

SÍNDROME METABÓLICO Y ANESTESIA¹

METABOLIC SYNDROME AND ANESTHESIA

Pomares Estrada José², Palomino Romero Roberto³, Gómez Alegría Claudio Jaime⁴, Gómez Camargo Doris⁵.

Correspondencia: jpomares7@hotmail.com

Recibido para evaluación: Abril-10-2010 - Aceptado para publicación: Mayo-15-2010

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) representa una constelación de factores de riesgo asociados con un aumento de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y la progresión a diabetes mellitus. La resistencia a la insulina, un estado de disminución de la respuesta biológica fisiológica a las concentraciones de insulina, es un componente clave de este síndrome y parece ser el resultado de un defecto primario en el músculo esquelético transportador de la glucosa. La enfermedad aguda y el período perioperatorio se caracterizan por un estado de resistencia a la insulina que se manifiesta como hiperglucemia y da lugar a varias otras alteraciones metabólicas y bioquímicas que afectan negativamente la función final de órganos. La hiperglicemia en pacientes gravemente enfermos afecta negativamente los resultados. El logro de euglucemia parece ser beneficioso en determinadas situaciones clínicas, pero existe desacuerdo en relación con el objetivo de glucemia ideal, la duración de la terapia, y la modalidad. La farmacoterapia, el ejercicio y la nutrición para mejorar la sensibilidad a la insulina parecen prometedores, pero requieren una mayor evaluación para confirmar su eficacia perioperatoria para la reducción de riesgos. Esta revisión analiza las implicaciones clínicas del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en el entorno del paciente sometido a anestesia y cirugía con un énfasis en las estrategias de modulación. **Rev. cienc.biomed. 2010, 1(1): 64-70.**

PALABRAS CLAVES

Síndrome Metabólico. Resistencia a insulina. Anestesia. Riesgo perioperatorio. Intervenciones. Farmacoterapia. Analgesia.

SUMMARY

Metabolic Syndrome (MS) represents a constellation of risk factors associated with an increased incidence of cardiovascular disease and progression to diabetes mellitus. Insulin resistance, a state of reduced biological response to physiological insulin concentrations, is a key component of this syndrome appears to result from a primary defect in skeletal muscle glucose transporter. The acute disease and the perioperative period are characterized by a state of insulin resistance that manifests as hyperglycemia and leads to several other metabolic and biochemical alterations that adversely affect

¹ Un producto del grupo de investigación UNIMOL. Clasificado B en COLCIENCIAS.

² Médico Universidad de Cartagena. Joven Investigador e Innovador del Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología "Francisco José de Caldas" Colciencias. Universidad de Cartagena.

³ Médico anesthesiólogo; Jefe Sección Anestesiología y Reanimación, Docente Universidad de Cartagena, Clínica Universitaria San Juan de Dios. Cartagena.

⁴ Universidad Nacional. Departamento de Farmacia. Ph. D Biología Molecular. Profesor Exclusivo

⁵ Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Ph. D Biología Molecular. Profesor Titular.

the final function of organs. Hyperglycemia in critically ill patients adversely affects the results. Achieving euglycemia seems beneficial in certain clinical situations, but disagreement exists regarding the ideal target blood glucose, duration of therapy, and modality. Pharmacotherapy, exercise and nutrition to improve insulin sensitivity seem promising but require further evaluation to confirm its efficacy in reducing perioperative risk. This article discusses the clinical implications of metabolic syndrome and insulin resistance in the environment of the patient undergoing anesthesia and surgery with an emphasis on modulation strategies.

