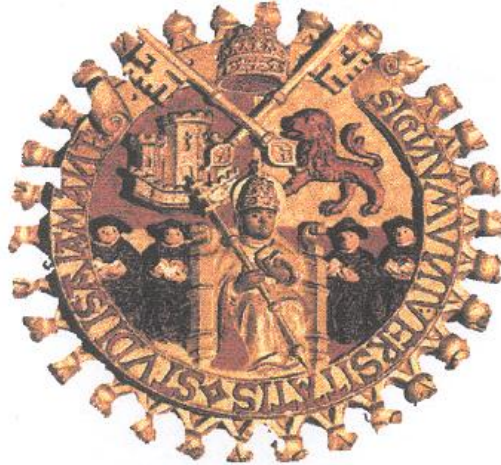


UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**“CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO
DE VARIANTES GÉNICAS EN SÍNDROME METABÓLICO”**

ANA CRISTINA ANTOLÍ ROYO

2015

DIRECTORES:

PROF. DR. D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO

PROF. DR. D. ÁNGEL SÁNCHEZ RODRIGUEZ

PROF. DR. D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO, CATEDRÁTICO DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

PROF. DR. D. ÁNGEL SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, CATEDRÁTICO DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “Correlación fenotipo-genotipo de variantes génicas en Síndrome Metabólico”, realizado por Dña. Ana Cristina Antolí Royo bajo su dirección en el Departamento de Medicina, reúne, a su juicio, todos los requisitos exigidos para ser presentado ante el tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firman la presente en Salamanca a de de 2015.

D. Rogelio González Sarmiento
Catedrático de Medicina

D. Ángel Sánchez Rodríguez
Catedrático de Medicina

AGRADECIMIENTOS

- Al Departamento de Medicina Interna, que me permite y me acoge para presentar este trabajo.
- A los Profs. Rogelio González Sarmiento y Ángel Sánchez Rodríguez, que me han guiado en el desarrollo de este trabajo.
- A todo el personal de su laboratorio, a Estrella y a Nieves, por sus consejos en ese nuevo mundo.
- A Miguel Marcos por su inestimable ayuda y a Javier por su enseñanza de la estadística.
- A los pacientes, por su desinteresada y necesaria colaboración.
- A mis amigos, por estar siempre ahí.
- Al Servicio de Medicina Interna de Ávila por acogerme, enseñarme cada día y hacer del Hospital una segunda casa.
- A mi familia, porque sin ellos no sería quien soy.
- A Jaime, por querer acompañarme en este duro camino que es la vida y hacérmelo más fácil.
Y a Jaime jr, un pequeño gran milagro.

ÍNDICE

ÍNDICE

	PÁGS.
-Introducción:	01
1.- Recuerdo histórico del Síndrome Metabólico	02
2.- Definición de Síndrome Metabólico y sus componentes	03
2.1.- Resistencia a la insulina	04
2.2.- Obesidad	07
2.3.- Metabolismo lipídico	11
2.4.- Presión arterial	11
2.5.- Metabolismo hidrocarbonado	12
2.6.- Nefropatía	13
2.7.- Hígado graso/ Esteatohepatitis	13
3.- Criterios de clasificación del Síndrome Metabólico	15
3.1.- Organización Mundial de la Salud 1998	15
3.2.- European Group for the study of Insulin Resistance 2002	16
3.3.- American Association of Clinical Endocrinologist 2003	16
3.4.- NCEP-ATP III 2005	17
3.5.- International Diabetes Federation 2005	17
4.-La importancia del Síndrome Metabólico: el riesgo cardiovascular y su prevalencia	20
5.- Tratamiento del Síndrome Metabólico	24
6.- Aspectos genéticos en el Síndrome Metabólico	29
6.1.- Interleucina 1 Beta	32
6.2.- Interleucina 4	34
6.3.- Interleucina 6	36
6.4.- Factor de necrosis tumoral alfa	41
6.5.- Receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma	45
-Objetivos	48
1.- Hipótesis	50
2.- Objetivos	50

-Pacientes, material y métodos	51
-Resultados	66
1.- Características de la población	67
2.- Descripción de las alteraciones de la función hepática	71
3.- Descripción de las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado	72
4.- Estudio de polimorfismos genéticos	75
4.1.- Interleucina 1B -511C>T	77
4.2.- Interleucina 4 -338C>T	81
4.3.- Interleucina 6 -174G>C	85
4.4.- TNFA -238G>A	89
4.5.- TNFA -308G>A	93
4.6.- PPARG 34C>G	97
-Discusión de los resultados	101
1.- Función hepática y Síndrome Metabólico	103
2.- Metabolismo lipídico e hidrocarbonado y Síndrome Metabólico	104
3.- Estudio de genes candidatos en el Síndrome Metabólico	107
3.1.- Polimorfismo -511C>T del gen IL1B	107
3.2.- Polimorfismo -338C>T del gen IL4	108
3.3.- Polimorfismo -174G>C del gen IL6	108
3.4.- Polimorfismo -238G>A del gen TNFA	110
3.5.- Polimorfismo -308G>A del gen TNFA	111
3.6.- Polimorfismo 34C>G del gen PPARG	112
-Conclusiones	114
-Bibliografía	117
-Abreviaturas	153

INTRODUCCIÓN

1.- RECUERDO HISTÓRICO

El Dr. Gregorio Marañón, en sus múltiples escritos (“Historia clínica y autopsia de un caso de obesidad mortal” (1920), “Gordos y flacos” (1926), “Estados prediabéticos” (1927), “Manual de enfermedades endocrinas y del metabolismo” (1939), describió una posible asociación entre diabetes, obesidad e hipertensión. Por otra parte, Eskil Kylin (Suecia) publicó un artículo en la revista alemana “Zentralblatt für Klinische Medizin” sobre hipertensión y diabetes (1,2). No es, por tanto, nueva la idea de una patogenia común para distintas enfermedades que tienden a encontrarse con una frecuencia elevada en algunos individuos. El mismo Kylin denominó Síndrome X (1923) a la asociación entre hipertensión arterial, obesidad, hiperglucemia y gota. Más tarde, en 1966, Welborn añadió la hiperinsulinemia en relación a la hipertensión. Modan, en 1985, encontró en los pacientes hipertensos una prevalencia elevada de hiperinsulinemia y tolerancia alterada a los glúcidos. Además, un estudio innovador como fue el de Framingham, demostró mayor prevalencia de hiperlipemia e hiperglucemia entre la población hipertensa.

En 1988 Reaven emplea por primera vez el término Síndrome Metabólico, también denominado Síndrome de Reaven, en el que incluyó la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, el aumento de las concentraciones de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipertensión arterial (3).

Desde entonces ha recibido múltiples nombres, entre ellos: síndrome de resistencia a la insulina, Síndrome Metabólico cardiovascular, síndrome múltiple dismetabólico, cuarteto mortal o síndrome aterotrombogénico.

La 19ª edición de Harrison define el SM como “una constelación de anormalidades metabólicas que confieren un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus” (4).

2.- DEFINICIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

El Síndrome Metabólico incluye un conjunto de alteraciones metabólicas y no metabólicas que, teniendo como posible nexo patogénico común la resistencia insulínica, se presentan de forma secuencial o simultánea en un individuo, acelerando el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (5).

Sin embargo, aunque se postule la resistencia insulínica como patogenia del Síndrome Metabólico (SM), el concepto de síndrome de resistencia a la insulina (RI) no es superponible al de SM. Como se vería gráficamente en la figura 1, el SM sería uno de los síndromes clínicos asociados a la RI.



Figura 1: Relación entre resistencia a la insulina y Síndrome Metabólico.

Dada la importancia de las consecuencias cardiovasculares del SM en la población, se ha ido evolucionando en los criterios clasificatorios del mismo desde la definición dada por Reaven en 1988, en la que incluía únicamente enfermedades relacionadas con el riesgo cardiovascular como parte del Síndrome Metabólico (resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, aumento de triglicéridos y VLDL, disminución de c-HDL, hipertensión arterial), asociando actualmente alteraciones a nivel molecular como los estados proinflamatorios y protrombóticos.

2.1.- RESISTENCIA A LA INSULINA

La insulina es la principal hormona anabólica y anticatabólica del organismo, que ejerce su acción principalmente en los tejidos periféricos como el hígado, músculo y tejido adiposo (6). En el hígado y el tejido muscular estimula la captación de glucosa y aminoácidos, y favorece la síntesis de glucógeno y proteínas. En el hígado y tejido adiposo favorece la captación de ácidos grasos no esterificados, estimulando la síntesis de triglicéridos.

La resistencia a su acción se entiende como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en estos tejidos, sabiendo que cada individuo tiene una sensibilidad distinta a su acción. Se mide objetivamente por el HOMA (Homeostasis model assessment of insulin resistance) obtenida mediante la fórmula: $HOMA = \frac{\text{glucosa (mg/dl)} \times \text{Insulina (pmol/l)}}{22,5}$.

La resistencia insulínica puede deberse a una disfunción en distintos niveles: a nivel de *Prerreceptor* por una mutación en la molécula de la insulina, por la presencia de ciertas moléculas en la sangre (anticuerpos o proteínas neutralizantes) que dificulten esta unión, o por alteraciones del *Receptor*, ya sean en su estructura o en su actividad.

El receptor de insulina está compuesto por dos subunidades alfa extracelulares y dos subunidades beta transmembrana. La unión de la insulina al dominio extracelular induce un cambio conformacional que permite la autofosforilación de la unidad beta y la activación del receptor, generándose segundos mensajeros: Insulin receptor substrate (IRS) IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, Shc y GAB-1 que actúan como proteínas intracelulares de anclaje, generando unas reacciones de fosforilación en dos vías catalizadas por las enzimas fosfatidilinositol 3 cinasa (vía PI-K) y cinasa asociadas a microtúbulos (vía MAPK). (Figura 2)

La vía PIK genera la traslocación de transportadores de glucosa (GLUT-4) a la superficie celular, y la vía MAPK genera factores de transcripción, promueve el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular.

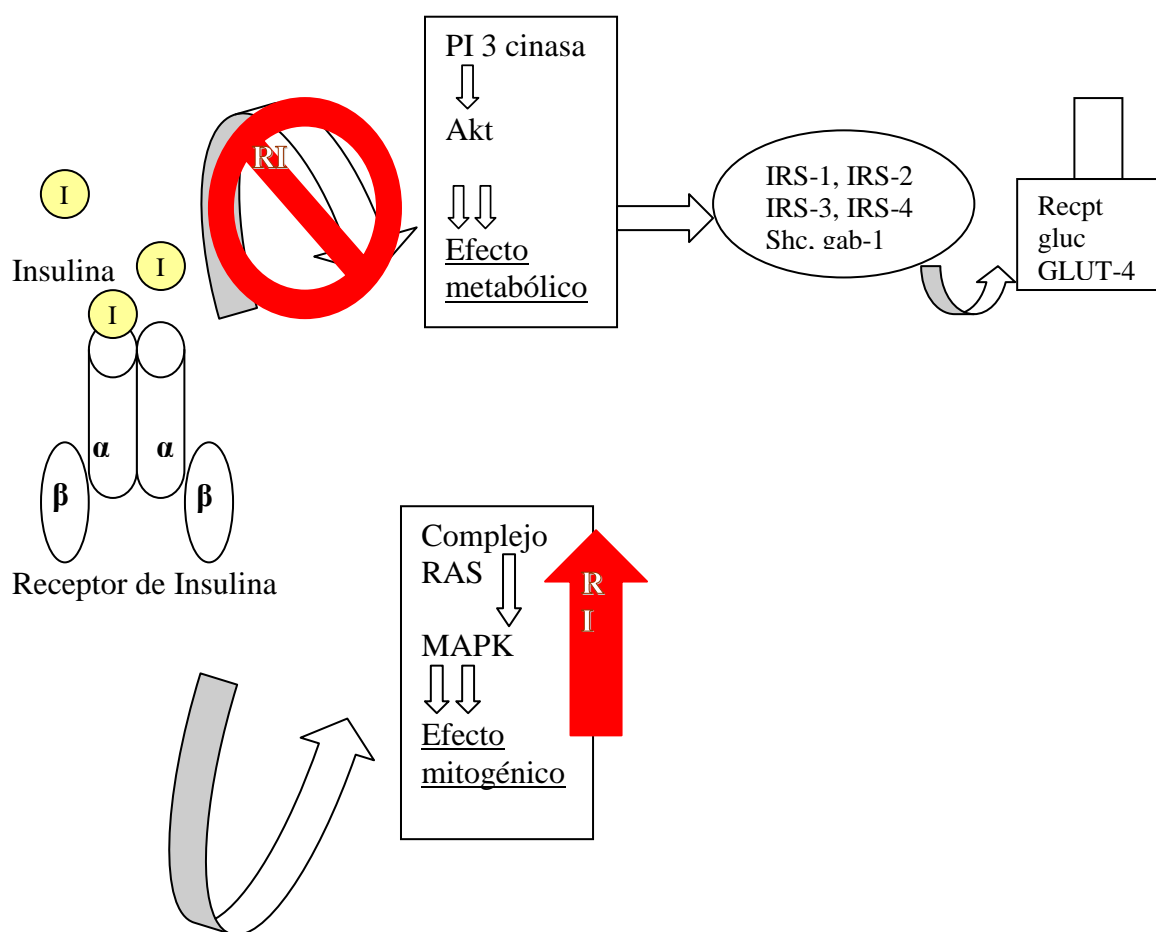


Figura 2: Funcionamiento del receptor de Insulina, alteraciones y sus consecuencias.

La Resistencia a la Insulina actúa reduciendo la actividad de la vía PIK mientras que sobreestimula la vía MAPK, lo que induce la proliferación de las células musculares lisas, del colágeno, de factores de crecimiento y citocinas inflamatorias facilitando el desarrollo de la aterosclerosis (7, 8).

Las alteraciones a nivel *Postreceptor* son las más frecuentes, pudiendo producir alteraciones a distintos niveles de la cascada de fosforilación, como pueden ser defectos en la transmisión de señales (alteraciones en la actividad del receptor, en la activación de las proteínas IRS o de la vía PI3K); antagonismo a la acción de la insulina por las adipocitocinas (TNF- α , leptina, adiponectina, resistina, todos aumentados en la RI, obesidad y dislipemia), inhibiendo la fosforilación del receptor; antagonismo por sustratos circulantes como los

ácidos grasos no esteroideos (AGNE) o libres (AGL), que interfieren en el transporte y utilización de glucosa por los músculos esquelético y cardiaco (también aumentados en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2); aumento del estrés oxidativo asociado a la disfunción endotelial, que inhibe la señalización del receptor de la insulina y reduce la eficacia de su acción; menor número de receptores GLUT-4; defectos en la glucólisis (9).

Actualmente están en estudio diversos genes que pudieran estar implicados en las alteraciones más relevantes del SM, como son el metabolismo de la glucosa, la vía metabólica de la insulina, el metabolismo lipídico y la obesidad (10).

Síndromes clínicos asociados a la Resistencia a la Insulina

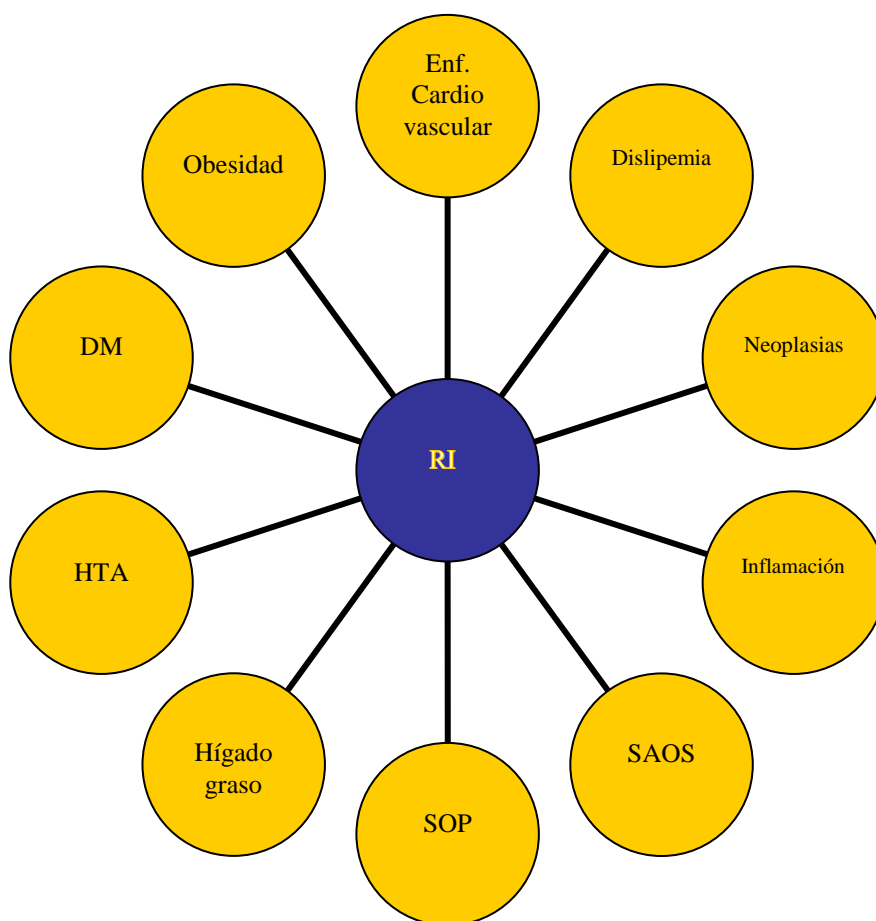


Figura 3: Síndromes clínicos que se han asociado a la Resistencia a la Insulina.

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; SOP: síndrome de ovario poliquístico; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

El hiperinsulinismo resultante de la RI actúa a distintos niveles en el organismo, generando un grupo de alteraciones a nivel sistémico (figura 3) como son: algún grado de intolerancia a la glucosa, incluyendo la diabetes mellitus; dislipemia (que comprendería tanto un aumento de TG, como descenso de cHDL; unas partículas de LDL, pequeñas y densas; y un acúmulo postprandial de lipoproteínas ricas en triglicéridos); disfunción endotelial (por aumento de la adhesión de células mononucleares, de la concentración plasmática de moléculas de adhesión y de la dimetilarginina asimétrica; y por disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio); alteración de los factores procoagulantes, con elevación de PAI-1 y aumento de fibrinógeno; cambios hemodinámicos con aumento de actividad del sistema nervioso simpático y de la retención renal de sodio; aumento en los marcadores de inflamación (PCR, leucocitos, etc.); metabolismo anormal del ácido úrico (generando un aumento de su concentración plasmática); incremento de la secreción de testosterona por los ovarios (SOP); alteración de la respiración durante el sueño (SAOS) (6).

Tanto el Síndrome Metabólico como la resistencia a la insulina pueden producir todas estas alteraciones, aún siendo dos entidades no superponibles (figura.3). Los mecanismos de producción del Síndrome Metabólico se explican a continuación.

2.2.- OBESIDAD

La obesidad se define como el resultado del balance positivo entre la ingesta calórica y el gasto energético mantenido de forma crónica, lo que produce un aumento de masa grasa, que puede producirse por hiperplasia de células adiposas o por la hipertrofia de los adipocitos ya existentes (11).

Sin embargo, se han encontrado diferencias en la función del adipocito maduro que parecen depender de su localización. El adipocito subcutáneo posee características morfológicas y funcionales diferentes al de localización intraabdominal. El adipocito visceral es de mayor tamaño y tiene mayor capacidad secretora de citoquinas, asociada probablemente a las características que comparte con células del sistema inmune del sistema monocito/macrófago (12, 13).

Por ello, actualmente se entiende el tejido graso no sólo como un acúmulo de adipocitos, sino como un órgano endocrino que libera múltiples mediadores, como el TNF-alfa (que fosforila el receptor de la insulina), la adiponectina (su nivel es más bajo en la resistencia a la insulina, en obesos, mujeres y pacientes con síndrome coronario), resistina, leptina (bloquea la acción de la insulina), interleucina 6 (implicada en la regulación de la composición corporal), inhibidor del plasminógeno 1 (regula la coagulación y su aumento está relacionado con la obesidad), angiotensinógeno y componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (sus niveles elevados se correlacionan con un proceso inflamatorio vascular), y la proteína C reactiva (también relacionada con el estado proinflamatorio y la masa corporal) (ver figura.4). El aumento del tejido graso aumenta la secreción de estos mediadores, y da lugar a un tejido adiposo disfuncional: los adipocitos hipertróficos-hiperplásicos tienen una menor densidad de receptores para insulina y una mayor densidad de receptores beta-3 adrenérgicos, lo que condiciona una tasa de lipólisis incrementada que facilita la diapédesis de monocitos hacia el estroma adiposo visceral, iniciando un ciclo proinflamatorio entre los adipocitos y los monocitos, inicialmente con repercusión local y finalmente sistémica (14-16). Los AGL generados por los adipocitos viscerales son ligandos que, por distintas vías, inducen la transcripción y síntesis de TNF-alfa e IL-6, los cuales estimulan los receptores TNF 1-2 expresados por el adipocito disfuncional. La estimulación de estos receptores activa el adipocito y, con ello, el incremento de la migración de monocitos al estroma adiposo visceral.

El TNF-alfa incrementa aún más la resistencia celular del adipocito a la insulina por dos mecanismos: por la transfosforilación directa en serina de los IRS-1,2 (Insulin Receptor Substrates) y por inducir la transcripción y síntesis de SOCS (Supressor Of Cytokine Signaling), moléculas que transfosforilan también en serina a los IRS 1 y 2 e inducen su proteólisis (17-20). Este proceso potencia la lipólisis al inhibir la transcripción y síntesis de fosfodiesterasa-IV (enzima inhibidora de la lipasa adipocitaria) y de adiponectina (21-29).

Además del aumento en la síntesis de todas estas interleucinas, el estroma adiposo visceral produce otras moléculas (Resistina, Adipsina, Angiotensinógeno, PAI-1) igualmente nocivas, estableciendo una intercomunicación adipocito-leucocito patológica en la cual los AGL favorecen la síntesis de TNF-alfa por el monocito, y dicha citoquina perpetúa el ciclo induciendo al adipocito la síntesis de citoquinas leuco-quimiotácticas retroalimentando la

lipólisis, inhibiendo la síntesis de adiponectina y estimulando la síntesis de otras moléculas con potencial proinflamatorio, vasoconstrictor y protrombogénico (30-33).

La producción sin control de estas adipocitoquinas participa en la génesis de la resistencia a la insulina, de la hiperlipemia, de la diabetes mellitus tipo 2 y de la enfermedad vascular. Tras dieta o ejercicio se normaliza la disminución del número de receptores de insulina en monocitos y adipocitos.

Igual que en la vía final de la RI, se produce un descenso en la expresión del gen del transportador de glucosa estimulado por insulina (GLUT-4), que favorece el transporte de glucosa al interior de la célula en el tejido adiposo, y con alteraciones de esta vía también en el tejido muscular de los obesos. Por todo ello se entiende que el índice de masa corporal es un indicador poco sensible del riesgo de complicaciones metabólicas o cardiovasculares en la obesidad, y se usa la circunferencia de la cintura como parámetro que refleja tanto la magnitud del tejido adiposo subcutáneo abdominal como el tejido adiposo visceral abdominal.

Los receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) regulan la beta oxidación y el transporte de los ácidos grasos, la diferenciación de adipocitos, la homeostasis glucémica, e inhiben la activación de la óxido-nítrico sintasa, de un receptor de LDL y la producción de determinadas citoquinas. Tienen un papel central en el metabolismo lipídico, la homeostasis glucémica, el control de la génesis del estrés celular y la inflamación, la aterosclerosis y la proliferación celular. Y son una diana terapéutica, sobre todo la isoforma gamma2, que se expresa predominantemente en el tejido adiposo, y que causaría una mejora en la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético disminuyendo la captación de ácidos grasos libres (AGL), con un incremento en la recaptación de los AGL en el tejido adiposo (30).

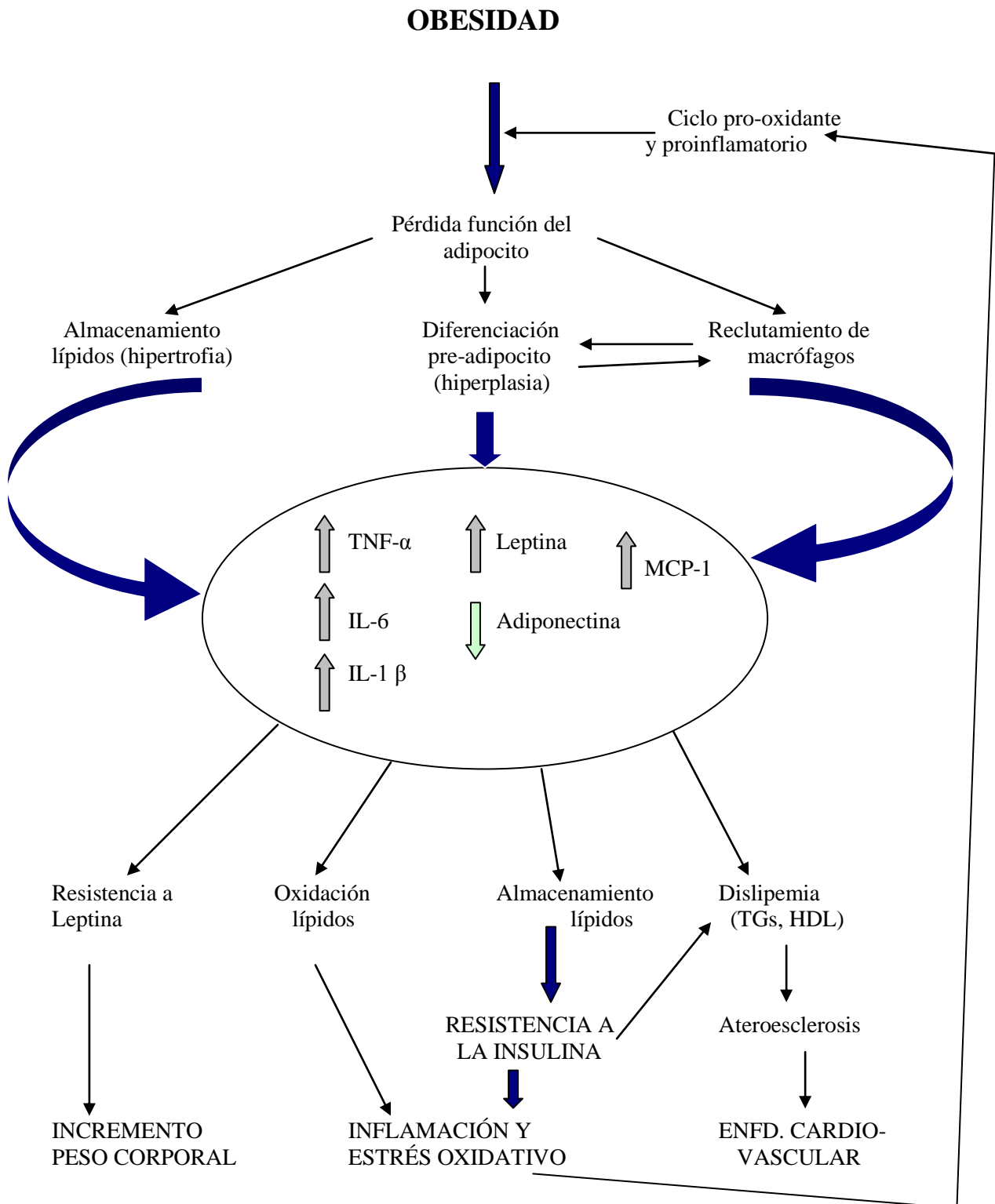


Figura 4: Resumen de las alteraciones fisiopatológicas de la obesidad y sus consecuencias.

2.3.- METABOLISMO LIPÍDICO

El metabolismo lipídico normal genera una liberación de ácidos grasos libres (AGL) desde los adipocitos a la sangre, al hígado y al músculo. En el hígado una parte es oxidada y la mayoría reesterificada a triglicéridos (TG). Hay un transporte continuo entre el hígado y el tejido adiposo, que puede conducir al hígado graso si la reesterificación se satura.

En el Síndrome Metabólico existe una elevación de TG y una alteración del perfil de las lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad (HDL, LDL y VLDL), lo que se denomina fenotipo lipoproteínico aterogénico (34, 35):

- *Elevación de los TG y de VLDL*: en la insulinorresistencia se produce hiperaflujo de AGL al hígado por un aumento de la actividad lipasa hormonosensible, con aumento de la síntesis de TG y de VLDL ricas en TG y ApoB (incremento de su síntesis hepática) y reducción del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

- *Predominio de LDL pequeñas y densas* (denominado fenotipo B), que tienen mayor contenido de TG y menor contenido de colesterol. Tienen una relación proteínas/lípidos aumentada. Esto les genera unas propiedades potencialmente aterogénicas.

- *Disminución de cHDL*, debido a que por su menor tamaño, sufren mayor aclaramiento circulatorio que las normales, por lo que disminuye su número en sangre periférica y paralelamente el de la ApoA1. Además, por su mayor riqueza en TG, son más catabolizadas por la lipasa hepática. Independientemente de la asociación de otros factores, conlleva un mayor riesgo coronario. Es raro encontrarlo aislado, generalmente se acompaña de otras alteraciones del metabolismo lipídico.

2.4.- PRESIÓN ARTERIAL

La asociación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de hipertensión arterial no está claramente definida. No se produce en todas las razas. La RI se observa en menos del 50% de los pacientes hipertensos esenciales y no todos los pacientes con resistencia a la insulina desarrollan hipertensión.

El que parece ser el principal nexo de unión es la existencia de disfunción endotelial como consecuencia de la obesidad y la dislipemia. Esta disfunción resulta en la disminución de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado

del endotelio), con un aumento de las sustancias vasoconstrictoras (endotelina, tromboxano A2 y otros prostanoïdes derivados del metabolismo de las prostaglandinas).

Las posibles vías por las que el hiperinsulinismo y/o la obesidad provocarían hipertensión vendrían mediadas por:

- *aumento de la reabsorción renal de sodio* a nivel del túbulo contorneado proximal.
- *aumento de la actividad nerviosa simpática* por hiperreactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, por un aumento del intercambio de la bomba Na/H⁺ y un aumento en la reabsorción tubular de Na.
- *alteración en los cationes intracelulares*, estimulando la bomba Na/K-ATPasa (mantiene el equilibrio entre K intra y extracelular) y Ca-ATPasa (mantiene el Ca intracelular). Si esta última es resistente a la acción de la insulina, aumenta el Ca intracelular y se desencadena hiperreactividad vascular e hipertensión.
- *una respuesta exagerada a la angiotensina II y la noradrenalina*, provocando un efecto directo sobre la resistencia vascular periférica, aumentando la contracción vascular lisa a través de alteración del control del calcio.
- *la alteración del control de los procesos de crecimiento y la mitosis*, por su acción mitogénica (factor de crecimiento 1-insulina-like) y alterando los canales calcio-dependientes, se induce la proliferación de las células musculares lisas vasculares.
- *interacciones gen-ambiente, con variantes epigenéticas*.

Según estos mecanismos, la RI deteriora la función endotelial, y es esta alteración la que conduce al desarrollo de HTA al desequilibrar el tono endotelial hacia la vasoconstricción (36, 37).

2.5.- METABOLISMO HIDROCARBONADO

El nexa de unión de todas las patologías constituyentes del Síndrome Metabólico es la resistencia a la insulina que, si no es compensada por una hipersecreción pancreática de insulina, progresa desde una intolerancia a la glucosa con hiperglucemia postprandial hasta una diabetes mellitus tipo 2, con una hiperglucemia clínica sintomática (complicaciones macro y microvasculares).

Las necesidades de insulina aumentan como consecuencia del aumento de los requerimientos energéticos que se generan de la liberación de ácidos grasos libres y del aumento de la producción hepática de glucosa. El excesivo aumento de AGL tiene también un efecto tóxico directo sobre la célula beta pancreática y un aumento de la resistencia insulínica a nivel muscular (30, 32).

Ciertos estudios han mostrado que los niveles circulantes de insulina están directamente asociados a la ingesta de grasa dietética e inversamente relacionados con el grado de actividad física y el consumo (moderado) de alcohol (38-40). Por otra parte, existen datos sólidos que muestran el beneficio del ejercicio físico en la prevención de la DM-2 desde el estadio de intolerancia a la glucosa (41).

2.6.- NEFROPATÍA

Diversos estudios han demostrado la correlación entre la insuficiencia renal crónica y los distintos componentes que definen el Síndrome Metabólico (42, 43). No sólo cada componente se asocia con una mayor prevalencia de insuficiencia renal crónica y microalbuminuria, sino que ésta aumenta también a mayor número de componentes presentes.

La obesidad y la resistencia a la insulina generan un estado hiperdinámico que, junto con la presión de natriuresis alterada (retención de sodio), provocan una hiperfiltración que, acompañado del resto de patologías (aumento de los ácidos grasos libres, la inflamación crónica, la disfunción endotelial y una situación protrombótica), contribuyen al desarrollo de la lesión renal (43).

2.7.- HÍGADO GRASO / ESTEATOHEPATITIS

La esteatosis hepática se genera en la obesidad abdominal y visceral como consecuencia de la resistencia a la insulina, que produce un aumento de la actividad lipolítica y lipogénica de los adipocitos. Esto genera un mayor aporte, producción y liberación de AGL al hígado aumentando la síntesis de triglicéridos que, si se retrasa su eliminación hepática, se acumulan.

Por mecanismo competitivo con los AGL se produce una mala utilización de la glucosa hepática.

Se ha postulado que en pacientes con peso normal o sobrepeso moderado, el contenido de grasa hepática es independiente del índice de masa corporal o de la grasa subcutánea, pero se correlaciona con la insulina en ayunas y la concentración de triglicéridos.

La EHNA (esteatohepatitis no alcohólica) es la causa más frecuente de concentraciones altas de las transaminasas en la población general (44). Se caracteriza por la presencia de grados variables de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis que puede evolucionar hasta cirrosis. Su prevalencia en la población general es de 2.1-6.3%; sin embargo, es mucho mayor en individuos obesos (40%) (45). Se puede presentar en cualquier momento de la vida; un ejemplo de ello son los niños obesos (2.6% en población general en edades pediátricas, 58% en niños obesos). Su diagnóstico debe ser sospechado cuando se encuentren concentraciones altas de AST y ALT con una relación AST/ALT menor de 1 y no exista un consumo regular de alcohol mayor de 20 g/día (que equivale a una cerveza de 350 ml, 120 ml de vino o 45 ml de una bebida destilada). El patrón oro para su diagnóstico es la biopsia hepática.

El Síndrome Metabólico está presente en un alto porcentaje de los casos con EHNA. En base a los criterios del NCEP, el síndrome coexiste en un 60% de las mujeres y en un 30% de los hombres con EHNA (46). Algunos componentes del síndrome como la obesidad abdominal y la diabetes tipo 2 también se presentan en un alto porcentaje de los casos.

EHNA y EHA (esteatohepatitis alcohólica) tienen similar patogénesis e histopatología, pero distinta etiología. En la etiología alcohólica Kim *et al.* han demostrado por primera vez relación entre consumo crónico bajo-moderado de alcohol y el desarrollo de diabetes por disfunción de las células β pancreáticas (47).

En un reciente artículo de revisión Lonardo *et al.* confirmaron la EHNA como un fuerte factor determinante del desarrollo de Síndrome Metabólico (48).

3.- CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO

Múltiples entidades han creado sus propias clasificaciones de este síndrome, que han ido evolucionando a la par que cambiaban los criterios de definición de los elementos que los componen (cifras límite de TA, etc...).

