hipótesis fisiopatológica subyacente al SM la RI, que se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal.

La insulina es una molécula que tiene efectos sobre la absorción de aminoácidos, la síntesis de proteínas, proteólisis, lipólisis de triglicéridos del tejido adiposo, actividad lipoproteinlipasa, secreción de triglicéridos de lipoproteínas (VLDL), captación de glucosa en músculo y tejido adiposo, síntesis de glucógeno hepático y muscular, y la producción endógena de glucosa. Los individuos se definen generalmente como insulino sensibles o resistentes a la insulina por su respuesta a un oral o iv a glucosa o estímulo de insulina [4].

El principal contribuyente al desarrollo de RI es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que se derivan bien de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o bien de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinlipasa.

Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de AGL en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos en la insulina. Por otro lado, los AGL suponen un exceso de sustrato para los tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones del sistema de señales que regulan el metabolismo de la glucosa.

Los AGL aumentan la producción hepática de glucosa y disminuyen en los tejidos periféricos la inhibición de la producción de glucosa mediada por insulina. Mientras tanto, continúa la génesis de lipoproteínas hepáticas, relacionada con el efecto estimulante de dichos AGL y de la insulina.

En el músculo, en pacientes resistentes a la insulina, obesos y con diabetes mellitus (DM) tipo 2 se han encontrado defectos intracelulares en la fosforilación oxidativa de las mitocondrias que se relacionan con la ocupación de las vías metabólicas por los lípidos, llegando incluso a su acumulación en forma de TG [15].

Procesos asociados con la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia:

-
- Some degree of glucose intolerance
 - Impaired fasting glucose
 - Impaired glucose tolerance
 - Abnormal uric acid metabolism
 - ↑ Plasma uric acid concentration
 - ↓ Renal uric acid clearance
 - Dyslipidemia
 - ↑ Triglycerides
 - ↓ HDL-C
 - ↓ LDL-particle diameter
 - ↑ Postprandial lipemia
 - Hemodynamic
 - ↑ Sympathetic nervous system activity
 - ↑ Renal sodium retention
 - ↑ Blood pressure (≈50% of patients with hypertension are insulin resistant)
 - Hemostatic
 - ↑ Plasminogen activator inhibitor-1
 - ↑ Fibrinogen
 - Endothelial dysfunction
 - ↑ Mononuclear cell adhesion
 - ↑ Plasma concentration of cellular adhesion molecules
 - ↑ Plasma concentration of asymmetric dimethyl arginine
 - ↓ Endothelial-dependent vasodilatation
 - Reproductive
 - Polycystic ovary syndrome
-

Tabla tomada de *Reaven G. Metabolic syndrome* [21]

La obesidad como fuerza conductora de la resistencia a la insulina

Hay una estrecha correlación de la obesidad abdominal y los factores de riesgo que definen el SM, especialmente la hipertrigliceridemia, así como entre la obesidad y la RI.

El almacenamiento disfuncional de energía del obeso es el punto clave para el desarrollo del SM. Según esta teoría, la RI es consecuencia de alteraciones en el procesado y almacenamiento de ácidos grasos y triglicéridos. En los estados iniciales la RI se mantiene la normoglucemia con un aumento de la masa y de la producción de insulina de las células β pancreáticas que, pasado un tiempo, acabarán por agotarse (mecanismo fisiopatológico de la Diabetes Mellitus 2).

La tendencia fisiológica es el almacén de TG en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan RI a la insulina de dichos tejidos.

El aumento del tejido adiposo intraabdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y sus consecuencias [4,15].

Alteración del metabolismo lipídico en el SM

La dislipemia en el SM se caracteriza por elevación de TG y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), descenso de lipoproteínas de alta (HDL) y baja (LDL) densidad pequeñas y densas, lo que se ha denominado fenotipo lipoproteínico aterogénico.

El metabolismo lipídico normal incluye liberación de AGL desde los adipocitos a la sangre circulante, hacia el hígado y el músculo. En el hígado, una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a TG. Hay un transporte continuo de AGL entre tejido adiposo e hígado; sin embargo, si el proceso de reesterificación se satura, la acumulación de TG puede conducir al hígado graso.

En presencia de insulinoresistencia, el hiperflujo de AGL al hígado produce aumento de la síntesis de TG y de VLDL ricas en TG y apoB. Sin embargo en condiciones normales, la insulina inhibe la secreción de VLDL a la circulación.

En el tejido adiposo y en el músculo se produce un descenso de la actividad LPL, por lo que no se aclaran los TG de las VLDL y favorece la acumulación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. La vida media de dichas partículas se alarga, favoreciendo su exposición a la CETP (*cholesteryl ester transfer protein*). Los TG de las VLDL se intercambian con ésteres de colesterol en las HDL por acción de la CETP y la mayoría de dichos ésteres vuelve al hígado en forma de remanentes, una vez que se hidrolizan las VLDL por la lipoproteinlipasa (LPL). Las HDL pequeñas son aclaradas de la circulación con mayor facilidad que sus homólogas, lo que resulta en disminución del HDL y de la apo AI (ambas antiaterogénicas). Las LDL pequeñas y densas también son más aterogénicas por ser más tóxicas, por su mayor capacidad de penetración en la íntima y buena adherencia a los glucosaminoglicanos, y por su mayor

susceptibilidad a la oxidación y su unión selectiva a los receptores basureros de los macrófagos [20].

En un estudio de McLaughlin *et al* [22] en adultos sanos con sobrepeso y obesidad, se estudiaron marcadores prácticos de RI, y se encontró que los triglicéridos >130 mg/dl y la relación TG/HDL >3 están altamente correlacionados con RI, y alcanzan una sensibilidad y especificidad comparables con los criterios del ATP III para RI.

El aumento de la liberación de AGL y la síntesis de TG son los puntos clave en las alteraciones lipídicas del SM, por lo que un posible aspecto terapéutico sería aumentar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina para incrementar su capacidad de almacén de TG.

Resistencia a la insulina e hipertensión

La RI es más prevalente entre hipertensos que en la población general, pero se identifica sólo en el 50% de los pacientes con HTA esencial; no todos los pacientes con RI desarrollan HTA y no en todas las razas.

Los primeros mecanismos sugeridos por los que la hiperinsulinemia produce elevación de la presión arterial son el aumento de reabsorción renal de sodio, el incremento de la actividad nerviosa simpática, las modificaciones del transporte iónico de membrana celular y la hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular. La insulina potencia el papel del Na⁺ de la dieta en la elevación de cifras de presión arterial, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular.

La insulina tiene efectos presores a través de una estimulación del sistema nervioso simpático y la facilitación de la absorción renal de sodio en el túbulo contorneado proximal renal.

La insulina también activa el sistema nervioso simpático por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipofisario- adrenal, con aumento del intercambio Na⁺/H⁺ y un incremento de la reabsorción tubular de Na⁺.

La insulina provoca una alteración de los cationes intracelulares: estimula la bomba Na⁺/K⁺- ATPasa y también regula la bomba Ca⁺⁺. Si esta bomba es resistente a la acción de la insulina, aumenta el Ca⁺⁺ intracelular y se desencadena hiperreactividad vascular e HTA. Tiene efecto directo sobre la resistencia vascular periférica, con una respuesta exagerada a los agonistas de la angiotensina II y la noradrenalina, con alteración de los mecanismos que controlan el Ca⁺⁺ libre, lo que conlleva un aumento de la contracción de la fibra vascular lisa.

Por la acción mitogénica de la insulina (a través del protooncógeno *c-myc* por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina *like* (IGF-1) se induce proliferación de las células vasculares de los músculos lisos.

La insulina parece causar vasodilatación, al menos en parte, mediante la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. La sensibilidad corporal total a la insulina y la producción endotelial basal de óxido nítrico presentan correlación en voluntarios sanos.

La señalización intracelular de la acción de la insulina depende de dos cascadas principalmente: una vía relacionada con el metabolismo intermediario y la otra con el control de los procesos de crecimiento y la mitosis. La regulación de ambas vías puede estar dissociada.