KEYWORDS

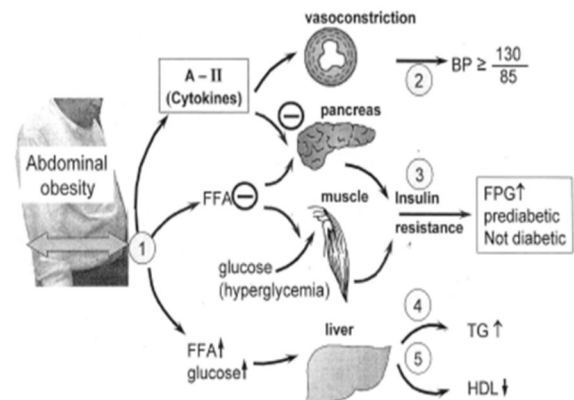
Metabolic syndrome. Insulin resistance. Anesthesia. Perioperative risk. Interventions. Pharmacotherapy. Analgesia.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) representa un grupo de factores de riesgo cardiovascular relacionados que incluyen la obesidad central, resistencia a la insulina, perfil lipídico aterogénico y la hipertensión. Varias definiciones de SM existentes constan de unos componentes básicos, pero difieren en los criterios necesarios para diagnosticar el síndrome. Entre estas definiciones están la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la del Programa Nacional Estadounidense de Prevención del Colesterol - Panel de Tratamiento del Adulto (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III NCEP-ATP) y la de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) las cuales son ampliamente aceptadas; destacándose esta última pues (1, 2) reconoció la necesidad de una herramienta simple y fácilmente aplicable para el diagnóstico del síndrome que pudiese ser utilizada universalmente. Es así como en el 2006, el grupo de consenso de la IDF propuso nuevos criterios (esencial y adicional) para la definición del SM, reconociéndose la identidad étnica y sus variaciones en la determinación de la obesidad y se centró en la predicción de enfermedad coronaria vascular y diabetes (3). Se tiene entonces al SM como una entidad que afecta a un estimado de 20 - 25% de la población mundial en general, siendo identificado como el jugador central en la creciente epidemia de enfermedades cardiovasculares y diabetes (3, 4, 5). Al final se ha visto que la utilización de diversos criterios ha dificultado la comparación de datos de diferentes estudios, ya que cada definición ha identificado diferentes grupos de la población que tienen SM. Además, ninguna de las definiciones disponibles parece ser universalmente superior cuando son aplicadas a poblaciones diferentes (6). Tabla 1.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Varios son los factores concurrentes en la patogenia del SM, entre los cuales se encuentran la obesidad central o visceral, la resistencia a insulina, dislipidemia aterogénica, hipertensión, trombogenicidad y disfunción endotelial e inflamación (7, 8, 9). En general se suceden una serie de eventos patológicos que unidos se sumarán para que las anteriores alteraciones evidencien esta condición mórbida. Figura N° 1.



Se ha intentado elucidar cual es el factor o "switch" que como componente del síndrome desencadene el resto de ellos (6, 7, 8). Pero a la luz de la evidencia actual la tendencia de las investigaciones es plantear modelos epidemiológicos conjuntos en el que cada uno de los factores desencadenantes actúa como agregados y a la vez disparadores de la condición. Sin embargo el Dr. Opie & cols (4) esboza un modelo que parece ser prometedor. En éste se toma como inicio el exceso de tejido adiposo abdominal, el cual a su vez actúa como un órgano endocrino que libera a la circulación gran cantidad de ácidos grasos libres perjudiciales (FFA - free fatty acids en inglés), IL-6, angiotensina II, además de adipocinas como adiponectina,

TABLA Nº 1.

DEFINICIONES DE SÍNDROME METABÓLICO			
Criterio	WHO (1999)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2006)
Esencial	DM, Glucemia Basal Anómala, Intolerancia a la glucosa o Resistencia a la Insulina (valorados por estudios sujetos) y al menos 2 de los siguientes:	3 o más de los siguientes Factores de Riesgo:	Obesidad central más 2 de los siguientes 4 factores:
Obesidad central	Índice Cintura-Cadera > 0.9 en hombres, > 0.85 en mujeres o IMC > 30 kg/m ²	Circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.	Circunferencia cintura (europæos) = 94 en hombres y = 80 cm en mujeres (valores étnicos específicos para otros grupos de población)
Insulinorresistencia	DM, Glucemia Basal Anómala, Intolerancia a la glucosa o Resistencia a la Insulina (valorados por estudios sujetos)	Glucemia en ayunas = 100 mg/dl	Glucemia en ayunas = 100 mg/dl o DM tipo II diagnosticada previamente
Perfil lipídico	Triglicéridos en plasma = 150 mg/dl y/o Colesterol HDL < 35 mg/dl en Hombres o < 39 mg/dl en mujeres	Triglicéridos en plasma = 150 HDLc < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres	Triglicéridos en plasma = 150 o tratamiento específico para esta anomalía. HDLc < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico para esta anomalía
HTA	TA = 140/90	TA = 130 mmHg sistólica o = 85 mmHg de diastólica	TA = 130 mmHg sistólica o = 85 mmHg de diastólica o tratamiento de HTA previa
Otros	Albuminuria = 20 µg/min o Índice Albúmina-Creatinina = 30 mg/kg		Criterios adicionales metabólicos no esenciales para el diagnóstico