Entre las distintas definiciones que existen, cabe citar, entre otras, las propuestas por (49-51):

- Organización Mundial de la Salud (OMS) (1999)
- European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) (2002)
- American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) (2003)
- National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (2001)
- Internacional Diabetes Federation (IDF) (2005)

Cada una de las definiciones pone énfasis en factores distintos del síndrome, a destacar la IDF y el NCEP-ATP, que consideran la obesidad central como base, mientras que la OMS hace más hincapié en la resistencia a la insulina y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

3.1.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (1999)

El diagnóstico de SM requiere la presencia de:

- Resistencia a la insulina (captación de glucosa menor que el cuartil inferior de la población control, valorada por HOMA) y/o
- Glucemia plasmática en ayunas mayor o igual de 110 mg/dl (6,1 mmol/L) y/o glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa mayor de 140 mg/dl (7,8 mmol/L) o diabetes.

Y dos o más de los siguientes criterios:

- Presión arterial sistólica mayor o igual de 140 mmHg y/o diastólica mayor de 90 mmHg.
- Triglicéridos mayores o igual de 150 mg/dl (1,7 mmol/L) y/o Colesterol HDL menor de 35 mg/dl (0,9 mmol/L) en hombres y de 39 mg/dl (1 mmol/L) en mujeres.
- Obesidad central: cociente cintura/cadera mayor de 0'90 en hombres o 0'85 en mujeres y/o IMC mayor de 30 kg/m².
- Microalbuminuria: excrección urinaria de albúmina mayor o igual de 20 µg/min o cociente albúmina/creatinina mayor de 30 mg/g.

3.2.- EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE (EGIR) 2002

El diagnóstico de SM requiere la presencia de Insulinemia basal mayor del 25% y al menos dos de los siguientes criterios:

- Glucemia basal \geq 110 mg/dl (6.1 mmol/L) (excluyendo diabetes)
- Triglicéridos \geq 180 mg/dl (2 mmol/L)
- HDL col $<$ 39 mg/dl (1 mmol/L) o estar tratado por dislipemia
- PA \geq 140/90 mmHg o estar tratado por HTA
- Circunferencia de cintura $>$ 94 cm en hombres o 80 cm en mujeres

3.3.- AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGIST (AACE) 2003

El diagnóstico de SM requiere la presencia de al menos uno de los siguientes factores:

- Enfermedad cardiovascular, hipertensión, poliquistosis ovárica, esteatohepatitis no alcohólica o acantosis nigricans
- Historia familiar de DM tipo 2, hipertensión arterial o enfermedad CV
- Historia de diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa
- Raza no caucásica
- Sedentarismo
- IMC $>$ 25 Kg/m² y/o circunferencia de cintura $>$ 101'6 cm (40 pulgadas) en hombres y $>$ 88,9 cm (35 pulgadas) en mujeres.

Y dos de los siguientes criterios:

- Triglicéridos \geq 150 mg/dl
- HDL col < 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres
- PA \geq 130/85 mmHg
- Glucemia basal entre 10 – 125 mg/dl o glucosa post-sobrecarga entre 140 – 200 mg/dl (la diabetes es excluida en la definición de AACE).

3.4.- NCEP-ATP III (2001)

El diagnóstico de SM requiere la presencia de tres de los cinco criterios que se exponen a continuación:

- Perímetro abdominal: varones mayor de 102 cm y mujeres mayor de 88 cm.
- Triglicéridos: igual o más de 150 mg/dL (17 mmol/l) o tratamiento hipolipemiante.
- Colesterol HDL: en varones menos de 50 mg/dL (1,0 mmol/l) y en mujeres menos de 40 mg/dL (1,3 mmol/l).
- Presión arterial: igual o más de 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo.
- Glucemia plasmática en ayunas igual o mayor de 100 mg/dL o tratamiento antidiabético.

3.5.- INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION (2005)

El diagnóstico de SM requiere la presencia de Obesidad central (para europeos, cintura mayor o igual de 94 cm en hombres y de 80 cm en mujeres).

Y dos o más de los siguientes criterios:

- Glucemia plasmática en ayunas mayor o igual de 100 mg/dl o intolerancia oral a la glucosa o diabetes previa.
- Presión arterial mayor o igual de 130/85 mmHg o tratamiento hipotensor.
- Triglicéridos mayor o igual de 150 mg/dl (1,7 mmol/l) o tratamiento hipolipemiante.
- Colesterol HDL menor de 40 mg/dL en hombres y menor de 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento para la dislipemia.

Tabla 1: Cuadro comparativo de las clasificaciones más importantes. En sombreado se resaltan los criterios indispensables en cada definición de Síndrome Metabólico.

	NCEP-ATP III 2005	OMS 1999	IDF 2005	EGIR 2002
PERÍMETRO ABDOMINAL	Varones > 102 Mujeres > 88	Cintura/Cadera >0'9 Hombres >0'85 Mujeres IMC > 30	Varones \geq 94 Mujeres \geq 80	Varones >94 Mujeres >80
MICROALBUMI -NURIA		AlbO \geq 20 μ g/min Alb/Cr > 30 mg/g		
TRIGLICÉRIDOS	\geq 150 o Tto	\geq 150	\geq 150 o Tto	\geq 180
COLESTEROL HDL	Varones < 50 Mujeres < 40	Varones < 35 Mujeres < 39	Varones < 40 Mujeres < 50	< 39 o Tto
PRESIÓN ARTERIAL	\geq 130/85 o Tto.	\geq 140/90	\geq 130/85 o Tto	\geq 140/90 o Tto
GLUCEMIA PLASMÁTICA EN AYUNAS	\geq 100 o Tto.	\geq 110 o TOG > 140 o DM	\geq 100 o IOG o Tto	\geq 110
RESISTENCIA A LA INSULINA		HOMA elevado		Ins.basal >25%

Todas las clasificaciones incluyen el perímetro abdominal, pero la OMS lo hace mediante el ratio cintura/cadera y es la única que acepta el IMC como criterio, pero la IDF es la única que lo hace indispensable para el diagnóstico. Por otra parte, los criterios de la OMS son los únicos que incluyen la microalbuminuria y el HOMA, mientras que EGIR precisa de la medición de la insulina basal.

Cada clasificación establece unos niveles de corte distintos para la presión arterial, el colesterol HDL o los triglicéridos, y hay algunas que consideran patológico niveles normales pero en sujetos con tratamiento.

La utilidad de la clasificación ATP-III sobre las demás se debe a poseer unos criterios más clínicos y prácticos, con la posibilidad de su diagnóstico por cualquier médico en una consulta sin necesidad de determinaciones especiales (como microalbuminuria, HOMA).

4.- LA IMPORTANCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Está comprobado mediante distintos estudios que el tener Síndrome Metabólico genera por sí mismo un alto riesgo cardiovascular, con un aumento de hasta tres veces de la mortalidad cardiovascular (tabla 2):

Tabla 2: Estudios que muestran la morbi-mortalidad en el SM.

ESTUDIO	Población riesgo	Mortalidad global	Mortalidad coronaria	Mortalidad cardiovascular	Enfermedad cerebrovascular
DECODE (52)	Intol. Gluc		1,28 OR		
NAT Health Nutrition Examination Survey Mortality Study (53)	Intol. Gluc	1,42 OR		1,15 OR	
Helsinki Policemen Study (54)	Insulin Resist.		1,48 OR		2,02 OR
Botnia Study (55)	SM		2,96 RR	3,72 RR	
MESA Study (56)	SM		2,56 HR ♂ 1,91 HR ♀		3,51 HR ♂ 1,59 HR ♀

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Aunque se da en números absolutos, la prevalencia del Síndrome Metabólico varía según distintas variables como son la edad (aumenta con ella ya que también aumentan la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y el resto de los factores), el sexo, la presencia de sobrepeso y obesidad (su principal determinante), la definición de SM que se elija (tienen distintos parámetros) y el grupo étnico (diferenciable sobre todo en EEUU, por la gran multiracialidad existente, y donde se ve que tiene mayor prevalencia en población de mejicanos, americanos y menor en raza negra a pesar de que en ellos existe mayor prevalencia

de resistencia a insulina, mayor mortalidad por enfermedad coronaria e incidencia de DM tipo 2) (57-62). Por ello se cree que no todos los componentes del SM tienen el mismo peso en el riesgo cardiovascular.

España

La prevalencia en nuestro país es aproximadamente del 15% según el Grupo Europeo de Resistencia a la Insulina (EGIR), del 19'3% según la OMS y del 14'2% según la NCEP (63).

En la población canaria, utilizando la definición de la NCEP, se estimó una prevalencia del 24'4%, similar a la población estadounidense. Igualmente se halló una relación inversa entre el nivel de estudios y la prevalencia de SM (64).

El grupo para el estudio de esta patología en Albacete, según los criterios de ATP-III, calculó una prevalencia del 20'9%, aumentando hasta un tercio de la población al aumentar la edad por encima de 60 años (65). En la población rural y urbana de Segovia, siguiendo los mismos criterios, se obtuvo una prevalencia del 17% (15'7% en varones y 18'1% en mujeres), tomados los datos entre 2000-2003, en 809 sujetos de entre 35 y 74 años. La combinación más encontrada fue obesidad abdominal, glucemia basal alterada e hipertensión arterial (66). En Valencia, también con los criterios clasificatorios de la ATP-III, se encontró una prevalencia similar del 18'8%, en pacientes sin obesidad abdominal, aumentando hasta el 48'9% en los que la presentan (67).

En un estudio realizado por Vázquez y cols. sobre pacientes con HTA esencial, se encontró SM en el 62% de los casos, asociándose de forma significativa con el daño vascular (68). En otro estudio realizado por Hernández y cols. sobre pacientes con cardiopatía isquémica, diagnosticaron SM en un 41% (69).

Existe un estudio comparativo entre población española con el San Antonio Heart Study, en el que se observó que la prevalencia de SM en varones es superior en la cohorte americana (28'9 frente al 20'8%), pero es a la inversa en las mujeres (30'9% frente al 27'1% en las americanas) (70).

Dada la importancia de este síndrome, la Sociedad Española de Cardiología ha promovido un registro nacional denominado MESYAS (Metabolic Syndrome in Active Subjects), con el fin de conseguir una amplia muestra de la población española. En los resultados del año 2005, sobre 19.000 trabajadores, se calculó una prevalencia global del 12% (16% en varones y 8% en mujeres). La mitad de los trabajadores con SM presentaba una tríada de criterios: presión arterial alta, hipertrigliceridemia e índice de masa corporal elevado en varones; IMC elevado, colesterol HDL bajo y presión arterial elevada en mujeres (71).

Se llevó a cabo el estudio CLYDIA sobre la prevalencia de SM en pacientes con eventos cardiovasculares en la mayoría de comunidades autónomas españolas en consultas de Atención Primaria, Endocrinología, Cardiología y Medicina Interna, recogándose 1342 pacientes. Con criterios ATP-III, la prevalencia obtenida es de 31'8% en varones y 51'5% en mujeres (36).

En un estudio de prevalencia realizado en la provincia de Salamanca en el año 2007, en el que se utilizaron tres clasificaciones, se obtuvo un 26'86% de pacientes con Síndrome Metabólico según la IDF, un 19'01% según la ATP-III, y 12'81% según la OMS (72).

Europa

El Estudio VIVA (Variable Incidence of Visceral Adiposity) encontró una prevalencia de Síndrome Metabólico del 25'3% en mujeres y 19'6% en varones con criterios OMS. Al emplear los criterios EGIR los porcentajes descienden hasta un 15'6 en mujeres y 14'5% en varones (73).

El estudio DECODE, basado en 11 estudios de cohortes europeos, coincide en una prevalencia de alrededor del 15%; los varones tienen más prevalencia de HTA, dislipemia y metabolismo glucémico alterado, mientras que en las mujeres predomina la obesidad (74).

Estudios poblacionales a nivel mundial

El primer estudio que llamó la atención sobre la alta prevalencia del Síndrome Metabólico fue la Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III), en la que analizaron

8.800 personas de entre 20 y 89 años, siendo la prevalencia del 24%. Demostraron que ésta aumentaba con la edad (superando el 40% en los mayores de 60 años) y que existían diferencias interraciales (75). Los sujetos que presentaban SM tenían mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que los pacientes con diabetes mellitus únicamente (13'9 frente a 7'5%, $p < 0'001$), pero mucho menor que la de los que presentaban ambas entidades (19'2%) (76). El estudio NHANES III se comparó con otras cohortes, como las de Framingham, WOSCOPS, Women's Health Study y San Antonio Heart Study, encontrando cifras de prevalencia similares y constatando la importante asociación del Síndrome Metabólico con la cardiopatía isquémica, añadiendo una asociación con niveles altos de proteína C reactiva (PCR) (77-79).

En Asia se muestran datos muy discordantes, pudiendo deberse a los distintos criterios definitorios: en la India establecieron una prevalencia del 41%, siendo algo más alta en mujeres (46'5%) que en varones (36'4%, $p = 0'03$), coincidiendo con lo encontrado en Irán (80, 81). En Japón, en una serie de trabajadores de una empresa, la prevalencia global fue del 17'3%, muy inferior a la de los países anteriores, lo que nos lleva a pensar que no se deberían emplear los mismos criterios definitorios en todos los países asiáticos (82).

5.- TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

El objetivo del tratamiento de los pacientes con Síndrome Metabólico es la reducción del riesgo cardiovascular y de la enfermedad aterotrombótica, y para ello es necesario abordarlo a dos niveles: modificar los hábitos de vida no saludables y con ello intentar evitar en la medida de lo posible el desarrollo de DM-2, HTA, dislipemia, daño orgánico y enfermedad cardiovascular, así como ajustar su tratamiento cuando se presentan. (Ver el algoritmo en la figura 5).

Tratamiento no farmacológico:

Es importante modificar la dieta y realizar ejercicio físico, ya que se ha comprobado en varios ensayos clínicos que disminuye la incidencia de DM-2 (83-86).

El ejercicio y el cambio en la dieta consiguen disminuir la presión arterial y mejorar el perfil lipídico, aún sin perder peso, disminuyendo la resistencia insulínica (87).

El ejercicio es un elemento fundamental, ya que el músculo esquelético es el tejido corporal más sensible a la acción de la insulina y, por lo tanto, donde más se expresa la resistencia a la misma si no se ejercita, al disminuir la cantidad de músculo y aumentar la infiltración grasa.

El otro pilar básico del tratamiento es la dieta, ya que una de las bases del Síndrome Metabólico es el sobrepeso o la obesidad abdominal, por lo que deben restringirse las calorías. La dieta mediterránea, que como se sabe es equilibrada y rica en fruta y verdura, sería ideal en esta situación, ya que además ha demostrado disminuir la mortalidad por enfermedad cardiovascular (88).

Tratamiento farmacológico: es el tratamiento de las causas que lo componen:

◆ Tratamiento de la prediabetes y DM-2: además de dieta y ejercicio, se ha comprobado que la metformina disminuye la progresión a DM-2, aunque en menor medida que éstos, y dados sus efectos secundarios no está establecida su indicación en la prediabetes (86).

La *Metformina* es el fármaco de elección en pacientes diabéticos obesos porque mejora la sensibilidad a la insulina y no produce aumento de peso; además, tiene un efecto favorable sobre el perfil lipídico.

Las *Glitazonas* también podrían ser de elección por su papel agonista sobre los PPAR- γ , a través del cual aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen las concentraciones de triglicéridos, aumentando también las cifras de HDL. La rosiglitazona aumenta los niveles de colesterol total a expensas del LDL, habiendo sido retirada en 2010 por aumentar el riesgo cardiovascular.

Los *I-DPP IV* (*inhibidores de dipeptil dipeptidasa IV*) tienen efecto incretínico, generando un ligero aumento de peso similar a otros ADOs (excepto metformina).

Los fármacos *agonistas de GLP-1* (*glucagon-like peptide-1*) son hormonas incretínicas que se emplean en pacientes diabéticos obesos (IMC>30), produciendo una pérdida de peso en relación con su efecto estimulador del tránsito intestinal y de sus receptores en el centro del hambre hipotalámico (89).

La última familia de fármacos en unirse al tratamiento antidiabético son los *inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2* (*SGLT-2*), que aumentan la eliminación de glucosa por la orina.

Cuando no hay posibilidad de control glucémico con los fármacos anteriores se debe iniciar insulinización.

◆ Tratamiento de la hipertensión arterial: no existe ningún antihipertensivo de elección para los pacientes hipertensos con SM (90).

Diuréticos y bloqueadores beta: son fármacos que a dosis altas pueden empeorar la resistencia insulínica y la dislipemia aterogénica. En un estudio con diuréticos tiazídicos no se observó diferencia entre la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y en los que desarrollaron la diabetes durante el tratamiento, por lo que su uso depende del criterio del médico (91). Los beta-bloqueantes son cardioprotectores en pacientes cardiopatas

y no están contraindicados en los pacientes con DM-2, aunque pueden anular la sintomatología adrenérgica de las hipoglucemias, con el consiguiente riesgo.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II): estos fármacos aumentan la sensibilidad a la insulina y, en concreto, el telmisartan ha demostrado en algunos estudios un agonismo parcial sobre PPAR- γ , por lo que puede ayudar en el descenso de peso y en la mejora de los perfiles glucémico y lipídico (92).

Antagonistas de los receptores α : pueden ser útiles en los pacientes diabéticos, pero pueden incrementar el riesgo de insuficiencia cardíaca.

◆ Tratamiento de la obesidad:

La Sibutramina inhibe la recaptación de la norepinefrina y serotonina en las áreas cerebrales que controlan el apetito y el gasto metabólico. Produce una pérdida de peso dependiente de las dosis, disminuciones significativas de la grasa visceral, reducciones de los valores plasmáticos de triglicéridos y del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Como efectos secundarios eleva la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca y accidente cerebrovascular.

El Rimonabant es un bloqueante del receptor cannabinoide-1. Dos estudios multicéntricos han demostrado que se asocia a una pérdida ponderada considerable y una mejoría de variables relacionadas con riesgo vascular (93, 94).

El Orlistat es un inhibidor de la mayoría de las lipasas. Se fija a la lipasa intestinal y produce una reducción de la absorción de las grasas dependiente de la dosis. En diabéticos tipo 2 mejora el control de la glucemia y disminuye la hemoglobina glicosilada, reduce la resistencia a la insulina, la insulinemia y la lipemia posprandial; sin embargo, los efectos secundarios tales como esteatorrea, flatulencia, urgencia fecal y aumento del número de deposiciones son muy frecuentes (95).

La *cirugía bariátrica* como tratamiento de pacientes con obesidad mórbida conlleva la resolución de la diabetes mellitus asociada en un elevado porcentaje de pacientes, por lo que también se llama cirugía metabólica (96, 97).

◆ Tratamiento de la dislipemia:

Las *Estatinas* disminuyen el nivel de colesterol LDL y tienen un efecto pleiotrópico y agonista sobre los PPAR- γ . Su acción sobre los triglicéridos es moderada y el beneficio sobre el colesterol HDL escaso.

La *Ezetimiba* inhibe la absorción selectiva de colesterol a nivel del intestino, fundamentalmente las LDL, habiéndose convertido en el segundo escalón farmacológico tras las estatinas.

Los *Fibratos* ejercen una notable acción sobre los triglicéridos. No se recomienda el uso junto con estatinas por la miotoxicidad, aunque el fenofibrato tiene una menor toxicidad.

El *Ácido nicotínico* es el medicamento que más eleva el colesterol HDL, aunque no está comercializado en España. A altas dosis puede producir hiperglucemia. Actualmente está retirado del mercado por mayor incidencia de efectos adversos graves respecto al uso de estatinas (estudio HPS2-THRIVE).

Las *Resinas* ejercen su acción principal sobre el colesterol LDL. Son mal toleradas por sus efectos gastrointestinales y por ello muy poco empleadas.

◆ Tratamiento del estado protrombótico y proinflamatorio: está recomendado el uso de ácido acetil salicílico en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Para la US Preventive Services Task Force lo son si tienen un riesgo cardiovascular igual o superior al 6% en 10 años, y para la American Heart Association si es mayor o igual al 10% (98, 99). Esta última es la recomendada para el SM (100).

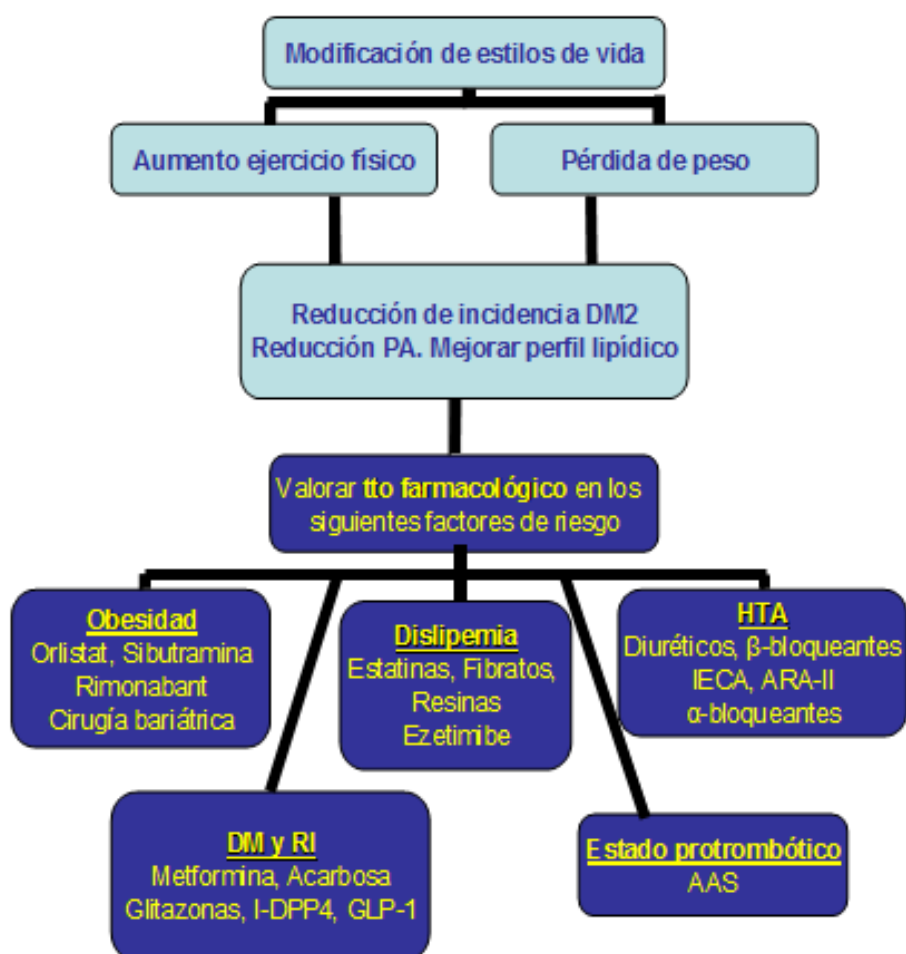


Figura 5: Algoritmo de tratamiento en pacientes con Síndrome Metabólico.

6.- ASPECTOS GENÉTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

INTRODUCCIÓN

Combinando todas las alteraciones presentadas en los componentes del SM, podemos concluir que ésta es una entidad poligénica y multifactorial (101, 102).

Los datos disponibles de estudios familiares y poblacionales muestran que el SM está influenciado por un fuerte componente genético, mostrando una gran variabilidad entre diferentes grupos étnicos. De hecho, se ha demostrado que el 45% de los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2, incluso con niveles de glucosa normales, presentan resistencia insulínica (RI) (103, 104). El impacto genético en la variación del índice de masa corporal (IMC) es de entre un 40 y 70% con diferencias entre individuos y grupos étnicos. Esta base genética es incluso más importante en la obesidad visceral, una condición clave en la patogénesis del SM, en el que el 60% de la variación de los depósitos de grasa abdominal se debe probablemente a factores genéticos (105, 106). La sospecha de la existencia de una base genética está sostenida por los hallazgos de Groop y col. (1996) en familiares de pacientes con DM-2.

Todo este componente genético está fuertemente modulado por factores ambientales relacionados con los hábitos/estilos de vida, como el exceso en la ingesta calórica, la baja actividad física, el exceso de grasas saturadas, la dieta con bajo contenido en fibra, el excesivo consumo de alcohol y el tabaquismo (101, 107). Se ha demostrado recientemente que el efecto de la interacción entre factores genéticos y ambientales es mayor que el de estos dos componentes aisladamente (108). Sin embargo, no se dispone de evidencias científicas suficientes para definir nítidamente las características de la compleja interacción genes-ambiente.

La búsqueda de los efectos de interacciones genes-ambiente en estudios epidemiológicos es esencial para comprender las variaciones individuales, étnicas y poblacionales de

prevalencia/incidencia del SM, pero su interpretación requiere un planteamiento adecuado sobre las bases de un apropiado tamaño muestral y de una metodología bien definida (109).

Se ha sugerido que tras el SM existe un genotipo ahorrador; según esta hipótesis las personas que viven en un medio con un aporte alimentario inestable podrían incrementar al máximo su probabilidad de supervivencia si pudiesen potenciar el almacenamiento del excedente de energía, como por ejemplo la grasa abdominal (110). Cuando este genotipo almacenador de energía se expone a la abundancia de alimentos típica de las sociedades occidentalizadas, se convierte en perjudicial y origina la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (111). Este genotipo ahorrador emerge en diferentes grupos étnicos cuando se comparan sus estilos de vida (rural sobre urbano) (112-114). Así, los indios Pima que viven en Arizona (USA) siguen unos estilos de vida típicos de los países occidentalizados con una alta ingesta calórica, principalmente de grasas saturadas, alto consumo de alcohol y una baja actividad física, presentando una alta prevalencia de obesidad, DM-2 y RI. Por el contrario, los indios Pima genéticamente idénticos que viven en Méjico y que han mantenido sus estilos de vida tradicionales del medio rural (alta actividad física, baja ingesta calórica con bajo contenido en grasas, dieta rica en fibra) no suele presentar ni obesidad ni las otras alteraciones del SM. Observaciones similares se han descrito en poblaciones indígenas de las islas de Nauru y Mauricio del Océano Pacífico e Índico, así como en Mexicanos Americanos en las cuales se ha analizado la prevalencia de obesidad, DM-2 y otras alteraciones del SM comparando estilos de vida en el medio rural y en el medio urbano (112, 114).

Por todo ésto, parece que las bases de la aparición del SM en cada individuo y en poblaciones particulares residen en las complejas interacciones genes-factores ambientales (estilos de vida).

En la tabla 3 se enumeran los genes más frecuentemente implicados en el SM.

Tabla 3: Genes candidatos más relevantes para el Síndrome Metabólico.

Metabolismo de la glucosa	Acción de la insulina	Sensibilidad/resistencia a la insulina	Metabolismo lipídico	Obesidad
-Glucógeno sintasa	-IRS 1-4	-PPAR gamma	-Lipoproteína lipasa	-UCP1, UCP2
-GLUT-1	-Shc	-PC-1	-Lipasa hepática	Receptores β 2 y β 3 adrenérg.
-GLUT-4	-Fosfatidilinositol 3	-IL-4	-Proteína intestinal	-Receptor de leptina
-Hexoquinasa II	Quinasa (α,β)		de unión a ácidos grasos	-TNFA/Receptor TNFA
-Fosfofructoquinasa			(IFABP)	-IL-6
-Gen del ISR1				-Neuropéptido "Y"
				-Resistina
				-Adiponectina
				-Calpaina 10
				-IL-1 Beta

6.1.- INTERLEUCINA 1 BETA (IL-1 β)

Características de la proteína

La familia de la IL-1 está compuesta por tres proteínas distintas pero de estructura homóloga: alfa, beta y antagonista del receptor (Ra). Las proteínas IL-1 alfa y beta inducen múltiples funciones celulares, por lo que son conocidas como agonistas, mientras que la tercera, el antagonista de receptor (IL-1Ra), no induce ninguna señal intracelular e inhibe la actividad de las otras IL-1 (115, 116).

La familia de proteínas IL-1 son secretadas en multitud de circunstancias, ya que su transcripción es estimulada en procesos inflamatorios e infecciosos mediados por complejos inmunitarios; por proteínas de la coagulación y del complemento; sustancia P; productos secretados por bacterias o virus (en particular lipopolisacáridos); citocinas linfocíticas, como el factor estimulador de colonias granulo-macrocíticas (GM-CSF) y el interferon gamma. El TNF-alfa también estimula la producción de IL-1 a través de células endoteliales, monocitos y fibroblastos. Además, la IL-1 β estimula su propia producción a través de células endoteliales y monocitos, siendo importante su implicación como inductor mayor de inflamación sistémica precoz (117).

Además de todas las citocinas que regulan a la IL-1, ésta tiene un mecanismo de autorregulación endocrina, ya que estimula la producción de hormonas hipotálamicas e hipofisarias y de corticosteroides, que tienen un efecto inhibitorio sobre la producción de IL-1 y TNF-alfa (118-128).

También se ha confirmado “*in vivo*” que tras la administración exógena de IL-1 o TNF-alfa se inducen niveles detectables de IL-1 β , ya que su gen no se expresa espontáneamente en los monocitos normales, como se ha demostrado en un estudio en voluntarios sanos con técnicas sensibles como la reacción de cadena de la polimerasa (115).

Los receptores de IL-1 se encuentran en la superficie de un gran número de células, preferentemente en células endoteliales, fibroblastos, condrocitos, musculares lisas y

linfocitos T (129). El receptor IL-1RII se caracteriza por ser predominante en linfocitos B, monocitos, neutrófilos y células hematopoyéticas; y es el de mayor afinidad por la IL-1 β , regulándola sin transmitir ningún tipo de señal al competir con el IL-1RI, ligando la IL-1 β , y por lo tanto disminuyendo su actividad biológica (130). Por eso se llama “receptor gancho” y se considera un factor regulador negativo, ya que atrapa a la IL-1 β e impide que induzca cualquier señal biológica (131). Por todo ello, el IL-1RII es un inhibidor de la IL-1 β , al contrario que el IL-1RI (115).

Ésto se ha demostrado en fibroblastos mutados, objetivando que cuanto más expresaban IL-1RII menos capaces eran de responder a la IL-1 (132). Este aumento de la expresión de IL-1RII se ha observado en presencia de dexametasona, IL-4 e IL-3, lo que confirma el efecto antiinflamatorio de la IL-1 β en estas situaciones (133-135).

Características del gen

La familia de la proteína IL-1 se localiza en tres genes localizados en el brazo largo del cromosoma 2 en humanos (115).

Hay cierto número de polimorfismos descritos, que se han relacionado, entre otros, con la severidad de la artritis reumatoide o con ciertos tipos de diabetes (136, 137). El polimorfismo del gen IL-1B (C/T)-511 está en relación con la regulación en sangre de los niveles de PCR, detectándose niveles bajos tanto de la interleucina como consecuentemente de PCR en sangre de personas sanas (117).

IL-1 β y Síndrome Metabólico

Por su localización en células presentes en todo el organismo y sus múltiples actividades e interacciones con otras IL, la IL-1 β se ha visto relacionado con el lupus eritematoso sistémico, con el riesgo cardiovascular (por su actividad sobre células endoteliales y miocárdicas), con los niveles de proteína C activada y con la nefropatía en pacientes diabéticos. Ante el aumento de la obesidad en los países desarrollados, actualmente se ha estudiado la implicación de la IL-1 β en la obesidad, en el desarrollo de diabetes mellitus y de resistencia a la insulina, ligadas al SM (117, 138-140).

En un estudio publicado en relación con la obesidad se demostró asociación entre el polimorfismo +3953 C/T de IL1B y el índice de masa corporal en mujeres obesas (141).

La citocina IL-1 β es citotóxica para las células β pancreáticas de las ratas, habiéndose demostrado *in vitro* que, junto con el TNF-alfa y el interferón-gamma, se implica en la patogénesis de la diabetes mellitus insulino-dependiente, al inducir la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y producir óxido nítrico (NO), mediador del efecto citotóxico sobre los islotes de células β pancreáticas (142, 143). Se ha demostrado en animales que la glucosa actúa como modulador de los efectos de IL-1 β sobre el NO (144-149); la glucosa también puede modular la actividad MAPK en ausencia de citocinas, y modular el efecto de la IL-1 β en células β pancreáticas (150).

6.2.- INTERLEUCINA 4 (IL-4)

Características de la proteína

La Interleucina 4 (IL-4) es una linfocina producida por los linfocitos y mastocitos de la lámina propia intestinal, con múltiples funciones. Inicialmente fue descrita como un factor de crecimiento de las células B, pero también afecta, y a veces de forma opuesta, a las células T, mastocitos, macrófagos y granulocitos.

La IL-4 aumenta la producción de linfocitos T activados por acetato de miristato forbol (PMA), concanavalina A (Con A), fitohemaglutinina (PHA) o anticuerpos a CD3; y también ejerce efectos comitogénicos y promueve el crecimiento de las líneas celulares T (151-155). Esta citocina reduce la expresión de los receptores de IL-2 en líneas celulares T murinas y la producción de IL-2 por los linfocitos T humanos e inhibe la activación de los linfocitos killer (156-160).

Características del gen

El gen que codifica la IL-4 se encuentra en la región cromosómica 5q31.1, ocupa aproximadamente 9 kb y está compuesto de cuatro exones y tres intrones.

Se han descrito muchos polimorfismos en este gen (-338C>T, -590 C>T, -1098 T>G), muy estudiado en artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y atopia (161, 162).

IL-4 y Síndrome Metabólico

La IL-4 se ha relacionado fundamentalmente con actividad inflamatoria (enfermedades inflamatorias, autoinmunes tipo artritis reumatoide, reacciones alérgicas) y neoplásicas, y se ha estudiado en menor medida en relación con la obesidad y la diabetes (fundamentalmente la tipo 1 por su implicación autoinmune). Respecto a su relación con enfermedades inflamatorias y autoinmunes se han realizado numerosos estudios con resultados controvertidos (163-174).

Además se han publicado varias investigaciones respecto a su relación en ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas y ácido oleico, y respecto a su relación con la mayor incidencia de infección y cáncer por la posible alteración de los mecanismos inmunitarios (175-177). Estos ratones obesos tenían alteración en la hipersensibilidad de contacto en respuesta a 2,4,6-trinitroclorobenceno (TNCB), cosa que no ocurrió en los ratones no obesos alimentados con la misma dieta (178). Tras la administración de IL-4 se normalizó la respuesta a TNCB en los ratones obesos, lo que habla a favor de un defecto en la señal para la IL-4 en estos ratones.

La relación de la diabetes mellitus tipo 2 con la inflamación viene dada por la resistencia insulínica en la grasa, el músculo y otros órganos diana de la insulina. En la patogénesis de la DM-2 se ha implicado un grado bajo de inflamación crónica y activación del sistema inmune innato con la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina, en el que las citocinas juegan un papel importante (179-183). La IL-4 es una citocina antiinflamatoria que genera un aumento de la producción de IL-10, IL-1RN (inhibidor competitivo de la IL-1) e IL-1 RII e inhibe la secreción de citocinas inflamatorias como IL-1 beta, TNF-alfa e IL-6 de los macrófagos. Una alteración en la regulación de la IL-4 puede actuar como componente

fundamental en la inflamación crónica presente en la DM-2 (184). Los estudios *in vitro* muestran que la regulación de estas citocinas en condiciones normales actúa como retroalimentación para limitar el número de adipocitos o el almacenamiento lipídico por aumento del efecto catabólico en el adipocito, bloqueando la síntesis lipídica y la expresión de la lipoproteína-lipasa, mientras que se activa la lipólisis, y puede bloquear o revertir la diferenciación de los precursores de fibroblastos en adipocitos (185-187). De todas formas, los resultados *in vivo* son todavía inconsistentes (188, 189). En un estudio con pacientes DM tipo 1 se demostró falta de asociación entre la enfermedad y la IL-4, aunque la naturaleza de su asociación con la DM tipo 2 es desconocida (190). Recientemente se ha demostrado una significativa asociación del polimorfismo de la IL-4 con un riesgo aumentado de inicio y progresión de DM-2, así como de sus complicaciones (191, 192).