En efecto, algunos datos sugieren que en la diabetes mellitus tipo 2 se altera la vía de regulación del metabolismo intermediario, pero no la de control del ciclo celular.

La integridad de la vía de señal de la insulina, reguladora del metabolismo celular de la glucosa, debe encontrarse íntegra para garantizar las acciones vasodilatadoras de la insulina. De esa manera, la resistencia primaria a la insulina, cuando ocurre en las células endoteliales, puede contribuir a la disfunción vascular.

Hay una relación entre la RI y las concentraciones plasmáticas de dimetil-arginina asimétrica, que es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa.

En el sujeto sano, los efectos presor y vasodilatador se compensan, por lo que la infusión crónica de insulina apenas modifica la presión arterial. En estados fisiopatológicos como la obesidad, el equilibrio puede romperse al incrementarse la activación simpática en respuesta a la hiperinsulinemia y disminuir la vasodilatación mediada por insulina (resistencia vascular a la insulina).

Todo parece apuntar hacia el hecho de que la RI deteriora la función endotelial y que es esta alteración la que conduce a la HTA, por desequilibrar el «tono» endotelial hacia la vasoconstricción. Los efectos presores de la hiperinsulinemia, que contribuirían entre otros a elevar la presión arterial, no se ven compensados por los múltiples efectores vasodilatadores dependientes del endotelio, entre los cuales se encuentra la propia insulina.

La disminución del flujo sanguíneo a los lechos capilares nutricios podría desembocar en RI mediante la reducción del suministro de sustrato a los tejidos diana [15].

Intolerancia a la glucosa

Los defectos de la acción de la insulina provocan incapacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el hígado y el riñón, además de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina.

En las células pancreáticas, la RI es secundaria a la modificación de las señales de secreción de insulina por los ácidos grasos. Aunque los AGL pueden estimular la secreción de insulina, si su concentración es excesiva pueden provocar

disminución de la secreción de insulina por diversos mecanismos lipotóxicos y favorecer la diabetes [15].

Si empleamos únicamente la medición de glucemia basal, para identificar RI y RCV, aunque específica es poco sensible. Parece ser más útil la medición de glucemia tras dar una carga de 75g de glucosa, con valores >140 mg/dl (>7.7 mmol/l) [21].

Inflamación

El tejido adiposo secreta multitud de hormonas relacionadas con el control de la saciedad y la RI.

La adiponectina es inversamente proporcional al grado de insulinoresistencia. Es una citocina antiinflamatoria que se produce de manera exclusiva en los adipocitos. En el hígado inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y disminuye la producción de glucosa endógena.

La leptina interviene en el control de la saciedad en el diencéfalo y su defecto produce hiperfagia y obesidad. Los valores de leptina están elevados en los obesos con SM, lo que podría implicar un defecto de su actividad.

El resto de mediadores producidos por los adipocitos (TNF; IL-6, etc.) están en relación con la presencia de un ambiente inflamatorio crónico que contribuye a la disfunción endotelial [15].

Con el fin de establecer un marcador buen de inflamación que se relacionara con el SM se diseñó el estudio de Ridker *et al* [23] en el que se comparaban los niveles de hsPCR en individuos con SM. Los resultados sugerían que la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) aumentaba según el número de características de SM que presentara el paciente. Además, para los enfermos con un hsCRP >3 mg/dl el riesgo relativo de ACV era significativamente mayor.

Arteriosclerosis y SM

La aterosclerosis es la consecuencia patológica primaria del SM. Las lipoproteínas que se asocian con incremento del riesgo de arteriosclerosis son las LDL elevadas (pequeñas y densas típicas del SM), las HDL bajas y elevación de lipoproteína A y la hipertrigliceridemia.

La función patogénica de las LDL se ve facilitada por el hecho de que la íntima está flanqueada por dos barreras permeables (el endotelio y la túnica media) y la ausencia de vasos linfáticos, que aumenta la permanencia de las LDL en dicho espacio, lo que implica su fácil degradación y oxidación. Los macrófagos pueden sobrepasar su capacidad de limpieza ante un flujo masivo de este tipo de LDL degradadas.

El músculo liso de las arterias de los hipertensos responde de forma supranormal a la tensión de la pared, causando hipertrofia e hiperplasia o aumentando la producción de colágeno y elastina.

La hiperglucemia es la causante de las complicaciones microvasculares de la diabetes a través de los productos finales de glucosilación, que provocan formación de radicales libres de oxígeno cuando reaccionan con el oxígeno molecular [15].

1.3 Criterios diagnósticos

Como la prevalencia del SM es importante y su relación con las enfermedades cardiovasculares es alta, es necesario tener instrumentos sencillos y eficaces que permitan el diagnóstico precoz para iniciar una prevención eficaz.

Los criterios diagnósticos del síndrome metabólico han sido sujeto de muchas definiciones, como las de OMS, ATP III, AACE, IDF, entre otras. Utilizar diferentes definiciones para el diagnóstico, en las cuales los componentes o criterios diagnósticos no son los mismos, podría condicionar una variación en la prevalencia del SM en una población, según una u otra definición.

Uno de los puntos discordantes en las definiciones es la obesidad abdominal. La IDF consideraba que debiera ser el principal criterio diagnóstico y excluyente para diagnosticar síndrome metabólico. La OMS no lo considera como el criterio principal, y para el ATP III es un componente de los cinco propuestos, pero no excluyente para diagnosticar síndrome metabólico.

Criterios previos propuestos para el diagnóstico de Síndrome Metabólico

Clinical Measure	WHO (1998)	EGIR	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Insulin resistance	IGT, IFG, T2DM, or lowered insulin sensitivity* plus any 2 of the following	Plasma insulin >75th percentile plus any 2 of the following	None, but any 3 of the following 5 features	IGT or IFG plus any of the following based on clinical judgment	None
Body weight	Men: waist-to-hip ratio >0.90; women: waist-to-hip ratio >0.85 and/or BMI >30 kg/m ²	WC ≥94 cm in men or ≥80 cm in women	WC ≥102 cm in men or ≥88 cm in women†	BMI ≥25 kg/m ²	Increased WC (population specific) plus any 2 of the following
Lipid	TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <35 mg/dL in men or <39 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL and/or HDL-C <39 mg/dL in men or women	TG ≥150 mg/dL HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL and HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TG ≥150 mg/dL or on TG Rx HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women or on HDL-C Rx
Blood pressure	≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg or on hypertension Rx	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130 mm Hg systolic or ≥85 mm Hg diastolic or on hypertension Rx
Glucose	IGT, IFG, or T2DM	IGT or IFG (but not diabetes)	>110 mg/dL (includes diabetes)‡	IGT or IFG (but not diabetes)	≥100 mg/dL (includes diabetes)
Other	Microalbuminuria			Other features of insulin resistance§	

Tabla extraída de Grundy et al. *SM Circulation* 2005 [7]

Criterios para el diagnóstico clínico de Síndrome Metabólico:

Measure (any 3 of 5 constitute diagnosis of metabolic syndrome)*†	Categorical Cutpoints
Elevated waist circumference*†	≥102 cm (≥40 inches) in men ≥88 cm (≥35 inches) in women
Elevated triglycerides	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L) or On drug treatment for elevated triglycerides‡
Reduced HDL-C	<40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women or On drug treatment for reduced HDL-C‡
Elevated blood pressure	≥130 mm Hg systolic blood pressure or ≥85 mm Hg diastolic blood pressure or On antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension
Elevated fasting glucose	≥100 mg/dL or On drug treatment for elevated glucose

*To measure waist circumference, locate top of right iliac crest. Place a measuring tape in a horizontal plane around abdomen at level of iliac crest. Before reading tape measure, ensure that tape is snug but does not compress the skin and is parallel to floor. Measurement is made at the end of a normal expiration.