IMC: índice de masa corporal, TA: tensión arterial, GBA: glucemia basal anómala, ITG: intolerancia a la glucosa, HDLc: high density lipoprotein cholesterol, IDF: Federación Internacional de Diabetes, NCEP/ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II, WHO: World Health Organization
Definiciones de SM. Tomado de: *Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. Perioperative Considerations.* Hema S. Bagry, M.D., D.N.B., F.R.C.A., Sreekrishna Raghavendran, M.D., D.N.B., F.R.C.A., Franco Carli, M.D., M.Phil., F.R.C.A., F.R.C.P.C. *Anesthesiology* 2008; 108:506-23.

leptina y resistina; desempeñando una función crítica como glándula endocrina, secretando numerosos factores que potencian los efectos del metabolismo en los tejidos distantes (6). La cantidad de ácidos grasos libres inhibe la captación de glucosa por el músculo. Así mismo la angiotensina II y los mismos ácidos grasos libres dañan el tejido pancreático; aún así este páncreas perturbado produce una mayor cantidad de insulina pero ésta no es suficiente para contrarrestar la hiperglucemia, explicándose así la paradoja de la hiperglucemia de ayuno a pesar de niveles plasmáticos elevados de insulina;

fenómeno conocido como insulinorresistencia. Por otra parte la angiotensina II también eleva las cifras tensionales mediante sus efectos vasoconstrictores. Otro aspecto es el papel que juegan las citocinas-interleukinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) el cual provoca reacciones inflamatorias que del mismo modo disminuyen la eficacia de la insulina y podría promover hipertensión. (4) Es así como vemos toda una cadena de sucesos que se verifican en este síndrome conocido también como de Resistencia a Insulina o Síndrome X (4).

RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL ESTRÉS ANESTÉSICO-QUIRÚRGICO.

La respuesta del organismo ante el estrés que conlleva un acto anestésico para una cirugía emergente o no, es de gran interés para el profesional de la anestesia puesto que se tendrán las herramientas prestas para afrontar una respuesta excesiva a la agresión o simplemente contrarrestar los componentes de ella que sean perjudiciales para el paciente, en nuestro caso el sujeto con SM (10).

Ante toda reacción de agresión el organismo responde mediante un mecanismo nervioso y un mecanismo hormonal. Los estímulos nociceptivos periféricos llegan al sistema nervioso central (SNC) por fibras nerviosas mielínicas de pequeño tamaño (A delta) y por fibras amielínicas (fibras C) a través del haz espinotalámico lateral, hasta los núcleos ventral y posterior del tálamo. El mecanismo nervioso actúa inespecíficamente por medio del hipotálamo, los nervios vegetativos (SNA), la médula suprarrenal y los órganos cromafines (suprarrenales) desde los centros vegetativos situados en el mismo hipotálamo. Los estímulos del estrés descienden a través de los nervios autónomos y espláncnicos a la médula suprarrenal con la siguiente afluencia de adrenalina y noradrenalina al torrente sanguíneo. Estas actúan produciendo vasoconstricción y aumentando la tensión arterial. El mecanismo hormonal actúa también de forma inespecífica. Su base esencial es la descarga masiva de ACTH, TSH, y posteriormente corticoides; estas hormonas a su vez producen linfopenia, eosinofilia, polinucleosis, así como linfocitosis, aumento de los fagocitos y formación de anticuerpos (11).