6.3.- INTERLEUCINA 6 (IL-6)

Características de la proteína

La IL-6 es una citocina proinflamatoria liberada, entre otros, por el adipocito (adipocina), que se secreta tres veces más en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo (su incremento en el tejido adiposo tras la ingesta de alimentos le confiere un papel en la obesidad (193, 194). También es secretada por células del sistema inmune, del estroma vascular, endotelio y monocitos, participando como mediador pro-inflamatorio (195).

La presencia de IL-6 en el tejido adiposo condiciona su correlación con el índice de masa corporal, con el ratio cintura-cadera y, además, contribuye al aumento en la concentración de triglicéridos en los sujetos obesos al disminuir la producción de lipoproteína lipasa y aumentar la secreción hepática de triglicéridos (196-200).

Los niveles elevados de esta citocina en pacientes obesos y diabéticos tipo 2 en relación a individuos sanos hacen que se considere como un factor de riesgo en el desarrollo de estas patologías (201-205).

Características del gen

La IL-6 se localiza en el brazo corto del cromosoma 7. En los últimos años, se han descrito distintos polimorfismos de la región promotora del gen de la IL-6, como son -572G>C, -373A(n)T(n), -597G>A y -174G>C, siendo este último el de mayor prevalencia e importancia biológica (197, 206).

El genotipo CC, normalmente el de menor incidencia, ha sido relacionado con una menor expresión del gen y con niveles menores de IL-6 circulante (197). Otros estudios han relacionado al alelo G con una mayor transcripción del gen y con una mayor producción de IL-6 (207).

La distribución alélica del gen de la IL-6 parece estar influida por el origen étnico y la distribución geográfica. Por un lado, se puede observar una distribución alélica diferente entre la raza blanca y la afroamericana. El genotipo GG en americanos nativos y caucásicos ha sido asociado a diabetes mellitus tipo 2, mientras un estudio sueco y otro de población franco-canadiense han relacionado al alelo C con índices de obesidad (208-210). En la población española se ha asociado al alelo G con hiperglucemia, con una disminución en la sensibilidad a la insulina y con alteraciones lipídicas (211).

En un reciente estudio Suazo *et al.* demostraron, en niños obesos chilenos, relación entre tres polimorfismos genéticos de la IL-6 y la presencia de SM o de los fenotipos que lo componen (212).

Interacción del polimorfismo -174G>C con la regulación del peso corporal y del metabolismo energético

Se ha observado una mayor distribución del alelo G del polimorfismo 174G>C del gen IL-6 en sujetos delgados (índice de masa corporal <25kg/m²), presentando además un menor perímetro de la cintura (210). En cuanto al alelo C, se ha asociado con valores elevados de índice de masa corporal, con niveles elevados de leptina y con índices elevados de masa grasa corporal (213, 214).

Respecto al control del balance energético, los homocigotos para el alelo C presentan un menor gasto energético y, por lo tanto, un mayor riesgo potencial de desarrollar obesidad (215). Sin embargo, estas relaciones del alelo C con medidas indirectas de la adiposidad contrastan con los resultados obtenidos por otros autores, que observaron que los homocigotos GG presentan un mayor índice masa corporal y de otros marcadores asociados a la obesidad (216). Estos resultados dispares en los datos publicados hasta el momento justifican continuar las investigaciones en este campo.

Implicación del polimorfismo -174G>C en las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad

La asociación entre el polimorfismo -174G>C y la sensibilidad a la insulina puede deberse a que el promotor de la IL-6 está situado muy próximo al promotor de esta hormona (201). El genotipo CC se ha relacionado con niveles elevados de insulina basal y con una mayor respuesta a esta hormona tras sobrecarga, con una menor sensibilidad a la misma y con un riesgo más elevado de desarrollar diabetes mellitus no insulino dependiente (201, 209, 210, 213). Además, un estudio reciente realizado en adolescentes, ha relacionado el genotipo CC con la diabetes mellitus tipo 1 (217). De hecho, una mayor frecuencia del alelo G se ha descrito en sujetos que presentaban baja concentración circulante de glucosa e insulina (210). Por el contrario, estudios recientes han relacionado el alelo G con una mayor resistencia a la insulina, y con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 y 2 (209, 218). Siguiendo con esta hipótesis, el alelo C se ha asociado con bajos niveles de IL-6 circulante de insulina basal, de hemoglobina glicosilada, con un menor recuento de células blancas y una mayor sensibilidad a la insulina (219).

En contraposición, otros trabajos no han encontrado asociación entre el alelo C y el riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (220). Debido a estos resultados dispares deberían realizarse estudios más completos que aclarasen dicha cuestión.

La participación de la insulina en la utilización de los lípidos ha llevado a investigar la implicación del polimorfismo de la IL-6 en estas rutas metabólicas. Así, se ha observado que los individuos portadores del alelo G presentan niveles circulantes elevados tanto de triglicéridos totales como de la fracción VLDL y de ácidos grasos libres, siendo la fracción HDL-colesterol más baja que en los portadores del alelo C (207). Además, el alelo C se ha

asociado con marcadores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial sistólica, y con un mayor riesgo de enfermedad coronaria y de infarto agudo de miocardio (221, 222).

IL-6 y Síndrome Metabólico

Se ha propuesto que la IL-6 puede ser un marcador de Síndrome Metabólico, ya que está implicada en muchas alteraciones relacionadas con la excesiva ganancia de peso. En la obesidad se produce una acumulación de tejido adiposo, relacionada con la resistencia a la insulina y con la enfermedad cardiovascular (200). La IL-6 ha sido implicada en la etiología de la resistencia a la insulina, de la diabetes mellitus tipo 2, de la aterosclerosis y de la hipertensión arterial, entre otros procesos metabólicos (4, 223, 224).

La IL-6 podría representar un factor hormonal, inductor de la resistencia a la insulina a nivel del músculo, mediado por la adiposidad (225, 226). También se ha descrito una correlación inversamente proporcional entre la concentración plasmática de la IL-6 y los niveles plasmáticos basales de insulina en sujetos obesos, sugiriendo una acción directa sobre la utilización metabólica de la glucosa (225).

Por otro lado, la IL-6 induce lipólisis y oxidación de grasas, afectando posiblemente a la homeostasis de la glucosa de forma indirecta (227). El desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por presentar niveles elevados de marcadores de inflamación aguda, donde la IL-6 es el mediador principal (201, 228). De hecho, altos niveles de IL-6 se han relacionado con la intolerancia oral a la glucosa y con cierta capacidad predictiva en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Por el contrario, ratones transgénicos sin receptores para la IL-6 presentan niveles elevados de glucemia y una disminución de la tolerancia a la glucosa (229). Estos hallazgos confirman las discrepancias entre los niveles circulantes de IL-6 y su relación con el metabolismo hidrocarbonado y, por tanto, la necesidad de realizar más experimentos en esta área.

La IL-6 y su receptor se expresan en neuronas y células de la glía hipotalámica, pudiendo participar en la regulación de la masa grasa corporal (230, 231). En contraposición a lo expuesto anteriormente, los niveles de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo se han correlacionado negativamente con el peso corporal y con la masa grasa, lo que sugiere que la obesidad podría estar relacionada paradójicamente con una deficiencia central de IL-6, que

afectaría a la homeostasis energética (232). Además, se ha descrito una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad y alteraciones metabólicas en ratones deficientes en IL-6, pudiendo ser causa de la obesidad la deficiencia central de esta citocina. De hecho, otros autores han descrito que una inyección intracraneal de esta citoquina podría disminuir la masa grasa vía sistema nervioso central (233).

En este contexto, el gen de la IL-6 se expresa en tejidos relacionados con el metabolismo energético, como el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hipotálamo (234). Se han propuesto tres mecanismos para explicar la asociación de la expresión de la IL-6 con la regulación del metabolismo energético en humanos: a) la IL-6 podría activar la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) produciendo un aumento en el gasto energético; b) la IL-6 podría activar el sistema nervioso simpático, aumentando el gasto energético; de hecho, las neuronas del sistema simpático secretan esta citoquina, expresando además su receptor; c) la participación de la IL-6 en el metabolismo energético también podría estar mediada por la acción de la leptina, que estimularía la lipólisis y la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina, aumentando así el gasto energético (215, 223, 233, 235-238). Estos hallazgos son controvertidos con respecto a la implicación de la IL-6 en la obesidad, ya que un aumento del gasto energético favorece la pérdida de peso y la observación sugiere que una deficiencia central de IL-6 podría estar implicada en el desarrollo de obesidad.

La IL-6, como potente inductor de la fase aguda de la inflamación, parece estar relacionada con alteraciones en el perfil lipídico que acompaña a la resistencia a la insulina (201, 207). De hecho, la IL-6 se ha relacionado con la aparición de dislipemia en sujetos con Síndrome Metabólico. El efecto de la IL-6 sobre el metabolismo lipídico podría depender del grado de activación de la citoquina, pudiendo llegar a inhibir la acción de la lipoproteína-lipasa hepática, aumentando la secreción de la fracción VLDL y de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres, aunque sin afectar a la concentración plasmática de colesterol (236). De acuerdo con esta hipótesis, la concentración postprandial de triacilglicéridos, de la fracción VLDL y de los ácidos grasos libres se ha asociado positivamente con la concentración de IL-6 (239). Sin embargo, tras la activación de la fase aguda en situaciones de estrés, como tras cirugía mayor o tras infarto agudo de miocardio, se ha descrito una correlación negativa entre los niveles de IL-6 circulante y de colesterol total (240).

Otros estudios han implicado a la IL-6 con la aterogénesis y con la hipertensión arterial, habiéndose propuesto varios mecanismos para explicar esta asociación, como la estimulación del sistema nervioso central y del sistema nervioso simpático mediada por IL-6 (241, 242). Además, podría estar contribuyendo a aumentar el colágeno de la pared vascular, induciendo la síntesis de fibrinógeno y aumentando la viscosidad sanguínea (243). Por otra parte, se ha descrito que el tratamiento de la hipertensión arterial produce una disminución de los niveles circulantes de IL-6 en pacientes hipertensos jóvenes, mientras que el mRNA de la IL-6 y la propia citoquina han sido detectadas en lesiones ateroscleróticas (244, 245). También se ha demostrado que la IL-6 estimula otros procesos que contribuyen a la formación de la placa de ateroma, como la agregación plaquetaria, la producción de moléculas de adhesión por el endotelio, la proliferación de las células del tejido muscular liso y la producción de MCP-1 (monocyte chemotatic protein) (246). Una elevación en la IL-6 es frecuente en pacientes con arterosclerosis carotídea, habiendo sido relacionadas con un mayor riesgo a desarrollar isquemia cerebral y, en general, con las patologías asociadas a la arteriosclerosis y a la hipertensión (247).

Los niveles altos de IL-6 se han asociado con la obesidad y con sus comorbilidades, tanto las de origen metabólico, como la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus, y con patologías relacionadas directamente con el sistema cardiovascular, como la arterosclerosis, el infarto agudo de miocardio y la hipertensión arterial (209, 210, 215, 221, 222, 248).

6.4.- FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α)

Características de la proteína

El Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina producida principalmente por monocitos, linfocitos, tejido adiposo y músculo, siendo una de las citocinas más importantes en las reacciones inflamatorias del organismo.

El TNF- α se señala a través de dos receptores de membrana bien conocidos (TNF-R): TNF-R1 (p60) y TNF-R2 (p80) (249). La cuantificación de las fracciones solubles de estos receptores es un indicador sensible y reproducible de la activación del sistema TNF- α (250, 251). El TNF-R1 es el que se expresa en la mayoría de los tejidos y puede ser activado tanto por las formas unidas a la membrana como por las formas solubles, mientras que el TNF-R2 sólo se encuentra en el sistema inmune y es activado por la forma transmembrana, lo que disminuye la acción de este receptor.

Características del gen

El gen del TNF- α está localizado en el brazo corto del cromosoma 6.

Implicación de los polimorfismos -238 G/A y -308 G/A con la obesidad

Algunos estudios asocian la mutación -308G/A con obesidad y/o aumento de la insulín-resistencia y la mutación -238G/A con disminución de la insulín-resistencia; aunque la mayoría de los autores se inclinan a considerar que los mencionados polimorfismos de TNF-A no influyen en la sensibilidad a la insulina, ya que los resultados publicados sobre las asociaciones entre estos polimorfismos y la sensibilidad a la insulina ofrecen resultados contradictorios (252- 255).

Como muestra de esta contradicción, Koch *et al.* y Rasmussen *et al.* no encontraron asociación alguna entre sensibilidad a la insulina y el alelo A del polimorfismo -308G/A en familiares sanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ni Gupta *et al.* demostraron la asociación de este polimorfismo con la RI en mujeres indias con SM (aunque sí la demostraron con la HTA y la hipercolesterolemia) (254-256). Por el contrario, Hoffstedt *et al.* sí observaron una asociación del genotipo homocigoto AA con un aumento en la acumulación de grasa en mujeres suecas, y Dalziel *et al.*, en otro estudio realizado en sujetos australianos obesos, también demostraron una asociación entre este polimorfismo y la RI (257, 258).

TNF- α y Síndrome Metabólico

Se han realizado múltiples estudios sobre la citocina TNF- α y las distintas enfermedades constituyentes del Síndrome Metabólico.

En un estudio realizado sobre la cohorte de Framingham se llegó a la conclusión de que una alta cifra de TNF- α implicaba resistencia a la insulina, ya tuvieran alto o bajo riesgo de desarrollar diabetes e independientemente de la presencia de Síndrome Metabólico (259).

En un estudio realizado en una población anciana de 1914 individuos (entre 70 y 75 años) sin enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2, se llegó a la conclusión de que el Síndrome Metabólico estaba asociado con varias citocinas (TNF- α , IL-6, PCR, PAI-1) en personas con un amplio rango de adiposidad, incluyendo los que tenían bajo o normal porcentaje de grasa (260).

El TNF- α ha sido implicado como un regulador importante de la sensibilidad a la insulina, ya que estudios *in vivo* han demostrado que el tejido adiposo de roedores obesos con RI y de humanos obesos produce significativamente mayor cantidad de TNF- α (261–263). También se ha podido ver que una mayor cantidad de TNF- α en sujetos con un polimorfismo en la posición 308 de su promotor se asocia a un incremento de la masa grasa y de la RI (264). Los sujetos obesos al perder peso presentan una disminución de los niveles de TNF- α ; sin embargo, no parecen existir diferencias entre los niveles de TNF- α entre los pacientes con y sin RI cuando se corrige por el IMC (265-267).

Se han sugerido varios mecanismos por los que TNF- α puede inducir RI, como la alteración en la fosforilación del receptor de la insulina y la disminución de la expresión génica de los transportadores de glucosa insulín-sensibles: GLUT-4 (268-272).

Por otro lado, también se ha objetivado que en la obesidad se halla aumentado el TNF- α asociado a la membrana por un defecto en el procesamiento a su forma soluble (273). El TNF- α transmembrana parece que es capaz de generar RI local y así alterar de forma autocrina la biología del adipocito (274). Un dato interesante de este estudio es que los ratones transgénicos que sólo expresan la forma transmembrana tienen menor masa grasa que los controles; es decir, la producción de TNF- α por el adipocito y la generación de RI podría

corresponder a un mecanismo de defensa del propio tejido adiposo para no seguir aumentando de tamaño (274).

Aunque el tejido adiposo humano no contribuye de forma significativa a las concentraciones circulantes de TNF- α , sí contribuye a la concentración circulante de las fracciones solubles de su receptor, que se halla sobreexpresado en el tejido adiposo de sujetos obesos y está correlacionado con el IMC y el índice cintura cadera (ICC) (275-278).

El TNF- α parece jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión arterial (HTA) asociada a la obesidad, estimulando la producción de endotelina 1 y angiotensinógeno *in vitro* (279). En el modelo de rata espontáneamente hipertensa, la síntesis y secreción de TNF- α en respuesta al lipopolisacárido se halla significativamente aumentada en relación al control no hipertenso (280). También se ha encontrado una asociación entre la concentración circulante de TNF- α y la tensión arterial sistólica en sujetos con un rango de adiposidad corporal amplio (281).

El TNF- α también parece tener un papel en las alteraciones lipídicas asociadas a la resistencia a la insulina. El TNF- α en situación de infección/inflamación incrementa la concentración de triglicéridos (TG) mediante la estimulación de la producción de lipoproteínas VLDL (282). En sujetos aparentemente sanos se ha descrito una correlación positiva entre la concentración de TNF-R2 soluble y triglicéridos, y entre ambas fracciones solubles y el colesterol total y el LDL-colesterol, lo que podría situarlo también en la génesis de la esteatohepatitis no alcohólica por acumulación grasa (283).

6.5.- RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS GAMMA (PPAR γ)

Características de la proteína

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) son receptores nucleares pertenecientes a la familia de factores de transcripción activados por ligandos (284). Los PPARs regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa (285). Hay distintos isotipos (α , β/δ y γ), codificados por distintos genes y con distinta actividad.

Características del gen

Cada uno de los isotipos PPAR se codifica en un gen separado y, hasta la fecha, se les han atribuido diferentes roles a nivel celular y sistémico, ya lejos de la estimulación peroxisómica en roedores por la que se les denominó en un principio (286).

En línea con estos diferentes roles, también tienen patrones isotipo-específicos de expresión tisular (287, 288). PPAR α se expresa en grandes concentraciones en los órganos que generan un importante catabolismo de los ácidos grasos libres (beta y omega oxidación), como el tejido adiposo pardo, hígado, corazón, riñones e intestino (289). De los tres isotipos, el PPAR β/δ tiene el más amplio patrón de expresión, y sus niveles en algunos tejidos dependen de la extensión de la proliferación celular y su diferenciación (287). Se denomina así porque primero se descubrió la forma β en mamíferos, y se denominó δ a un cuarto descubierto en ratones, que posteriormente con la secuenciación genómica se vio que sólo existían tres isotipos por lo que β y δ eran el mismo. Se le han atribuido importantes funciones fundamentalmente en oxidación de ácidos grasos en el músculo, y también en piel, tracto digestivo, placenta, tejido adiposo y cerebro (288, 290-293).

El PPAR γ está muy expresado en la grasa para facilitar la absorción de glucosa y lípidos, estimulando la glucooxidación, disminuyendo los niveles de ácidos grasos libres y mejorando la insulinoresistencia (294). Este isotipo se expresa como dos isoformas: $\gamma 1$ y $\gamma 2$, que difieren en un residuo adicional de 28 aminoácidos en su región NH₂-terminal, codificada por el exón B (295). PPAR- $\gamma 2$ se encuentra en altas concentraciones en los distintos tejidos adiposos, mientras que PPAR- $\gamma 1$ tiene un patrón de expresión más amplio que se extiende al tracto digestivo, cerebro, endotelio, y distintos tipos de células inmunes e inflamatorias (295-299).

La regulación de su transcripción requiere heterodimerización con el receptor retinoides X (RXR; NR2B), que pertenece a la misma superfamilia de receptores que los de las hormonas esteroideas (300, 301).

PPAR γ y Síndrome Metabólico

PPAR γ es un actor principal en la diferenciación del tejido adiposo y en el mantenimiento de las funciones específicas del adipocito, como el almacenamiento lipídico en el tejido adiposo blanco y el consumo de energía en el tejido adiposo pardo (298, 302-305). Además es requerido para la supervivencia de los adipocitos diferenciados (306). La isoforma PPAR γ también está implicada en el metabolismo de la glucosa mejorando la sensibilidad a la insulina. Esto representa un vínculo molecular entre los lípidos y el metabolismo de los carbohidratos (307-311).

La activación del PPAR γ limita la inflamación, añadiendo interés en su posible papel protector de la aterosclerosis y/o la diabetes (312).

Se han descrito varias mutaciones en el gen del PPARG, algunas de las cuales están unidas a diabetes, obesidad y dislipemias (313-315). Estudios epidemiológicos han sugerido la existencia de una asociación entre el polimorfismo Pro12Ala codificado por el exón B del gen PPARG, obesidad y otras alteraciones metabólicas relacionadas con el SM, pero los resultados no han sido siempre concordantes (316, 317). En población china se han estudiado cuatro genotipos del gen PPARG demostrando su asociación con el riesgo de padecer SM (318).

El receptor PPAR γ es activado por ligandos naturales (ácidos grasos y prostanoides) y por ligandos de síntesis como las tiazolindionas (fármacos antidiabéticos orales), que se unen con una alta afinidad a este PPAR γ estimulando la diferenciación de los adipocitos y mejorando la sensibilidad a la insulina *in vitro* (319-321). En estudios de expresión en fibroblastos se ha observado que el PPAR γ es el receptor predominante en la regulación de la adipogénesis (322).

Por encima de todos los compuestos sintetizados que activan selectivamente el PPAR γ , las tiazolindionas son insulín-sensibilizadores, y se utilizan para tratar la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (323-325). El uso clínico de estos agonistas y el descubrimiento de raras y graves mutaciones dominantes negativamente (C131Y), que llevan a un síndrome del tipo de lipodistrofia parcial y grave resistencia a la insulina, han aumentado nuestro conocimiento del funcionamiento de las PPAR γ en humanos (326). Esto se ha demostrado mediante estudios en personas, disminuyendo la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia a través de su interacción (de fármacos como las tiazolindionas) con el receptor PPAR γ (327, 328).

Todos estos datos sugieren que el gen PPAR γ es uno de los candidatos potenciales que podrían predisponer a obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol-HDL y, en consecuencia, al desarrollo del SM. Luan y cols. han descrito una interacción entre dos polimorfismos del gen PPARG (Pro12Ala y C1431T) y la ingesta de ácidos grasos de la dieta, demostrando que cuando el cociente ácidos grasos poliinsaturados/saturados procedentes de la dieta es bajo, la media del IMC en los portadores de la mutación (haplotipo Pro-T) es mayor que en los individuos con genotipo normal, mediando un posible efecto modulador de la dieta (329).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

La importancia del Síndrome Metabólico viene dada por su gran incidencia, prevalencia y morbi-mortalidad, constantemente en aumento en la sociedad actual y que constituyen la gran “plaga” del siglo XXI.

Dada la complejidad de su fisiopatología y las múltiples interacciones existentes entre sus distintos mecanismos resulta complicado llevar a cabo un análisis genético de esta enfermedad, ya que es difícil delimitar el papel de cada uno de los componentes, y la propia identidad de este tipo de estudios hace difícil extraer conclusiones globales que sean aplicables a la población en general.

Nosotros planteamos, de forma original, un estudio que determine si existen diferencias a nivel genético entre los pacientes con Síndrome Metabólico y sujetos sanos en nuestra población. En la selección de los genes a estudio decidimos basarnos en la fisiopatología del Síndrome Metabólico y de sus componentes, y en estudios previos que hubiesen conseguido demostrar la relación de un determinado gen con los mismos.

1.- HIPÓTESIS

“Demostrar que existen diferentes Síndromes Metabólicos según sus enfermedades constituyentes (por la clasificación IDF) ya que presentan diferencias genéticas, que condicionan la aparición de Síndrome Metabólico y sus diferentes componentes en distintos individuos”.

2.- OBJETIVOS

- ✘ Descripción de las distintas subpoblaciones que conforman los casos de Síndrome Metabólico y comparación con una población sin criterios de Síndrome Metabólico.
- ✘ Descripción de las alteraciones analíticas relacionadas con el metabolismo glucémico y la resistencia insulínica en población con Síndrome Metabólico y comparación con una población sin criterios de Síndrome Metabólico.
- ✘ Analizar la obesidad como causa diferencial entre el diagnóstico de Síndrome Metabólico por la clasificación IDF y una población sin criterios de Síndrome Metabólico.
- ✘ Analizar si existen diferencias a nivel genético entre pacientes con Síndrome Metabólico y población sin criterios de Síndrome Metabólico.
- ✘ Analizar si existen diferencias a nivel genético entre las distintas variantes de Síndrome Metabólico con la clasificación IDF.
- ✘ Analizar las diferencias en la distribución de los genotipos de los genes IL1B, IL4, IL6, TNFA y PPARG en pacientes con Síndrome Metabólico y sujetos control.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio observacional, descriptivo y transversal.

Ámbito de estudio:

CASOS: Para seleccionar los pacientes se ofreció participar a todos aquellos mayores de 18 años que cumplieran los criterios de Síndrome Metabólico según la clasificación IDF y que acudieron durante un periodo de 15 días a los Centros de Salud urbanos, periurbanos y rurales de la provincia de Salamanca, tomados según un muestreo por tabla de números aleatorios, y tras finalizar el periodo de 15 días establecido se completó la muestra con pacientes de nuestro servicio de Medicina Interna I del Hospital Universitario de Salamanca durante 6 meses hasta alcanzar los 105 Casos.

Se excluyeron aquellos pacientes que cumplieran criterios de Síndrome Metabólico con cualquiera de las otras clasificaciones.

CONTROLES: Se obtuvieron de manera aleatoria entre los pacientes que acudieron durante 15 días a los Centros de Salud urbanos, periurbanos y rurales de la provincia de Salamanca.

Ambos grupos firmaron el Consentimiento Informado por escrito para participar en este estudio.

Tamaño de la muestra:

Aceptando un riesgo alfa de 0'05 para una precisión de +/- 0'05 unidades porcentuales, para una proporción estimada del 25%, se precisa una muestra aleatoria poblacional de 100 casos de SM y 150 sujetos control, asumiendo que la población es de 350.000 sujetos.

Metodología de muestreo:

Mediante un estudio aleatorio por conglomerados se eligieron los 216 sujetos iniciales de la muestra.

Cada consulta médica participante fue una unidad del conglomerado, y por muestreo aleatorio simple de los consultantes de cada día en un periodo de quince días al azar, se eligieron los pacientes candidatos a participar.

Dividimos los sujetos entre los médicos que participaron, y este número en el periodo de quince días.

Posteriormente, con una tabla de números aleatorios se hizo un muestreo para un periodo de quince días igual para todos los médicos, en el que ofrecieron participar a los sujetos que indicaba la tabla.

Tras esta recogida aleatoria de pacientes se procedió a reclutar pacientes con Síndrome Metabólico del Servicio de Medicina Interna I hasta completar los 105 casos (40 pacientes más).

Variables recogidas:

◆ Variables generales:

Edad

Sexo

Antecedentes familiares de HTA, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular prematura (ictus isquémico, cardiopatía isquémica o claudicación intermitente antes de los 55 años en varones y 65 años en mujeres)

◆ Patologías asociadas:

Enfermedades cardiovasculares asociadas (ictus isquémico, cardiopatía isquémica o claudicación intermitente)

Antecedentes de hipertensión arterial

Antecedentes de diabetes mellitus (tipos 1 o 2)

Antecedentes de dislipemia

◆ Estilos de vida:

Antecedentes de tabaquismo y cigarrillos/día

Actividad física habitual

Consumo de alcohol y cantidad

◆ Exploración física:

Presión arterial y frecuencia cardiaca en la consulta

Talla y peso

Perímetro de la cintura abdominal

◆ Exploraciones complementarias:

Sangre: - Hemograma completo. VSG (1 – 25 mm)

- Bioquímica: Glucemia basal (70 – 110 mg/dL), Hb glicada (HbA1C: 3,6 - 5,4%), Fructosamina (205 – 285 µmol/L), Urea (10 – 45 mg /dL), Creatinina (0,6 – 1,2 mg/dL), Ácido úrico (3,4 – 7,5 mg/dL), Sodio (135 – 145 mmol/L), Potasio (3,5 – 5 mmol/L), Cloro (95 – 110 mmol/L), Proteínas totales (6,6 – 8,7 g/dL), Albúmina (3,5 – 5 g/dL)

- Metabolismo lipídico: Colesterol total (100 – 200 mg/dL), Colesterol HDL (35 – 120 mg/dL), Colesterol LDL (100 – 175 mg/dL), Triglicéridos (40 – 160 mg/dL)

- Pruebas de función hepática: Aspartato aminotransferasa (AST 1 – 38 U/L), Alanina aminotransferasa (ALT 1- 41 U/L), Fosfatasa alcalina (40 – 129 U/L), Gamma-Glutamintransferasa (9 – 61 U/L), Lactato deshidrogenasa (230 – 460 U/L)

- Apolipoproteína A (90 – 214 mg/dL) y B (55 – 135 mg/dL)

- Coagulación: Tiempo de Protrombina (70 – 120%), Tiempo de Cefalina (27 – 40 seg), Fibrinógeno (130 – 400 mg/dL)

- Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-U 0 – 1 mg/dL)

- Insulina (0 – 25 µU/mL) y Resistencia a la Insulina (HOMA 0 – 3,8)

- Vitamina B12 (271 – 966 pg/mL) y Ácido fólico (3 – 17,5 ng/mL)

Orina - Sistemático de orina

- Microalbuminuria en orina de 24 horas o índice albúmina/creatinina

Electrocardiograma

Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA)

◆ Tratamiento médico: Descripción de los fármacos que toma en el momento de la consulta

Diseño estadístico:

La metodología estadística consta de una parte descriptiva y de otra analítica. El estudio descriptivo se realizó utilizando como medidas de tendencia central: la media aritmética y la mediana, y como medidas de dispersión: la desviación típica y los rangos. Para el análisis de los datos se ha realizado un análisis simple o bivalente empleando el test de Chi cuadrado para variables cualitativas y el test exacto de Fisher para variables cualitativas presentadas en tablas de dos por dos cuando la n era menor de veinte o algún valor teórico era menor de cinco. Para comparar las medias de variables cuantitativas entre grupos independientes se ha utilizado la prueba de la t de Student cuando los valores seguían una distribución normal o en caso contrario la prueba de U de Mann-Whitney. Para comparar medias de más de dos grupos independientes se utilizó el análisis de la varianza cuando los valores seguían una distribución normal en los distintos grupos, o en caso contrario la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables cualitativas se analizaron con el test Chi cuadrado de Pearson, expresando la magnitud de la asociación mediante la odds ratio (OR), y la precisión mediante el intervalo de confianza de la OR. En todos los casos se considera que existen diferencias estadísticamente significativas cuando se obtengan valores de $p < 0.05$.

Los datos fueron analizados con un paquete estadístico SPSS 15.0 y revisados por una persona independiente al estudio.

Genotipado del ADN:

Extracción del ADN de los sujetos:

- ◆ Obtención de células mononucleadas

La sangre de los pacientes y controles se recogió en tubos con EDTA (ácido etilendiamino-tetraacético) tras punción venosa periférica. Se centrifugaron los tubos durante 20 minutos a 400 g a 4°C, apareciendo tres fases: una fase superior conteniendo plasma, una interfase de aspecto blanquecino con las células nucleadas de la sangre y una fase inferior o fase eritrocitaria. A continuación, se añadió agua bidestilada estéril para provocar la lisis osmótica de los eritrocitos separados en el paso anterior y se realizó una nueva centrifugación

de 20 minutos de duración a 400 g a 4°C. El botón celular conteniendo únicamente las células nucleadas se resuspendió en tampón Fornace (0,25M sacarosa; 50mM Tris-HCl pH 7,5; 25mM KCl; 5mM MgCl₂) a una concentración estimada de 5x10⁶ células/mL. Posteriormente se añadió EDTA (10 mM de concentración final), proteinasa K (Boehringer Mannheim FRG) y dodecil sulfato sódico (SDS, 1% de concentración final), incubándose esta mezcla a 55° C durante 8-16 horas.

◆ Purificación del ADN

Tras la incubación descrita, el ADN se purificó mediante extracción con fenol-CIAA (cloroformo/alcohol isoamílico 24:1 v/v), se centrifugó durante 10 minutos a 580 g a temperatura ambiente y se recogió la fase acuosa sobrenadante, que contiene el ADN en solución. A esta fase acuosa se le añadió un volumen igual de CIAA y se sometió a una segunda centrifugación en idénticas condiciones. Una vez recuperada de nuevo la fase acuosa, el ADN de esta solución se precipitó mediante la adición de 2,5 vol de etanol al 100% a -20° C. Posteriormente el ADN se lavó con etanol al 70% y, tras una breve centrifugación a 1600 g, se dejó evaporar el etanol residual y se disolvió el ADN en tampón TE (Tris-HCl 10mM pH 7,50; EDTA 1mM) o en agua bidestilada.

◆ Cuantificación del ADN

La concentración y el grado de contaminación proteica del ADN obtenido se calcularon tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm, respectivamente, en un espectrofotómetro (GeneQuant, Pharmacia) mediante la siguiente la fórmula:

$$\mu\text{g de ADN/ml} = \text{DO}_{260} \times \text{factor de dilución} \times 50$$

El cociente $\text{DO}_{260} / \text{DO}_{280}$ se utilizó para determinar el grado de contaminación proteica, dado que 260 nm es la longitud de onda a la que se absorbe el ADN y 280 nm la longitud a la que se absorben las proteínas. Se consideraron aceptables los valores comprendidos entre 1.6 y 2.0, siendo el óptimo 1.8. Valores inferiores indican contaminación por proteínas o por solventes orgánicos, realizándose en estos casos una nueva purificación del ADN. Valores superiores indican un exceso de ARN, que se eliminó tratando la solución de ADN con ARNasa y purificando de nuevo según el método descrito.

Las muestras de ADN, con una concentración entre 1000 y 1500 µg/mL, se conservaron a -20° C en tubos Eppendorf, con el fin de evitar la degradación progresiva del ADN y su posible contaminación por microorganismos.

◆ Análisis genético del ADN obtenido:

La discriminación alélica de los polimorfismos del gen de la IL1B se realizó amplificando las secuencias del ADN que contienen dichas regiones polimorfas mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional y digiriendo enzimáticamente el producto amplificado mediante endonucleasas de restricción. En el caso de los genes IL4, IL6, TNFA y PPARG, la discriminación alélica se realizó mediante PCR en tiempo real empleando sondas TaqMan.

Cada polimorfismo se ha identificado por su nombre habitual en la literatura, que suele basarse en la posición de dicha variante alélica con respecto al punto de inicio de la transcripción (p. ej., 34C>G del gen PPARG). Además, se proporciona el número de identificación de cada polimorfismo (rs#) en la base de datos del NCBI (*National Center for Biotechnology*, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

Discriminación alélica mediante amplificación con PCR convencional y digestión con endonucleasas de restricción

Las reacciones de amplificación se realizaron mezclando: 45 µL del compuesto comercial PCR Supermix (Gibco-BRL) que proporciona los reactivos necesarios, 4 µL de la mezcla de los dos oligonucleótidos flanqueantes del polimorfismo estudiado, 1 µL de ADN molde (concentración aproximada 0,1-0,2 µg/ml) y 1 gota de aceite mineral para evitar la evaporación (en el caso de utilizar un termociclador de aire).

Para asegurar que no existía contaminación por ADN externo y que las reacciones eran específicas para cada muestra de partida, se utilizó como control una mezcla conteniendo PCR Supermix y oligonucleótidos, pero no ADN molde. Todas las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador automático y la manipulación post-PCR se realizó en un laboratorio distinto de donde se llevó a cabo la extracción del ADN.

Para comprobar los resultados obtenidos, 17 µL del producto amplificado se separaron mediante electroforesis en geles de agarosa en tampón TBE 0,5x (TBE: 0,089 M Tris

base/0,089 M ácido bórico) a 100-120 voltios durante 20-30 minutos y tinción con bromuro de etidio (0,5 mg/ml) para su observación final con luz ultravioleta.

Tras la amplificación del ADN, se realizó la digestión enzimática de los productos de PCR obtenidos mediante endonucleasas de restricción. Estas enzimas reconocen secuencias específicas de ADN y lo escinden en ese punto, con lo que se obtienen fragmentos de ADN de diferentes tamaños según la secuencia genética del ADN digerido. El estudio de la longitud de los fragmentos de restricción de cada polimorfismo (RFLP, *restriction fragment length polymorphisms*) permite discriminar así los distintos alelos de un gen según el tamaño de los fragmentos generados.

Las digestiones se llevaron a cabo preparando una mezcla con 17 μ L del producto de PCR, 1 μ L de la endonucleasa de restricción específica y 2 μ L del tampón de digestión específico para cada endonucleasa e incubándola posteriormente a la temperatura y el tiempo requeridos para cada enzima.