†Some US adults of non-Asian origin (eg, white, black, Hispanic) with marginally increased waist circumference (eg, 94–101 cm [37–39 inches] in men and 80–87 cm [31–34 inches] in women) may have strong genetic contribution to insulin resistance and should benefit from changes in lifestyle habits, similar to men with categorical increases in waist circumference. Lower waist circumference cutpoint (eg, ≥90 cm [35 inches] in men and ≥80 cm [31 inches] in women) appears to be appropriate for Asian Americans.

‡Fibrates and nicotinic acid are the most commonly used drugs for elevated TG and reduced HDL-C. Patients taking one of these drugs are presumed to have high TG and low HDL.

Tabla extraída de Grundy et al. *SM Circulation* 2005 [7]

La gran parte de los trabajos y publicaciones a nivel mundial han sido realizados con los criterios del ATP III. En nuestro trabajo hemos utilizado el ATP-III modificado según lo establecido en American Heart Association(AHA)/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement(NHLBI) por M.Grundi et al. en la publicación *Circulation* de Octubre de 2005 [7].

Epidemiología del SM y diferencias según los criterios diagnósticos empleados

Los resultados de la tercera Encuesta Estadounidense de Salud y Nutrición (NHANES III) se encontró que el 24% de la población estadounidense cumplía criterios de SM [24].

Basándose en los criterios del ATP III, los estudios europeos dan tasas de prevalencia del 10 al 26%. Con criterios de la OMS (excluidos los diabéticos), la prevalencia del SM se sitúa en el 23% (con límites entre el 7 y el 33% según la edad) en los varones y en el 12% (con límites entre el 5 y el 22% para edades entre 40 y 55 años) en las mujeres. Si se utiliza la definición EGIR, las cifras descienden ligeramente al 16% en varones y al 9,7% en mujeres [25]

En España distintos estudios sitúan la prevalencia de SM en torno al 15%. Sin embargo, su distribución es heterogénea en las diferentes comunidades estudiadas, observándose una prevalencia del 23,7% en varones extremeños y del 14,5 en Aragón [12].

En el año 2003 se llevó a cabo el registro MESYAS sobre prevalencia de SM en población laboral española, observando que, entre los 7.256 trabajadores incluidos en aquel momento, la prevalencia global de SM es del 10,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9,6-10,8), la prevalencia ajustada por edad y sexo es del 5,8% y es significativamente superior en varones (8,7%) que en mujeres (3,0%). Todos los componentes del SM son significativamente más prevalentes en los varones, excepto el criterio de valores bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), que en las mujeres. El SM aumenta de forma paralela a la edad; por debajo de los 60 años es más prevalente en los varones, pero esta diferencia no se observa por encima de esta edad [2].

Claramente, la prevalencia del SM varía y depende de los criterios utilizados en diferentes definiciones, así como la composición (sexo, edad, raza y etnia) de la población estudiada [26].

La prevalencia del SM aumenta con la edad (un hallazgo que se ha visto en otros estudios en todo el mundo [27,28]. Entre los hombres, la prevalencia del SM fue menor en afroamericanos que en hombres blancos o mexicano-americanos. Entre las mujeres, la prevalencia fue inferior las de raza blanca a las mujeres afroamericanas o mexicano-americanos. Las tasas más altas de SM fueron vistas en los hombres blancos no hispanos (37,2%) y mujeres mexicanas americanas (40.6%) (28). Las poblaciones urbanas tienen tasas más altas que poblaciones rurales [29].

Prevalencia de SM según sexo y etnia:

	n	WHO	ATPIII	IDF
Women				
White, non-Hispanic	506	12.1%	16.8%	24.7%
Mexican-American	1171	27.3%	30.9%	38.5%
Men				
White, non-Hispanic	422	18.8%	24.0%	28.4%
Mexican-American	842	28.3%	29.6%	40.4%

Tabla extraída de *The metabolic syndrome* [4]

Se pueden apreciar las diferencias en las estimaciones de prevalencia utilizando las distintas definiciones de SM en tres cohortes NHANES (1988-1994, 1999-2002 y 2003-2006) [6].

Age-adjusted prevalence according to MetS definition within NHANES cohorts.

	N	ATPIII 2001	ATPIII revised	WHO	IDF
NHANES 1988-1994	8,814	23.7%			
NHANES 1988-1994	8,608	23.9%		25.1%	
NHANES 1988-1994	6,436	24.1%	29.2%		
NHANES 1999-2002	1,677	27.0%	32.3%		
NHANES 1999-2002	3,601		34.6%		39.1%
NHANES 2003-2006	3,423		34%		

Tabla obtenida de *Metabolic syndrome: definitions and controversies* [6]

Usando los criterios revisados NCEP: ATPIII, la prevalencia estimada de SM aumentó hasta un 5% durante los últimos 15 años. Los criterios de la OMS, aunque más restrictivos, estima casi la misma prevalencia, mientras que la definición de las IDF que adoptó un punto de corte menor punto de la circunferencia de cintura, estima una prevalencia más alta. A pesar de las diferentes estimaciones de prevalencia cuando se emplean las diversas definiciones, todas ellas suman una proporción sorprendente de la población en alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y DMT2.

Sin importar los criterios utilizados, la prevalencia del SM es elevada y creciente, probablemente como consecuencia de la occidentalización y la epidemia de obesidad. Por lo tanto, no puede exagerarse la importancia de identificar marcadores del SM complementar las medidas relacionadas con la edad y relacionada con la obesidad. Entender cómo utilizar criterios de definición en contextos clínicos ayudará a los médicos en el tratamiento de pacientes en riesgo [6, 30, 31].

2. Hipótesis y objetivos

El objetivo del presente estudio es:

1. Describir la prevalencia del SM en población laboral de Aragón.
2. Comparar con la prevalencia de SM de la población española acorde a lo descrito en el estudio MESYAS.

Como objetivos secundarios nos propusimos: Calcular la prevalencia de cada uno de los componentes básicos del SM requeridos por los criterios utilizados (ATP-III) y estudiar su asociación [7].

Objetivos secundarios:

- 1- Conocer la prevalencia de la obesidad (medida por perímetro abdominal ≥ 102 cm) en los SM positivos
- 2- Conocer la prevalencia de TG ≥ 150 mg/dl en los SM positivos.
- 3- Conocer la prevalencia de cHDL < 40 mg/dl en los SM positivos.
- 4- Conocer la prevalencia de la PA $\geq 130/85$ mm Hg en los SM positivos.
- 5- Conocer la prevalencia de la glucemia ≥ 100 mg/dl en los SM positivos.
- 6- Determinar la existencia o no de diferencias en el diagnóstico de SM utilizando perímetro abdominal en lugar de IMC.

Así, en nuestro estudio podríamos plantear las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula: No existen diferencias significativas entre la prevalencia de SM en la población laboral de Aragón y la población laboral española.

Hipótesis alternativa: Existen diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de SM entre la población laboral de Aragón y la española.

3. Método

Diseño: Estudio transversal descriptivo.

Población diana: población laboral aragonesa. Los datos del AWHS salen de una cohorte de más de 5000 trabajadores de la General Motors en Figueruelas (Zaragoza, España).

Criterio de inclusión: Varones que den su consentimiento para participar en el estudio. De los 5400 trabajadores sobre los que tenemos datos, vamos a utilizar solo los datos de la población masculina (n=5048) dado que la población femenina es mucho menos numerosa (n=351) y podría constituir un posible factor de confusión.

Variables de estudio:

Síndrome metabólico: Como criterios de diagnóstico de SM nos basaremos en lo propuestos en el Adult Treatment Panel III o abreviadamente ATP-III modificado según lo establecido en American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement(NHLBI) por M.Grundi et al. en la publicación Circulation de Octubre de 2005 [7].

Podremos considerar como positivo para SM cuando en un individuo se cumplan 3 de los siguientes 5 criterios:

- Perímetro abdominal elevado: >102 cm en hombres o >88 cm en mujeres
- TG >150 mg/dl(1.7mmol/L) o tratamiento farmacológico por elevación de TG.
- Colesterol HDL bajo o en tratamiento farmacológico: HDL <40 mg/dl (1.03 mmol/L) en hombres y HDL <50 mg/dl (1.3 mmol/L) en mujeres.
- Tensión Arterial >130/85 mm Hg o tratamiento farmacológico antihipertensivo.
- Glucemia >100 mg/dl o en tratamiento hipoglucemiante.