Analizando los anteriores mecanismos podemos señalar que la producción de una herida, trauma o cirugía ocasiona una agresión a la que el organismo responde por diversos mecanismos. Igualmente toda intervención quirúrgica representa un estímulo nociceptivo del cual el organismo se defiende tanto de forma local como general. La respuesta a la agresión consiste en un fenómeno inflamatorio necesario para la reparación hística y como defensa a la agresión quirúrgica. De forma general se produce una variación endocrino-metabólica conocida como respuesta al estrés quirúrgico que se ha considerado como un

mecanismo homeostático inevitable, tras las agresiones quirúrgicas, que conducen a estados hipermetabólicos y de movilización de sustratos energéticos (10, 11).

TERAPÉUTICA

No es el objeto de este escrito detallar los pormenores de las teorías actuales y sus modelos bioquímicos y moleculares con respecto de la etiopatogenia del SM. Se pretende entonces identificar según las revisiones actuales las estrategias para enfrentar este enemigo sigiloso en el ámbito perioperatorio (13, 14).

Un primer aspecto después de centrar los derroteros de esta revisión, es conocer las estrategias para el manejo metabólico. Las guías de manejo y diagnóstico de Síndrome Metabólico de la AHA establecen como objetivo primario reducir el riesgo para enfermedad aterosclerótica (5, 15).

Los complejos mecanismos celulares y moleculares subyacentes en la insulino-resistencia y este síndrome en general podrían estar adicionalmente alteradas por la dinámica del stress como respuesta al trauma quirúrgico, analgesia, estado nutricional y reposo en cama, entre otros factores. Resulta fundamental y es un aspecto clave entonces modular activamente el estado metabólico alterado lo que podría mejorar los resultados después de la injuria quirúrgica. Hay que resaltar que en la práctica anestésica la medicina perioperatoria es un pilar fundamental y hace parte de la idoneidad del profesional de la anestesia manejar esta patología presente y muy real en el quehacer diario anestésico-quirúrgico (6, 16, 17). Existen tres enfoques para la terapéutica del SM, impulsados por entidades de salud pública internacionales: la del NCEP ATP III que promueve la reducción de la obesidad y el aumento de la actividad física; la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que opta además por la administración de sensibilizadores de insulina (biguanidas, tiazolidinedionas o glitazonas como la pioglitazona o rosiglitazona) y según los nuevos estudios que expresan que la inflamación desempeña un importante papel se opta por las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y por bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II). (17, 18, 19). Se

detallarán a continuación cada una de estas intervenciones.

Para reducir los eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la primera línea terapéutica es entonces como se describió disminuir los factores de riesgo mayores: suspender tabaquismo y/o cigarrillos, reducir LDL, tensión arterial y las cifras de glucemia. Los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida más diabetes, son de alto riesgo y merecen intervención intensiva.

El ejercicio y la movilización se han visto relacionados con la disminución de la insulino-resistencia. Es así como se ha demostrado que el ejercicio aumenta la inserción de transportadores GLUT 4 en la membrana del miocito no dependientes de insulina (8). El reposo prolongado en cama disminuye la masa muscular además que disminuye la captación de glucosa del músculo para la síntesis de glucógeno. Por esto dentro del arsenal terapéutico no debe faltar en la consulta preanestésica un plan de ejercicios de acuerdo a la reserva funcional cardíaca del paciente según la propiocepción del mismo y evaluando siempre riesgo beneficio (9, 20).

La nutrición tiene también un papel preponderante puesto que el ayuno es un estado catabólico promotor de desbalances hormonales producto del estrés de esta noxa aguda. Todo esto se refleja en depleción de reservas de glucógeno, daño del sistema fagocítico mononuclear con posterior translocación bacteriana y aumento de la injuria por estrés oxidativo.