Los fragmentos obtenidos tras esta digestión se separaron mediante electroforesis en geles de agarosa, a diferentes concentraciones según el tamaño de los fragmentos. En todos los geles se incluyó un marcador de tamaño. Para observar la migración del ADN en el gel se incluyeron dos colorantes en el tampón de carga: xilenocianol y azul de bromofenol. Tras completar la electroforesis, el gel se tiñó con bromuro de etidio y se tomó una fotografía del mismo bajo iluminación ultravioleta con la cámara digital Kodak DC-40 utilizando el programa Kodak Digital Science ID.

Discriminación alélica mediante sondas TaqMan

En la PCR en tiempo real los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea sobre la misma mezcla sin necesidad de realizarlos por separado. Los equipos en los que se realiza esta PCR incorporan tanto un termociclador como un lector capaz de medir la fluorescencia emitida durante la reacción en cada uno de los viales utilizados. El instrumento utilizado en este trabajo ha sido el detector AbiPrism 7000 de Applied Biosystems, que emplea un sistema de detección de fluorescencia basado en sondas de hibridación específicas denominadas sondas de hidrólisis o sondas TaqMan, marcadas con dos fluorocromos diferentes (donador y aceptor). Este aparato posee varios canales de lectura, por lo que es capaz de identificar varias sondas marcadas con distintos fluorocromos, identificando así diferentes tipos de ADN diana en la misma reacción (PCR múltiple). Las

moléculas fluorescentes empleadas como marcadores en nuestros ensayos han sido los fluorocromos VIC y FAM (con un espectro de excitación máximo λ_{abs} de 538 nm y 495 nm y un espectro de emisión máximo λ_{em} de 554 nm y 535 nm, respectivamente).

Resumiendo el procedimiento, cada sonda TaqMan está formada por una cadena de oligonucleótidos marcados con un fluorocromo donador en el extremo 5', que emite fluorescencia al ser excitado, y un aceptor en el extremo 3' que absorbe la fluorescencia liberada por el donador cuando ambas moléculas están muy próximas. Por tanto, mientras la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el donador es absorbida por el aceptor. Sin embargo, durante el proceso de amplificación, la sonda se hibrida con su cadena complementaria del ADN diana y la Taq ADN polimerasa (ADN polimerasa de *Thermus aquaticus*) hidroliza el extremo libre 5' de la sonda, gracias a su actividad 5' exonucleasa al desplazarse a lo largo de la cadena de ADN en su acción de síntesis. De esta forma se produce la liberación del fluorocromo donador y su separación física del aceptor, con lo que la fluorescencia emitida por el primero puede ser ahora captada por el lector del instrumento (figura 6).

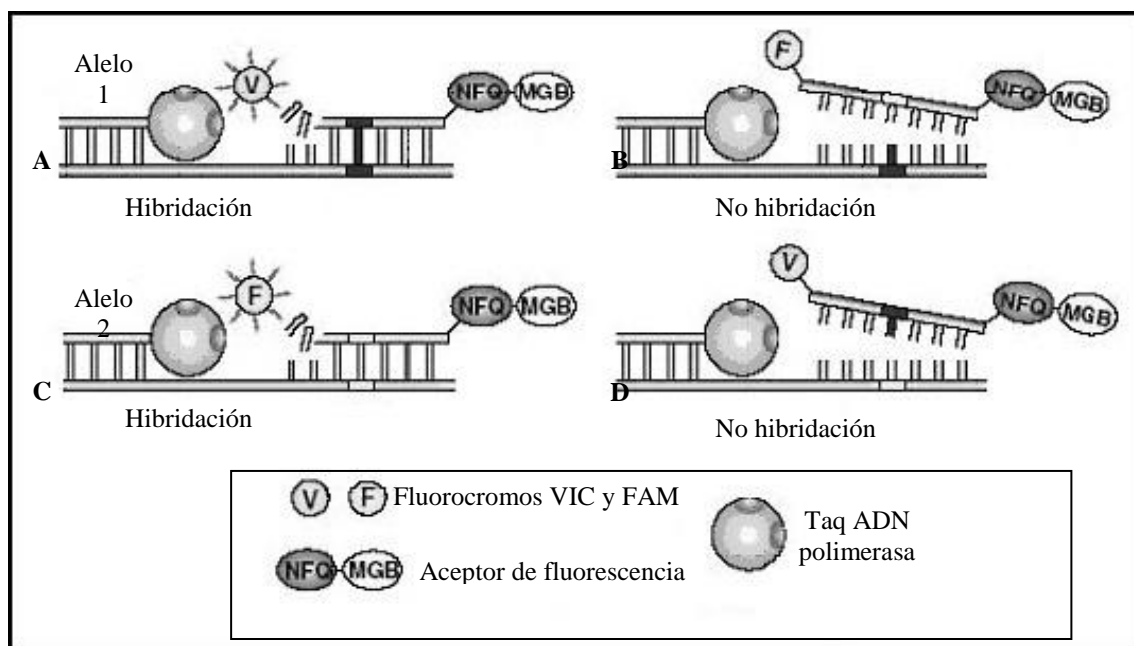


Figura 6: Realización de la PCR con sondas TaqMan.

A. La sonda TaqMan complementaria de la secuencia de ADN del alelo 1 libera el fluorocromo VIC al hibridarse con su ADN diana.

C. La sonda TaqMan complementaria de la secuencia de ADN del alelo 2 libera el fluorocromo FAM al hibridarse con su ADN diana.

A y C. La liberación del fluorocromo VIC, del fluorocromo FAM o de ambos determina la detección de la correspondiente fluorescencia, marcando la presencia en la muestra del alelo 1, del alelo 2 o de ambos, respectivamente.

B y D. No se produce la liberación del fluorocromo al no hibridarse la sonda TaqMan con el ADN.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ESTUDIADOS EN NUESTRO TRABAJO

POLIMORFISMO -511 C>T DEL GEN IL1B (rs16944)

El gen IL1B está localizado en el brazo largo del cromosoma 2q13 [OMIM *147720].

Hemos estudiado el polimorfismo situado en la región promotora, en la posición -511, que supone un cambio de C por T. La mutación de C por T destruye un sitio de corte de la enzima Ava I de tal manera que el alelo A1 (C) tiene dos fragmentos de 190 y 114 pb mientras que el alelo A2 (T) sólo tiene un fragmento de 304 pb

Gen IL1B. Polimorfismo -511 C/T (rs16944)

Para el estudio mediante PCR del SNP en posición -511, hemos empleado como cebadores los oligonucleótidos:

5'-TGGCATTGATCTGGTTCATC-3'

5'-GTTTAGGAATCTTCCCACTT-3'

La reacción de amplificación se llevó a cabo en el termociclador de acuerdo al siguiente esquema:

Nº de ciclos	Temperatura	Tiempo	Proceso
1	96°C	1 min.	Desnaturalización
30	94°C	1 min.	Desnaturalización
	60°C	1 min.	Anillamiento
	70°C	1 min.	Extensión
1	70°C	10 min.	Extensión

Tras este proceso se amplificó un fragmento de 304 pb que se visualizó mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2 %.

La digestión se llevó a cabo incubando a 37 °C durante 6 h:

- 1 µl de la enzima de restricción Ava I.
- 2 µl de Tampón Y+/Tango.
- 10 µl de agua destilada.
- 17 µl del producto obtenido por PCR.

El producto resultante se analizó en un gel de agarosa al 2,5 % obteniéndose los siguientes genotipos (figura 7).

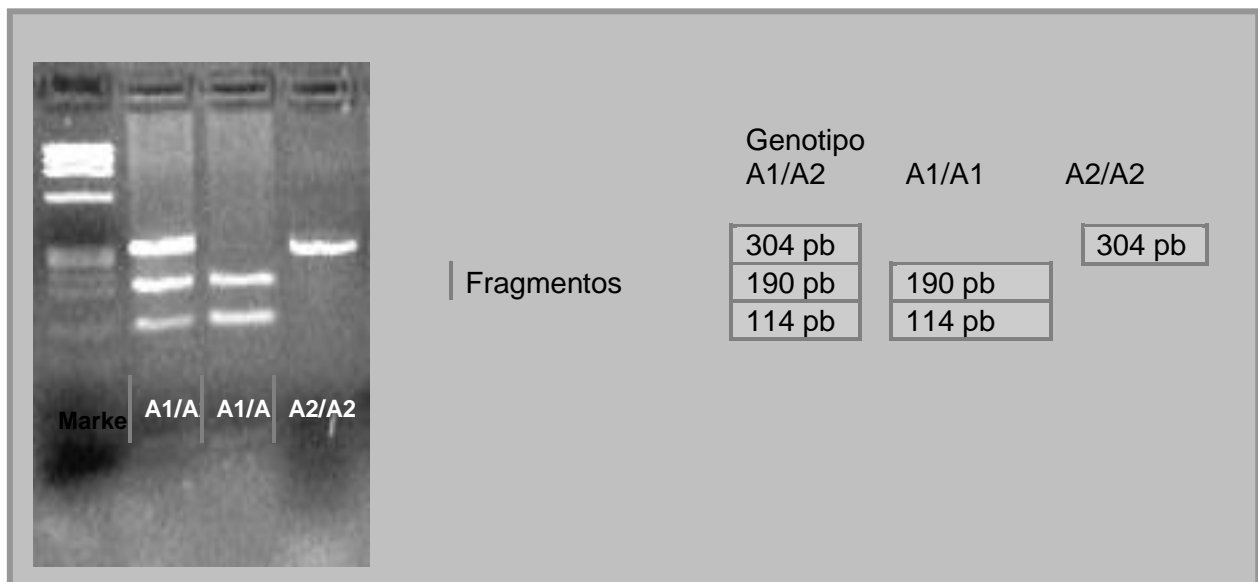


Figura 7: Polimorfismo IL-1B -511 C/T (región promotora).

POLIMORFISMO -33T>C DEL GEN IL4 (rs2070874)

El gen IL4 está localizado en el cromosoma 5q31.1 [OMIM *147780].

Las condiciones empleadas para estudiar el polimorfismo -33T>C del gen IL4 mediante PCR a tiempo real se detallan en la tabla 4.

Tabla 4: Condiciones empleadas para el estudio del polimorfismo -33T>C del gen IL4.

Condiciones de la PCR a tiempo real	
- Sondas:	
VIC:	5'TTAGCTTCTCCTGATAAACTAATTGCCTCACATTGTCACTGCAAATCGACA
FAM:	5'TTAGCTTCTCCTGATAAACTAATTGTCTCACATTGTCACTGCAAATCGACA
-Programa:	
1 ciclo:	50°C durante 2 minutos
1 ciclo:	95°C durante 10 minutos
40 ciclos:	95°C durante 15 segundos
	60°C durante 1 minuto

Tras analizar los resultados de la detección de fluorescencia se obtuvo el correspondiente gráfico de discriminación alélica (figura 8).

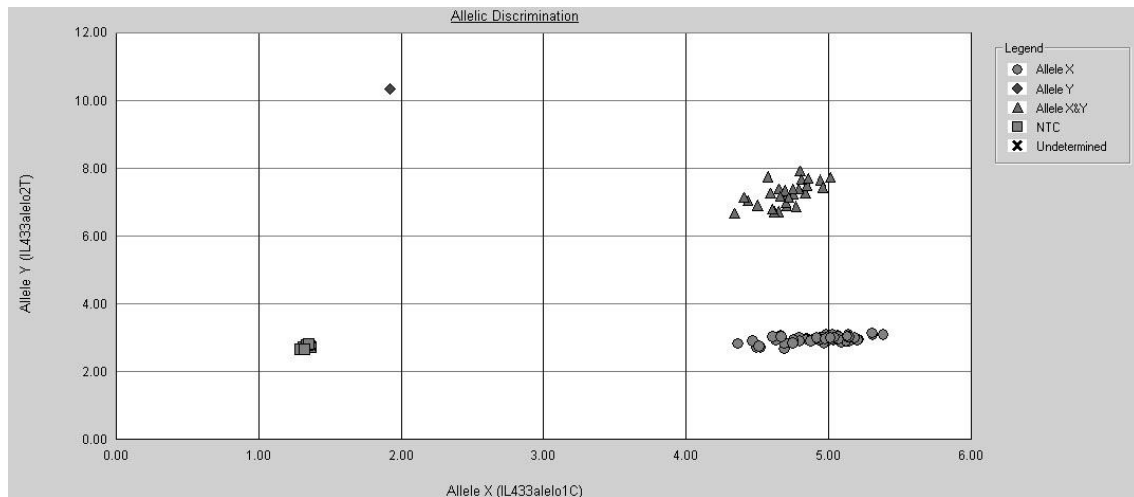


Figura 8: Representación gráfica de la discriminación alélica del polimorfismo -33T>C del gen IL4.

POLIMORFISMO -174G>C DEL GEN IL6 (rs1800795)

El gen IL6 está localizado en el cromosoma 7p15.3 [OMIM *147620].

Las condiciones empleadas para el estudio del polimorfismo -174G>C del gen IL6 mediante PCR a tiempo real están reflejadas en la tabla 5.

Tabla 5: Condiciones empleadas para el estudio del polimorfismo -174G>C del gen IL6.

Condiciones de la PCR a tiempo real		
- Cebadores:	<i>Sentido:</i>	5'-TGACGACCTAAGCTGCACTTTTC-3'
	<i>Antisentido:</i>	5'-GGGCTGATTGGAAACCTTATTAAG-3'
- Sondas:	<i>VIC:</i>	5'-TCTTGCGATGCTAAA-3'
	<i>FAM:</i>	5'-TCTTGCGATGCTAAA-3
- Programa:	<i>1 ciclo:</i>	50°C durante 3 minutos
	<i>30 ciclos:</i>	95°C durante 30 segundos
		60°C durante 30 segundos
		72°C durante 1 minuto

Tras analizar los resultados de la detección de fluorescencia obtuvimos el siguiente gráfico de discriminación alélica (figura 9).

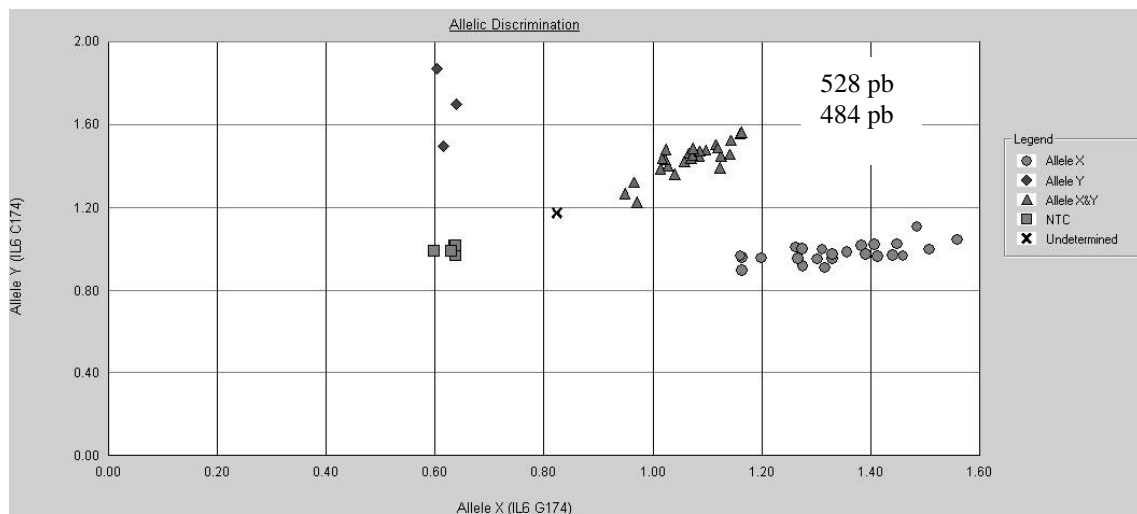


Figura 9: Representación gráfica de la discriminación alélica del polimorfismo -174G>C del gen IL6.

POLIMORFISMOS -238G>AY-308G>ADEL GEN TNFA(rs361525)

El gen TNFA está localizado en el cromosoma 6p21.33 [OMIM *191160].

Las condiciones empleadas para el análisis del polimorfismo -238G>A del gen TNF α mediante PCR convencional se especifican en la tabla 6.

Tabla 6: Condiciones empleadas para el estudio del polimorfismo -238G>A del gen TNFA.

Condiciones de la PCR		
- Cebadores:	<i>Sentido:</i>	5'- ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG -3'
	<i>Antisentido:</i>	5'- AGAAGACCCCCCTCGGAACC -3'
- Programa:	1 ciclo:	95°C durante 5 minutos
	35 ciclos:	95°C durante 1 minuto
		59°C durante 1 minuto
		70°C durante 1 minuto
1 ciclo:	70°C durante 5 minutos	
- Tamaño del fragmento:		152 bp

Como resultado de la PCR se obtuvo un fragmento de ADN de 152 pb y tras la digestión se observaron tres fragmentos diferentes (152, 132 y 20 pb), según los genotipos (figura 10).

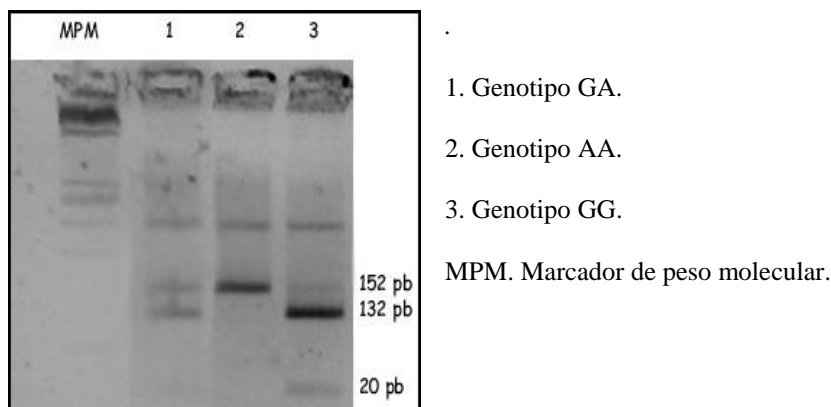


Fig. 10 Polimorfismo -238G>A del TNFA

POLIMORFISMO 34C>G DEL GEN PPARG (rs1801282)

El gen PPARG está localizado en el cromosoma 3p25.2 [OMIM *601487].

Las condiciones utilizadas para el estudio del polimorfismo 34C>G del gen PPARG mediante PCR a tiempo real se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Condiciones empleadas para el estudio del polimorfismo 34C>G del gen PPARG.

Condiciones de la PCR a tiempo real	
- Sondas:	
VIC:	AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGACCCAGAAAGCGATTCCTTCACTGATAC
FAM:	AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGACGCAGAAAGCGATTCCTTCACTGATAC
-Programa:	
1 ciclo:	50°C durante 2 minutos
1 ciclo:	95°C durante 10 minutos
40 ciclos:	95°C durante 15 minutos
	60°C durante 1 minuto

Tras analizar los resultados de la detección de fluorescencia obtuvimos el siguiente gráfico de discriminación alélica (figura 11).

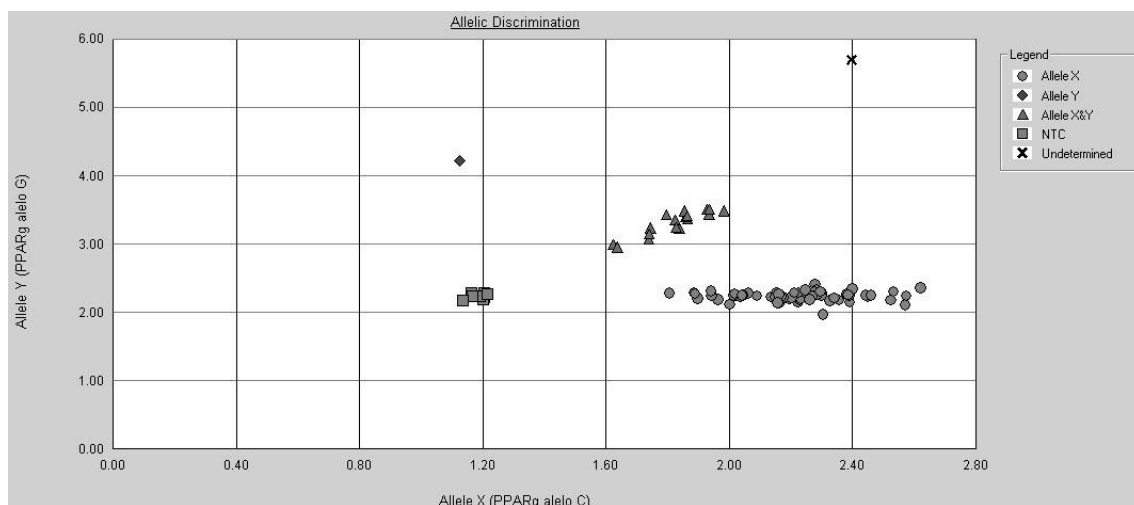


Figura 11: Representación gráfica de la discriminación alélica del polimorfismo 34C>G del gen PPARG.

RESULTADOS

RESULTADOS

1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

En la tabla 8 se describen las características clínicas y epidemiológicas de la población diagnosticada de Síndrome Metabólico y el grupo control.

Tabla 8: Características clínicas y epidemiológicas de la población de casos y controles

VARIABLE		Núm. Absoluto CASOS (n=104)	%	Núm. Absoluto CONTROLES (n=151)	%	p	OR (IC 95%)
Sexo	Varón	50	48,1	44	29,1	0,0021	2,25 (1,3 – 3,79)
	Mujer	54	51,9	107	70,9		
Obesidad		104	100	92	60,9		
HTA		90	86,5	30	19,9	<0,001	25,92 (13-51,7)
DM		71	68,3	8	5,3	<0,001	38,45 (16,9-87,6)
Dislipemia		69	66,3	16	10,6	<0,001	16,63 (8,6-32,4)
Hipertrigliceridemia		53	51	12	7,9	<0,001	12,03 (5,9-24,3)
AF. HTA		38	36,5	69	45,7	0,145	0,68 (0,4 – 1,14)
AF. DM		26	25	34	22,5	0,645	1,14 (0,6 – 2,06)
AF. EVP		18	17,3	25	16,6	0,875	1,05 (0,5 – 2,05)
Tto. HTA		55	61	19	63,3	0,55	0,77 (0,33 – 1,8)
Tto. DM		31	43,6	3	24	0,73	1,29 (0,28 – 5,8)
Tto. Dislipemia		44	36	13	46,4	0,31	0,65 (0,28 – 1,5)

HTA: Hipertensión; DM: Diabetes Mellitus; AF: Antecedentes Familiares; EVP: Enfermedad vascular periférica; Tto: tratamiento. OR Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. De cada valor se indica el número absoluto y el porcentaje. Para calcular la OR de los sujetos en tratamiento, se ha utilizado como n total los sujetos que son HTA, DM o Dislipémicos. Método utilizado: test de la χ^2 (test exacto de Fisher si las frecuencias esperadas eran < 5).

Existe una diferencia significativa respecto al sexo entre los grupos de casos y controles, con un claro predominio de la mujer en el grupo control.

No se ha calculado la OR para la obesidad ya que es criterio indispensable en el diagnóstico de SM según la clasificación IDF, y por ello la presentan el 100% de la población de casos. Para el resto de enfermedades, su presencia aumenta de forma significativa el riesgo de padecer SM, siendo la de mayor riesgo la DM, luego la HTA, dislipemia e hipertrigliceridemia.

Tomando toda la población en conjunto (SM y controles) para describir los antecedentes familiares (AF) según presenten la enfermedad, observamos que un 24,9% de los sujetos hipertensos presentan AF de esta enfermedad, un 10,6% de los diabéticos (DM) y un 2,9% en los sujetos con enfermedad vascular periférica (EVP) (tabla 8). No existe diferencia significativa en la presencia de antecedentes familiares para cada patología entre los SM y controles.

Respecto a los pacientes con SM que padeciendo HTA, DM y/o dislipemia están en tratamiento y los controles con las mismas enfermedades (HTA, DM y/o dislipemia) en tratamiento, no encontramos diferencias significativas.

En la tabla 9 mostramos un resumen de las variables cuantitativas de la población caso (SM) y control.

Tabla 9: Características clínicas y epidemiológicas de la población de casos y controles.

VARIABLE	Media (DT) CASOS	Media (DT) CONTROLES	<i>p</i>	Diferencia de Medias (IC 95%)
Edad (años)	62,2 (±12,89)	46,34 (±12,07)	<0,001	15,86 (12,7 – 18,9)
PAS/PAD (mmHg)	137,37 (±15,3)/ 81,08 (±10,59)	121,21 (±15,6)/ 75,79 (±10,48)	<0,001 <0,001	16,16 (12 – 19,9) 5,29 (2,65 – 7,93)
Perímetro abdominal (cm)	100,54 (±11,98)	88,77 (±11,95)	<0,001	11,77 (8,76 – 14,77)
IMC (kg/m ²)	30,1 (±4,84)	26,62 (±4,12)	<0,001	3,48 (2,37 – 4,59)
Glucemia (mg/dl)	124,43 (±52,4)	87,17 (±13,66)	<0,001	37,26 (28,46 – 46,05)
cHDL (mg/dl)	50,45 (±17,97)	68,51 (±17,03)	<0,001	18,06 (13,69 – 22,4)
Triglicéridos (mg/dl)	166,8 (±107,2)	91,77 (±49,35)	<0,001	75,03 (55,39 – 94,66)

DT: Desviación Típica. PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; IMC: Índice de Masa Corporal; cHDL: Colesterol HDL.

Método utilizado: test *t* de Student.

Observamos diferencias significativas para todos los valores, incluida la edad, siendo ésta mayor en el grupo de casos.

En la figura 12 mostramos de forma gráfica la prevalencia de cada enfermedad en los pacientes diagnosticados de Síndrome Metabólico en nuestro grupo seleccionado y según la clasificación IDF.

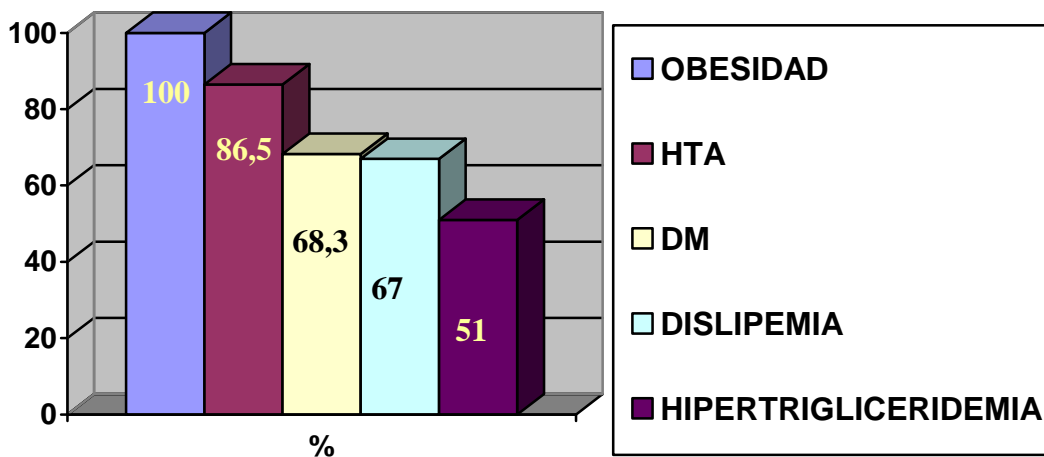


Figura 12: Presencia de cada enfermedad en los pacientes con SM

En la figura 13 mostramos la asociación de enfermedades más frecuentes, realizado mediante tablas de contingencia. La asociación más frecuente es la de Obesidad, HTA y DM.

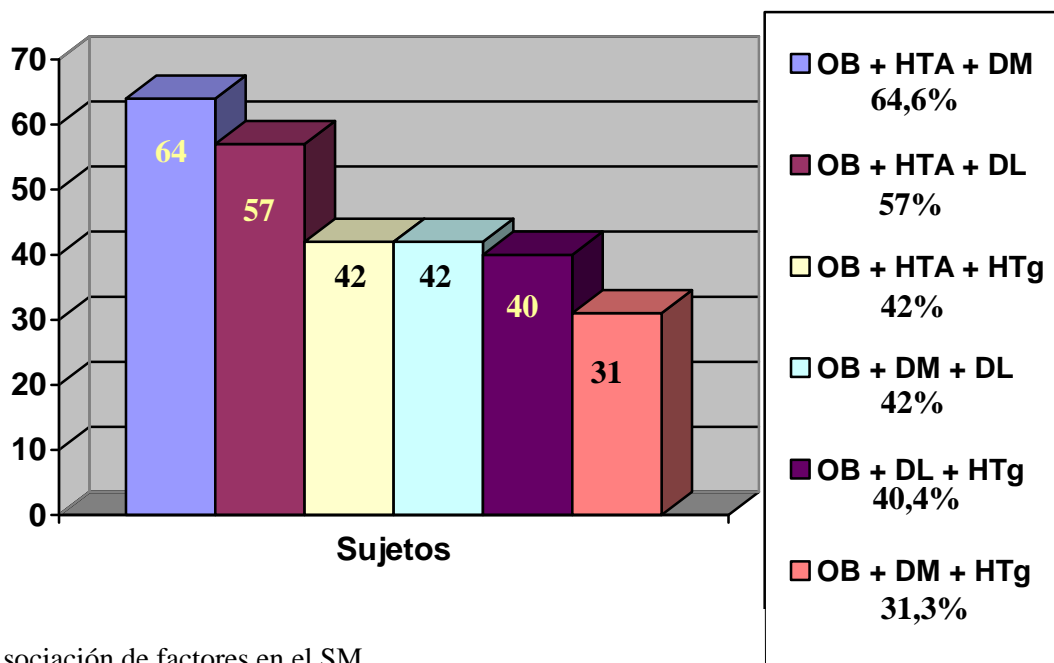


Figura 13. Asociación de factores en el SM

OB: Obesidad; HTA: Hipertensión; DM: Diabetes Mellitus; DL: Dislipemia; HTg: Hipertrigliceridemia

El total de esta suma es superior al número de sujetos con SM, ya que hay asociaciones que se interconectan, como vemos en la figura 14:

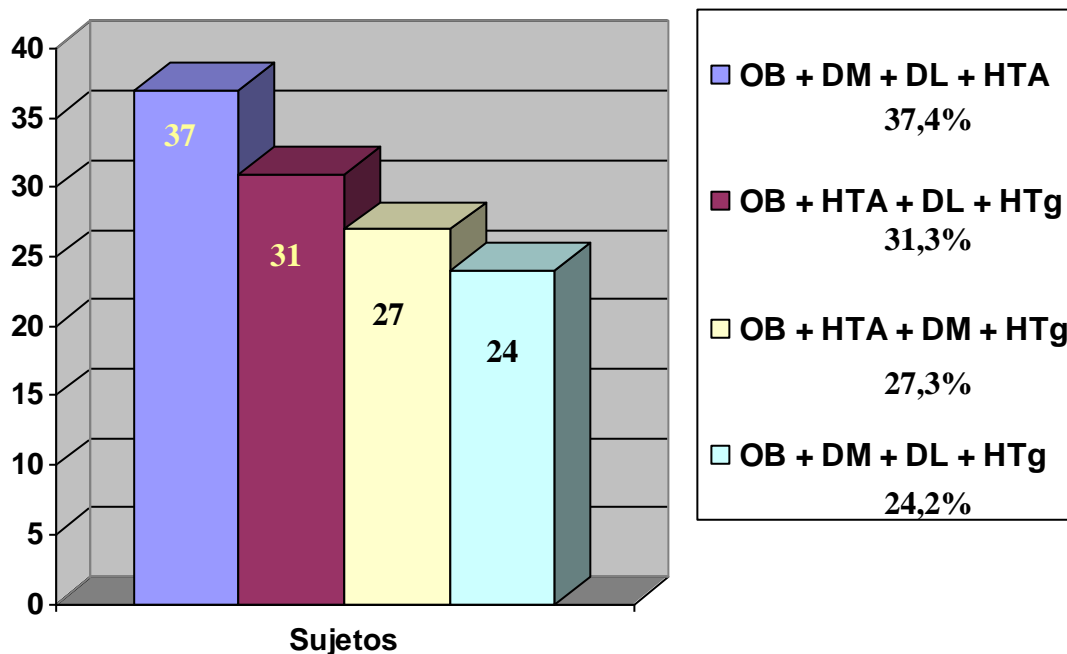


Figura 14: Otras asociaciones de factores en el SM.

OB: Obesidad; HTA: Hipertensión; DM: Diabetes Mellitus; DL: Dislipemia; HTg: Hipertrigliceridemia

Veintidós casos de pacientes con Síndrome Metabólico (22,2%) presentaban todas las enfermedades (obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia e hipertrigliceridemia) incluidas como criterios diagnósticos.

2.- DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

En la tabla 10 representamos los resultados de las distintas pruebas de función hepática. Se compara la población con SM con el grupo de controles totales y con el subgrupo de controles obesos, para valorar si la presencia de alteración de la función hepática depende de la obesidad o se relaciona con la presencia de SM.

Tabla 10: Análisis de la relación de variables con la presencia de esteatosis hepática

VARIABLE		SM	Controles	<i>p</i>	Dif. Medias (IC 95%)	Controles Obesos	<i>p</i>	Dif. Medias (IC 95%)
ALCOHOL*	SI	27 (26%)	34 (22,5%)	0,526	1,2 (0,67 – 2,15)	16 (18,8%)	0,244	1,51 (0,75 – 3,04)
	NO	77 (74%)	117 (77%)			69 (81,2%)		
AST (UI/L)	Media (DT)	22,57 (±11,12)	20,97 (±6,07)	0,14	1,6 (-0,53 – 3,7)	20,71 (±6,54)	0,094	1,86 (-0,3 – 4,04)
ALT (UI/L)	Media (DT)	26,16 (±18,5)	21,53 (±10,72)	0,012	4,63 (1,01 – 8,24)	21,45 (±11,2)	0,012	4,71 (1,04 – 8,38)
GGT (UI/L)	Media (DT)	43,82 (±64,3)	21,14 (±21,19)	<0,001	22,68 (11,6 – 33,7)	19,98 (±18,7)	<0,001	23,84 (12,9 – 34,7)
FA (UI/L)	Media (DT)	74,57 (±32,2)	64,58 (±19,82)	0,0024	9,99 (3,5 – 16,4)	63,6 (±17,8)	<0,001	10,97 (4,7 – 17,1)
LDH (UI/L)	Media (DT)	355,9 (±90,8)	344,16 (±68,9)	0,242	11,74 (-7,9 – 31,4)	353,8 (±78,3)	0,844	2,1 (-18,8 – 23)

Media de las variables; DT: Desviación Típica; Dif. Medias: Diferencia de Medias;

*OR: Odds Ratio (se calcula únicamente para el Alcohol debido a que es una variable cualitativa).

Método utilizado: test de *t* de Student para variables cuantitativas y χ^2 para variables cualitativas.

En referencia al perfil enzimático hepático, las diferencias significativas se encuentran en los niveles de ALT, GGT y FA. Estas enzimas se encuentran más elevadas en los sujetos con SM que en el grupo control y también respecto al subgrupo controles obesos.

3.- DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO E HIDROCARBONADO

En la tabla 11 se muestran los resultados de las determinaciones que valoran la resistencia insulínica, en los pacientes con SM y en controles.

Tabla 11: Análisis univariante de factores involucrados en la alteración del metabolismo lipídico e hidrocarbonado entre SM y controles.

VARIABLE		SM (n = 104)	Controles (n = 151)	p	Diferencia Medias (IC 95%)	OR (IC 95%)
DM	SI	71 (68,3%)	8 (5,29%)	<0,001		38,4 (16,8 – 87,6)
	NO	33 (31,7%)	143 (94,71%)			
ApoA (mg/dL)	Media (DT)	111,58 (±20,3)	120,12 (±21,03)	0,0085	8,54 (2,20 – 14,87)	
ApoB (mg/dL)	Media (DT)	105,17 (±21,68)	100,93 (±25,53)	0,262	4,24 (-3,19 – 11,68)	
HOMA	Media (DT)	2,94 (±2,22)	1,77 (±1,67)	<0,001	1,17 (0,607 – 1,73)	
Insulina (μU/mL)	Media (DT)	10,58 (±8)	7,59 (±4,79)	0,0013	2,99 (1,18 – 4,79)	
PCR-U (mg/dL)	Media (DT)	0,45 (±0,54)	0,29 (±0,37)	0,016	0,16 (0,03 - 0,29)	

La n es el número de sujetos del que tenemos determinación analítica.