También calcularemos el Índice de Masa Corporal (IMC) considerando positivo valores superiores o iguales a 28.8.

Otro parámetro será la resistencia a la insulina (IR) calculada como TG/HDL siendo patológico los valores superiores a 3.

Una vez tengamos a nuestros pacientes clasificados como SM positivos o SM negativos distribuiremos los SM positivos según grupos de edad: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 y ≥60 años.

Procedimiento: Emplearemos los datos recogidos al comienzo del estudio, 2009-2010, sobre los varones y confeccionaremos una tabla que nos dará una idea sobre las características básicas de nuestra población.

Aragon workers' health study (AWHS)[1]

Cada año, los trabajadores de la fábrica se someten a un examen clínico estandarizado y consienten participar en AWHS, permitiendo el uso de sus datos de examen de salud anual, completando cuestionarios adicionales sobre cardiovascular y factores de riesgo, aportando sangre y muestras de orina para el Biobanco del estudio y participando en los exámenes trienales para evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica.

Según el protocolo del estudio, se ofrecerá a los trabajadores que no asistieron al examen anual durante el primer año o que empiece a trabajar en la fábrica después de iniciado el estudio de la posibilidad de entrar en el estudio en futuros exámenes. Los trabajadores están excluidos de la cohorte si tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente evidentes, o una importante clínica condición limitante supervivencia < 3 años al inicio del estudio. El estudio fue aprobado por la Central Institutional Review Board de Aragón (CEICA). Todos los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado.

Métodos de extracción de datos

La recogida de datos se organiza en torno al examen médico anual que los servicios médicos de General Motors España hacen a todos los trabajadores. El examen clínico sigue protocolos estandarizados usando instrumentos y procedimientos validados. La obtención de datos en el examen médico se lleva a cabo por los médicos y enfermeras de los servicios médicos de General Motors España, sometidos a programas de capacitación y estandarización organizados por los

investigadores del estudio. El cumplimiento de los procedimientos de estudio se controla rutinariamente y se corrigen las desviaciones. El estudio se ajusta a la norma de calidad ISO9001-2008

En cada examen anual, a los participantes del estudio se les realiza una historia clínica donde se incluyen: eventos clínicos y hospitalizaciones durante el último año y la toma de medicación actual. Además se obtienen otras variables que informan sobre el sexo, la edad y el tabaquismo a través de una entrevista.

Se les somete a un examen físico y se les realizan: mediciones antropométricas es decir, altura, peso, circunferencia de la cintura (que se mide con el participante quieto en un plano entre el punto medio del hueso ilíaco y el borde costal), y el índice de masa corporal (que se calcula dividiendo el peso en kilos y la altura en metros al cuadrado), más mediciones de la tensión y de la frecuencia cardíaca.

La tensión arterial se mide tres veces consecutivas con un tensiómetro oscilométrico automático OMRON M10 IT (OMRON Healthcare Ltd, Japón) con el participante sentado después de un descanso de 5 minutos. Se coge el promedio de las mediciones.

Cada participante proporciona una muestra de sangre en ayunas obtenida por venopunción y una de orina después de una noche (>8 h) para el análisis de laboratorio, el mismo día de la extracción, para el almacenaje en los biobancos de las muestras biológicas en condiciones basales. Cada año se selecciona aleatoriamente a un tercio de los participantes del estudio entre 40-55 años para pruebas de imagen de arterioesclerosis subclínica.

Análisis de laboratorio

A partir de las muestras anuales de sangre y orina se llevan a cabo una serie de test.

Se guardan, 15 ml de sangre EDTA y 5 ml de sangre sin anticoagulante para la preparación de suero. Las muestras se fraccionan en sangre entera, suero y plasma y son almacenadas en criotubos de 1ml a -80°C .

Las muestras de orina de Spot (ocasional) también son recogidas y almacenadas en viales de 5 ml a -80°C .

La extracción de ADN genómico es extraído de células sanguíneas periféricas por uso de reactivos comerciales (Kit de DNA FlexiGene, QIAGEN, USA) y se almacena en frascos de 0,3 ml a -80°C . La pureza y la concentración del ADN se determinan por la absorbancia a 260 nm (A260) y 280 nm (A280) utilizando Nanovue (GE Healthcare, Múnich).

Para medir los niveles de TSH se procesan las muestras de suero mediante un ensayo inmunoenzimático (Beckman Coulter, CA, USA).

La glucosa en ayunas, los triglicéridos, el colesterol total y el HDL-C se miden mediante espectrofotometría y enzimáticamente en suero con el analizador químico ILAB 650 (laboratorio de instrumentación Bedford, MA, USA).

Las apolipoproteínas A1 y B se miden por nefelometría cinética y el analizador de imagen 800 (Beckman Coulter, CA, USA).

La concentración de insulina en ayunas se mide mediante un sistema de ensayo inmunoenzimático (Beckman Coulter, CA, USA), usando un kit ultrasensible basado en el inmunoensayo de 'doble sandwich'.

Para estimar el LDL se utilizó la fórmula de Friedewald y HOMA-IR (evaluación del modelo homeostático - resistencia a la insulina) y se calculó como glucosa en mg/dL multiplicada por la insulina en mU/L dividido por 405.

La HbA1c en sangre es medido por cromatografía de intercambio catiónico de fase inversa y se mide la cantidad, mediante la cuantificación de colorimetría de doble longitud de onda (analizador ADAMS A1c HA-810, Arkay fábrica).

AWHS participa en dos programas de control de calidad externa: el programa nacional de control de calidad de la sociedad española de química clínica (SEQC) para glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL-colesterol, apolipoproteína A1 y B e insulina y un programa de control de calidad internacional por BIORAD para glucosa, colesterol total y colesterol HDL.

Determinación de los factores de riesgo

Las definiciones de factores de riesgo cardiovascular se basaron en las guías europeas. Se definen como:

-La obesidad central es la circunferencia de cintura ≥ 102 cm para hombres y ≥ 88 cm para las mujeres.

-La hipertrigliceridemia es un nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L), o estar en tratamiento farmacológico para los triglicéridos.

-La hipercolesterolemia fue definida como un nivel de colesterol total ≥ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) o el uso actual de la medicación hipolipemiente.

-HDL se considera criterio cuando es < 40 mg/dL (< 1.03 mmol/L).

-La hipertensión se define como, presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg (130/80 en participantes con diabetes) o estar en tratamiento antihipertensivo en un paciente con antecedentes de hipertensión.

-La hiperglucemia son niveles de glucosa ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L)

-La diabetes se define como: un diagnóstico de ésta en la historia clínica, el uso actual de medicamentos antidiabéticos, una glucosa en suero en ayunas ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L), o una HbA1c $\geq 6.5\%$.

Seguimiento de la cohorte

El seguimiento de la cohorte de participantes en el estudio se basa principalmente en los exámenes médicos anuales en la fábrica. Además de estos exámenes, el servicio médico de General Motors España rutinariamente recaba

información sobre cualquier evento clínico o relacionado con la salud que ocurra a los trabajadores durante el período de estudio. Además, un centro de absentismo en General Motors España registra las bajas médicas de los trabajadores. Por último, cuando los trabajadores que han estado de baja más de 30 días, tienen que someterse a un examen clínico obligatorio en los servicios médicos de la fábrica a recopilar información sobre las posibles causas y secuelas del proceso responsable. Todo diagnóstico recopilado a través de los servicios médicos o del centro ausentismo son revisados y codificados según criterios estandarizados. Para los trabajadores que dejen el empleo durante el período de estudio, registraremos el motivo de la interrupción (por ejemplo jubilación).