Existen otras modalidades para afrontar esta condición ante un escenario perioperatorio electivo que es donde el anestesiólogo puede

hacer parte del equipo interdisciplinario para reducir al máximo el riesgo de eventos adversos y complicaciones durante el acto anestésico-quirúrgico. Entre estas tenemos opciones farmacológicas como es el caso del uso de hipoglicemiantes orales tipo biguanidas (metformina) y las glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona). La razón de su uso es la reducción en la aparición de diabetes en pacientes prediabéticos (intolerancia oral a la glucosa o glucemia basal anómala) con SM en donde también hubo un decremento de los FFAs, de TGs, insulinoresistencia y un incremento de los niveles de HDLs. Todo lo anterior por mejoría en la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina (4, 21).

De igual forma las estatinas ocupan un lugar importante en el control metabólico de los componentes de este síndrome. Su demostrada capacidad para estabilizar el endotelio y disminuir el estado pro-inflamatorio propio de estos pacientes las hacen un pilar en el tratamiento farmacológico de pacientes con SM.

En cuanto a antihipertensivos debe ser evitada la combinación de betabloqueadores y diuréticos. Los efectos dismetabólicos de estos dos antihipertensivos son en el caso de los diuréticos debidos a una reducción en el potasio corporal total, lo que produce una disminución en la secreción de insulina y quizás también una disminución en la sensibilidad a la insulina. En el 30% de los pacientes tratados con diuréticos aparece hipokaliemia y en el 3% intolerancia a la glucosa. Ambos son dosis-dependientes y reversibles al retirar la medicación (10, 12, 21).

TABLA Nº 2.

Insulinorresistencia e hiperglucemia	Dislipidemia aterogénica	Tensión arterial elevada
Secretagogos de insulina	Inhibidores de HMG-CoA Reductasa (Estatinas)	Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina (IECAs y ARA II)
Sulfonilúreas		
No sulfonilúreas		B-bloqueadores
Agentes insulinosensibilizantes	Ligandos de PPAR Alfa (Fibratos)	
Biguanidas (Metformina)		Antagonistas de canales de calcio
Ligandos de PPAR gamma (Tiazolidinedionas)		
Agentes farmacológicos para el tratamiento del SM. HMG - CoA: Hidroximetilglutaril Coenzima A. PPAR: Receptor activado proliferador de peroxisomas. Tomado de: <i>Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. Perioperative Considerations</i> . Hema S. Bagry, M.D., D.N.B., F.R.C.A., Sreekrishna Raghavendran, M.D., D.N.B., F.R.C.A., Franco Carli, M.D., M.Phil., F.R.C.A., F.R.C.P.C. <i>Anesthesiology</i> 2008; 108:506-23.		

Los tiazídicos son los más frecuentemente implicados. También hay casos con furosemida y ácido etacrínico (este último anecdóticamente puede producir hipoglucemia). En relación con los betabloqueantes, existe evidencia de que pueden producir tanto disminución en la secreción de insulina como en la sensibilidad hacia ella in vitro, pero in vivo los datos son menos concluyentes, aunque muchos estudios epidemiológicos confirman estos efectos adversos, especialmente en combinación con otros antihipertensivos (sobre todo diuréticos y clonidina), por lo que se recomienda precaución a la hora de utilizarlos en personas diabéticas o con riesgo de intolerancia a la glucosa, especialmente si son obesos (12, 13). En pacientes con diabetes tipo I es más frecuente la aparición de hipoglucemia, mientras que en los de tipo II predomina la hiperglucemia.

Por otra parte la implementación de otros antihipertensivos como los IECAs o ARA II podría ser beneficiosa y disminuir la posibilidad de aparición de diabetes de novo. En general el tratamiento intensivo de las cifras diastólicas se ha expresado en reducciones importantes de la aparición de eventos isquémicos perioperatorios (6, 7, 21, 22). Estas estrategias farmacológicas son detalladas en la tabla 2.

Así mismo se ha descrito que la anestesia y analgesia propiamente dicha son protectores miocárdicos tanto directa e indirectamente. El dolor aumenta la resistencia a insulina y a causa del simple tratamiento de este y la modulación del estrés quirúrgico a través de la atenuación de las respuestas del sistema nervioso autónomo (SNA), la anestesia en sí brinda una herramienta para hacer del contexto metabólico alterado de los pacientes en mención; un medio lo más apto y estable

posible desde el punto de vista homeostático hormonal. Esta y las otras medidas descritas son en conjunto, las estrategias con las que el anestesiólogo cuenta para mantener la homeostasis de los pacientes que nuestras manos tratan.