DT: Desviación Típica; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

HOMA (Índice Resistencia Insulina) = Insulina en ayuna (μU/L) x Glucosa en ayuna (mml/L)/22.5

PCR-U: Proteína C Reactiva ultrasensible

Método utilizado: test de t de Student para variables cuantitativas y Chi-cuadrado para variables cualitativas.

Existe una diferencia claramente significativa respecto a la prevalencia de diabetes mellitus entre los pacientes con SM y el grupo control.

Los niveles de ApoA son significativamente menores en los pacientes incluidos en el grupo de SM que en el grupo control, mientras que los niveles de HOMA e Insulina están elevados en estos sujetos con SM, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 12 hemos comparado tres grupos: el total de los SM, un subgrupo de éstos que tienen DM y el subgrupo de controles obesos. De este modo igualamos las dos poblaciones (todos los SM son obesos), y observamos si la obesidad influye en la resistencia insulínica más que la presencia de SM y diabetes.

Tabla 12: Análisis de factores involucrados en la alteración del metabolismo lipídico e hidrocarbonado entre SM, SM-DM y controles obesos.

VARIABLE		SM (n = 104)		Controles Obesos (n = 90)	p		Diferencia Medias (IC 95%)	
DM (%)*	SI	71 (68,3%)		3 (3,2%)	<0,001		63,8 (18,7 – 216)	
	NO	33 (31,7%)		89 (96,8%)				
ApoA (mg/dL) (DT)	Total SM	SM con DM		120,39 (±18,56)	Total SM	SM con DM	Total SM	SM con DM
	111,58 (±20,3)	106 (±21,6)			0,0068	<0,001	8,81 (2,4 – 15,1)	14,39 (7,8 – 20,9)
ApoB (mg/dL) (DT)	105,17 (±21,68)	100,9 (±23,3)		100,65 (±24,33)	0,246	0,95	4,52 (-3,1 – 12,2)	0,25 (-7,6 – 8,1)
HOMA (DT)	2,94 (±2,22)	3,91 (±2,54)		1,96 (±1,78)	0,003	<0,001	0,98 (0,33 – 1,63)	1,95 (1,25 – 2,64)
Insulina (µU/mL) (DT)	10,58 (±8)	12,64 (±9,7)		8,26 (±4,45)	0,024	<0,001	2,32 (0,3 – 4,33)	4,38 (2,06 – 6,7)
PCR-U (mg/dL) (DT)	0,45 (±0,54)	0,47 (±0,57)		0,35 (±0,42)	0,205	0,14	0,1 (-0,05 – 0,25)	0,12 (-0,04 – 0,28)

La n es el número de sujetos del que tenemos determinación analítica.

*OR: Odds Ratio (se calcula únicamente para la DM debido a que es una variable cualitativa).

Para cada variable se expresa la Media (DT: Desviación Típica).

DM: Diabetes Mellitus.

HOMA (Índice Resistencia Insulina) = Insulina en ayunas (µU/L) x Glucosa en ayunas (mml/L)/22.5

PCR-U: Proteína C Reactiva ultrasensible

Existen diferencias significativas entre los pacientes con SM y los controles obesos respecto a la presencia de DM, y respecto a los niveles de ApoA, HOMA e Insulina. Esta diferencia se hace aún más evidente cuando establecemos la comparación entre los SM que padecen DM y los controles obesos. Respecto a la proteína C reactiva ultrasensible no encontramos diferencias significativas.

La comparación entre el grupo total de SM, el subgrupo de SM-DM y el nuevo subgrupo de controles diabéticos se muestra en la tabla 13.

Tabla 13: Análisis univariante de factores involucrados en la alteración del metabolismo lipídico e hidrocarbonado entre SM, SM-DM y controles diabéticos.

VARIABLE	SM (n = 60)		Controles DM (n = 8)	p		Diferencia Medias (IC 95%)	
	Total SM	SM con DM		Total SM	SM con DM	Total SM	SM con DM
ApoA (mg/dL) (DT)	111,58 (±20,3)	106 (±21,6)	114,06 (±12,82)	0,837	0,308	1,52 (-13,2 – 16,2)	8,06 (-7,6 – 23,7)
ApoB (mg/dL) (DT)	105,17 (±21,68)	100,9 (±23,3)	101,31 (±15,56)	0,628	0,961	3,86 (-12 – 19,7)	0,41 (-16,5 – 17)
HOMA (DT)	2,94 (±2,22)	3,91 (±2,54)	3,23 (±2,85)	0,414	0,087	0,71 (-1,01 – 2,43)	1,68 (-0,2 – 3,6)
Insulina (μU/mL) (DT)	10,58 (±8)	12,64 (±9,7)	10,13 (±9,55)	0,884	0,493	0,45 (-5,7 – 6,59)	2,51 (-4,7 – 9,8)
PCR-U (mg/dL) (DT)	0,45 (±0,54)	0,47 (±0,57)	0,27 (±0,277)	0,359	0,334	0,180 (-0,2 – 0,57)	0,2 (-0,21 – 0,6)

La n es el número de sujetos del que tenemos determinación analítica.

Para cada variable se expresa la Media (Desviación Típica). DM: Diabetes Mellitus

HOMA (Índice Resistencia Insulina) = $\text{Insulina en ayunas (}\mu\text{UI/L)} \times \text{Glucosa en ayunas (mml/L)} / 22.5$

PCR-U: Proteína C Reactiva ultrasensible

La presencia de DM en los SM es del 68,3% (n=71) y en controles del 5,3% (n=8), con una $p < 0,001$ y una OR de 38,45 (IC 16,8 – 87,6).

No encontramos diferencias significativas entre el grupo de SM y los controles diabéticos, ni entre SM con DM y controles con DM.

4.- ESTUDIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

En la tabla 14 mostramos el análisis de los diferentes polimorfismos en la población con SM y la población control.

Tabla 14: Análisis de los distintos polimorfismos en la población SM y Control.

		SM	CONTROLES	<i>p</i>
IL 1 B -511C>T	CC	45 (43,3%)	66 (43,7%)	0,847
	CT	41 (39,4%)	56 (37,1%)	
	TT	15 (14,4%)	25 (16,6%)	
IL-4 -338C>T	CC	81 (77,9%)	103 (68,2%)	0,087
	CT	20 (19,2%)	40 (26,5%)	
	TT	2 (1,9%)	6 (4%)	
IL-6 -174G>C	GG	47 (45,2%)	65 (43%)	0,837
	CG	42 (40,4%)	64 (42,4%)	
	CC	14 (13,5%)	20 (13,2%)	
PPARG 34C>G	CC	86 (82,7%)	122 (80,8%)	0,497
	CG	16 (15,4%)	23 (15,2%)	
	GG	1 (1%)	4 (2,6%)	
TNF A -238G>A	GG	86 (82,7%)	129 (85,4%)	0,102
	GA	17 (16,3%)	20 (13,2%)	
	AA	0 (0%)	0 (0%)	
TNF A -308G>A	GG	87 (83,7%)	114 (75,5%)	0,558
	GA	15 (14,4%)	31 (20,5%)	
	AA	1 (1%)	4 (2,6%)	

Chi-cuadrado.

En el primer análisis comparativo no se encuentran diferencias significativas en ninguno de los polimorfismos estudiados.

En la Tabla 15 se muestra la comparación de la distribución de genotipos entre el grupo SM y el subgrupo controles obesos (ya que por definición según la clasificación IDF todos los SM son obesos). Tampoco encontramos diferencias significativas para ningún polimorfismo de forma global.

Tabla 15. Análisis de los distintos polimorfismos en la población SM y control obesa.

		SM	CONTROLES OBESOS	<i>p</i>
IL 1 B -511C>T	CC	45 (43,3%)	40 (43,5%)	0,528
	CT	41 (39,4%)	41 (44,6%)	
	TT	15 (14,4%)	8 (8,7%)	
IL-4 -338C>T	CC	81 (77,9%)	64 (69,6%)	0,149
	CT	20 (19,2%)	23 (25%)	
	TT	2 (1,9%)	4 (4,3%)	
IL-6 -174G>C	GG	47 (45,2%)	41 (44,6%)	0,660
	CG	42 (40,4%)	34 (37%)	
	CC	14 (13,5%)	16 (17,4%)	
PPARG 34C>G	CC	86 (82,7%)	73 (79,3%)	0,382
	CG	16 (15,4%)	15 (16,3%)	
	GG	1 (1%)	3 (3,3%)	
TNF A -238G>A	GG	86 (82,7%)	80 (87%)	0,489
	GA	17 (16,3%)	11 (12%)	
	AA	0 (0%)	0 (0%)	
TNF A -308G>A	GG	87 (83,7%)	75 (81,5%)	0,387
	GA	15 (14,4%)	13 (14,1%)	
	AA	1 (1%)	3 (3,3%)	

Chi-cuadrado

4.1.- INTERLEUCINA 1B -511C>T

En la tabla 16 analizamos la distribución de los genotipos CC (dominante) y TT (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -511C>T entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control (n=149). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos CC y TT entre la población control y con SM.

Tabla 16: Distribución de genotipos del polimorfismo -511C>T de la IL 1B en el grupo de SM y el grupo control

		SM	CONTROLES	p	OR (IC 95%)
IL 1 B -511C>T	CC	45 (44'5%)	66 (45%)	0,957	0,986 (0,59 – 1,64)
	CT+TT	56 (55'5%)	81 (55%)		
	TT	15 (15%)	25 (17%)	0,650	0,85 (0,42 – 1,71)
	CC+CT	86 (85%)	122 (83%)		

Chi-cuadrado

En la tabla 17 analizamos la distribución de los distintos genotipos CC (dominante) y TT (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -511C>T entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos CC y TT entre la población control obesa y con SM.

Tabla 17: Distribución de genotipos del polimorfismo -511C>T de la IL 1B en el grupo de SM y el grupo control obeso

		SM	CONTROLES OBESOS	p	OR (IC 95%)
IL 1 B -511C>T	CC	45 (44'5%)	40 (45%)	0,957	0,984 (0,55 – 1,74)
	CT TT	56 (55'5%)	49 (55%)		
	TT	15 (15%)	8 (9%)	0,267	1,766 (0,71 – 4,38)
	CC+CT	86 (85%)	81 (91%)		

Chi-cuadrado

En la tabla 18 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo -511 C>T de la IL 1B en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico tomando toda la muestra (n= 251 sujetos, incluyendo casos y controles). Existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia del genotipo CC y la presencia de obesidad y de hipertrigliceridemia, así como entre la presencia del genotipo TT y la ausencia de obesidad.

Tabla 18: Distribución de genotipos del polimorfismo -511C>T de la IL 1B entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el total de la muestra

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SÍ n=190	NO n=58	SÍ n=117	NO n=134	SÍ n=77	NO n=174	SÍ n=82	NO n=169	SÍ n=62	NO n=189
CC	85 (45%)	16 (26%)	48 (41%)	53 (39'5%)	34 (44%)	67 (38'5%)	33 (40%)	67 (40%)	32 (52%)	69 (36'5%)
CT+TT	105 (55%)	42 (74%)	69 (59%)	78 (60'5%)	43 (56%)	104 (61'5%)	49 (60%)	98 (60%)	30 (48%)	117 (63'5%)
<i>p</i>	0,020		0,927		0,46		0,956		0,0439	
OR	2,12 (1,11 – 4,04)		1,02 (0,61 – 1,7)		1,23 (0,71 – 2,11)		0,98 (0,57 – 1,69)		1,8 (1,01 – 3,23)	
CT	82 (43%)	25 (41%)	49 (42%)	58 (43%)	32 (42%)	75 (43%)	37 (45%)	70 (41%)	22 (36%)	85 (45%)
CC+TT	108 (57%)	33 (59%)	68 (58%)	73 (57%)	45 (58%)	96 (57%)	45 (55%)	95 (59%)	40 (64%)	101 (55%)
<i>p</i>	0,994		0,703		0,735		0,687		0,159	
OR	1,002 (0,55 – 1,81)		0,91 (0,54 – 1,5)		0,91 (0,53 – 1,57)		1,12 (0,65 – 1,9)		0,65 (0,36 – 1,18)	
TT	23 (12%)	17 (28%)	20 (17%)	20 (15%)	11 (14%)	29 (17%)	12 (15%)	28 (16'5%)	8 (13%)	32 (17%)
CC+CT	167 (88%)	41 (72%)	97 (83%)	111 (85%)	66 (86%)	142 (83%)	70 (85%)	37 (83'5%)	54 (87%)	154 (83%)
<i>p</i>	0,0018		0,696		0,596		0,638		0,55	
OR	0,33 (0,162 – 0,67)		1,14 (0,58 – 2,25)		0,81 (0,38 – 1,7)		0,83 (0,4 – 1,75)		0,71 (0,31 – 1,64)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5)

En la tabla 19 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo -511 C>T de la IL1B en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico, diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=101) y el grupo control (n=147), para ver si se mantienen las diferencias encontradas en el punto anterior. Existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia del genotipo CC del polimorfismo -511C>T de la citocina IL-1 β y la presencia de dislipemia en los sujetos con SM. Este genotipo no se presentaba al estudiar los sujetos en su conjunto. Tampoco se encuentran las asociaciones del punto anterior.

Tabla 19: Distribución de genotipos del polimorfismo -511C>T de la IL1B entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTGs	
	SM n=101	Cont n=89	SM n=87	Cont n=30	SM n=69	Cont n=8	SM n=67	Cont n=15	SM n=50	Cont n=12
CC	45 (45%)	40 (45%)	37 (43%)	11 (36%)	31 (45%)	3 (38%)	31 (46%)	2 (13%)	27 (54%)	5 (41'5%)
CT+TT	56 (55%)	49 (55%)	50 (57%)	19 (64%)	38 (55%)	5 (62%)	36 (54%)	13 (87%)	23 (46%)	7 (58'5%)
p	0,957		0,573		1,000		0,021		0,528	
OR	0,984 (0,55 – 1,74)		1,278 (0,54 – 3)		1,36 (0,3 – 6,14)		5,59 (1,17 – 26,7)		1,64 (0,459 – 5,88)	
CT	41 (41%)	41 (46%)	35 (40%)	14 (47%)	29 (42%)	3 (38%)	28 (42%)	9 (60%)	17 (34%)	5 (41'5%)
CC+TT	60 (59%)	48 (54%)	52 (60%)	16 (53%)	40 (58%)	5 (62%)	39 (58%)	6 (40%)	33 (66%)	7 (58'5%)
p	0,447		0,537		1,000		0,255		0,739	
OR	0,8 (0,45 – 1,42)		0,77 (0,33 – 1,77)		1,21 (0,26 – 5,4)		0,478 (0,15 – 1,49)		0,72 (0,198- 2,61)	
TT	15 (15%)	8 (9%)	15 (17%)	5 (17%)	9 (13%)	2 (25%)	8 (12%)	4 (27%)	6 (12%)	2 (17%)
CC+CT	86 (85%)	81 (91%)	72 (83%)	25 (83%)	60 (87%)	6 (75%)	59 (88%)	11 (73%)	44 (88%)	10 (83%)
p	0,267		1,000		0,319		0,218		0,645	
OR	1,766 (0,71 – 4,38)		1,04 (0,34 – 3,16)		0,45 (0,07 – 2,6)		0,373 (0,09 – 1,45)		0,68 (0,12 – 3,89)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5)

En la tabla 20 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo -511 C>T de la citocina IL-1 β en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=101) y el grupo control obeso (n=89). No existen diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo -511C>T de la IL1B cuando se comparan los pacientes con SM (por definición son todos obesos) con controles obesos.

Tabla 20: Distribución de genotipos del polimorfismo -511C>T de la IL 1B entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control obeso

	HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=87	Cont Ob n=20	SM n=69	Cont Ob n=3	SM n=67	Cont Ob n=8	SM n=50	Cont Ob n=7
CC	37 (43%)	8 (40%)	31 (45%)	2 (67%)	31 (46%)	2 (25%)	27 (54%)	4 (57%)
CT+TT	50 (57%)	12 (60%)	38 (55%)	1 (33%)	36 (54%)	6 (75%)	23 (46%)	3 (43%)
<i>p</i>	1,000		0,59		0,453		1,000	
OR	1,11 (0,41 – 2,98)		0,41 (0,03 – 4,7)		2,58 (0,48 – 13,7)		0,88 (0,17 – 4,34)	
CT	35 (40%)	9 (45%)	29 (42%)	1 (33%)	28 (42%)	5 (62'5%)	17 (34%)	3 (43%)
CC+TT	52 (60%)	11 (55%)	40 (58%)	2 (67%)	39 (58%)	3 (37'5%)	33 (66%)	4 (57%)
<i>p</i>	0,802		1,000		0,289		0,686	
OR	0,822 (0,31 – 2,19)		1,45 (0,12 – 16,7)		0,43 (0,09 – 1,95)		0,687 (0,13 – 3,43)	
TT	15 (17%)	3 (15%)	9 (13%)	0 (0%)	8 (12%)	1 (12'5%)	6 (12%)	0 (0%)
CC+CT	72 (83%)	17 (85%)	60 (87%)	3 (100%)	59 (88%)	7 (87'5%)	44 (88%)	7 (100%)
<i>p</i>	1,000		1,000		1,000		1,000	
OR	1,18 (0,3 – 4,54)		No calculable		0,949 (0,103 – 8,7)		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

4.2.- INTERLEUCINA 4 -338C>T

En la tabla 21 analizamos la distribución de los genotipos CC (dominante) y TT (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -338C>T entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control (n=149). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos CC y TT entre la población control y con SM.

Tabla 21: Distribución de genotipos del polimorfismo -338C>T de la IL4 en el grupo de SM y el grupo control

		SM	CONTROLES	p	OR (IC 95%)
IL-4 -338C>T	CC	81 (79%)	103 (69%)	0,099	1,62 (0,91 – 2,9)
	CT+TT	22 (21%)	46 (31%)		
	TT	2 (2%)	6 (4%)	0,477	0,47 (0,09 – 2,38)
	CC+CT	101 (98%)	143 (96%)		

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 22 analizamos la distribución de los genotipos CC (dominante) y TT (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -338C>T entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos CC y TT entre la población control obesa y con SM.

Tabla 22: Distribución de genotipos del polimorfismo -338C>T de la IL4 en el grupo de SM y el grupo control obeso

		SM	CONTROLES OBESOS	p	OR (IC 95%)
IL-4 -338C>T	CC	81 (79%)	64 (70%)	0,183	1,55 (0,81 – 1,98)
	CT+TT	22 (21%)	27 (30%)		
	TT	2 (2%)	4 (4%)	0,422	0,43 (0,078 – 2,4)
	CC+CT	101 (98%)	87 (96%)		

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 23 estudiamos la presencia de los distintos genotipos del polimorfismo -338C>T de la IL4 en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico tomando toda la muestra (n= 251 sujetos, incluyendo casos y controles). No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de los distintos genotipos para las distintas enfermedades constituyentes del SM en la población a estudio en su conjunto.

Tabla 23: Distribución de genotipos del polimorfismo -338C>T de la IL4 entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el total de la muestra

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SÍ n=194	NO n=58	SÍ n=119	NO n=133	SÍ n=79	NO n=172	SÍ n=84	NO n=167	SÍ n=64	NO n=187
CC	145 (75%)	39 (68%)	92 (77%)	92 (70%)	60 (76%)	123 (72%)	63 (75%)	121 (72%)	49 (76%)	134 (72%)
CT+TT	49 (25%)	19 (32%)	27 (23%)	41 (30%)	19 (84%)	49 (28%)	21 (25%)	46 (28%)	15 (24%)	53 (28%)
<i>P</i>	0,258		0,146		0,478		0,667		0,459	
OR	1,44 (0,76 – 2,72)		1,52 (0,86 – 2,6)		1,25 (0,67 – 2,3)		1,14 (0,62 – 2,07)		1,28 (0,66 – 2,48)	
CT	43 (22%)	17 (30%)	22 (18%)	38 (29%)	17 (21%)	43 (25%)	17 (20%)	42 (25%)	14 (22%)	46 (24'5%)
CC+TT	151 (78%)	41 (70%)	97 (82%)	95 (71%)	62 (79%)	129 (75%)	67 (80%)	125 (75%)	50 (78%)	141 (75'5%)
<i>p</i>	0,262		0,0606		0,564		0,386		0,674	
OR	0,68 (0,35 – 1,32)		0,56 (0,31 – 1,03)		0,83 (0,43 – 1,5)		0,75 (0,39 – 1,42)		0,86 (0,46 – 1,7)	
TT	6 (3%)	2 (3'5%)	5 (4%)	3 (2%)	2 (2%)	6 (3%)	4 (5%)	4 (2%)	1 (1'5%)	7 (4%)
CC+CT	188 (97%)	56 (96'5%)	114 (96%)	130 (98%)	77 (98%)	166 (97%)	80 (95%)	163 (98%)	63 (98'5%)	180 (96%)
<i>p</i>	1,000		0,481		1,000		0,447		0,683	
OR	0,89 (0,17 – 4,55)		1,9 (0,44 – 8,13)		0,72 (0,14 – 3,6)		2,03 (0,49 – 8,35)		0,41 (0,05 – 3,4)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 24 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo -338 C>T de la IL4 en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control (n=149). Existe asociación estadísticamente significativa entre el genotipo CC y la hipertensión arterial en los sujetos con SM.

Tabla 24: Distribución de genotipos del polimorfismo -338C>T de la IL4 entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=103	Cont n=91	SM n=89	Cont n=30	SM n=71	Cont n=8	SM n=69	Cont n=15	SM n=52	Cont n=12
CC	81 (79%)	64 (71%)	73 (82%)	19 (63%)	53 (75%)	7 (88%)	53 (77%)	10 (67%)	41 (79%)	8 (67%)
CT+TT	22 (21%)	27 (29%)	16 (18%)	11 (37%)	18 (25%)	1 (12%)	16 (23%)	5 (33%)	11 (21%)	4 (33%)
<i>p</i>	0,183		0,034		0,672		0,511		0,452	
OR	1,55 (0,81 – 2,98)		2,64 (1,05 – 6,62)		0,42 (0,04 – 3,6)		1,65 (0,49 – 5,55)		1,86 (0,47 – 7,35)	
CT	20 (19%)	23 (25%)	14 (16%)	8 (27%)	16 (22%)	1 (12%)	14 (20%)	3 (20%)	10(19%)	4 (33%)
CC+TT	83 (81%)	68 (75%)	75 (84%)	22 (73%)	55 (78%)	7 (88%)	55 (80%)	12 (80%)	42(81%)	8 (67%)
<i>p</i>	0,327		0,186		1,000		1,000		0,437	
OR	0,71 (0,36 – 1,4)		0,51 (0,19 – 1,38)		1,48 (0,23 – 9,3)		1,01 (0,25 – 4,1)		0,47 (0,12 – 1,9)	
TT	2 (2%)	4 (4%)	2 (2%)	3 (10%)	2 (3%)	0 (0%)	2 (3%)	2 (13%)	1 (2%)	0 (0%)
CC+CT	101 (98%)	87 (96%)	87 (98%)	27 (90%)	69 (97%)	8 (100%)	67 (97%)	13 (87%)	51(98%)	12 (100%)
<i>p</i>	0,422		0,101		1,000		0,144		1,000	
OR	0,43 (0,07 – 2,4)		0,206 (0,03 – 1,3)		No calculable		0,19 (0,02 – 1,5)		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 25 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo -338 C>T de la IL4 en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo -338 C>T de la IL4 cuando se comparan los pacientes con SM (por definición son todos obesos) con controles obesos.

Tabla 25: Distribución de genotipos del polimorfismo -338C>T de la IL4 entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control obeso

	HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=89	Cont Ob n=20	SM n=71	Cont Ob n=3	SM n=69	Cont Ob n=8	SM n=52	Cont Ob n=7
CC	73 (82%)	13 (65%)	53 (75%)	2 (66'6%)	53 (77%)	7 (87'5%)	41 (79%)	4 (57%)
CT+TT	16 (18%)	7 (35%)	18 (25%)	1 (33'4%)	16 (33%)	1 (12'5%)	11 (21%)	3 (43%)
<i>p</i>	0,091		1,000		0,676		0,339	
OR	2,45 (0,84 – 7,13)		1,47 (0,12 – 17)		0,47 (0,05 – 4,14)		2,8 (0,54 – 14,38)	
CT	14 (16%)	5 (25%)	16 (22%)	1 (33'4%)	14 (20%)	0 (0%)	10 (19%)	3 (43%)
CC+TT	75 (84%)	15 (75%)	55 (78%)	2 (66'6%)	55 (80%)	8 (100%)	42 (81%)	4 (57%)
<i>p</i>	0,336		0,548		0,38		0,172	
OR	0,56 (0,17 – 1,79)		0,58 (0,05 – 6,83)		No calculable		0,31 (0,06 – 1,65)	
TT	2 (2%)	2 (10%)	2 (3%)	0 (0%)	2 (3%)	1 (12'5%)	1 (2%)	0 (0%)
CC+CT	87 (98%)	18 (90%)	69 (97%)	3 (100%)	67 (97%)	7 (87'5%)	51 (98%)	7 (100%)
<i>p</i>	0,153		1,000		0,283		1,000	
OR	0,21 (0,03 – 1,56)		No calculable		0,209 (0,02 – 2,6)		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

4.3.- INTERLEUCINA 6 -174G>C

En la tabla 26 analizamos la distribución de los genotipos GG (dominante) y CC (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -174G>C entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control (n=149). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos GG y CC entre la población control y la población con SM.

Tabla 26: Distribución de genotipos del polimorfismo -174G>C de la IL6 en el grupo de SM y el grupo control

		SM	CONTROLES	p	OR (IC 95%)
IL-6 -174G>C	GG	47 (46%)	65 (44%)	0,752	1,08
	GC+CC	56 (54%)	84 (56%)		(0,65 – 1,79)
	CC	14 (14%)	20 (13%)	0,969	1,014
	GG+GC	89 (86%)	129 (87%)		(0,48 – 2,11)

Chi-cuadrado

En la tabla 27 analizamos la distribución de los genotipos GG (dominante) y CC (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -174G>C entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos GG y CC entre la población control obesa y la población con SM.

Tabla 27: Distribución de genotipos del polimorfismo -174G>C de la IL6 en el grupo de SM y el grupo control obeso

		SM	CONTROLES OBESOS	p	OR (IC 95%)
IL-6 -174G>C	GG	47 (46%)	41 (45%)	0,935	1,023
	GC+CC	56 (54%)	50 (55%)		(0,58 – 1,8)
	CC	14 (14%)	16 (17,5%)	0,443	0,737
	GG+GC	89 (86%)	75 (82,5%)		(0,33 – 1,6)

Chi-cuadrado

En la tabla 28 se muestra la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo -174 G>C de la IL6 en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico tomando toda la población (n= 251 sujetos, incluidos SM y controles). No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de los distintos genotipos para las distintas enfermedades constituyentes del SM en la población a estudio en su conjunto.

Tabla 28: Distribución de genotipos del polimorfismo -174G>C de la IL6 entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el total de la muestra

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SÍ n=194	NO n=58	SÍ n=119	NO n=133	SÍ n=79	NO n=172	SÍ n=84	NO n=167	SÍ n=64	NO n=187
GG	88 (45%)	24 (42%)	58 (49%)	54 (41%)	33 (42%)	79 (46%)	36 (43%)	75 (45%)	29 (45%)	83 (44%)
GC+CC	106 (55%)	34 (58%)	61 (51%)	79 (59%)	46 (58%)	93 (54%)	48 (57%)	92 (55%)	35 (55%)	104 (56%)
<i>p</i>	0,592		0,194		0,564		0,757		0,871	
OR	1,17 (0,65 – 2,11)		1,39 (0,84 – 2,3)		0,85 (0,5 – 1,46)		0,92 (0,54 – 1,56)		1,05 (0,59 – 1,85)	
GC	76 (39%)	30 (53%)	48 (40%)	58 (44%)	37 (47%)	69 (40%)	34 (40%)	72 (43%)	24 (37%)	82 (44%)
GG+CC	118 (61%)	28 (47%)	71 (60%)	75 (56%)	42 (53%)	103 (60%)	50 (60%)	95 (57%)	40 (63%)	105 (56%)
<i>p</i>	0,089		0,599		0,299		0,689		0,392	
OR	0,601 (0,33 – 1,08)		0,87 (0,53 – 1,44)		1,32 (0,77 – 2,27)		0,89 (0,53 – 1,53)		0,78 (0,44 – 1,39)	
CC	30 (15%)	4 (7%)	13 (11%)	21 (16%)	9 (11%)	25 (14'5%)	14 (17%)	20 (12%)	11 (17%)	23 (12%)
GG+GC	164 (85%)	54 (93%)	106 (89%)	112 (84%)	70 (89%)	147 (85'5%)	70 (83%)	147 (88%)	53 (83%)	164 (88%)
<i>p</i>	0,124		0,259		0,557		0,305		0,316	
OR	2,47 (0,83 – 7,32)		0,66 (0,32 – 1,37)		0,76 (0,33 – 1,7)		1,47 (0,7 – 3,08)		1,48 (0,7 – 3,26)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 29 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo -174 G>C de la IL6 en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control (n=149). No existen diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo -174G>C de la IL6 cuando se comparan los pacientes con SM con el grupo control.

Tabla 29: Distribución de genotipos del polimorfismo -174G>C de la IL6 entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=103	Cont n=91	SM n=89	Cont n=30	SM n=71	Cont n=8	SM n=69	Cont n=15	SM n=52	Cont n=12
GG	47 (46%)	41 (45%)	42 (47%)	16(53%)	30(42%)	3 (37'5%)	32 (46%)	4 (27%)	23 (44%)	6 (50%)
GC+CC	56 (54%)	50 (55%)	47 (53%)	14(47%)	41(58%)	5 (62'5%)	37 (54%)	11 (73%)	29 (56%)	6 (50%)
<i>p</i>	0,935		0,560		1,000		0,249		0,756	
OR	1,02 (0,58 – 1,79)		0,78 (0,34 – 1,79)		1,22 (0,27 – 5,5)		2,37 (0,69 – 8,2)		0,79 (0,23 – 2,78)	
GC	42 (41%)	34 (37%)	35 (39%)	13(44%)	32(45%)	5 (62'5%)	25 (36%)	9 (60%)	20 (39%)	4 (33%)
GG+CC	61 (59%)	57 (63%)	54 (61%)	17(56%)	39(55%)	3 (37'5%)	44 (64%)	6 (40%)	32 (61%)	8 (67%)
<i>p</i>	0,627		0,698		0,463		0,145		1,000	
OR	1,15 (0,64 – 2,04)		0,84 (0,37 – 1,93)		0,49 (0,11 – 2,22)		0,38 (0,12 – 1,18)		1,25 (0,33 – 4,69)	
CC	14 (13%)	16 (18%)	12 (14%)	1 (3%)	9 (13%)	0 (0%)	12 (18%)	2 (13%)	9 (17%)	2 (17%)
GG+GC	89 (87%)	75 (82%)	77 (86%)	29(97%)	62(87%)	8 (100%)	57 (82%)	13 (87%)	43 (83%)	10 (83%)
<i>p</i>	0,443		0,180		0,586		1,000		1,000	
OR	0,74 (0,34 – 1,6)		4,52 (0,56 – 36,3)		No calculable		1,36 (0,26 – 6,87)		1,04 (0,19 – 5,61)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 30 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo de la IL6 en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo -174G>C de la IL6 cuando se comparan los pacientes con SM con el grupo control.

Tabla 30: Distribución de genotipos del polimorfismo -174G>C de la IL6 entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control obeso

	HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=89	Cont Ob n=20	SM n=71	Cont Ob n=3	SM n=69	Cont Ob n=8	SM n=52	Cont Ob n=7
GG	42 (47%)	13 (65%)	30 (42%)	2 (66'6%)	32 (47%)	3 (37'5%)	23 (44%)	4 (57%)
GC+CC	47 (53%)	7 (35%)	41 (58%)	1 (33'4%)	37 (53%)	5 (62'5%)	29 (56%)	3 (43%)
<i>P</i>	0,215		0,575		0,721		0,691	
OR	0,49 (0,18 – 1,33)		0,36 (0,03 – 4,22)		1,44 (0,32 – 6,5)		0,59 (0,12 – 2,92)	
GC	35 (39%)	7 (35%)	32 (45%)	1 (33'4%)	25 (36%)	3 (37'5%)	20 (39%)	1 (14'5%)
GG+CC	54 (61%)	13 (65%)	39 (55%)	2 (66'6%)	44 (64%)	5 (62'5%)	32 (61%)	6 (85'5%)
<i>P</i>	0,803		1,000		1,000		0,403	
OR	1,2 (0,43 – 3,31)		1,64 (0,13 – 18,9)		0,94 (0,21 – 4,3)		3,75 (0,42 – 33,48)	
CC	12 (14%)	0 (0%)	9 (13%)	0 (0%)	12 (17%)	2 (25%)	9 (17%)	2 (28'5%)
GG+GC	77 (86%)	20 (100%)	62 (87%)	3 (100%)	57 (83%)	6 (75%)	43 (83%)	5 (71'5%)
<i>p</i>	0,118		1,000		0,632		0,604	
OR	No calculable		No calculable		0,63 (0,11 – 3,5)		0,52 (0,09 – 3,13)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando frecuencias esperadas son menores de <5).

4.4.- TNFA-238G>A

En la tabla 31 analizamos la distribución de los genotipos GG (dominante) y AA (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -238G>A entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control (n=149). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos GG y AA entre la población control y la población con SM.

Tabla 31: Distribución de genotipos del polimorfismo -238G>A del TNFA en el grupo de SM y el grupo control

		SM	CONTROLES	p	OR (IC 95%)
TNFA -238G>A	GG	86 (83%)	129 (86'5%)	0,496	0,78 (0,39 – 1,58)
	GA+AA	17 (17%)	20 (13'5%)		
	AA	0 (0%)	0 (0%)	No calculable	No calculable
	GG+GA	103 (100%)	149 (100%)		

Chi-cuadrado

En la tabla 32 analizamos la distribución de los genotipos GG (dominante) y AA (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -238G>A entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos GG, GA y AA entre la población control obeso y la población con SM.

Tabla 32: Distribución de genotipos del polimorfismo -238G>A del TNFA en el grupo de SM y el grupo control obeso

		SM	CONTROLES OBESOS	p	OR (IC 95%)
TNFA -238G>A	GG	86 (83%)	80 (88%)	0,382	0,695 (0,31 – 1,57)
	GA+AA	17 (17%)	11 (12%)		
	AA	0 (0%)	0 (0%)	No calculable	No calculable
	GG+GA	103 (100%)	91 (100%)		

Chi-cuadrado

En la tabla 33 se muestra la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo de la TNFA -238G>A en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico tomando toda la población (n= 251 sujetos, incluyendo SM y controles). No hay ningún sujeto con el polimorfismo AA del gen TNFA -238G>A. Respecto a la distribución del resto de genotipos, no existen diferencias estadísticamente significativas para las distintas enfermedades constituyentes del SM en la población a estudio en su conjunto.