Métodos estadísticos

Los datos del AWHS se integran en una base que también proporciona soporte para el Biobanco y el estudio de procesos de investigación y difusión. La gestión de base de datos y los procesos relacionados, incluyendo seguridad, referencias, documentación, controles y correcciones, están documentados en detalle. Los análisis descriptivos de la base de datos presentados en este documento se basan en los medios y las desviaciones estándar para las variables continuas. Se realizaron análisis estadísticos utilizando la versión 1.1 de Stata.

4 .Resultados

De los 5342 sujetos incluidos, el 93.4% era varón y de estos 4663 cumplían con todos los datos requeridos para nuestro estudio. La edad media era de $48,6 \pm 8,6$ años. Las características generales, las medias de los FRCV y los componentes del SM se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Características generales de la muestra.

	Global (n:4663) Media (DE)	SM positivo (n:1797) Media (DE)	SM negativo (n=2866) Media (DE)
Edad	48,6 ± 8,6	51,9 ± 5,8	47 ± 9,4
Altura	171,2 ± 7,5	170,1 ± 8	171,8 ± 7
Peso	82 ± 11,6	87,6 ± 18,8	78,8 ± 19,6
IMC	27,8 ± 4,1	30,3 ± 6,9	26,4 ± 5,6
Perímetro Ab.	97,1 ± 15	103,3 ± 9,2	93,5 ± 16
PA Sistólica	122,2 ± 14,5	129,2 ± 14,7	118,3 ± 13
PA Diastólica	80,7 ± 9,9	86,2 ± 9,1	77,6 ± 9,2
Colesterol total	211 ± 37	217,1 ± 38,1	209,1 ± 37,2
cHDL	52 ± 11	47,1 ± 9,4	55,4 ± 10,7
TG	148 ± 102,6	202,2 ± 127,9	114,8 ± 63,1
Glucemia	98 ± 19	106,5 ± 23,1	93,1 ± 13,8
Resistencia Insulina	3,2 ± 2,9	4,7 ± 3,9	2,2 ± 1,5

La prevalencia global del SM es del 38,54% (1797 de los 4663 trabajadores).

Empleando los criterios usados en el MESYAS (IMC y glucemia ≥ 110) obtenemos una prevalencia del 33,41%.

Si utilizamos el IMC para el diagnóstico de SM en nuestra muestra la prevalencia es del 39,46% frente al 38,54% si utilizamos el perímetro abdominal.

La prevalencia de los criterios diagnósticos es la siguiente: PA $\geq 130/85$ mmHg en el 53,4%; perímetro abdominal ≥ 102 cm en el 30,15%; trigliceridemia ≥ 150 mg/dl en el 40,23%; cHDL bajo en el 48,4% y glucemia basal alterada en el 36,97%. El IMC $\geq 28,8$ está presente en el 33,63% y la resistencia a la insulina en el 36,84%.

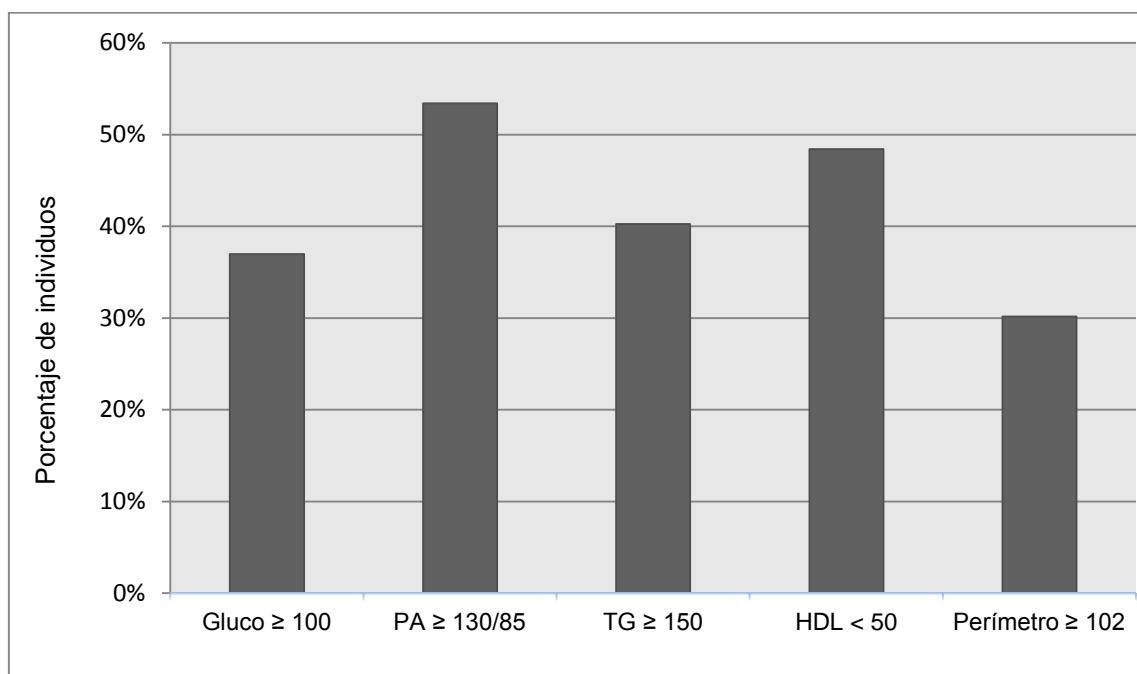


Gráfico1. Porcentaje de individuos que presentan alguno de los 5 componentes del síndrome metabólico (n=4663), según los criterios modificados ATP-III. IMC: Índice de masa corporal; PA: presión arterial (mmHg); Gluco: glucemia basal (mg/dl); HDL: lipoproteínas de alta densidad (mg/dl); TG: triglicéridos (mg/dl).

En los 1797 sujetos diagnosticados de SM la prevalencia de los criterios diagnósticos es la siguiente: PA $\geq 130/85$ mmHg en el 82,86%; perímetro abdominal ≥ 102 cm en el 59,6%; trigliceridemia ≥ 150 mg/dl en el 76,18%; cHDL bajo en el 79,13% y glucemia basal alterada en el 63,55%.

El IMC $\geq 28,8$ está presente en el 58,26% y la resistencia a la insulina en el 66,72%.

En los 2866 sujetos sin SM la prevalencia de los criterios diagnósticos es la siguiente: PA $\geq 130/85$ mmHg en el 34,93%; perímetro abdominal ≥ 102 cm en el

11,69%; trigliceridemia ≥ 150 mg/dl en el 17,69%; cHDL bajo en el 29,13% y glucemia basal alterada en el 20,31%.

El IMC $\geq 28,8$ está presente en el 18,18% y la resistencia a la insulina en el 18,11%.

Los trabajadores con SM son significativamente mayores y tienen valores superiores de glucemia basal, perímetro abdominal, IMC, PAS y PAD, colesterol total, triglicéridos y colesterol no-HDL, e inferiores de cHDL (todas las diferencias $p < 0,001$).

La distribución del SM por rangos de edad es: 6,85% (22 de 321) de 20-29 años, 18,55% (51 de 275) de 30-39 años, 32,97% (422 de 858) de 40-49 años, 46,58% (1247 de 2677) de 50-59 años, 50% (55 de 110) de >60 años. Como se muestra en el gráfico 2, la prevalencia del SM aumenta de forma paralela con la edad.