CONCLUSIÓN

Se invita entonces a todos los profesionales de la salud y en especial al profesional de la anestesia que conozca en primer lugar esta patología que ha sido catalogada como pandemia mundial. Hay que resaltar lo importante de tener en cuenta al conocer y manejar las diferentes intervenciones con que se cuentan a la luz de la evidencia, para hacerle frente a esta condición mórbida que silenciosamente gana terreno en nuestra sociedad fruto de los cambios socioculturales que repercuten en los hábitos y dietas de nuestras comunidades. Por último se insta a que en la consulta preoperatoria de los pacientes con SM para cirugías electivas se insista en tener un algoritmo claro de manejo donde se le brinden a éstos las opciones de primera (modificación del estilo de vida), segunda (farmacoterapia para componentes individuales del síndrome) y tercera líneas (movilización temprana postoperatoria y ejercicio, control estricto de glucemia intraoperatorio); según el riesgo individualizado para enfrentar esta condición que flagela los servicios de salud de los países sin importar categoría; afectando el entorno personal, familiar y social de nuestro paciente.

CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno que declarar

FINANCIACIÓN: Recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 1999. Disponible en: <http://www.who.int/publications>
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
3. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome: A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-80
4. Metabolic Syndrome. Lionel H. Opie, MD, DPhil, FRCP. *Circulation*. 2007;115:e32-e35.
5. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement Executive Summary. Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD. *Circulation*. 2005;112:e285-e290.
6. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. Perioperative Considerations. Hema S. Bagry, M.D., D.N.B., F.R.C.A., Sreekrishna Raghavendran, M.D., D.N.B., F.R.C.A., Franco Carli, M.D., M.Phil., F.R.C.A., F.R.C.P.C. *Anesthesiology* 2008; 108:506-23.
7. 109. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-62
8. Ganong WF: Review of Medical Physiology, 22nd edition. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005, pp 333-55.
9. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, Clarke S, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O: Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004; 91:1138-45.
10. Miller: *Miller's Anesthesia*, 6th ed., Copyright © 2005 Elsevier. 617-678.
11. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. Giuseppe Mancía, Pascal Bousquet, Peter A. Van Zwieten. *J Hypert* 25:909-920.
12. Artículo de consulta en el portal de Farmacia de la provincia de Navarra en España. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/bif/boletines/18/180204.html>
13. John K. Ninomiya, MSc; Gilbert L'Italien, PhD; Michael H. Criqui, MD, MPH; Joanna L. Whyte, MS, RD, MSPH; Anthony Gamst, PhD; Roland S. Chen, MD. Association of the Metabolic Syndrome With History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (*Circulation*. 2004; 109:42-46.) *Circulation* is available at <http://www.circulationaha.org>
14. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome: A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-80
15. 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;16:356-359.
16. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24:683-689.
17. Enfermedades del envejecimiento originadas por un Síndrome Metabólico. Deborah M. Whelan, MD. Y Raymond C. Roy, PhD, MD. *Anesthesiology Clin N Am* 24 (2006) 599-619.
18. Utzschneider KM, Carr DB, Hull RL, Kodama K, Shofer JB, Retzlaff BM, Knopp RH, Kahn SE: Impact of intra-abdominal fat and age on insulin sensitivity and beta-cell function. *Diabetes* 2004; 53:2867-72
19. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34:1055-8
20. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE: Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280:1843-8
21. 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 Naveed Sattar, MD; Allan Gaw, MD; Olga Scherbakova, MSc; Ian Ford, PhD; Denis St.J. O'Reilly, MD; Steven M. Haffner, MD; Chris Isles, MD; Peter W. Macfarlane, DSc; Chris J. Packard, DSc; Stuart M. Cobbe, MD; James Shepherd, MD. (*Circulation*. 2003;108:414-419.)
22. Hafner SM. The Metabolic Syndrome: inflammation, DM and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97 (suppl): 3A-11A.