Tabla 33: Distribución de genotipos del polimorfismo -238G>A del TNFA entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el total de la muestra

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SÍ n=194	NO n=58	SÍ n=119	NO n=133	SÍ n=79	NO n=172	SÍ n=84	NO n=167	SÍ n=64	NO n=187
GG	166 (86%)	49 (86%)	102 (86%)	113 (86%)	68 (86%)	146 (85%)	75 (89%)	140(84%)	53 (83%)	161 (86%)
GA+AA	28 (14%)	9 (14%)	17 (14%)	20 (14%)	11 (14%)	26 (15%)	9 (11%)	27 (16%)	11 (17%)	26 (14%)
<i>p</i>	0,834		0,866		0,818		0,339		0,512	
OR	1,08 (0,48 – 2,46)		1,06 (0,53 – 2,1)		1,09 (0,5 – 2,34)		1,61 (0,7 – 3,59)		0,77 (0,35 – 1,67)	
GA	28 (14%)	9 (14%)	17 (14%)	20 (14%)	11 (14%)	26 (15%)	9 (11%)	27 (16%)	11 (17%)	26 (14%)
GG+AA	166 (86%)	49 (86%)	102 (86%)	113 (86%)	68 (86%)	146 (85%)	75 (89%)	140 (84%)	53 (83%)	161 (86%)
<i>p</i>	0,834		0,866		0,818		0,339		0,512	
OR	0,92 (0,4 – 2,07)		0,94 (0,47 – 1,89)		0,91 (0,42 – 1,95)		0,62 (0,27 – 1,39)		1,29 (0,59 – 2,79)	
AA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GG+GA	194(100%)	58(100%)	119(100%)	133(100%)	79 (100%)	172 (100%)	84(100%)	167(100%)	64(100%)	187(100%)
<i>p</i>	No calculable		No calculable		No calculable		No calculable		No calculable	
OR	No calculable		No calculable		No calculable		No calculable		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 34 se analiza la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo del TNFA -238G>A en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control (n=149). No hay ningún sujeto con el polimorfismo AA del gen TNFA -238G>A. Respecto a la distribución del resto de genotipos, no existen diferencias estadísticamente significativas para las distintas enfermedades constituyentes del SM en la población a estudio en su conjunto.

Tabla 34: Distribución de genotipos del polimorfismo -238G>A del TNFA entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTGs	
	SM n=103	Cont n=91	SM n=89	Cont n=30	SM n=71	Cont n=8	SM n=69	Cont n=15	SM n=52	Cont n=12
GG	86 (84%)	80(88%)	75(84%)	27(90%)	63 (89%)	5(63%)	60(87%)	15 (100%)	42(81%)	11 (92%)
GA+AA	17 (16%)	11(12%)	14(16%)	3 (10%)	8 (11%)	3(37%)	9 (13%)	0 (0%)	10(19%)	1 (8%)
<i>p</i>	0,382		0,556		0,077		No calculable		0,673	
OR	0,695 (0,31 – 1,57)		0,59 (0,16 – 2,23)		4,72 (0,94 – 23,6)		No calculable		0,38 (0,04 – 3,31)	
GA	17 (16%)	11(12%)	14(16%)	3 (10%)	8 (11%)	3 (37%)	9 (13%)	0 (0%)	10(19%)	1 (8%)
GG+AA	86 (84%)	80(88%)	75(84%)	27(90%)	63 (89%)	5 (63%)	60(87%)	15 (100%)	42(81%)	11 (92%)
<i>p</i>	0,382		0,556		0,077		0,351		0,673	
OR	1,43 (0,63 – 3,25)		1,68 (0,44 – 6,03)		0,21 (0,04 – 1,05)		No calculable		2,62 (0,3 – 22,7)	
AA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GG+GA	103(100%)	91(100%)	89(100%)	30(100%)	71(100%)	8 (100%)	69(100%)	15(100%)	52(100%)	12 (100%)
<i>p</i>	No calculable		No calculable		No calculable		No calculable		No calculable	
OR	No calculable		No calculable		No calculable		No calculable		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 35 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo del TNFA -238G>A en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). Existe asociación estadísticamente significativa entre el genotipo GG del TNFA y la presencia de DM en sujetos con SM, y entre el genotipo GA y la presencia de DM en controles obesos.

Tabla 35: Distribución de genotipos del polimorfismo -238G>A del TNFA entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control obeso

	HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=89	Cont Ob n=20	SM n=71	Cont Ob n=3	SM n=69	Cont Ob n=8	SM n=52	Cont Ob n=7
GG	75 (84%)	19 (95%)	63 (89%)	1 (33'3%)	60 (87%)	8 (100%)	42 (81%)	6 (86%)
GA+AA	14 (16%)	1 (5%)	8 (11%)	2 (66'7%)	9 (13%)	0 (0%)	10 (19%)	1 (14%)
<i>p</i>	0,296		0,0463		No calculable		1,000	
OR	0,282 (0,03 – 2,28)		15,75 (1,27 – 193,9)		No calculable		0,70 (0,07 – 6,48)	
GA	14 (16%)	1 (5%)	8 (11%)	2 (66'7%)	9 (13%)	0 (0%)	10 (19%)	1 (14%)
GG+AA	75 (84%)	19 (95%)	63 (89%)	1 (33'3%)	60 (87%)	8 (100%)	42 (81%)	6 (86%)
<i>p</i>	0,296		0,0463		0,585		1,000	
OR	3,54 (0,43 – 28,68)		0,06 (0,005 – 0,78)		No calculable		1,43 (0,15 – 13,24)	
AA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GG+GA	89 (100%)	20 (100%)	71 (100%)	3 (100%)	69 (100%)	8 (100%)	52(100%)	7 (100%)
<i>p</i>	No calculable		No calculable		No calculable		No calculable	
OR	No calculable		No calculable		No calculable		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

4.5.- TNFA-308G>A

En la tabla 36 analizamos la presencia de los genotipos GG (dominante) y AA (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -308G>A entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control (n=149). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos GG y AA entre la población control y la población con SM.

Tabla 36: Distribución de genotipos del polimorfismo -238G>A del TNFA en el grupo de SM y el grupo control

		SM	CONTROLES	p	OR (IC 95%)
TNFA -308G>A	GG	87 (84%)	114 (76'5%)	0,122	1,670 (0,87 – 3,21)
	GA+AA	16 (16%)	35 (23'5%)		
	AA	1 (1%)	4 (3%)	0,651	0,355 (0,039 – 3,22)
	GG+GA	102 (99%)	145 (97%)		

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 37 analizamos la presencia de los genotipos GG (dominante) y AA (recesivo) frente al resto de genotipos del polimorfismo -308G>A entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos GG, GA y AA entre la población control obesa y la población con SM.

Tabla 37: Distribución de genotipos del polimorfismo -238G>A del TNFA en el grupo de SM y el grupo control obeso

		SM	CONTROLES OBESOS	p	OR (IC 95%)
TNFA -308G>A	GG	87 (84%)	75 (82%)	0,701	1,16 (0,54 – 2,47)
	GA+AA	16 (16%)	16 (18%)		
	AA	1 (1%)	3 (3%)	0,342	0,287 (0,029 – 2,82)
	GG+GA	102 (99%)	88 (97%)		

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 38 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo de la TNFA -308G>A en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico tomando toda la población (n= 251 sujetos, incluyendo SM y controles). Existe asociación estadísticamente significativa entre el genotipo GG de la TNFA y la presencia de obesidad, y entre el genotipo GA y la ausencia de obesidad.

Tabla 38: Distribución de genotipos del polimorfismo -308G>A del TNFA entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el total de la muestra

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SÍ n=194	NO n=58	SÍ n=119	NO n=133	SÍ n=79	NO n=172	SÍ n=84	NO n=167	SÍ n=64	NO n=187
GG	162 (84%)	39 (68%)	97 (82%)	104(78%)	67(85%)	133(77%)	70(83%)	130(78%)	53 (83%)	147 (79%)
GA+AA	32 (16%)	19 (32%)	22 (18%)	29(22%)	12(15%)	39(23%)	14(17%)	37(22%)	11 (17%)	40 (21%)
<i>p</i>	0,0068		0,512		0,177		0,307		0,481	
OR	2,46 (1,26 – 4,80)		1,22 (0,66 – 2,28)		1,62 (0,79 – 3,3)		1,42 (0,72 – 2,80)		1,30 (0,62 – 2,72)	
GA	28 (14%)	18 (31'5%)	19 (16%)	27 (20%)	12(15%)	34(20%)	13(16%)	33(20%)	9 (14%)	37 (20%)
GG+AA	166 (86%)	40 (68'5%)	100(84%)	106(80%)	67(85%)	38 (80%)	71(84%)	134(80%)	55 (86%)	150 (80%)
<i>p</i>	0,0041		0,373		0,394		0,407		0,354	
OR	0,37 (0,18 – 0,74)		0,75 (0,39 – 1,4)		0,73 (0,36 – 1,5)		0,74 (0,36 – 1,5)		0,66 (0,30 – 1,47)	
AA	4 (2%)	1 (2%)	3 (3%)	2 (1%)	0 (0%)	5 (3%)	1 (1%)	4 (2%)	2 (3%)	3 (2%)
GG+GA	190 (98%)	57 (98%)	116(97%)	131(99%)	79(100%)	167(97%)	83(99%)	163(98%)	62 (97%)	184 (98%)
<i>p</i>	1,000		0,563		No calculable		0,666		0,603	
OR	1,2 (0,13 – 10,9)		1,69 (0,28 – 10,3)		No calculable		0,49 (0,05 – 4,46)		1,98 (0,32 – 12,18)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 39 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo del TNFA -308G>A en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control (n=149). No existen diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo -308G>A de la citocina TNF α cuando se comparan los pacientes con SM con el grupo control.

Tabla 39: Distribución de genotipos del polimorfismo -308G>A del TNFA entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=103	Cont n=91	SM n=89	Cont n=30	SM n=71	Cont n=8	SM n=69	Cont n=15	SM n=52	Cont n=12
GG	87 (84%)	75 (83%)	76(85%)	21(70%)	62(87%)	5 (62'5%)	58 (84%)	12 (80%)	42(81%)	11 (92%)
GA+AA	16 (16%)	16 (17%)	13(15%)	9 (30%)	9 (13%)	3 (37'5%)	11 (16%)	3 (20%)	10(19%)	1 (8%)
P	0,701		0,099		0,097		0,708		0,673	
OR	1,16 (0,55 – 2,47)		2,5 (0,94 – 6,66)		4,13 (0,84 – 20,32)		1,31 (0,32 – 5,45)		0,38 (0,04 – 3,31)	
GA	15 (15%)	13 (15%)	12(14%)	7 (23%)	9 (13%)	3 (37'5%)	10 (15%)	3 (20%)	9 (17%)	0 (0%)
GG+AA	88 (85%)	78 (85%)	77(86%)	23(77%)	62(87%)	5 (62'5%)	59 (85%)	12 (80%)	43(83%)	12 (100%)
P	0,956		0,249		0,097		0,694		0,188	
OR	1,02 (0,45 – 2,28)		0,512 (0,18 – 1,45)		0,24 (0,05 – 1,19)		0,67 (0,16 – 2,83)		No calculable	
AA	1 (1%)	3 (3%)	1 (1%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (8%)
GG+GA	102 (99%)	88 (97%)	88(99%)	28(93%)	71(100%)	8 (100%)	68 (99%)	15 (100%)	51(98%)	11 (92%)
p	0,342		0,156		No calculable		1,000		0,342	
OR	0,287 (0,029 – 2,81)		0,159 (0,01 – 1,82)		No calculable		No calculable		0,21 (0,012 – 3,71)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 40 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo del TNFA -308G>A en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo -308 G>A del gen TNFA cuando se comparan los pacientes con SM con el grupo control obeso.

Tabla 40: Distribución de genotipos del polimorfismo -308G>A de la TNFA entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control obeso

	HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=89	Cont Ob n=20	SM n=71	Cont Ob n=3	SM n=69	Cont Ob n=8	SM n=52	Cont Ob n=7
GG	76 (85%)	16 (80%)	62 (87%)	2 (66'6%)	58 (84%)	6 (75%)	42 (81%)	6 (86%)
GA+AA	13 (15%)	4 (20%)	9 (13%)	1 (33'4%)	11 (16%)	2 (25%)	10 (19%)	1 (14%)
<i>p</i>	0,511		0,357		0,616		1,000	
OR	1,46 (0,42 – 5,07)		3,44 (0,28 – 41,97)		1,75 (0,31 – 9,86)		0,70 (0,07 – 6,48)	
GA	12 (14%)	2 (10%)	9 (13%)	1 (33'4%)	10 (14'5%)	2 (25%)	9 (17%)	0 (0%)
GG+AA	77 (86%)	18 (90%)	62 (87%)	2 (66'6%)	59 (85'5%)	6 (75%)	43 (83%)	7 (100%)
<i>P</i>	1,000		0,357		0,603		0,580	
OR	1,40 (0,28 – 6,82)		0,29 (0,02 – 3,53)		0,508 (0,09 – 2,88)		No calculable	
AA	1 (1%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1'5%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (14%)
GG+GA	88 (99%)	18 (90%)	71 (100%)	3 (100%)	68 (98'5%)	8 (100%)	51 (98%)	6 (86%)
<i>p</i>	0,086		No calculable		1,000		0,225	
OR	0,102 (0,008 – 1,19)		No calculable		No calculable		0,117 (0,006 – 2,13)	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

4.6.- PPAR γ 34C>G

En la tabla 41 analizamos la presencia de los genotipos CC (dominante) y GG (recesivo) del polimorfismo 34C>G entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control (n=149). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos CC y GG entre la población control y la población con SM.

Tabla 41: Distribución de genotipos del polimorfismo 34C>G del PPAR γ en el grupo de SM y el grupo control

		SM	CONTROLES	<i>p</i>	OR (IC 95%)
PPAR γ 34C>G	CC	86 (83%)	122 (82%)	0,739	1,119
	CG+GG	17 (17%)	27 (18%)		(0,57 – 2,18)
	GG	1 (1%)	4 (3%)	0,651	0,355
	CC+CG	102 (99%)	145 (97%)		(0,04 – 3,22)

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 42 se muestra la presencia de los genotipos CC (dominante) y GG (recesivo) del polimorfismo 34C>G entre los pacientes con SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los genotipos CC y GG entre la población control y la población con SM.

Tabla 42: Distribución de genotipos del polimorfismo 34C>G del PPAR γ en el grupo de SM y el grupo control obeso

		SM	CONTROLES OBESOS	<i>p</i>	OR (IC 95%)
PPAR γ 34C>G	CC	86 (83%)	73 (80%)	0,553	1,24
	GC+GG	17 (17%)	18 (20%)		(0,59 – 2,59)
	GG	1 (1%)	3 (3%)	0,342	0,28
	CC+GC	102 (99%)	88 (97%)		(0,03 – 2,81)

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando frecuencias esperadas son menores de <5)

En la tabla 43 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo del PPARG en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico tomando toda la población (n= 251 sujetos, incluidos SM y controles). No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de los distintos genotipos para las distintas enfermedades constituyentes del SM en la población a estudio en su conjunto.

Tabla 43: Distribución de genotipos del polimorfismo 34C>G del PPARG entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SÍ n=194	NO n=58	SÍ n=119	NO n=133	SÍ n=79	NO n=172	SÍ n=84	NO n=167	SÍ n=64	NO n=187
CC	159 (82%)	49 (84%)	98(82%)	110(83%)	63(80%)	144(84%)	73(87%)	134(80%)	56(87'5%)	151(81%)
CG+GG	35 (18%)	9 (16%)	21 (18%)	23 (17%)	16(20%)	28(16%)	11(13%)	33(20%)	8 (12'5%)	36 (19%)
<i>P</i>	0,843		0,941		0,430		0,190		0,257	
OR	0,83 (0,37 – 1,88)		0,97 (0,51 – 1,87)		0,76 (0,38 – 1,50)		1,63 (0,78 – 3,42)		1,65 (0,72 – 3,78)	
CG	31 (16%)	8 (14%)	17(14%)	22(17%)	16(20%)	23(13%)	10(12%)	29(17%)	8(12'5%)	31(16'5%)
CC+GG	163 (84%)	50 (86%)	102(86%)	111(83%)	63(80%)	149(87%)	74(88%)	138(83%)	56(87'5%)	156(83'5%)
<i>P</i>	0,836		0,621		0,156		0,355		0,550	
OR	1,18 (0,51 – 2,75)		0,84 (0,42 – 1,67)		1,65 (0,82 – 3,34)		0,64 (0,29 – 1,39)		0,72 (0,31 – 1,66)	
GG	4 (2%)	1 (2%)	4 (3%)	1 (1%)	0 (0%)	5 (3%)	1 (1%)	4 (2%)	0 (0%)	5 (3%)
CC+CG	190 (98%)	57 (98%)	115(97%)	132(99%)	79(100%)	167(97%)	83(99%)	163(98%)	64(100%)	182(97%)
<i>p</i>	1,000		0,104		No calculable		0,666		No calculable	
OR	1,2 (0,13 – 10,95)		5,73 (0,66 – 49,8)		No calculable		0,49 (0,05 – 4,46)		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 44 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo del PPARG en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control (n=149). Existe asociación estadísticamente significativa (en el límite) entre el genotipo GG del PPARG y la presencia de hipertensión arterial en controles. Respecto a la distribución del resto de genotipos no encontramos diferencias estadísticamente significativas para las distintas enfermedades constituyentes del SM en la población a estudio en su conjunto.

Tabla 44: Distribución de genotipos del polimorfismo 34C>G del PPARG entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control

	OBESIDAD		HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTGs	
	SM n=103	Cont n=91	SM n=89	Cont n=30	SM n=71	Cont n=8	SM n=69	Cont n=15	SM n=52	Cont n=12
CC	86 (83%)	73 (80%)	74(83%)	24(80%)	57(80%)	6 (75%)	58(84%)	15 (100%)	46(88%)	10 (83%)
CG+GG	17 (17%)	18 (20%)	15(17%)	6(20%)	14(20%)	2 (25%)	11(16%)	0 (0%)	6 (12%)	2 (17%)
<i>p</i>	0,553		0,782		0,660		No calculable		0,637	
OR	1,24 (0,59 – 2,59)		1,23 (0,43 – 3,54)		1,35 (0,24 – 7,45)		No calculable		1,53 (0,26 – 8,73)	
CG	16 (15%)	15 (16%)	14(16%)	3 (10%)	14(20%)	2 (25%)	10 (14%)	0 (0%)	6 (12%)	2 (17%)
CC+GG	87 (85%)	76 (84%)	75(84%)	27(90%)	57(80%)	6 (75%)	59 (86%)	15 (100%)	46(88%)	10 (83%)
<i>P</i>	0,857		0,556		0,660		0,196		0,637	
OR	0,93 (0,43 – 2,01)		1,68 (0,44 – 6,3)		0,73 (0,13 – 4,04)		No calculable		0,65 (0,11- 3,71)	
GG	1 (2%)	3 (4%)	1 (1%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CC+CG	102 (98%)	88 (96%)	88(99%)	27(90%)	71(100%)	8 (100%)	68 (98%)	15 (100%)	52(100%)	12 (100%)
<i>p</i>	0,342		0,049		No calculable		1,000		No calculable	
OR	0,28 (0,03 – 2,81)		0,102 (0,01 – 1,024)		No calculable		No calculable		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

En la tabla 45 analizamos la distribución de los distintos genotipos del polimorfismo del PPARG en relación con los distintos componentes que conforman el Síndrome Metabólico, diferenciando entre los pacientes del grupo de SM (n=103) y el grupo control obeso (n=91). Existe asociación estadísticamente significativa entre el genotipo GG del PPARG y la presencia de hipertensión arterial en controles obesos.

Respecto a la distribución del resto de genotipos, no existen diferencias estadísticamente significativas para las distintas enfermedades entre los pacientes con SM y controles obesos, aunque la mayoría no son calculables al no existir presencia de alguno de los genotipos en ese grupo.

Tabla 45: Distribución de genotipos del polimorfismo 34C>G del PPARG entre las distintas enfermedades constituyentes del SM en el grupo SM y el grupo control obeso

	HTA		DM		DISLIPEMIA		HIPERTgs	
	SM n=89	Cont Ob n=20	SM n=71	Cont Ob n=3	SM n=69	Cont Ob n=8	SM n=52	Cont Ob n=7
CC	74 (83%)	14 (70%)	57 (80%)	1 (33'4%)	58 (84%)	8 (100%)	46 (88%)	6 (86%)
CG + GG	15 (17%)	6 (30%)	14 (20%)	2 (66'6%)	11 (16%)	0 (0%)	6 (12%)	1 (14%)
<i>p</i>	0,211		0,116		No calculable		1,000	
OR	2,11 (0,69 – 6,38)		8,14 (0,68 – 96,3)		No calculable		1,27 (0,13 – 12,51)	
CG	14 (16%)	3 (15%)	14 (20%)	2 (66'6%)	10(15%)	0 (0%)	6 (12%)	1 (14%)
CC + GG	75 (84%)	17 (85%)	57 (80%)	1 (33'4%)	59(85%)	8 (100%)	46 (88%)	6 (86%)
<i>p</i>	1,000		0,116		0,586		1,000	
OR	1,05 (0,27 – 4,09)		0,122 (0,01 – 1,45)		No calculable		0,78 (0,079 – 7,66)	
GG	1 (1%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CC + CG	88 (99%)	17 (85%)	71(100%)	3 (100%)	68 (99%)	8 (100%)	52 (100%)	7 (100%)
<i>p</i>	0,0191		No calculable		1,000		No calculable	
OR	0,064 (0,006 – 0,65)		No calculable		No calculable		No calculable	

Chi-cuadrado y Test de Fisher (cuando las frecuencias esperadas son menores de <5).

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El Síndrome Metabólico es una entidad poligénica y multifactorial, no siendo fácil establecer una correlación entre sus enfermedades constituyentes, como demuestran los estudios de Groop y Martínez Larrad (101, 102).

Se ha demostrado que sobre el componente genético es modulado por factores ambientales relacionados con los hábitos/estilos de vida, como el exceso en la ingesta calórica, la baja actividad física, el exceso de grasas saturadas, la dieta con bajo contenido en fibra, el excesivo consumo de alcohol y el tabaquismo (101, 107). En un estudio realizado en población londinense se demostró que el efecto de la interacción entre factores genéticos y ambientales es mayor que el de estos dos componentes aisladamente (108). En diversos estudios en distintas poblaciones (canadienses, malasios, indios) se llegó a la conclusión de que el SM era básicamente un genotipo ahorrador (110-114).

En la literatura existen resultados discordantes entre la correlación genotipo-fenotipo en el SM. Joy *et al.* no encontraron ningún gen individual ni grupo de genes asociados al Síndrome Metabólico, respaldando la importancia entre la interacción de genes y ambiente para la expresión del fenotipo (330). En nuestro estudio tampoco hemos encontrado diferencias entre los distintos genotipos de cada polimorfismo respecto a la población de SM, control y controles obesos. Por otro lado Groop *et al.* sí encontraron genes tales como el receptor β -3 adrenérgico, la lipoprotein lipasa, IRS-1, PC-1 etc., que aumentaban el riesgo de desarrollar SM (101).

1.- FUNCIÓN HEPÁTICA Y SÍNDROME METABÓLICO

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias significativas en los niveles de ALT, GGT y FA entre las poblaciones de SM y controles. Esta diferencia en los niveles de enzimas hepáticas (ALT, GGT y FA) se confirmó al comparar la población con SM y el subgrupo de controles obesos. Estos resultados sugieren que la posible esteatohepatitis subyacente (no confirmada con biopsia) no esté en relación sólo con la presencia de obesidad y sí con la presencia de SM (44-46, 64).

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es la causa más frecuente de concentraciones altas de transaminasas en la población general (44). La EHNA forma parte del espectro clínico de la enfermedad hepática por acúmulo de grasa. La prevalencia de EHNA en la población general es de 2.1-6.3%; sin embargo, en individuos obesos es mucho mayor (del 40%), debido al acúmulo de grasa visceral (45). El Síndrome Metabólico está presente en un alto porcentaje de los casos con EHNA, y recientemente ésta se ha confirmado como precursora del SM (46, 64). En base a los criterios del NCEP, el síndrome coexiste en un 60% de las mujeres y en un 30% de los hombres con EHNA (46). Algunos componentes del síndrome como la obesidad abdominal y la diabetes mellitus tipo 2 también se presentan en un alto porcentaje de los casos de EHNA.

El diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es histopatológico mediante biopsia hepática. En nuestro estudio no hemos realizado biopsias hepáticas, por lo que sólo podemos suponer que las alteraciones encontradas en parámetros bioquímicos de la función hepática serán por enfermedad hepática por acúmulo de grasa (NAFLD) y no por ingesta de alcohol, ya que las cantidades ingeridas en los pacientes con SM incluidos en nuestra cohorte eran pequeñas.

2.- METABOLISMO LIPÍDICO E HIDROCARBONADO Y SÍNDROME METABÓLICO

Hemos comparado las variables analíticas influyentes en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado (Apolipoproteína A1, Apolipoproteína B, Insulina, HOMA, PCR-U) entre los sujetos SM y los controles, y entre un subgrupo de los pacientes con Síndrome Metabólico que eran diabéticos con los controles obesos (para ver si la alteración en el metabolismo hidrocarbonado pudiera estar en relación con la obesidad abdominal o con la diabetes mellitus), y con los controles diabéticos (para ver si la alteración es significativa comparando diabéticos entre sí o si la relación radica en la presencia de SM).

Los niveles plasmáticos de Apolipoproteína A1 (ApoA1) son generalmente mayores en mujeres y se correlacionan positivamente con la concentración de HDL-Colesterol (331). Está demostrado en diversos estudios que los niveles de ApoA1 disminuyen en pacientes con enfermedad coronaria o patologías que impliquen alto riesgo cardiovascular, y en enfermedades que conlleven una situación inflamatoria del adipocito como es la DM (332-335).

Nuestros resultados muestran niveles disminuidos de ApoA1 en los sujetos con SM respecto al grupo control. Para analizar si la ApoA1 se asocia con la obesidad hemos comparado el subgrupo de controles obesos con el de SM, encontrando niveles disminuidos de ApoA1 en los pacientes con SM, por lo que proponemos que deben existir otros factores además de la obesidad abdominal en el SM que expliquen el descenso de ApoA1.

Así mismo, al comparar los pacientes con SM y diabetes con los controles obesos observamos niveles disminuidos de ApoA1 en el grupo de pacientes con SM. No obstante, las diferencias no alcanzaron significación estadística al comparar el total de pacientes con SM con el subgrupo de controles diabéticos, ni al comparar los subgrupos de los SM diabéticos con los controles diabéticos. Esto puede ser debido a varios factores: la poca fiabilidad del análisis por subgrupos, el hecho de que únicamente haya ocho controles que sean diabéticos (una muestra muy pequeña), o a que realmente la diabetes mellitus tenga mayor implicación en los niveles de ApoA1 que la obesidad (332-335).

La Apolipoproteína B esta presente en los quilomicrones, lipoproteínas VLDL y LDL. La ApoB 100 es el principal componente polipeptídico de las lipoproteínas LDL, y casi la mitad de las de VLDL.

En diversos estudios se ha comprobado que en el SM existe un aumento en los niveles de ApoB (tanto de la ApoB100 como de la ApoB48), y de la relación entre ApoB/A1, que implican un aumento del riesgo cardiovascular, a pesar de lo cual en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas entre los niveles de ApoB en ninguna de las comparaciones (SM con controles, SM con controles obesos, SM diabéticos con controles obesos ni en SM diabéticos con controles diabéticos) (336-339).

Hemos cuantificado los niveles de Insulina y calculado el HOMA (o Índice de Resistencia Insulínica), ya que se ha demostrado que la insulino-resistencia es un predictor independiente del riesgo cardiovascular y está en relación directa con la presencia de SM y DM tipo 2 (340-342). Nuestro estudio confirma que los sujetos con SM presentan niveles significativamente disminuidos de Insulina y mayores de HOMA al compararlos con el total de controles. Esta diferencia se mantiene al comparar, tanto el total de pacientes con SM como los pacientes con SM que padecen DM, con el subgrupo de casos obesos. Este hecho sugiere que la obesidad troncular no es suficiente para explicar la resistencia insulínica, y podría estar en relación con la hipótesis de que es mayor la importancia de la grasa visceral que la de la grasa subcutánea abdominal, como se ha demostrado en la población del estudio Framingham (343). Sin embargo, estas diferencias no se encuentran al analizar por subgrupos (SM totales y SM con DM en comparación con controles DM), probablemente por varias razones: la poca fiabilidad del análisis por subgrupos, que únicamente haya ocho controles que sean diabéticos (una muestra muy pequeña), o bien que la diabetes mellitus tenga la misma influencia sobre la Insulina y el HOMA que el SM. Esto último tendría mucha lógica debido a que se ha demostrado que la DM es la que mayor riesgo cardiovascular aporta al SM, y además es la principal alteración secundaria a la disminución de insulina circulante o al aumento de la RI (344).

La proteína C reactiva de alta sensibilidad es indicadora de inflamación y de riesgo cardiovascular, y se ha relacionado con la presencia de SM (333, 345-347). De acuerdo con esto, en nuestro estudio los sujetos con SM presentan niveles aumentados de PCR-U comparado con el total de controles, pero no al compararlos con controles obesos, controles diabéticos, ni en el análisis por subgrupos entre SM diabéticos y controles obesos y diabéticos. Este resultado podría estar alterado al haberse realizado por análisis de subgrupos. Tanto la obesidad como la diabetes son patologías proinflamatorias, lo que explicaría la ausencia de diferencias en nuestro estudio entre SM y controles con obesidad o diabetes. No obstante, Nakano *et al.* demostraron niveles más elevados de PCR-U en los sujetos que, además de ser SM, presentaban diabetes (348-350).

3.- ESTUDIO DE GENES CANDIDATOS EN EL SÍNDROME METABÓLICO

3.1.- POLIMORFISMO -511C>T DEL GEN IL1B

La IL 1 β ha demostrado estar implicada en la destrucción de células β pancreáticas y, por lo tanto, en la patogénesis de la DM. También se ha encontrado asociación entre el polimorfismo +3953 C/T de la IL1B con la obesidad y el IMC de mujeres obesas (141, 142). Nosotros hemos estudiado el polimorfismo -511C>T del gen IL1B, que ha demostrado asociación con multitud de patologías: actividad inflamatoria general, DM tipo 2, desarrollo de nefropatía en sujetos diabéticos tipo 2, sustrato inflamatorio de la enfermedad de Parkinson esporádica, enfermedad de Alzheimer (a favor y en contra), y enfermedad coronaria (el estudio de Arman *et al.* no demostró relación con la enfermedad coronaria, pero Miranda-Malpica *et al.* objetivaron mayor frecuencia de reestenosis en los stents coronarios y Soylyu *et al.* relacionaron el alelo C con angina inestable) (140, 351-358).

En nuestro estudio hemos analizado los genotipos del polimorfismo -511C>T del gen IL1B en el conjunto de la población estudiada (SM y controles) según la presencia de las distintas enfermedades que conforman el SM (obesidad, HTA, DM, DL e HiperTgs). Nuestros resultados muestran que el genotipo TT es más frecuente en la población no obesa. Estos resultados concuerdan con el estudio de Strandberg *et al.* de otros polimorfismos (IL-1B +3953 C/T, IL-1B-31 T/C e IL-1 RA), en los que los portadores del alelo T (CT y TT) tenían menos grasa corporal total y menor obesidad troncular, aunque Jeong-Hoon *et al.* en otro estudio no encontraron dicha asociación (141, 359).

Haciendo una división de estas enfermedades constitutivas de SM entre pacientes con SM e individuos control, observamos que el genotipo CC es más frecuente en sujetos con SM y dislipemia, pero no en la obesidad. Esta diferencia encontrada al subdividir poblaciones podría ser debida a la actuación de esta interleucina sobre el endotelio vascular y miocárdico (modulando la respuesta inflamatoria y desempeñando un papel básico sobre la aterotrombosis e incluso en el ictus isquémico) (139, 360). Rechinski *et al.* observaron que los

portadores del genotipo -511CC precisaban mayor intervencionismo vascular, lo que concordaría con el resultado de nuestro estudio (361).

Al realizar un análisis por subgrupos con controles obesos no encontramos ninguna diferencia con los pacientes con SM, probablemente porque todos los sujetos son obesos y es bien conocido que la IL-1 β está implicada en la obesidad. Tampoco encontramos diferencias al comparar con el resto de patologías. En la literatura no están descritas estas asociaciones, excepto con la DM (142).

3.2.- POLIMORFISMO -338C>T DEL GEN IL4

Una de las actividades más estudiadas de la IL-4 es su implicación en la inmunología tumoral, tanto en la inmunidad antitumoral como promotora de las neoplasias (362). Pero, además, es una IL implicada en funciones anti-inflamatorias con efecto preventivo en las complicaciones de la aterosclerosis, siendo ésta la causa fundamental de la enfermedad coronaria. Estudios previos de otros grupos han demostrado la implicación de IL-4 en sujetos obesos con HTA, lo que respalda los resultados de nuestro estudio: la asociación del genotipo CC con sujetos con Síndrome Metabólico e hipertensos (363, 364).

Para el resto de patologías no se hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, posiblemente porque en muchos de los grupos la *n* era muy pequeña, el mismo problema que aparece en el análisis por subgrupos entre SM y controles obesos.

3.3.- POLIMORFISMO -174G>C DEL GEN IL6

En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre el alelo C e índices de obesidad, coincidiendo con el metanálisis publicado por Qi *et al.* (en 26.944 individuos) sobre los distintos polimorfismos del gen IL6 y su relación con la adiposidad. Un reciente estudio en niños obesos chilenos con SM mostró asociación con este

polimorfismo, a diferencia de otros estudios en población sueca y franco-canadiense que relacionan al alelo C con los índices de obesidad (208, 210, 212, 365).

La IL-6 ha sido implicada en la etiología de la resistencia a la insulina, de la diabetes mellitus tipo 2, de la aterosclerosis y de la hipertensión arterial; sin embargo, nosotros no hemos encontrado relación entre los diferentes subgrupos de SM y controles (223, 224). No podemos descartar que, si incrementásemos el tamaño muestral, encontraríamos mayor frecuencia del alelo C en pacientes con SM, ya que se ha asociado con marcadores de riesgo cardiovascular (como la hipertensión arterial sistólica), y con un mayor riesgo de enfermedad coronaria y de infarto agudo de miocardio (221, 222).

La relación entre el polimorfismo de la IL6 y la DM es controvertida: estudios en americanos nativos y caucásicos han asociado el genotipo GG a diabetes mellitus tipo 2, mientras que en la población española se ha asociado el alelo G con hiperglucemia, con una disminución en la sensibilidad a la insulina y con alteraciones lipídicas (209, 211). En un estudio realizado en Augsburg sobre DM y SM en 704 ancianos también se encontró asociación entre el alelo G y la DM-2, pero no con la tolerancia a la insulina; y en el análisis por subgrupos el alelo G alcanzó diferencia significativa en varones y en delgados (IMC < 28.7 kg/m²), pero no en mujeres y ni en obesos (366). Sin embargo, otros estudios han demostrado que el genotipo CC se relaciona con niveles elevados de insulina basal y con una mayor respuesta a esta hormona tras el test de sobrecarga, con una menor sensibilidad a la misma y con un riesgo más elevado de desarrollar diabetes mellitus no insulino dependiente (201, 209, 210, 213). Un estudio reciente realizado en adolescentes ha relacionado el genotipo CC con la diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) (217). Uno de sus autores, Kristiansen, realizó previamente un estudio en mujeres jóvenes de familias con DM-1 demostrando que el genotipo -174CC estaba asociado con una edad más temprana de inicio de la DM-1 en mujeres (367).

Respecto a la asociación de la DM-2 con la obesidad, Mohlig *et al.* demostraron que el polimorfismo -174C>G actúa como modificador del impacto del IMC sobre la DM-2, de modo que los sujetos con IMC igual o superior de 28 kg/m² con el genotipo CC tenían 5 veces más riesgo de desarrollar DM-2 que el resto de genotipos, probablemente beneficiándose más de la prevención mediante la reducción de peso (368).