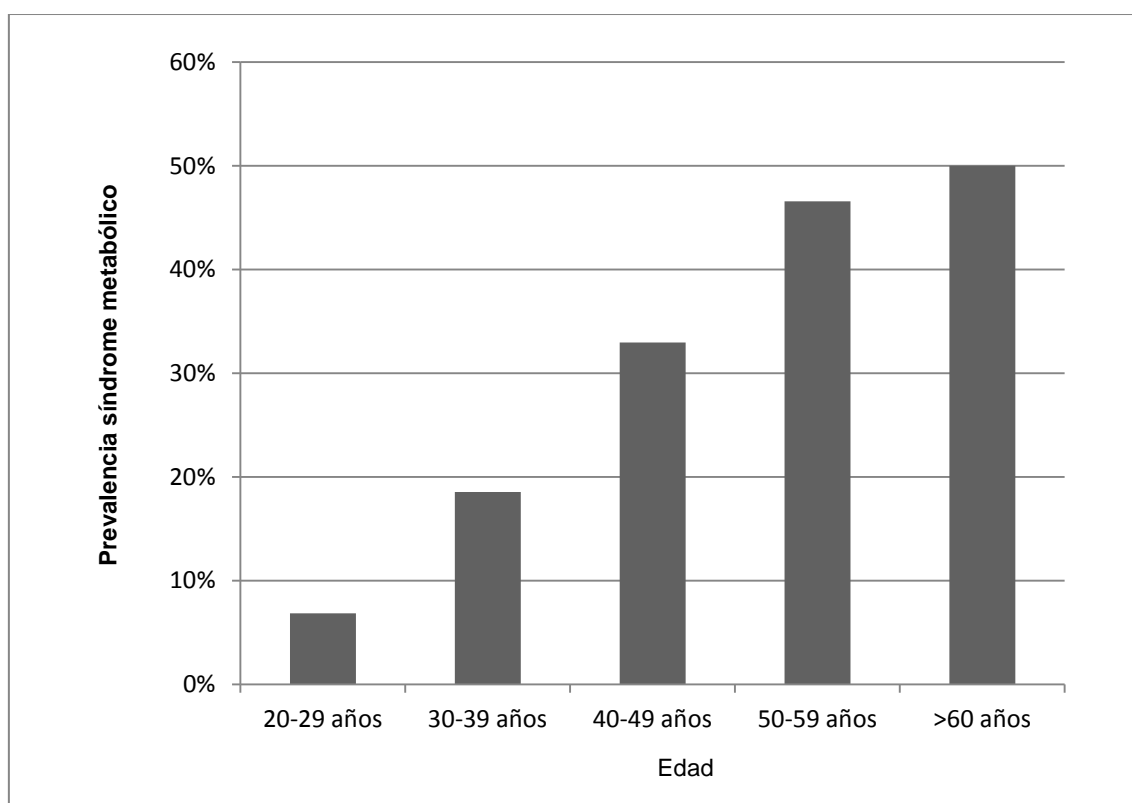


Gráfico2. Porcentaje de individuos que presentan SM distribuidos según rangos de edad.

Los números y porcentajes de sujetos que tienen alguno de los componentes de SM son los siguientes: 687 (el 14,7%) con ningún componente, 1098 (el 23,53%) con 1, 1081 (el 23,2%) con 2, 949 (el 20,3%) con 3, 594 (el 12,7%) con 4 y 254 sujetos (el 5,4%) cumplen los 5 criterios.

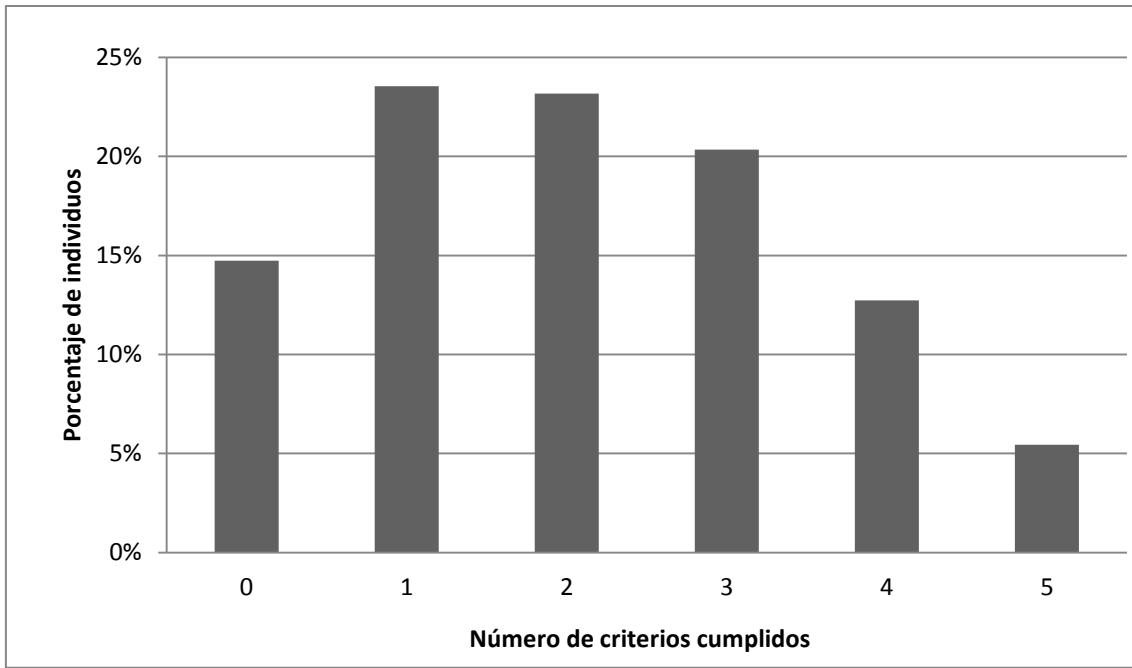


Gráfico3. Porcentaje de individuos según el número de componentes de SM que presentan.

La mayor prevalencia del SM aparece en los trabajadores con perímetro abdominal elevado (el 76,2%), seguidos de los que tienen niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL (el 72,9%). Los trabajadores con PA $< 130/85$ mmHg muestran una baja prevalencia del SM (el 14%) seguido de cerca por triglicéridos normales (15,3%) y cHDL normal (15,5%).

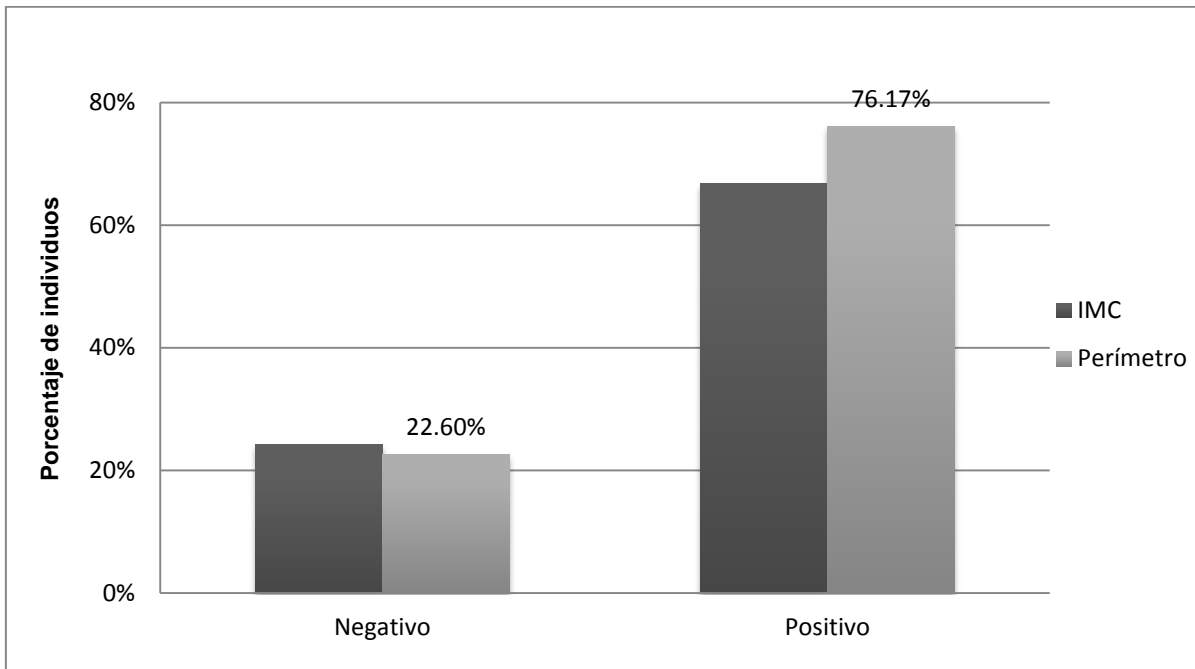


Gráfico4. Prevalencia de SM en pacientes sin y con obesidad, medido tanto en IMC como perímetro abdominal. Negativo= no obesidad, positivo = obesidad.

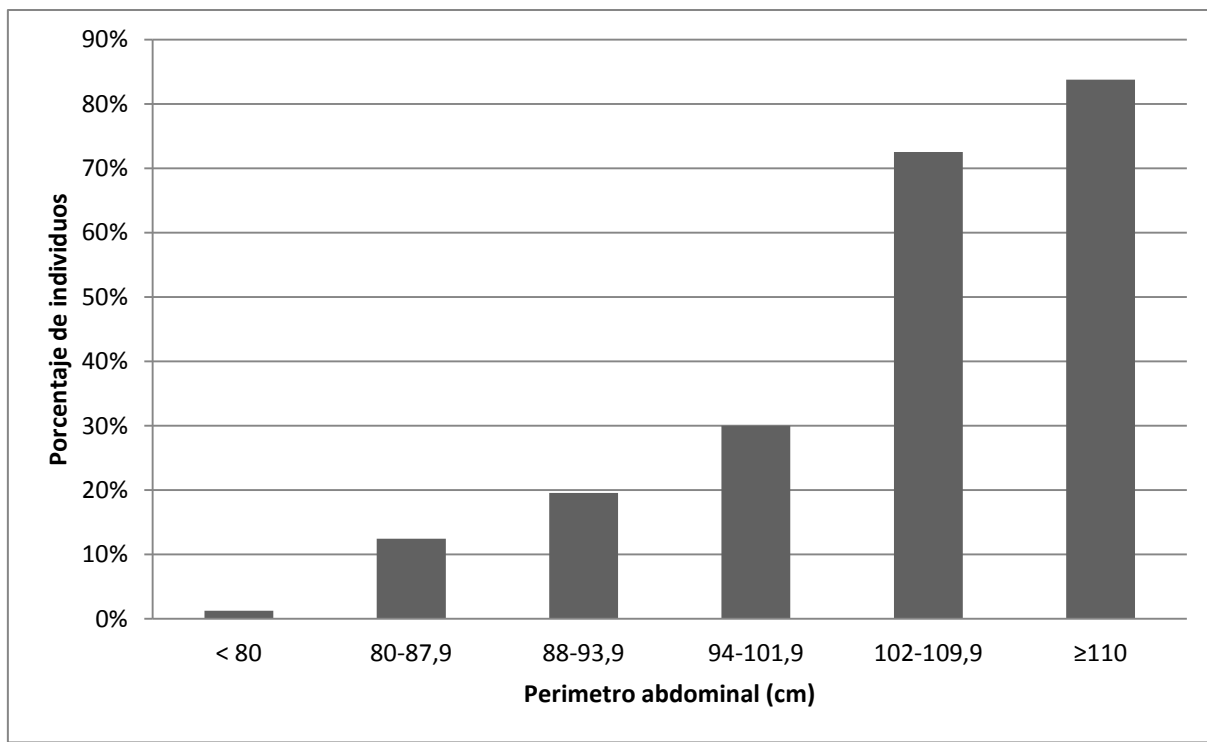


Gráfico 5. Prevalencia del síndrome metabólico en función del perímetro abdominal.

Sobre esta base, la adición por separado de estos factores nos permite observar el riesgo para la presencia de SM: PA > 130/85 mmHg OR = 9; (IC del 95%, 7,79-10,4), perímetro abdominal >102cm OR = 11,14; (IC del 95%, 9,6-12,9), cHDL bajo OR = 9,22; (IC del 95%, 8-10,6), triglicéridos ≥150 mg/dL OR = 14,8; (IC del 95%, 12,8-17,2) y glucosa >100 OR = 6,84; (IC del 95%, 6-7,8). El IMC presenta un OR=6,3; (IC del 95%, 5,5-7,2) y la resistencia a la insulina un OR=9,06; (IC del 95%, 7,9-10,4).

Tabla 2: Odds ratio para presentar síndrome metabólico.

	OR (IC del 95%)
PA > 130/85 mmHg	9 (7,79-10,4)
Perímetro abdominal >102cm	11,14 (9,6-12,9)
cHDL <40 mg/dL	9,22 (8-10,6)
Triglicéridos ≥150 mg/dL	14,8 (12,8-17,2)
Glucosa ≥100 mg/dL	6,84 (6-7,8)
IMC ≥28,8	6,3 (5,5-7,2)
Resistencia a la insulina ≥3	9,06 (7,9-10,4)

IC: intervalo de confianza, OR: odds ratio

5. Discusión

En este trabajo se describe la prevalencia de SM en un amplio colectivo de la población aragonesa. Las casi 1800 personas con SM que hemos estudiado constituyen hasta el momento la mayor muestra del síndrome metabólico analizada en Aragón.

Según nuestros resultados, la prevalencia del SM es del 38,54%, es decir, casi 4 de cada 10 trabajadores laboralmente activos tiene SM. Además, la prevalencia aumenta hasta el 50% en algunos subgrupos, a pesar de que es una muestra compuesta por individuos supuestamente sanos, al ser trabajadores en activo. La prevalencia del SM aumenta de forma paralela con la edad y la obesidad, lo que coincide con todos los grandes estudios publicados [24,25].

Esta prevalencia parece ligeramente superior a la encontrada en otros estudios sobre población española que hablan de un 30% [10]. La diferente prevalencia del SM encontrada en este estudio respecto a otros realizados en España subraya que hay diferencias geográficas dentro de España derivadas, seguramente, de influencias ambientales diferentes (dieta, actividad física, entorno geográfico etc.)

Para poder comparar la prevalencia de SM actual con la obtenida en el MESYAS en 2003 debemos emplear sus mismos criterios diagnósticos (IMC y glucemia \geq 110). De este modo obtenemos una prevalencia del 33,41% frente al 10,24% registrado en el MESYAS. Si bien es verdad que en los 6 años transcurridos entre los dos estudios se podría esperar un aumento de la prevalencia de SM debido al aumento en la incidencia de sobrepeso y obesidad en los países occidentales [32], no era de esperar que la diferencia fuera tan grande.

El origen de estos hallazgos puede deberse al entorno geográfico en el que nos encontramos, a distintos hábitos alimenticios, diferencias de edad en los sujetos... Sin embargo, un origen distinto de estas diferencias podría estar en la metodología utilizada en los estudios. En el AWSH la recogida de datos lleva a cabo por los servicios médicos de General Motors España. El examen clínico sigue protocolos estandarizados usando instrumentos y procedimientos validados. La obtención de datos en el examen médico se lleva a cabo por los médicos y enfermeras de los servicios médicos de General Motors España, sometidos a programas de capacitación y estandarización organizados por los investigadores del estudio. El cumplimiento de los procedimientos de estudio se controla rutinariamente y se corrigen las desviaciones. El estudio se ajusta a la norma de calidad ISO9001-2008. En el estudio MESYAS al ser un estudio multicéntrico la recogida de datos se llevó a cabo por distinto personal y distintos instrumentos, lo que podría dar lugar a alteraciones en el rigor diagnóstico.

Pensamos pues que quizá la prevalencia en 2003 fuera en realidad superior a ese 10,24%, no obstante, hará falta esta establecer nuevas líneas de investigación para llegar a conclusiones fiables.

Otro de nuestros objetivos era determinar la existencia de diferencias significativas a la hora de diagnosticar el SM dependiendo del criterio de obesidad que empleáramos. Utilizando el $IMC \geq 28,8$ como criterio diagnóstico en nuestra muestra, la prevalencia es del 39,46%, frente al 38,54% que obtenemos considerando el perímetro abdominal $>102\text{cm}$. El análisis de los datos muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de SM empleando IMC o perímetro abdominal. Sin embargo, el estudio por separado de estos factores nos permite observar que el riesgo para la presencia de SM es mayor en los individuos con perímetro abdominal $>102\text{ cm}$ ($OR = 11,14$) que en los de $IMC \geq 28,8$ ($OR=6,3$). Además, la mayor prevalencia del SM aparece en los trabajadores con perímetro abdominal elevado, el 76,2%, frente al 66,8% de los $IMC \geq 28$. Estos datos pueden hacer plantearnos si, de la misma manera que medimos, pesamos o tomamos la tensión arterial de rutina, deberíamos protocolizar la medida del perímetro abdominal. Si tenemos en cuenta que la prevalencia del SM en nuestra muestra es muy alta dentro de los individuos hipertensos, 61,5%, que se relaciona con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y arteriosclerosis, y que el perímetro abdominal ha sido el más predictivo de SM de las variables estudiadas, su medida sistemática podría ser incluida como método de screening del riesgo cardiovascular.

El SM tiene una gran importancia tanto epidemiológica como a nivel de gasto sanitario por lo que las herramientas para su detección precoz y prevención son necesarias.

Conviene tener presente que nuestra muestra está compuesta por trabajadores laboralmente activos, por lo que debemos plantearnos qué tipo de actuaciones debemos realizar en estos sujetos para prevenir futuras enfermedades cardiovasculares. ¿Deberíamos dar tratamiento farmacológico a todos aquellos con niveles de triglicéridos >150 o con $PA \geq 130/85\text{ mmHg}$?, ¿o sería mejor aconsejar medidas higienico-dietéticas?

Ha quedado evidenciado que la simple modificación de los estilos de vida, al menos durante 1 año mejora el perfil metabólico y muchos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos teniendo presente siempre un abordaje multifactorial no solo del conjunto de los factores de riesgo cardiovascular sino también de factores psicológicos, económicos, familiares y de estilo de vida [33].

Fortalezas y limitaciones

La principal limitación de nuestro registro es que se trata de un estudio transversal con trabajadores laboralmente activos, por lo que se pueden describir asociaciones, pero no causas. Por otro lado, los resultados deben ser considerados como representativos de un colectivo concreto. El AWHS no describe el perfil de pacientes seleccionados en centros sanitarios (hospitales y centros de salud), sino de personas libres de enfermedad limitante. Otros estudios con diferentes edades u otras condiciones laborales podrían proporcionar resultados diferentes. Además, por su pequeño tamaño muestral, no incluimos a las mujeres de la muestra en este estudio.

En cuento a las fortalezas de este estudio podemos afirmar que se trata de, hasta el momento, la mayor muestra del síndrome metabólico analizada en Aragón. El cumplimiento de los procedimientos de estudio se controla rutinariamente y se corrigen las desviaciones. El estudio se ajusta a la norma de calidad ISO9001-2008.

6. Conclusiones

La prevalencia del SM es del 38,54%, es decir, casi 4 de cada 10 trabajadores laboralmente activos tiene SM. Además, la prevalencia aumenta hasta el 50% en algunos subgrupos, a pesar de que es una muestra compuesta por individuos supuestamente sanos, al ser trabajadores en activo. La prevalencia del SM aumenta de forma paralela con la edad y la obesidad.

Al compararla con la prevalencia del estudio MESYAS vemos que esta ha aumentado del 10,24% al 33,41%. Las posibles causas de este aumento deberán ser objeto de futuras investigaciones.

Tanto el IMC como el perímetro abdominal nos permiten en nuestra muestra diagnosticar el SM sin diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, el perímetro abdominal se ha asociado con un mayor riesgo y ha sido más predictivo de SM.

7. Agradecimientos

A José Antonio Casanovas, Rosa Magallón y Cruz Bartolomé por su colaboración en este trabajo.

8. Bibliografía

1. Casanovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, Laclaustra M, León M, Peñalvo JL, Ordovás JM, Pocovi M, Sanz G, Fuster V. Aragon workers' health study--design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Jun 19.

2. Alegría E, Cordero A, Grima A, Casanovas JA, Laclaustra M, Luengo E, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.

3. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Rodriguez Artalejo F: Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.

4. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH 2008 The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 29:777-822

5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.

6. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9:48. doi:10.1186/1741-7015-9-48.

7. 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 (published corrections appear in *Circulation* 2005;112: e298). *Circulation* 2005; 112:2735-52.

8. Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:172-4.

9. Martínez MA, Puig JG, Mora M, Aragón R, O'Dogherty P, Antón JL, Sánchez-Villares T, Rubio JM, Rosado J, Torres R, Marcos J, Pallardo LF, Banegas JR; MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial) Working Group. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study. *Metabolism*. 2008 Sep;57(9):1232-40. doi: 10.1016/j.metabol.2008.04.017. PubMed PMID: 18702949

10. Grau M, Elosua R, Cabrera de Leon A, et al: Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol* 2011, 64(4):295–304.

11. Tauler P, Bennasar-Veny M, Morales-Asencio JM, Lopez-Gonzalez AA, Vicente-Herrero T, et al. (2014) Prevalence of Premorbid Metabolic Syndrome in Spanish Adult Workers Using IDF and ATPIII Diagnostic Criteria: Relationship with Cardiovascular Risk Factors. *PLoS ONE* 9(2): e89281. doi:10.1371/journal.pone.0089281

12. Relación entre el síndrome metabólico y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España Montserrat León Latrea, Eva M. Andrésa, Alberto Corderob, Isaac Pascuala, Cristina Vispec, Martín Laclaustrad, Emilio Luengoa y José Antonio Casanovasa *Revista Española de Cardiología* Volume 62, Issue 12, December 2009, Pages 1469–1472

13. S.M.Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels et al., “Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/NationalHeart, Lung, and Blood Institute scientific statement,” *Circulation*, vol. 112, no. 17, pp. 2735–2752, 2005.

14. P.W. F.Wilson, R. B. D'Agostino,H. Parise, L. Sullivan, and J. B. Meigs, “Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus,” *Circulation*, vol. 112, no. 20, pp. 3066–3072, 2005.

15. Martín Laclaustra Gimeno, Clara Bergua Martínez, Isaac Pascual Calleja, José A Casasnovas Lenguas Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología Rev Esp Cardiol Supl. 2005;5(D):3-10.
16. PINEDA, C.. Metabolic syndrome: definition, history, criterion. Colombia Médica, North America, 39, Nov. 2009
17. Flordellis CS, Ilias I, Papavassiliou AG. New therapeutic options for the metabolic syndrome: what's next? Trends Endocrinol Metab. 2005;16 (6):254-60.
18. Hindawi Publishing Corporation Cardiology Research and Practice Volume 2014, Article ID 943162, 21 pages A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome Jaspinder Kaur
19. Neel J.V. Diabetes mellitus: A thrifty genotype rendered detrimental by progress? . Am J Hum Gen. 1962; 14: 353–362
20. Schnell Mercedes, Dominguez Zury A, Carrera Carlos. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico. An Venez Nutr. 2007 Jul; 20(2): 92-98
21. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation. 2002;106:286-8.
22. McLaughlin T, Abbasi F Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Med. 2003; 139: 802-9.
23. Ridker P, Buring J, Cook N, Rifai N. PC-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-7.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic síndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287:356-9.
25. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab. 2002;28:364-76.
26. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH: The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008, 29:777-822
27. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH 2008 The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 29:777-822

28. Ford ES, Li C, Zhao G Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* 2010 2:180-193.
29. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, Seclen S, Villena A, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Haffner SM 2006 Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 29:685-691.
30. do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Myatt J, Galvão-Teles A. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev.*2008;9:11–19.
31. Hollman G, Kristenson M. The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population--mainly a function of overweight? *Eur J Cardiovasc Nurs.*2008;7:21–26. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2007.05.003.
32. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation.* 2003;108:1541-5.
33. Bos S, Ciccone G, Balde C, Benini L, Dusio F, Forastiere G, et al. Effectiveness of a lifestyle intervention on metabolic syndrome. A randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2007; 22/12:1695-703.