En consonancia con los estudios previamente citados, nuestro trabajo muestra una mayor incidencia del genotipo CC en la población SM-DM, aunque sin alcanzar significación estadística. Por otra parte, al comparar los sujetos con SM con los controles obesos teniendo en cuenta las distintas comorbilidades, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, en muy probable relación con el bajo número de sujetos en esos subgrupos.

3.4.- POLIMORFISMO -238G>A DEL GENTNFA

Tomando el conjunto total de sujetos (SM y controles) no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa en la distribución del polimorfismo -238 G>A entre las distintas enfermedades concomitantes, sin haber podido analizar el grupo del genotipo AA por no tener ningún sujeto este genotipo.

Hay discrepancia en la literatura: Santos *et al.*, en un estudio realizado en Chile, no encontraron relación entre el polimorfismo -238G>A ni con la obesidad ni con la DM en mujeres (369). Mientras Schulz *et al.*, en otro estudio realizado en 194 sujetos caucásicos alemanes para evaluar la relación de este polimorfismo con diversas enfermedades, (incluyendo la obesidad, aterosclerosis, DM, HTA y metabolismo lipídico), sólo encontraron asociación débil entre los niveles de TNF- α circulante con la edad, la obesidad, el IMC, el ácido úrico, el plasminógeno y el fibrinógeno, pero no con el genotipo (370). Izawa *et al.* demostraron asociación del polimorfismo -238G>A con la HTA en mujeres japonesas, mientras que Sheu *et al.* en población china no encontraron asociación con la HTA ni con la insulino-resistencia entre ninguno de los dos polimorfismos (-238G>A, -308G>A). En el meta-análisis de Feng *et al* tampoco se encontró asociación del polimorfismo -238G>A con la DM2 (371-373).

En nuestro estudio no encontramos asociación entre este polimorfismo, los sujetos con SM y los controles, y la presencia de las distintas enfermedades constituyentes del SM.

Sin embargo, al realizar el análisis por subgrupos entre SM y controles obesos observamos que existe asociación entre el genotipo GG presente en sujetos SM con DM tipo 2 y el GA en controles obesos diabéticos. Estos resultados podrían deberse a una falsa

positividad del análisis por subgrupos por su falta de fiabilidad, ya que discrepa con el meta-análisis realizado en 2009 con todos los estudios publicados hasta ese momento sobre este polimorfismo y la DM tipo 2, en los que se descarta su asociación (373). Nuestro hallazgo de la presencia de genotipo GA en controles obesos podría no ser consecuencia de la obesidad en sí, ya que ésta es un criterio indispensable para el diagnóstico de SM, y previamente no había estudios que hubieran descrito esta asociación con la obesidad en población española, en mujeres chilenas ni en población alemana (369, 370, 374).

3.5.- POLIMORFISMO -308G>A DEL GEN TNFA

Tomando el conjunto de los sujetos y analizando las distintas enfermedades constitutivas de SM, el genotipo GG se asocia con la obesidad, mientras que el genotipo GA se asocia con la ausencia de obesidad. No hemos encontrado significación estadística en relación con el genotipo AA (probablemente por el bajo número de sujetos portadores), aunque la desviación del intervalo es a favor de la presencia del alelo A, por lo que posiblemente se consiguiera significación estadística ampliando el tamaño muestral. Nuestros resultados son similares a los obtenidos en el estudio en mujeres obesas chilenas, en el que no encontraron asociación del genotipo AA con la obesidad, atribuyéndolo a que la presencia del alelo A provocaba mayor actividad en la transcripción del gen de TNFA (369, 375). No obstante, Brand *et al.* describieron asociación entre el alelo A y la población obesa caucásica alemana y Corbalán *et al.* y Cuenca *et al.* lo hicieron en población obesa española (374, 376, 377).

El estudio del polimorfismo -308G>A en el resto de enfermedades asociadas al SM (DM-2, HTA, DL) mostró gran disparidad de resultados según los estudios; algunos no encontraron asociación entre el polimorfismo y las enfermedades asociadas a SM (Hamman *et al.*, Sheu *et al.* y Padovani *et al.*), mientras que otros sí demostraron esta asociación (Sookian *et al.* y Fontaine-Bisson *et al.*) (378-383).

Sin embargo, en nuestro estudio, al separar los sujetos con SM y los controles de acuerdo con las diferentes morbilidades intercurrentes, no objetivamos diferencias significativas entre los distintos polimorfismos, ni en la obesidad ni en el resto de enfermedades. Esta falta de asociación también se constata en el análisis por subgrupos entre los SM y los controles

obesos, y podría ser debida a que el polimorfismo GG se asocia con la obesidad, pero no con la presencia de SM.

3.6.- POLIMORFISMO 34C>G DEL GEN PPARG

La activación del PPAR- γ tiene un papel limitante en la inflamación, impidiendo de este modo el desarrollo de aterosclerosis y/o diabetes (312). Se ha descrito una mutación en el gen PPARG (Pro12Ala) relacionada con la diabetes, la obesidad y la dislipemia (313-315). Yang *et al.* demostraron asociación entre la presencia de SM y el polimorfismo C1431T en población china con SM, pero no con el Pro12Ala (384). Los sujetos con SM portadores de Ala tenían niveles más elevados de colesterol HDL y de glucemia basal. Chen *et al.* describieron asociación entre el polimorfismo que nosotros hemos estudiado (34C>G) y los niveles lipídicos, severidad y progresión de la aterosclerosis, así como su respuesta a hipolipemiantes (385).

A pesar de todos estos estudios a favor de la implicación del PPARG en la diabetes, la obesidad y la dislipemia, en nuestro estudio, tomando toda la población muestral en su conjunto (SM y controles) y analizándola para las enfermedades constituyentes del SM, no obtuvimos ninguna asociación entre el polimorfismo -34C>G y dichas enfermedades. No había sujetos diabéticos ni con hipertrigliceridemia con este polimorfismo, por lo que no se pudieron analizar estos subgrupos.

Al comparar los grupos SM y control se observó mayor incidencia del genotipo GG en los controles que eran hipertensos. Lu *et al.* realizaron un estudio en nonagenarios chinos sobre el polimorfismo Pro12Ala, demostrando asociación entre la presencia del alelo Ala con la HTA, y Kim *et al.* en población coreana, relacionándolo con la HTA y la dislipemia (386, 387). Un estudio del polimorfismo 34C>G realizado por Kobalava *et al.* sobre las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en hipertensos, demostró la asociación entre la presencia del alelo G y una mayor pérdida de peso en estos sujetos, por lo que actuaría como alelo “protector”, coincidiendo con nuestro resultado (388).

La comparación del polimorfismo 34C>G entre los grupos SM y controles obesos para muchas de las enfermedades constituyentes del SM no son calculables por tener una n de 0 en alguno de los grupos. Sin embargo, hemos observado diferencias significativas en la presencia del genotipo GG en controles obesos e hipertensos, lo que indicaría su asociación con sujetos hipertensos y obesos aunque no cumplan el resto de los criterios de SM.

PPAR γ es una proteína ampliamente relacionada con la DM, como demuestra un gran meta-análisis en el que se analizaron 32.849 diabéticos tipo 2 y 47.456 controles, donde asociaron el polimorfismo Pro12Ala con la presencia de DM tipo 2 (389). Un estudio realizado en la población china (1.849 diabéticos y 1.785 controles) demostró significación estadística para la presencia del alelo C del polimorfismo 34C>G en pacientes diabéticos (rs1801282) (390).

Resumiendo los resultados de los polimorfismos, nuestro estudio ha demostrado asociación del genotipo CC del polimorfismo -511C>T del gen IL1B con la obesidad y con la hipertrigliceridemia, y del genotipo TT con la ausencia de obesidad, en el total de la muestra (SM y controles). Además el genotipo CC del gen IL1B se asocia a la presencia de dislipemia en los pacientes con SM. El genotipo CC del polimorfismo -338C>T del gen IL4 se asocia con la presencia de HTA en pacientes SM. No hemos encontrado ninguna asociación entre los diferentes genotipos del gen IL6 y las entidades clínicas incluidas en nuestro trabajo. El genotipo GG del polimorfismo -238G>A del gen TNFA se asocia a pacientes con SM y diabetes mellitus tipo 2, mientras que el genotipo GA del mismo polimorfismo se asocia a controles obesos diabéticos. El genotipo GG del polimorfismo -308G>A del gen TNFA se asocia a la obesidad en el total de la muestra (SM y controles), mientras que el genotipo GA se asocia a la ausencia de obesidad en el total de la muestra. Finalmente, el genotipo GG del polimorfismo 34C>G del gen PPARG se asocia a la presencia de HTA tanto en pacientes con SM como en el subgrupo de controles obesos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- Se confirma la hipótesis de que existen diferencias en la presencia de enfermedades constituyentes en los sujetos con Síndrome Metabólico.

2.- El perfil más frecuente de enfermedades en los sujetos con Síndrome Metabólico es: obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus (65%). Un 22% de los casos tienen todas las patologías constituyentes de SM.

3.- En los pacientes con SM analizados se objetiva alteración de la función hepática, a diferencia de los controles e incluso de los controles obesos, por lo que deben existir otros factores, además de la obesidad, que influyan en este trastorno.

4.- Los niveles disminuidos de ApoA, Insulina, HOMA y PCR Ultrasensible en los pacientes con SM en comparación con controles y controles obesos (salvo la PCR-U) hablan a favor de una resistencia insulínica en el SM que no dependería exclusivamente de la obesidad.

5.- Los pacientes con SM tienen las mismas alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado que los controles diabéticos.

6.- No se establece la asociación de Síndrome Metabólico con ningún polimorfismo genético estudiado (-511C>T del gen IL1B, 338C>T del gen IL4, -174C>G del gen IL6, -238G>A y -308G>A del gen TNFA y 34C>G del gen PPARG).

7.- Encontramos asociaciones entre algunas de las enfermedades constituyentes del SM y los siguientes polimorfismos:

✘ Los pacientes obesos se asocian con el genotipo CC del polimorfismo -511C>T del gen IL1B y con el genotipo GG del polimorfismo -308G>A del gen TNFA. La ausencia de obesidad en la muestra global se asocia al genotipo TT del polimorfismo -511C>T del gen IL1B y al genotipo GA del polimorfismo -308G>A del gen TNFA.

✘ Los pacientes con hipertrigliceridemia o con SM y dislipemia se asocian con el genotipo CC del polimorfismo -511C>T del gen IL1B.

✘ Los pacientes con SM e hipertensión se asocian con el genotipo CC del polimorfismo -338C>T del gen IL4 y con el genotipo GG del polimorfismo 34C>G del gen PPARG. Los controles obesos con hipertensión se asocian con el genotipo GG del polimorfismo 34C>G del gen PPARG.

✘ Los pacientes con SM y diabetes se asocian con el genotipo GG del polimorfismo -238G>A del gen TNFA frente a controles obesos. Los controles obesos diabéticos se asocian al genotipo GA del polimorfismo -238G>A del gen TNFA.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- (1).- Nilsson S. Research contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidskr.* 2001;5(1):15-28.
- (2).- Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykemie-Hyperurikemie-syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin.* 1923;7:105.
- (3).- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
- (4).- Eckel RH. Chapter 422: The Metabolic Syndrome. *Harrison* 19ed.
- (5).- Reaven G. The metabolic syndrome as the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004; 33:283-303.
- (6).- Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a DM tipo 2. *Med Clin (Barc).* 2002. Documento 1.
- (7).- Ferranini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. *Diabetes.* 1996; 45:947-53.
- (8).- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation.* 2000;102:42-47.
- (9).- Artola-Menéndez S, González-Sarmiento E, Sánchez-Ledesma M, Sánchez-Rodríguez A. *Med Clínica.* 2006;7:13-22.
- (10).- Neel JV. Diabetes Mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962;14:353-62.
- (11).- Martínez JA, Moreno MJ, Marqués-López I, Martí A. Causas de la obesidad. *An Sist Sanit Navar.* 2002; 25: 17-27.
- (12).- Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem.* 2003; 278:9850-55.
- (13).- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21:697-738.
- (14).- Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2970-2972.

- (15).- Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by PMN leucocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:767-772.
- (16).- Dandona P, Mohanty P, Hamouda W, Ghanim H, , Aljada A, Garg R et al. Inhibitory effect of a two day fast on reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes and plasma ortho-tyrosine and meta-tyrosine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2899-2902.
- (17).- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2409-2415.
- (18).- Kern PA, Saghizedeh M, Ong, Bosh RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship with lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2111-2119.
- (19).- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996; 271; 665-668.
- (20).- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature.* 1997; 389: 610-614.
- (21).- Ryden M, Dicker A, Van Harmelen V, Hauner H, Brunnberg M, Perbeck L. Mapping of early signaling events in tumor necrosis factor α -mediated lipolysis in human fat cells. *J Biol Chem.* 2002; 277; 1085-1091.
- (22).- Souza SC, Palmer HJ, Kang YH, Yamamoto MT, Muliro KV, Paulson KE. TNF- α induction of lipolysis is mediated through activation of the extracellular signal related kinase pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Biochem.* 2003; 89: 1077-1086.
- (23).- Kim KY, Kim JK, Jeon JH, Yoon SR, Choi I, Tang Y. C-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF α in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 327: 460-467.
- (24).- Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes.* 2004; 53: 1285-1292.
- (25).- Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, Ghanim H, Syed T, Aljada A, et al. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear-factor κ B in mononuclear cells. *Metabolism.* 2004;53: 330-334.

- (26).- Aljada a, Ghanim H, Mohanty P, Tufail S, Bandyopathyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in AP-1 and Erg-1 binding activities and tissue factor and matrix metalloproteinase expression in mononuclear cells and plasma tissue factor an matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 51-57.
- (27).- Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A et al. Increase in intranuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 682-690.
- (28).- Woronics JD, Gao X, Cao Z, Rhotte M, Goeddel DV. IkappaB kinase-beta: NF-kappaB activation and complex formation with IkappaB kinase-alfa and NIK. *Science.* 1997; 278: 866-869.
- (29).- Wang S, Leonard SS, Castranova V, Vallyathan V, Shi X. The role of superoxide radicals in TNF-alfa induced NF-kappaB activation. *Ann Clin Lab Sci.* 1999; 29: 192-199.
- (30).- Bays H, Mandarino L, Defronzo A. Mechanisms of endocrine disease. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: Peroxisomal proliferated-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 463-478.
- (31).- Weinsberg SP, Mccann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW JR. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796-1808.
- (32).- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tang G, Yang D, Chou CJ. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112:1821-1830.
- (33).- Suganami T, Nishida J, Ogawa Y: A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates Inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor necrosis factor alfa. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2062-2068.
- (34).- Executive Summary of The Third Report of The Nacional Colesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Colesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- (35).- Grundy SM, Cleeman JI, Noel Bairey Merz C, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
- (36).- Giménez M, Nicolau J, Conget I. Síndrome Metabólico. Definición y epidemiología. *Rev Clin Esp.* 2006;206:3-6.

- (37).- Vaneckova I, Maletinska L, Behuliak M, Nagelova V, Zicha J, Kunes J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological. Mechanisms. *Journal of Endocrinology*. 2014;223:R63–R78.
- (38).- Regensteiner JG, Mayer EJ, Shetterly SM, Eckel RH, Haskell WL, Marshall JA et al. Relationship between habitual physical activity and insulin levels among nondiabetic men and women. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1991; 14:1066-74.
- (39).- Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1998; 279:669-74.
- (40).- Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Selby JV. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation*. 1993; 88:2190-7.
- (41).- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
- (42).- Chen HH, Wu CJ, Chen YC, Tsai CS, Lin FJ, Yeh HI. Metabolic syndrome is associated with severe coronary artery disease and poor cardiac outcome in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*. 2006 Nov;17(7):593-6.
- (43).- Leoncini G, Viazzi F, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome and microalbuminuria predict renal outcome in non-diabetic patients with primary hypertension: the MAGIC study. *J Hum Hypertens*. 2011 Feb 3.
- (44).- Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221-30.
- (45).- Neuschwander-Tetri B, Caldwell S. Non-alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-19.
- (46).- Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004;5:27-42.
- (47).- Kim JY, Lee DY, Lee YJ, Park KJ, Kim KH, Kim JW et al. Chronic alcohol consumption potentiates the development of diabetes through pancreatic b-cell dysfunction. *World J Biol Chem*. 2015 February 26; 6(1): 1-15.

- (48).- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47:181–190.
- (49).- Sánchez Fuentes D, Budiño Sánchez M. Síndrome Metabólico. *Medicine*. 2008;10(23):1527 -33.
- (50).- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
- (51).- Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy S.M. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2006.
- (52).- Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe. *Arch Int Med*. 2001, 161(397-404).
- (53).- National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study. *Diabetes Care*. 2001;24(447-453).
- (54).- Helsinki Policemen Study. Pyövälä M et al. *Arterioscler Thromb Vasc Bid*. 2000;20(538-544).
- (55).- The Botnia Study. Isomaa B et al. *Diabetes Care*. 2001; 24(683-689).
- (56).- Hari P, Kamalakar Nerusu K, Veeranna V, Sudhakar R, Zalawadiya S, Ramesh K et al. A Gender-Stratified Comparative Analysis of Various Definitions of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in a Multiethnic U.S. Population. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012;10 (1).
- (57).- Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003 Aug;52(8):2160-7.
- (58).- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM 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 Jul 29;108(4):414-9.
- (59).- Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP; San Antonio Heart Study. 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 Sep 7;110(10):1251-7.

- (60).- 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 Dec 4;288(21):2709-16.
- (61).- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769-78. Review.
- (62).-Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The Metabolic Syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-36.
- (63).- Martínez de Morentín BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome Metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:324-33.
- (64).- Álvarez EE, Ribas L, Serra LI. Prevalencia del Síndrome Metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin*. 2003;120:172-4.
- (65).- Calbo JM, et al. Grupo de estudio Síndrome Metabólico de Albacete (GESMA). Prevalencia del Síndrome Metabólico en la provincia de Albacete. *Med Clin*. 2007;207: 64-69.
- (66).- Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. Prevalence of the metabolic síndrome (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.
- (67).- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance and metabolic síndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14(2):101-6.
- (68).-Vázquez-Vigoa A, Vázquez-Cruz A, Calderín O, Buchaca F, Cruz M, Jiménez R, et al. Síndrome Metabólico. *Nefrología*. 2003;23:423-31.
- (69).- Hernández A, Riera C, Solá E, Oliver MJ, Martínez ML, Morillas C, et al. Prevalencia del Síndrome Metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin*. 2003;121:204-8.
- (70).- Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gómez-Gerique JA, et al. Central adiposity determines prevalence difference of the metabolic síndrome. *Ob Res*. 2003;11:1480-7.

- (71).-Alegría E, Cordero A, Grima A, Casasnovas JA, Laclaustra M, Luengo E, et al. Prevalencia del Síndrome Metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:797-806.
- (72).- Aproximación a la prevalencia del Síndrome Metabólico en la provincia de Salamanca. Trabajo de grado 2007. Antolí-Royo A.C.
- (73).- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS et al. Frequency of the WHO metabolic síndrome in european cohorts and an alternative definition of an insulin resistance síndrome. *Diabetes Metab.* 2002;28(5):364-76.
- (74).- Hu G, Qiao A, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-76.
- (75).- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
- (76).- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NECP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 year and older. *Diabetes.* 2003;52:1210-4.
- (77).- Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome and the prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation.* 2004;110:380-5.
- (78).- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM 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;108:414-9.
- (79).- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: a 8-year follow-up of 14.719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003;107:391-7.
- (80).- Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults: a population study using modified ATP criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60:199-204.
- (81).- Aziti F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;61:29-37.

- (82).- Nakanishi N, Nishina K, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K et al. Clustering of components of the metabolic syndrome and risk for development of type 2 diabetes in Japanese male office workers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;63:185-94.
- (83).-Deen D. Metabolic syndrome: Time for action. *Am Fam Physician:* 2004;69:2875-82.
- (84).- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang HB, Liu PA, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDDM in people with impaired glucose tolerance. The DaQing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20:537-44.
- (85).- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Illanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
- (86).- Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
- (87).- Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care.* 2003;26:557-62.
- (88).- Trichopoulou A, Costacou T, Barmia C, Trichopoulos D. Ce to a Medierranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599-608.
- (89).- MacDonald PE, El-kholy W, Riedel M.J, Salapatek AMF, Light PE and Wheeler MB. The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretio. *Diabetes.* 2002; 51: 434-442.
- (90).- Luque M, Martell N. Hipertensión arterial y Síndrome Metabólico. *Med Clin (Barc).* 2004;123:707-11.
- (91).-Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjctcs. *Hypertension.* 2004;43:963-9.
- (92).-Telmisartan Top Trials Review. Activación de PPAR- γ y efectos metabólicos. Adis Internacional Limited. 2005.
- (93).- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005;365:1389-97.

- (94).- Despres JP, Golay A, Sjöström L, for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353:2121-34.
- (95).- Aicart MD, Aleo MP, Berna R, Casanova E, García Martínez E, Romero MJ, et al. Recomendaciones de la SemFyc para el tratamiento de la obesidad en Atención Primaria. Valencia: Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria; 2003.
- (96).- Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013 Oct 22;347.
- (97).- Cheskin LJ, Kahan S. Review: Bariatric surgery increases weight loss and diabetes remission more than nonsurgical treatment. *Ann Intern Med*. 2014;160(2):JC7.
- (98).- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;136:157-60.
- (99).- Pearson T, Blair S, Daniels S, Eckel R, Fair J, Fortmann S, et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular diseases and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation*. 2002;106:388-91.
- (100).- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2004;109:433-8.
- (101).- Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2000 Mar;83 Suppl 1:S39-48. Review.
- (102).- Martínez Larrad MT, González Sánchez JL, Serrano Ríos M. Insulin resistance: a genetic approach. Overview. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2002;6:79-93; discussion 93-5. Review.
- (103).- Henriksen JE, Alford F, Handberg A, Vaag A, Ward GM, Kalfas A et al. Increased glucose effectiveness in normoglycemic but insulin-resistant relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A novel compensatory mechanism. *J Clin Invest*. 1994 Sep;94(3):1196-204.
- (104).- Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissen M et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study). *Diabetes*. 1996; 45:1585-93.
- (105).- Bouchard C, Rice T, Lemieux S, Despres JP, Perusse L, Rao DC. Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20:420-27.

- (106).- Despres H, Marette A. Obesity and insulin resistance: epidemiologic, metabolic and molecular aspects. In: Reaven GM, Laws A, eds. Insulin resistance. The metabolic syndrome X. Clifton Humana Press. 1997;51-82.
- (107).- Stern M. The insulin resistance syndrome. En: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, eds. International textbook of diabetes mellitus, 2nd ed. Dhirester: Wiley & Sons 1997: 255-75.
- (108).- Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *J Inter Med.* 2003; 253: 120-27.
- (109).- Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes.* 2001; 50:686-9.
- (110).- Neel V. Diabetes Mellitus: A thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet.* 1962; 14:352-62.
- (111).- Groop L, Tuomi T . Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med.* 1997; 29:37-53.
- (112).- Zimmet P, Taylor R, Ram P, King H, Sloman G, Raper LR et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the biracial (Melanesian and Indian) population of Fiji: A rural-urban comparison. *Am J Epidemiol.* 1983; 118:673-88.
- (113).- Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care.* 1994; 17:1067-74.
- (114).- Mekeigue PM. Ethnic variation in insulin resistance and risk of type 2 diabetes. In: Reaven GM, Laws A, eds. Insulin resistance. The metabolic syndrome X. Clifton Humana Press. 1999:15-34.
- (115).- Roux-Lombard P. The interleukin-1 family. *European Cytokine Network.* 1998(9);4: 565-76. (Revue).
- (116).- Dinarello C A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. (Review) *FASEB J.* 1994(8):1314.
- (117).- Eklund C, Jahan F, Pessi T, Lehtimäki T, Hurme M. Interleukin 1B gene polymorphism is associated with baseline C-reactive protein levels in healthy individuals. *Eur. Cytokine Netw.,* 2003;Vol. 14(3):168–171.
- (118).- Vannier E, Miller L C, Dinarello C A. Coordinated anti-inflammatory effects of interleukin-4: interleukin-4 suppresses interleukin-1 production but up-regulates gene

expression and synthesis of interleukin-1 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992;89: 4076.

(119).- Hart P H, Vitti V F, Burgess D R, Whitty G A, Piccoli D S, Hamilton J A. Potential anti-inflammatory effects of interleukin-4: suppression of human monocyte tumor necrosis factor, interleukin-1 and prostaglandin E2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989;86: 3803.

(120).- De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor C G, de Vries J E. Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J. Exp. Med.* 1991;174: 1209.

(121).- Wang P, Wu P, Siegel M I, Egan R W, Billah M M. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol.* 1994;153: 811.

(122).- Chernoff A E, Granowitz E V, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel J B, Kennedy J S, Rabson A R, Wolff S M, Dinarello C A. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J. Immunol.* 1995;154: 5492.

(123).- Chantry D, Turner M, Abney E, Feldmann M. Modulation of cytokine production by transforming growth factor beta. *J. Immunol.* 1989;142: 4295.

(124).- Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood.* 1990;75: 40.

(125).- Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N. Engl. J. Med.* 1989;320: 265.

(126).- Meydani SN, Lichtenstein AH, Cornwall S, Meydani M, Goldin BR, Rasmussen H et al. Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived N-3 fatty acid enrichment. *J. Clin. Invest.* 1993;92: 105.

(127).- Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science.* 1986;233: 652.

(128).- Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science.* 1987;238: 524.

(129).- Shirakawa F, Tanaka Y, Ota T, Suzuki H, Eto S, Yamashita U. Expression of interleukin-1 receptors on human peripheral T cells. *J. Immunol.* 1987;138: 4243.

- (130).- McMahan C J, Slack J L, Mosley B, Cosman D, Lupton S D, Brunton L L et al. A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO J.* 1991;10: 2821.
- (131).- Colotta F, Dower S K, Sims J E, Mantovani A. The type II "decoy" receptor: a novel regulatory pathway for interleukin-1. (Review) *Immunol. Today* 1994;15: 562.
- (132).- Re F, Sironi M, Muzio M, Matteucci C, Introna M, Orlando S et al. Inhibition of interleukin-1 responsiveness by type II receptor gene transfer: a surface "receptor" with anti-interleukin-1 function. *J. Exp. Med.* 1996;183: 1841.
- (133).- Colotta F, Re F, Muzio M, Bertini R, Polentarutti N, Sironi M et al. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science.* 1993;261: 472.
- (134).- Re F, Muzio M, De Rossi M, Polentarutti N, Giri J G, Mantovani A et al. The type II "receptor" as a decoy target for interleukin-1 in polymorphonuclear leukocytes: characterization of induction by dexamethasone and ligand binding properties of the released decoy receptor. *J. Exp. Med.* 1994;179: 739.
- (135).- Colotta F, Saccani S, Giri J G, Dower S K, Sims J E, Introna M et al. Regulated expression and release of the IL-1 decoy receptor in human mononuclear phagocytes. *J. Immunol.* 1996;156: 2534.
- (136).- Di Giovine FS, Crane A, Gough A, De Vries N, van de Putte LBA, Emery P et al. A genetic polymorphism in the IL-1 β gene is associated with joint erosions in rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 1994;6: 545.
- (137).- Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1beta (IL-1beta) gene correlates with IL-1beta secretion in vitro. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992;22: 396.
- (138).- Blakemore AI, Tarlow JK, Cork M J, Gordon C, Emery P, Duff GW. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994;37: 1380.
- (139).- H. Loppnow, K. Werdan, G. Reuter and H.-D. Flad. The interleukin-1 and interleukin-1 converting enzyme families in the cardiovascular system. *European Cytokine Network.* 1998;(9)4:675-80.
- (140).- Lee SH, Ihm CG, Sohn SD, Lee TW, Kim MJ, Koh G, et al. Polymorphisms in interleukin-1 beta and Interleukin-1 receptor antagonist genes are associated with kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2004; 24(4):410-4.

- (141).- Lee JH, Kwon YD, Hong SH, Jeong HJ, Kim HM, Um JY. Interleukin-1 Beta Gene Polymorphism and Traditional Constitution in Obese Women. *International Journal of Neuroscience*. 2008;118: 6;793 – 805.
- (142).- Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. (Review) *Diabetologia*. 1996;39: 1005.
- (143).- Eizirik D L, Pavlovic D. Is there a role for nitric oxide in beta-cell dysfunction and damage in IDDM. (Review) *Diabetes Metab. Rev.*1997;13: 293.
- (144).- Spinas GA, Palmer JP, Mandrup-Poulsen T, Andersen H, Nielsen JH, Nerup J. The bimodal effect of interleukin-1 on rat pancreatic beta-cells - stimulation followed by inhibition - depends upon dose, duration of exposure, and ambient glucose concentration. *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1988;119: 307.
- (145).- Palmer J P, Helqvist S, Spinas G A, Mølviq J, Mandrup-Poulsen T, Andersen H et al. Interaction of beta-cell activity and IL-1 concentration and exposure time in isolated rat islets of Langerhans. *Diabetes*. 1989;38: 1211.
- (146).- Andersen H, Mauricio D, Karlsen A E, Mandrup-Poulsen T, Nielsen J H, Nerup J. Interleukin-1beta-induced nitric oxide production from isolated rat islets is modulated by D-glucose and 3-isobutyl-1-methyl xanthine. *Eur. J. Endocrinol*. 1996;134: 251.
- (147).- Whitmarsh A J, Davis R J. Transcription factor AP-1 regulation by mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways. (Review) *J. Mol. Med*. 1996;74: 589.
- (148).- Kyriakis J M, Avruch J. Protein kinase cascades activated by stress and inflammatory cytokines. (Review) *Bioessays*. 1996;18: 567.
- (149).- Su B, Karin M. Mitogen-activated protein kinase cascades and regulation of gene expression. (Review) *Curr. Opin. Immunol*. 1996;8: 402.
- (150).- Larsen CM, Wadt KA, Juhl LF, Andersen H, Karlsen AE, Su M S et al. Interleukin-1beta-induced rat pancreatic islet nitric oxide synthesis requires both the p38 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen activated protein kinases. *J. Biol. Chem*. 1998;273: 15294.
- (151). - Mitchell LC, Davis LS, Lipsky PE. Promotion of human T lymphocyte proliferation by IL-4. *J Immunol*. 1989; 142:1548-57.
- (152).- Hu-Li J, Shevach EM, Mizuguchi J, Obara J, Mosmann T, Paul WE. B cell stimulatory factor 1 (interleukin 4) is a potent costimulant for normal resting T lymphocytes. *J Exp Med*. 1987; 165:157-72.

- (153).- Brown M, Hu-Li J, Paul WE. IL-4/B cell stimulatory factor 1 stimulates T cell growth by an IL-2-independent mechanism. *J Immunol.* 1988; 131:504-11.
- (154).- Lehrnbecher T, Merz H, Sebald , Poot M. Interleukin 4 drives phytohemagglutinin-activated T cells through several cell cycles: no synergism between interleukin 2 and interleukin 4. *Cytokine.* 1991; 3:593-7.
- (155).- Fernandez-Botran R, Kramer PH, Diamantstein T, O'Hara JW, Vitetta ES. B-cell stimulatory factor (BSF-1) promotes growth of helper T cell lines. *J Exp Med.* 1986; 164:580-93.
- (156).- Martinez OM, Gibbons RS, Garovoy MR, Aronson FR. IL-4 inhibits IL-2 receptor expression and IL-2-dependent proliferation of human T cells. *J Immunol.* 1990; 144:2211-5.
- (157).- Gaya A, de la Calle O, Yague J et al. IL-4 inhibits IL-2 synthesis and IL-2 induced up-regulation of IL-2R α but not IL-2R β chain in CD4⁺ human T cells. *J Immunol.* 1991; 146:4209-14.
- (158).- Gallagher G, Wilcox F, Al-Azzawi F. Interleukin-3 and interleukin-4 each strongly inhibit the induction and function of human LAK cells. *Clin Exp Immunol.* 1988; 74:166-70.
- (159).- Brooks B, Rees RC. Human recombinant IL-4 suppresses the induction of human IL-2 induced lymphokine activated killer activity. *Clin Exp Immunol.* 1988; 74:162-5.
- (160).- Kawakami Y, Custer MC, Rosenberg SA, Lotze MT. IL-4 regulates IL-2 induction of lymphokine-activated killer activity from human lymphocytes. *J Immunol.* 1989; 142:3452-61.
- (161).- Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Nakagawa H, Otsuka F et al. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet.* 1998 Jun;35(6):502-4.
- (162).- Rosenwasser LJ, Borish L. Genetics of atopy and asthma: the rationale behind promoter-based candidate gene studies (IL-4 and IL-10). *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Oct;156(4 Pt 2):S152-5. Review.
- (163).- Aithal GP, Day CP, Leathart J, Daly AK, Hudson M. Association of single nucleotide polymorphisms in the interleukin-4 gene and interleukin-4 receptor gene with Crohn's disease in a British population. *Genes Immun.* 2001 Feb;2(1):44-7.
- (164).- Bugawan TL, Mirel DB, Valdes AM, Pabelo A, Pozzilli P, Erlich HA. Association and interaction of the IL-4R, IL-4, and IL-13 loci with type 1 diabetes among Filipinos. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun;72(6):1505-14.

- (165).- Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulié P, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1093-100.
- (166).- Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. No association of interleukin-4 gene polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20:871-2.
- (167).- Maier LM, Chapman J, Howson JM, Clayton DG, Pask R, Strachan DP et al. No evidence of association or interaction between the IL-4RA, IL-4, and IL-13 genes in type 1 diabetes. *Am J Hum Genet.* 2005; 76:517–21
- (168).- Moreno O, Gonzalez CI, Saaibi DL, Otero W, Badillo R, Martin J et al. Polymorphisms in the IL-4 and IL-4RA genes in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34:36-42.
- (169).- Olavesen MG, Hampe J, Mirza MM, Saiz R, Lewis CM, Bridger S et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms in the interleukin-4 receptor gene for association with inflammatory bowel disease. *Immunogenetics.* 2000; 51:1-7.
- (170).- Pawlik A, Wrzesniewska J, Florczak M, Gawronska-Szklarz B, Herczynska M. The -590 IL-4 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005; 26:48-51.
- (171).- Steck AK, Bugawan TL, Valdes AM, Emery LM, Blair A, Norris JM et al. Association of non-HLA genes with type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes.* 2005; 54:2482-6.
- (172).- Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet.* 2004; 36:471-5.
- (173).- Tokuhiro S, Yamada R, Chang X, Suzuki A, Kochi Y, Sawada T et al. An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003; 35:341-8.
- (174).- Silverberg MS, Duerr RH, Brant SR, Bromfield G, Datta LW, Jani N et al. Refined genomic localization and ethnic differences observed for the IBD5 association with Crohn's disease. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15:328–35.
- (175).- Katagiri K, Arakawa S, Kurahashi R. IL-4 Restores Impaired Contact Hypersensitivity Response in Obese Mice Fed a High-Fat Diet Enriched with Oleic Acid. *Journal of Investigative Dermatology.* 2008; 128:735–737.

- (176).- Choban PS, Heckler R, Burge JC, Flancbaum L. Increased incidence of nosocomial infections in obese surgical patients. *Am Surg.* 1995; 61:1001–5.
- (177).- Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95: 1404–13.
- (178).- Katagiri K, Arakawa S, Kurahashi R, Hatano Y. Impaired contact hypersensitivity in diet-induced obese mice. *J Dermatol Sci.* 2007; 46:117–26.
- (179).- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: Association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 1997; 40:1286-92.
- (180).- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:813-23.
- (181).- Duncan BB, Schimdt MI, Pankow JS, Ballantyen CM, Couper D, Vigo A. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52:1799-805.
- (182).- Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Cytokines and their roles in pancreatic islet B-cell destruction and insulin-independent diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol.* 1998; 55:1139-49.
- (183).- Spranger J, Kroke A, Mohlig M Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes results of the prospective population-based European prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Postdam Study. *Diabetes.* 2003; 52:812-7.
- (184).- O'Connor JC, Sherry CL, Guest CB, Freund GC: Type 2 diabetes impairs insulin receptor substrate-2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase activity in primary macrophages to induce a state of cytokine resistance to IL-4 in association with overexpression of suppressor of cytokine signalling-3. *J Immunol.* 2007; 178:6886-93.
- (185).- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280:E745-51.
- (186).- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alfa and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996; 271:665-8.
- (187).- Hotamisligil GS. The role of TNF alfa and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 1999; 245:621-5.

- (188).- Danielsson P, Truedsson L, Eriksson KF, Norgren L. Inflammatory markers and IL-6 polymorphism in peripheral arterial disease with and without diabetes mellitus. *Vasc Med.* 2005; 10:191-8.
- (189).- Zeggini E, Groves CJ, Parkinson JR, Halford S, Owen KR, Frayling TM. Large-scale studies of the association between variation at the TNF/LTA locus and susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48:2013-7.
- (190).- Maier LM, Chapman J, Howson JM, Clayton DG, Pask R, Strachan DP. No evidence of association or interaction between the IL-4RA, IL-4 and IL-13 genes in type 1 diabetes. *Am J Hum Genet.* 2005; 76:517-21.
- (191).- Achyut BR, Srivastava A, Bhattacharya S, Mittal B. Genetic association of interleukin-1b (-511C-T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus in North Indians. *Cil Chim Acta.* 2007; 377:163-9.
- (192).- Hemant K, Rituraj K, Agrawal CG, Banerjee M. Association of IL-4 and IL-1RN (receptor antagonist) gene variants and the risk of type 2 diabetes mellitus: a study in the north Indian population. *Indian J Med Sci.* 2008; 62:259-66.
- (193).- Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and beta-adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2126-2133.
- (194).- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Judkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 4196-4200.
- (195).- López-Jaramillo P, Pradilla LP, Bracho Y. Papel del adipocito en la inflamación del síndrome metabólico. *Acta Med Colomb.* 2005 jul-sep;30(3).
- (196).- Martínez JA, Moreno MJ, Marqués-López I, Martí A. Causas de la obesidad. *An Sist Sanit Navar.* 2002; 25: 17-27.
- (197).- E. Goyenechea, M. D. Parra, J. A. Martínez Hernández. Implicación de la IL-6 y su polimorfismo -174G>C en el control del peso corporal y en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* 2005;(28)3:357-366
- (198).- Moreno MJ, Martínez JA. Tejido adiposo: órgano de almacenamiento y secreción. *An Sist Sanit Navar.* 2002; 25: 29-39.
- (199).- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin*

Endocrinol Metab. 1998; 83: 847-850.

(200).- Vojarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 2001; 9: 414-417.

(201).- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 1997; 40: 1286-1292.

(202).- Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1340-1344.

(203).- Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 674-682.

(204).- Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004; 28: 410-415.

(205).- Kado S, Nagase T, Nagata N. Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999; 36: 67-72.

(206).- Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002; 13: 357-368.

(207).- Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1334-1339.

(208).- Wernstedt I, Eriksson AL, Berndtsson A, Hoffstedt J, Skrtic S, Hedner T et al. A common polymorphism in the interleukin-6 gene promoter is associated with overweight. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 1272-1279.

(209).- Vojarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC, Gallart L, Hanson RL, Gruber JD et al. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet.* 2003; 112: 409-413.

(210).- Berthier MT, Paradis AM, Tcherno A, Bergeron J, Prud'homme D, Despres JP et al. The interleukin 6-174G/C polymorphism is associated with indices of obesity in men. *J Hum Genet.* 2003; 48: 14-19.

- (211).- Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutiérrez C, Casamitjana R, Pugeat M et al. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2000; 49: 517-20.
- (212).- Suazo J, Smalley SV, Hodgson MI, Weisstaub G, González A, Santos JL. Association between genetic polymorphisms of interleukin 6 (IL6), IL6R and IL18 with metabolic syndrome in obese Chilean children. *Rev Med Chile*. 2014; 142: 290-298.
- (213).- Mohlig M, Boeing H, Spranger J, Osterhoff M, Kroke A, Fisher E et al. Body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1885-1890.
- (214).- Poitou C, Lacorte JM, Coupaye M, Bertrais S, Bedel JF, Lafon N et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms in leptin, IL-6 and adiponectin genes and their circulating product in morbidly obese subjects before and after gastric banding surgery. *Obes Surg*. 2005; 15: 11-23.
- (215).- Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1154-1159.
- (216).- Dedoussis GV, Manios Y, Choumerianou DM, Yiannakouris N, Panagiotakos DB. The IL-6 gene G-174C polymorphism related to health indices in Greek primary school children. *Obes Res*. 2004; 12: 1037-1041.
- (217).- Gillespie KM, Nolsoe R, Betin VM, Kristiansen OP, Bingley PJ, Mandrup-Poulsen T et al. Is puberty an accelerator of type 1 diabetes in IL-6-174CC females? *Diabetes*. 2005; 54: 1245-1248.
- (218).- Jahromi MM, Millward BA, Demaine AG. A polymorphism in the promoter region of the gene for interleukin-6 is associated with susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *J Interferon Cytokine Res*. 2000; 20: 885-888.
- (219).- Hamid YH, Rose CS, Urhammer SA, Glumer C, Nolsoe R, Kristiansen OP et al. Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of the metabolic syndrome in Caucasian Danes. *Diabetologia*. 2005; 48: 251-260.
- (220).- Lieb W, Pavlik R, Erdmann J, Mayer B, Holmer SR, Fischer M et al. No association of interleukin-6 gene polymorphism (-174 G/C) with myocardial infarction or traditional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*. 2004; 97: 205-212.
- (221).- Chapman CM, Beilby JP, Humphries SE, Palmer LJ, Thompson PL, Hung J. Association of an allelic variant of interleukin-6 with subclinical carotid atherosclerosis in an Australian community population. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1494-1499.

- (222).- Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J*. 2001; 22: 2243-2252.
- (223).- Kubaszek A, Pihlajamaki J, Punnonen K, Karhapaa P, Vauhkonen I, Laakso M. The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2003; 52: 558-561.
- (224).- Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesity and inflammation. *Rev Med Univ Navarra*. 2004; 48: 49-54.
- (225).- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280: 745-751.
- (226).- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 18; 286: 327.
- (227).- Hiscock N, Petersen EW, Krzywkowski K, Boza J, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Glutamine supplementation further enhances exercise-induced plasma IL-6. *J Appl Physiol*. 2003; 95: 145-148.
- (228).- Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 455-461.
- (229).- Di Gregorio GB, Hensley L, Lu T, Ranganathan G, Kern PA. Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: absence of development of age-related obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287: 182-187.
- (230).- Schobitz B, Van Den Dobbelsteen M, Holsboer F, Sutanto W, De Kloet ER. Regulation of interleukin 6 gene expression in rat. *Endocrinology*. 1993; 132: 1569-1576.
- (231).- Milagro F, Marques-Lopes I. Sistema nervioso y obesidad. *An Sist Sanit Navar*. 2002; 25:41-52.
- (232).- Stenlof K, Wernstedt I, Fjallman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4379-4383.
- (233).- Wallenius K, Wallenius V, Sunter D, Dickson SL, Jansson JO. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 293: 560-565.

- (234).- Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, Lindi V, Lindstrom J, Eriksson J et al. Promoter polymorphisms of the TNF- α (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2003; 52: 1872-1876.
- (235).- Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, Mitsiadis CS, Kyrou I, Chrousos GP. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology*. 1997; 66: 54-62.
- (236).- Marz P, Cheng JG, Gadiant RA, Patterson PH, Stoyan T, Otten U et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 3251-3256.
- (237).- Gardner JD, Rothwell NJ, Luheshi GN. Leptin affects food intake via CRF-receptor-mediated pathways. *Nat Neurosci*. 1998; 1: 103.
- (238).- Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87: 2391-2394.
- (239).- Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res*. 1992; 52: 4113-4116.
- (240).- Akgun S, Ertel NH, Mosenthal A, Oser W. Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute-phase response. *J Lab Clin Med*. 1998;131: 103-108.
- (241).- Furumoto T, Saito N, Dong J, Mikami T, Fujii S, Kitabatake A. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis. *Hypertens Res*. 2002;25:475-480.
- (242).- Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GD. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol*. 1999; 104: 246-257.
- (243).- Dalmon J, Laurent M, Courtois G. The human beta fibrinogen promoter contains a hepatocyte nuclear factor 1-dependent interleukin-6-responsive element. *Mol Cell Biol*. 1993; 13:1183-1193.
- (244).- Vázquez-Oliva G, Fernández-Real JM, Zamora A, Vilaseca M, Badimon L. Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2005; 19: 457-462.

- (245).- Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, Yamamoto K, Misawa Y, Hasegawa T et al. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine*. 1994; 6: 87-91.
- (246).- Barton BE. The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev*. 1996; 16: 87-109.
- (247).- Grau AJ, Aulmann M, Lichy C, Meiser H, Bugge F, Brandt T et al. Increased cytokine release by leucocytes in survivors of stroke at young age. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31: 999-1006.
- (248).- Kelberman D, Fife M, Rockman MV, Brull DJ, Woo P, Humphries SE. Analysis of common IL-6 promoter SNP variants and the AnTn tract in humans and primates and effects on plasma IL-6 levels following coronary artery bypass graft surgery. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1688: 160-167.
- (249).- Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF- α superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation and death. *Cell*. 1994;76:959-62.
- (250).- Aderka D, Sorkine P, Abu-Abid Lev D, Setton A, Cope AP, Wallach D, et al. Shedding kinetics of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors after systemic TNF leaking during isolated limb perfusion. Relevance to the pathophysiology of septic shock. *J Clin Invest*. 1998;101:650-9.
- (251).- Aderka D, Engelmann H, Shemer-Avni Y, Hornik V, Galil A, SarovB, et al. Variation in serum levels of the soluble TNF- α receptors among healthy individuals. *Lymphokine Cytokine Res*. 1992;11:157-9.
- (252).- Vendrell J, Fernández-Real JM, Gutierrez C, Zamora A, Simon I, Bardaji A et al. A polymorphism in the promoter of tumor necrosis factor- α gene (-308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2003;167:257-264.
- (253).- Walston J, Seibert M, Yen CJ, Cheskin LJ, Andersen RE. Tumor necrosis factor - α -238 and -308 polymorphisms do not associated with traits related to obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1999;48:2096-2098.
- (254).- Koch M, Rett K, Volk A, Maerker E, Haist K, Weisser M et al. The tumour necrosis factor α -238 G \rightarrow A and -308 G \rightarrow A promoter polymorphism are not associated with insulin sensitivity and insulin secretion in young healthy relatives of type II diabetic patients. *Diabetologia*. 2000; 43:181-184.
- (255).- Rasmussen SK, Urhammer SA, Jensen JN, Hansen T, Borch-Johnsen K, Pedersen O. The -238 and -308 G \rightarrow A polymorphisms of the tumor necrosis factor α gene promoter are not associated with features of the insulin resistance syndrome or altered birth weight in Danish Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1731-1734.

- (256).- Gupta V, Gupta A, Jafar T, Gupta V, Agrawal S, Srivastava N, Kumar S, Singh AK et al. Association of TNF- α promoter gene G-308A polymorphism with metabolic syndrome, insulin resistance, serum TNF- α and leptin levels in Indian adult women. *Cytokine*. 2012 Jan;57(1):32-6.
- (257).- Hoffstedt J, Eriksson P, Hellstrom L, Rossner S, Ryden M, Arner P. Excessive fat accumulation is associated with the TNF alfa-308 G/A promoter polymorphism in women but not in men. *Diabetologia*. 2000; 43:117-20.
- (258).- Dalziel B, Gosby AK, Richman RM, Bryson JM, Caterson ID. Association of the TNF-alfa -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obes Res*. 2000; 10:401-7.
- (259).- Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW et al. Associations of Adiponectin, Resistin, and TNF{alfa} with Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May 20.
- (260).- You T, Nicklas BJ, Ding J, Penninx BW, Goodpaster BH, Bauer DC et al. The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Apr;63(4):414-9.
- (261).- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alfa: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
- (262).- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alfa in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409-15.
- (263).- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*. 1995;95:2111-9.
- (264).- Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Casamitjana R, Vendrell J, Fernández - Castañer M, et al. The TNF- α polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes*. 1997;46:1468-72.
- (265).- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin-resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E745-E751.
- (266).- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weigt loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*. 1995;95:2111-9.

- (267).- Blüher M, Kratsch J, Pruschke R. Plasma levels of tumor necrosis factor- α , angiotensin-II, growth hormone, and IGF-1 are not elevated in insulin-resistant obese individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2001;24:328-334.
- (268).- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest*. 1994;94:1543-9.
- (269).- Hotamisligil GS, Murray D, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:4854-8.
- (270).- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271:665-8.
- (271).- Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α . *J Biol Chem*. 1991;266:21839-45.
- (272).- Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem*. 1997;272:971-6.
- (273).- Xu H, Uysal T, Becherer D, Arner P, Gökhan S, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor- α processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- α in obesity. *Diabetes*. 2002;51:1876-83.
- (274).- Xu H, Hirosumi J, Uysal T, Guler AD, Hotamisligil GS. Exclusive action of transmembrane TNF- α in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology*. 2002;143:1502-11.
- (275).- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997.;82:4196-200.
- (276).- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppel SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol*. 1999;277:E971-E975.
- (277).- Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 Tumor Necrosis Factor Receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 1997;46:451-5.

- (278).- Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, Gutiérrez R, Casamitjana R, Vendrell J, et al. Plasma levels of the soluble fraction of Tumor Necrosis Factor Receptor -2 and insulin resistance. *Diabetes*. 1998;47:1752-62.
- (279).- Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol*. 1997; 15:163-7.
- (280).- Nyui N, Tamura K, Yamaguchi S, Nakamaru M, Ishigami T, Yabana M, et al. Tissue angiotensinogen gene expresión induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats. *Hypertension*. 1997; 30:859-67.
- (281).- Zinman B, Hanley AJG, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:272-8.
- (282).- Grunfeld C, Feingold KR. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes*. 1992;41:97-101.
- (283).- Fernández- Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Castiñeira MJ, Vendrell J, Richart C. Plasma levels of soluble fraction of tumor necrosis factor- α receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 1999;146:321-7.
- (284).- Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, Shoonjans K, Lefebvre AM, Saladin R et al. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ gene. *J Biol Chem*. 1997;272:18779-89.
- (285). - Auwerx J. PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia*. 1999;42:1033-49.
- (286).- Desvergne B and Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999; 20:649–688.
- (287).- Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ et al. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:7355–7359.
- (288).- Braissant O, Fougelle F, Scotto C, Dauca M, and Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat. *Endocrinology*. 1996;137: 354–366.
- (289).- Mandard S, Muller M, and Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor α target genes. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:393–416.

- (290).- Bastie C, Holst D, Gaillard D, Jehl-Pietri C, and Grimaldi PA. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor PPARdelta promotes induction of PPARgamma and adipocyte differentiation in 3T3C2 fibroblasts. *J Biol Chem.* 1999;274:21920–21925.
- (291).- Peters JM, Lee SS, Li W, Ward JM, Gavrilova O, Everett C et al. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta (delta). *Mol Cell Biol.* 2000; 20:5119–5128.
- (292).- Michalik L, Desvergne B, Tan NS, Basu-Modak S, Escher P, Rieusset J et al. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alfa and PPARbeta mutant mice. *J Cell Biol.* 2001; 154:799–814.
- (293).- Barak Y, Liao D, He W, Ong ES, Nelson MC, Olefsky JM et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:303–308.
- (294). Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2007 Feb;3(1):33-9.
- (295).- Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, Rao MS et al. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:7921-5.
- (296).- Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell.* 1992;68:879–887.
- (297).- Chawla A, Schwarz EJ, Dimaculangan DD, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Endocrinology.* 1994;135:798–800.
- (298).- Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev.* 1994;8:1224–1234.
- (299).- Tontonoz P, Graves RA, Budavari AI, Erdjument-Bromage H, Lui M, Hu E et al. Adipocyte-specific transcription factor ARF6 is a heterodimeric complex of two nuclear hormone receptors, PPAR gamma and RXR alfa. *Nucleic Acids Res.* 1994;22:5628–5634.
- (300).- Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature (Lond).* 1992;358:771–774.

- (301).- Keller H, Dreyer C, Medin J, Mahfoudi A, Ozato K, Wahli W. Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:2160–2164.
- (302).- Tontonoz P, Kim JB, Graves RA, Spiegelman BM. ADD1: a novel helixloop-helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol*. 1993;13:4753–4759.
- (303).- Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev*. 2000;14:1293–1307.
- (304).- He W, Barak Y, Hevener A, Olson P, Liao D, Le J et al. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:15712–15717.
- (305).- Koutnikova H, Cock TA, Watanabe M, Houten SM, Champy MF, Dierich A et al. Compensation by the muscle limits the metabolic consequences of lipodystrophy in PPAR gamma hypomorphic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100: 14457–14462.
- (306).- Imai T, Takakuwa R, Marchand S, Dentz E, Bornert JM, Messaddeq N et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required in mature white and brown adipocytes for their survival in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4543–4547.
- (307).- Kubota N, Terauchi Y, Miki H, Tamemoto H, Yamauchi T, Komeda K, et al. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell*. 1999; 4:597–609.
- (308).- Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell*. 1999; 4:611–617.
- (309).- Wu Z, Rosen ED, Brun R, Hauser S, Adelmant G, Troy AE et al. Cross-regulation of C/EBP alfa and PPAR gamma controls the transcriptional pathway of adipogenesis and insulin sensitivity. *Mol Cell*. 1999;3:151–158.
- (310).- Rieusset J, Touri F, Michalik L, Escher P, Desvergne B, Niesor E et al. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. *Mol Endocrinol*. 2002;16:2628–2644.
- (311).- Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes*. 2003;52:910–917.

- (312).- Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature (Lond)*. 1998;391:79–82.
- (313).- Ristow M, Müller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 1998;339:953-59.
- (314).- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20:284-7.
- (315).- Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*. 2002;51:2341-7.
- (316).- Beamer B, Yen C, Andersen R, Muller D, Elahi D, Cheskin L et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*. 1998;47:1806-08.
- (317).- Frederiksen L, Brodbaek K, Fenger M, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S et al. Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3989-92.
- (318).- Shi H, Yu X, Li Q, Ye X, Gao Y, Ma J et al. Association between PPAR- γ and RXR- α gene polymorphism and metabolic syndrome risk: a case-control study of a Chinese Han population. *Arch Med Res*. 2012 Apr;43(3):233-42.
- (319).- Berger J, Bailey P, Biswas C, Cullinan CA, Doebber TW, Hayes NS et al. Thiazolidinediones produce a conformational change in peroxisomal proliferator-activated receptor- γ : Binding and activation correlate with antidiabetic actions in db/db mice. *Endocrinology*. 1996;137:4189-95.
- (320).- Berger J, Biswas C, Hayes N, Ventre J, Wu M, Doebber TW. An antidiabetic thiazolidinedione potentiates insulin stimulation of glycogen synthase in rat adipose tissue. *Endocrinology*. 1996;137 1984-90.
- (321).- Sandouk T, Reda D, Hofmann C. Antidiabetic agent pioglitazone enhances adipocyte differentiation of 3T3-F442A cells. *American Journal of Physiology*. 1993;264 C1600-08.
- (322).- Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, Ellis R, Chen J, Evans RM, et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev*. 1996;10:974-84.

- (323).- Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, Lebon V, Befroy D, Cline GW et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:797–802.
- (324).- Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawatr W, Glass L et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:1364–1370.
- (325).- Bays H, Mandarino L, and DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:463–478.
- (326).- Semple RK, Chatterjee VK, and O’Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest*. 2006;116:581–589.
- (327).- Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone: A new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care*. 1996;19:151-56.
- (328).- Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care*. 1997;20:188-93.
- (329).- Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O’Rahilly S, Chatterjee VK et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes*. 2001;50:686-9.
- (330).- Joy T, Lahiry P, Pollex RL, Hegele RA. Genetics of metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2008 Apr;8(2):141-8.
- (331).- Onat A, Kömürcü-Bayrak E, Can G, Küçükdurmaz Z, Hergenç G, Erginel-Unaltuna N. Apolipoprotein A-I positively associated with diabetes in women independently of apolipoprotein E genotype and apolipoprotein B levels. *Nutrition*. 2010 Jan;27.
- (332).- Sagastagoitia JD, Vacas M, Saez Y, Sáez de Lafuente JP, Santos M, Lafita M et al. Lipoproteína (a), dímero-D y apolipoproteína A-1 como indicadores de la presencia y gravedad de la enfermedad coronaria. *Medicina Clínica*. 2009;132(18): 689-694.
- (333).- Aydın H, Toprak A, Deyneli O, Yazıcı D, Tarçın O, Sancak S et al. Epicardial Fat Tissue Thickness Correlates With Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Feb 15.

- (334).- Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Can G. Impaired anti-inflammatory function of apolipoprotein A-II concentrations predicts metabolic syndrome and diabetes at 4 years follow-up in elderly Turks. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(11):1389-94.
- (335).- Zhang Y, McGillicuddy FC, Hinkle CC, O'Neill S, Glick JM, Rothblat GH et al. Adipocyte modulation of high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation.* 2010 Mar 23;121(11):1347-55.
- (336).- Cozma A, Orășan O, Sâmpolean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Rom J Intern Med.* 2009;47(2):133-40.
- (337).- Kinoshita M, Ohnishi H, Maeda T, Yoshimura N, Takeoka Y, Yasuda D et al. Increased serum apolipoprotein B48 concentration in patients with metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Aug;16(4):517-22.
- (338).- Sellers EA, Singh GR, Sayers SM. Apo-B/AI ratio identifies cardiovascular risk in childhood: the Australian Aboriginal Birth Cohort study. *Diab Vasc Dis Res.* 2009 Apr;6(2):94-9.
- (339).- Sung KC, Rhee EJ, Kim H, Park JB, Kim YK, Woo et al. An elevated apolipoprotein B/AI ratio is independently associated with microalbuminuria in male subjects with impaired fasting glucose. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Apr 14.
- (340).- Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown).* 2010 Feb 16.
- (341).- Lee JM, Kim SR, Yoo SJ, Hong OK, Son HS, Chang SA. The Relationship between Adipokines, Metabolic Parameters and Insulin Resistance in Patients with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Int Med Res.* 2009 Nov-Dec;37(6):1803-12.
- (342).- Soverini V, Moscatiello S, Villanova N, Ragni E, Di Domizio S, Marchesini G. Metabolic syndrome and insulin resistance in subjects with morbid obesity. *Obes Surg.* 2010 Mar;20(3):295-301.
- (343).- Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T et al. Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance in the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Mar 25.
- (344).- Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2008 Dec 22;102(12A):5L-9L.

- (345).- Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R, Izaola O, de la Fuente B et al. Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors, insulin resistance and inflammation in naïve diabetes obese patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Apr 20.
- (346).- Cozma A, Orășan O, Sâmpolean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Rom J Intern Med.* 2009;47(2):133-40.
- (347).- Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, Ercan E, Tengiz I, Turk U et al. High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010 Feb 1;12(2):136-44.
- (348).- Devaraj S, Dasu MR, Jialal I. Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010 Jan 1;5(1):19-28.
- (349).- Revenga-Frauca J, González-Gil EM, Bueno-Lozano G, De Miguel-Etayo P, Velasco-Martínez P, Rey-López JP et al. Abdominal fat and metabolic risk in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem.* 2009 Dec;65(4):415-20.
- (350).- Nakano S, Kuboki K, Matsumoto T, Nishimura C, Yoshino G. Small, dense LDL and High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) in Metabolic Syndrome with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Mar 3.
- (351).- Achyut BR, Srivastava A, Bhattacharya S, Mittal B. Genetic association of interleukin-1 β (-511C-T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus in North Indians. *Clin Chim Acta.* 2007;377:163-9
- (352).- Arman A, Isik N, Coker A, Candan F, Serap Becit K, List EO. Association between sporadic Parkinson disease and interleukin-1beta -511 gene polymorphisms in the Turkish population. *Eur Cytokine Netw.* 2010 Apr 28.
- (353).- Déniz-Naranjo MC, Muñoz-Fernandez C, Alemany-Rodríguez MJ, Pérez-Vieitez MC, Aladro-Benito Y, Irurita-Latasa J et al. Cytokine IL-1 beta but not IL-1 alfa promoter polymorphism is associated with Alzheimer disease in a population from the Canary Islands, Spain. *Eur J Neurol.* 2008 Oct;15(10):1080-4.
- (354).- Di Bona D, Plaia A, Vasto S, Cavallone L, Lescai F, Franceschi C et al. Association between the interleukin-1beta polymorphisms and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Res Rev.* 2008 Nov;59(1):155-63.
- (355).- Klimkowicz-Mrowiec A, Marona M, Wołkow P, Maruszak A, Styczynska M, Barcikowska M et al. Interleukin-1 gene -511 CT polymorphism and the risk of Alzheimer's disease in a Polish population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(5):461-4.

- (356).- Arman A, Soyly O, Yildirim A, Furman A, Ercelen N, Aydogan H et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene VNTR polymorphism is associated with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008 Nov;91(5):293-8.
- (357).- Miranda-Malpica E, Martínez-Rios MA, Fragoso JM, Delgadillo-Rodríguez H, Rodríguez-Pérez JM, González-Quesada C et al. The interleukin 1B-511 polymorphism is associated with the risk of developing restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Hum Immunol.* 2008 Feb;69(2):116-21.
- (358).- Soyly O, Yildirim A, Coker A, Tezel T, List EO, Arman A. Interleukin-1B (-511) gene polymorphism is associated with acute coronary syndrome in the Turkish population. *Eur Cytokine Netw.* 2008 Mar;19(1):42-8.
- (359).- Strandberg L, Lorentzon M, Hellqvist A, Nilsson S, Wallenius V, Ohlsson C, Jansson J. Interleukin-1 system gene polymorphisms are associated with fat mass in young men. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2006;91: 2749-2754.
- (360).- Lai J, Zhou D, Xia S, Shang Y, Zhu J, Pan J, Hua B, Zhu Y, Cui L. Association of interleukin-1 gene cluster polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese population. *Neurol India.* 2006 Dec;54(4):366-9.
- (361).- Rechciński T, Grebowska A, Kurpesa M, Sztybrych M, Peruga JZ, Trzos E et al. Interleukin-1b and interleukin-1 receptor inhibitor gene cluster polymorphisms in patients with coronary artery disease after percutaneous angioplasty or coronary artery bypass grafting. *Kardiol Pol.* 2009 Jun;67(6):611-2.
- (362).- Li Z, Chen L, Qin Z. Paradoxical roles of IL-4 in tumor immunity. *Cell Mol Immunol.* 2009 Dec;6(6):415-22.
- (363).- Bid HK, Konwar R, Agrawal CG, Banerjee M. Association of IL-4 and IL-1RN (receptor antagonist) gene variants and the risk of type 2 diabetes mellitus: a study in the north Indian population. *Indian J Med Sci.* 2008 Jul;62(7):259-66.
- (364).- Bogdański P, Kujawska-Łuczak M, Łacki J, Pupek-Musialik D. Evaluation of selected interleukins, tumor necrosis factor, insulin and leptin in obese patients with hypertension. *Pol Merkur Lekarski.* 2003 Oct;15(88):347-9; discussion 349-51.
- (365).- Qi L, Zhang C, van Dam RM, Hu FB. Interleukin-6 genetic variability and adiposity: associations in two prospective cohorts and systematic review in 26,944 individuals. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2007;92: 3618-3625.
- (366).- Illig T, Bongardt F, Schopfer A, Muller-Scholze S, Rathmann W, Koenig W et al. Members of the Kooperative Gesundheitsforschung im Raum Augsburg/Cooperative Research in the Region of Augsburg (KORA). Significant association of the interleukin-6

gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004;89: 5053-5058.

(367).- Kristiansen OP, Nolsoe RL, Larsen L, Gjesing AMP, Johannesen J et al. Association of a functional 17-beta-estradiol sensitive IL-6-174G/C promoter polymorphism with early-onset type 1 diabetes in females. *Hum. Molec. Genet.* 2003;12: 1101-1110.

(368).- Mohlig M, Boeing H, Spranger J, Osterhoff M, Kroke A, Fisher E et al. Body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004;89: 1885-1890.

(369).- Santos M JL, Patiño A, Angel B, Martínez JA, Pérez F, Villarroel AC et al. Asociación entre polimorfismos de la región promotora del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) con obesidad y diabetes en mujeres chilenas. *Rev Med Chile.* 2006; 134: 1099-1106.

(370).- Schulz S, Schagdarsurengin U, Suss T, Müller-Werdan U, Werdan K, Gläser C. Relation between the tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa) gene and protein expression, and clinical, biochemical, and genetic markers: age, body mass index and uric acid are independent predictors for an elevated TNF-alfa plasma level in a complex risk model. *Eur Cytokine Netw.* 2004 Apr-Jun;15(2):105-11.

(371).- Izawa H, Yamada Y, Okada T, Tanaka M, Hirayama H, Murohara T et al. Prediction of genetic risk for hypertension. *J Cardiol.* 2004 Feb;43(2):92-3.

(372).- Sheu WH, Lee WJ, Lin LY, Chang RL, Chen YT. Tumor necrosis factor alfa -238 and -308 polymorphisms do not associate with insulin resistance in hypertensive subjects. *Metabolism.* 2001 Dec;50(12):1447-51.

(373).- Feng R, Li Y, Zhao D, Wang C, Niu Y, Sun C. Lack of association between TNF 238 G/A polymorphism and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2009 Dec;46(4):339-43.

(374).- Corbalán MS, Marti A, Forga L, Patiño A, Martínez-Gonzalez MA, Martínez JA. Influence of two polymorphisms of the tumoral necrosis factor-alfa gene on the obesity phenotype. *Diabetes Nutr Metab.* 2004 Feb;17(1):17-22.

(375).- Abraham LJ, Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol.* 1999; 66: 562-6.

(376).- Brand E, Schorr U, Kunz I, Kertmen E, Ringel J, Distler A et al. Tumor necrosis factor-alfa--308 G/A polymorphism in obese Caucasians. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Apr;25(4):581-5.

- (377).- Cuenca J, Pérez CA, Aguirre AJ, Schiattino I, Aguilón JC. Genetic polymorphism at position-308 in the promoter region of the tumor necrosis factor (TNF): implications of its allelic distribution on susceptibility or resistance to diseases in the Chilean population. *Biol Res.* 2001;34(3-4):237-41.
- (378).- Hamman A, Mantzoros C, Vidal-Puig A, Flier JS. Genetic variation in the TNF- α promoter is not associated with type II diabetes mellitus (NIDDM). *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 211: 833-9.
- (379).- Sheu WH, Lee WJ, Lin LY, Chang RL, Chen YT. Tumor necrosis factor alfa -238 and -308 polymorphisms do not associate with insulin resistance in hypertensive subjects. *Metabolism.* 2001 Dec;50(12):1447-51.
- (380).- Padovani JC, Pazin-Filho A, Simões MV, Marin-Neto JA, Zago MA, Franco RF. Gene polymorphisms in the TNF locus and the risk of myocardial infarction. *Thromb Res.* 2000 Nov 15;100(4):263-9.
- (381).- Sookoian SC, González C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alfa gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2005 Dec;13(12):2122-31.
- (382).- Sookoian S, García SI, Gianotti TF, Dieuzeide G, González CD, Pirola CJ. The G-308A promoter variant of the tumor necrosis factor-alfa gene is associated with hypertension in adolescents harboring the metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2005 Oct;18(10):1271-5.
- (383).- Fontaine-Bisson B, Wolever TM, Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R, Maheux P, Josse RG et al. Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alfa modify the association between dietary polyunsaturated fatty acids and fasting HDL-cholesterol and apo A-I concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep;86(3):768-74.
- (384).- Yang LL, Hua Q, Liu RK, Yang Z. Association between two common polymorphisms of PPAR γ gene and metabolic syndrome families in a Chinese population. *Arch Med Res.* 2009 Feb;40(2):89-96.
- (385).- Chen S, Tsybouleva N, Ballantyne CM, Gotto AM Jr, Marian AJ. Effects of PPAR α , γ and δ haplotypes on plasma levels of lipids, severity and progression of coronary atherosclerosis and response to statin therapy in the lipoprotein coronary atherosclerosis study. *Pharmacogenetics.* 2004 Jan;14(1):61-71.
- (386).- Lu Z, Dong B, Mo X, Chen T, Wu H, Zhang Y et al. Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 associated with essential hypertension in Chinese nonagenarians/centenarians. *Exp Gerontol.* 2008 Dec;43(12):1108-13.

-
- (387).- Kim K, Lee S, Valentine RJ. Association of pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferative-activated receptor gamma2 gene with obesity and hypertension in Korean women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2007 Jun;53(3):239-46.
- (388).- Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Ignat'ev IV, Glezer MG, Kuzin AI, Karpov IuA et al. Clinicogenetic aspects of carbohydrate metabolism disorders and efficacy of their correction with moxonidine and metformine in patients with arterial hypertension. *Ter Arkh*. 2005;77(1):46-51.
- (389).- Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. *Am J Epidemiol*. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. 2010 Mar 15;171(6):645-55.
- (390).- Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Lu J et al. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One*. 2009 Oct 28;4(10):e7643.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologist
AF	Antecedentes Familiares
AGL	Ácidos Grasos Libres
AGNE	Ácidos Grasos No Esteroideos
Akt	Proteínkinasa B
ALT	Alanina Aminotransferasa
AP-1	Activated-Protein-1
ApoA	Apolipoproteína A
ApoB	Apolipoproteína B
ARA-II	Antagonista de los Receptores de la Angiotensina II
AST	Aspartato Aminotransferasa
ASP	Proteínas Activadoras de Complemento
ATP III	Adults Treatment Panel III
Ca	Calcio
cHDL	Colesterol HDL
DL	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
DT	Desviación Típica
EGIR	European Group for the study of Insulin Resistance
EHNA	Esteatohepatitis No Alcohólica
Enf.	Enfermedad
ERK	Extracellular-signal-Regulated-Kinase
EVP	Enfermedad Vasculat Periférica
FA	Fosfatasa Alcalina
GGT	Gamma-Glutamiltransaminasa
GLUT	Transportador de Glucosa Estimulado por Insulina
H+	Hidrogeniones
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad
HOMA	Homeostasis model assessment of insulin resistance
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
HTA	Hipertensión arterial

HTg	Hipertrigliceridemia
HIPERTgs	Hipertrigliceridemia
IDF	Internacional Diabetes Federation (Federación Internacional de Diabetes)
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMC	Índice de Masa Corporal
Inch	Pulgadas
IL	Interleucina
IL-1R	Receptor de la Interleucina 1
IL-1Ra	Antagonista del Receptor de la Interleucina 1
IRS	Insulin Receptor Substrate (Receptor de Insulina)
JK	Janus-Kinase
K	Potasio
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LPS	Lipopolisacárido
MAPK	Proteínquinasas serina/treonina
MCP-1	Monocyte-Chemoattractant-Protein-1
Na	Sodio
NAFLD	Enfermedad Hepática por Acúmulo de Grasa
NCEP	National Cholesterol Education Programme
NO	Óxido Nítrico
OB	Obesidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAI-1	Inhibidor de la Fibrinólisis Endógena
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PC-1	Plasma Cell Differentiation Factor-1
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PCR-U	Proteína C Reactiva Ultrasensible
PI3-K	Fosfatidil-inositol 3-quinasa
PPAR	Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas
p38K	p38-Kinasa
RI	Resistencia a la Insulina

SAOS	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
Shc	Proteína de Colágeno Homóloga de Src
SM	Síndrome Metabólico
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms Base de Datos de PubMed
SOCS	Supressor Of Citolin Signaling
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
TA	Tensión Arterial
TG	Triglicéridos
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
TLR	Tool-Like-Receptors
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral α
TNF-R	Receptor de Factor de Necrosis Tumoral
Tto	Tratamiento
UCP	UnCoupler Proteins (proteínas desacoplantes)
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad