



UNIVERSIDAD DE JAÉN

**FACULTAD DE CIENCIAS
EXPERIMENTALES
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE
LA SALUD**

TESIS DOCTORAL
**SÍNDROME METABÓLICO. ASOCIACIÓN
ENTRE GLP-1 Y FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR**

**PRESENTADA POR:
FRANCISCO TOMÁS PÉREZ DURILLO**

**DIRIGIDA POR:
DRA. DÑA. ISABEL PRIETO GÓMEZ
DR. D. MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ**

JAÉN, 16 DE ENERO DE 2016

ISBN 978-84-9159-011-8



UNIVERSIDAD DE JAÉN

PROGRAMA DE DOCTORADO

“Avances en seguridad de los alimentos”



TESIS DOCTORAL

**SÍNDROME METABÓLICO. ASOCIACIÓN ENTRE GLP-1
Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Francisco Tomás Pérez Durillo

DIRECTORES:

M^a Isabel Prieto Gómez

Manuel Ramírez Sánchez

Jaén, 2015



D^a M^a ISABEL PRIETO GÓMEZ, Profesora Titular de Fisiología, y D. MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ, Catedrático de Fisiología, pertenecientes al Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jaén,

CERTIFICAN:

Que la Tesis que presenta D. Francisco Tomás Pérez Durillo, y titulada “SÍNDROME METABÓLICO. ASOCIACIÓN ENTRE GLP-1 Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR”, para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Jaén, ha sido realizada bajo nuestra dirección, considerándola suficientemente aventajada para hacerla acreedora de dicho título, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Universidad de Jaén.

Jaén, 2015

Fdo.: M^a Isabel Prieto Gómez

Fdo.: Manuel Ramírez Sánchez

A ANA BELÉN Y LUCÍA,
por todo lo que suponeis en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Manuel Ramírez Sánchez, catedrático de Fisiología de la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad de Jaén y director de esta Tesis. Por su confianza, trabajo, dedicación y disponibilidad.

A la Dra. D^a. Isabel Prieto Gómez, profesora titular de Fisiología de la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad de Jaén, y directora de esta Tesis. Por sus consejos, su trabajo, dedicación y apoyo constante.

Además me gustaría mostrar mi agradecimiento de manera particular:

Al Área de Fisiología de la Universidad de Jaén, a la Dra. D^a Ana Belén Segarra Robles por su colaboración.

Al Centro de Instrumentación Científico Técnica de la Universidad de Jaén, en especial a Ana Jiménez por su colaboración en la determinación de los factores hormonales.

A la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (Samfyc) por su apoyo a través de la Beca Isabel Fernández para la realización de Tesis Doctorales en su edición 2011.

Al personal del Centro de Salud de Bailén, mis compañeros, y en especial a Francisco Fernando Contreras Castellano, por toda la ayuda recibida en la obtención de muestras sanguíneas.

A la Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio del Hospital San Agustín de Linares y Área de Gestión Sanitaria Norte de Jaén por su apoyo y colaboración.

A la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Jaén y en especial a Ana Isabel Ribes Bautista, por lo mucho que he aprendido de ella.

A mis padres por su amor y sacrificio, porque nada sería sin ellos.

A mi hermana, el espejo donde siempre me he querido reflejar, a Tomás y a mis dos sobrinas, Ana y María, por su amor incondicional.

A toda mi familia, por su apoyo y aliento constante.

A mis abuelos, por todo el amor que me transmitieron y por todo lo que me enseñaron, para que allá donde estén puedan sentirse orgullosos.

A Ana Belén, mi esposa, mi alma gemela y mi principal apoyo. Porque sin su ayuda y conocimientos este trabajo no hubiera podido realizarse. Gracias por todo lo que supones en mi vida, eres la felicidad que inunda mi vida.

A Lucía, mi hija, porque a pesar de tener apenas tres meses de vida es la estrella que alumbra mi camino, porque nadie como ella me hace sentir tan dichoso y vulnerable a la vez.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	20
1.1. Concepto de resistencia a la insulina	24
1.2. Concepto de síndrome metabólico	24
1.2.1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico	25
1.3. Epidemiología del síndrome metabólico.....	26
1.4. Fisiopatología del síndrome metabólico	28
1.4.1. Acciones de la insulina	28
1.4.2. Resistencia a la insulina	29
1.4.3. Consecuencias de la resistencia a la insulina.....	31
1.5. Riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico.....	35
1.5.1. Cuantificación del riesgo cardiovascular	37
1.6. Incretinas.....	40
1.6.1. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1).....	40
1.6.2. Dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)	44
1.6.3. Análogos de GLP-1 e inhibidores de la DPP4	45
1.7. Aminopeptidasas.....	47
1.7.1. Cistina aminopeptidasa (EC 3.4.11.3)	48
1.7.2. Alanina aminopeptidasa (EC 3.4.11.2).....	48
1.7.3. Glutamato aminopeptidasa (EC 3.4.11.7).....	49
1.7.4. Aminopeptidas y sistema renina angiotensina.....	50
1.7.5. Síndrome metabólico y sistema renina angiotensina.....	51
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	54
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	58
3.1. Sujetos y parámetros de estudio.....	60
3.2. Material	67
3.2.1. Equipo de análisis	67
3.2.2. Productos químicos.....	67
3.2.3. Disoluciones.....	68
3.3. Métodos	69
3.3.1. Descripción de la muestra	69
3.3.2. Estudio dietético	72
3.3.3. Estudio antropométrico.....	75

3.3.4. Estudio de las variables bioquímicas en plasma.....	77
3.3.5. Determinación del GLP-1, insulina y leptina	79
3.3.6. Determinación de las actividades peptidasas.....	81
3.4. Análisis estadístico.....	83
4.- RESULTADOS.....	84
4.1. Estudio antropométrico	86
4.2. Estudio dietético.....	88
4.3. Estudio de los valores de presión arterial.....	89
4.4. Marcadores de riesgo cardiovascular	89
4.5. Estudio de las variables bioquímicas en plasma	91
4.6. Otros parámetros bioquímicos	93
4.7. Determinación de GLP-1, insulina y leptina postprandiales.....	95
4.8. Determinación de las actividades peptidasas en plasma.....	97
5. DISCUSIÓN.....	100
5.1. Estudio antropométrico y dietético.....	101
5.2. Riesgo cardiovascular y regulación de la presión arterial.....	107
5.3. Regulación del metabolismo glucídico.....	110
5.4. Regulación del metabolismo lipídico	113
5.5. GLP-1 y actividad DPP4.....	116
5.6. Actividades peptidasas en plasma: angiotensinasas y cistina aminopeptidasa/IRAP	123
5.7. Estudio de otras variables bioquímicas.	129
6. CONCLUSIONES	135
7.BIBLIOGRAFÍA	139

ABREVIATURAS

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria
AGNE: ácidos grasos no esterificados
AGL: ácidos grasos libres
AlaAP: alanina aminopeptidasa
Ang II: angiotensina II
AP: aminopeptidasas
B-NA: beta-naftilamina
BRA: bloqueantes de los receptores de angiotensina
BSA: albúmina sérica bobina
CADM: cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea
CB: circunferencia braquial
CCa: circunferencia de la cadera
CCi: circunferencia de la cintura
CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media
CP: circunferencia de la pantorrilla
CysAP: cistina aminopeptidasa
DM: diabetes mellitus
DMSO: dimetilsulfóxido
DPP4: dipeptidil peptidasa tipo 4
ECA: enzima convertidor de angiotensina
ECV: enfermedad cardiovascular.
EDTA-K3: sal tripotásica del ácido etilendiaminotetraacético
ERO: especies reactivas de oxígeno
GC: grupo control
GGT: gamma glutamil transferasa
GIP: polipéptido inhibidor gástrico
GLP-1: péptido-1 similar a glucagón
GluAP: glutamato aminopeptidasa
GluT4: transportador de glucosa T4
GOT: aspartato aminotransferasaglutamato
GPT: alanina aminotransferasa
GSM: grupo síndrome metabólico

HbA1c: hemoglobina glicosilada
HCM: hemoglobina corpuscular media
HDL: lipoproteínas de alta densidad
HTA: hipertensión arterial
IDL: lipoproteínas de densidad media
IMC: índice de masa corporal
IRAP: aminopeptidasa regulada por insulina
IRS-1: sustrato del receptor de la insulina
LCR: líquido cefalorraquídeo
LDL: lipoproteínas de baja densidad
LeuAP: leucina aminopeptidasa
NO: óxido nítrico
PA: presión arterial
PAD: presión arterial diastólica
PAM: presión arterial media
PAS: presión arterial sistólica
PB: perímetro de brazo
PBi: pliegue cutáneo bicipital
PCR: proteína C reactiva
PS: pliegue cutáneo suprailíaco
PSB; pliegue cutáneo subescapular
PT: pliegue cutáneo tricípital
RI: resistencia a la insulina
SA-PE: estreptavidina-ficoeritrina conjugado
SM: síndrome metabólico
SRA: sistema renina angiotensina
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
TG: triglicéridos
VCM: volumen corpuscular medio
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

1.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa (World Health Organization, 2011). En el año 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo que supone un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria y 6,2 millones a los accidentes vasculares cerebrales. Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas por ECV y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte a nivel mundial (Mathers et al., 2006).

En España, más del 30% de los fallecimientos se deben a la ECV (INE, 2011). Concretamente, la ECV ha sido la responsable del 30,5% de los fallecimientos producidos en España durante 2011, lo que se traduce en un total de 118.327 fallecimientos. Entre las ECV, las de mayor prevalencia han sido las enfermedades cerebrovasculares y la cardiopatía isquémica; las primeras, principal causa de muerte en mujeres y la segunda, en hombres. Concretamente, las patologías isquémicas del corazón (infarto, angor pectoris, etc.) y las cerebrovasculares volvieron a ocupar el primer y segundo lugar en número de muertes, con 34.837 y 28.855 fallecidos respectivamente. No obstante, por sexos, sólo en las mujeres la ECV es la primera causa de muerte (en los varones es la segunda causa de muerte tras los tumores), y por grupos específicos de edad, las ECV son la primera causa de muerte sólo a partir de los 80 años de edad, situándose en segunda posición, detrás de los tumores, en personas de edades medias.

En el desarrollo de las ECV son múltiples los factores de riesgo, entre los que destacan el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus (DM). Además, los citados factores son muy frecuentes en la población, y por ello, responsables de una parte muy importante de los casos de ECV en la población española. A estos factores hay que añadir aquellos otros predisponentes, como la obesidad y el sedentarismo, que ejercen su acción a través de factores de riesgo intermedios, causales o condicionales (Banegas et al., 2003). Por otro lado, es frecuente la asociación de factores de riesgo, lo que multiplica el riesgo cardiovascular global de los individuos en los que están presentes. En un estudio realizado por Marrugat (2000) en atención primaria, un 31% de los pacientes de 35-65 años que acuden a la consulta de atención primaria tienen dos factores de riesgo cardiovascular, y un 6% tres factores de riesgo cardiovascular, considerando la HTA, la hipercolesterolemia y el tabaquismo

(Maiques et al., 1995). Esta prevalencia es incluso más importante en individuos que han presentado algún evento cardiovascular (Marrugat et al., 2000).

En lo que se refiere al tabaquismo, mientras que en los hombres el porcentaje de fumadores se ha reducido de forma considerable en los últimos años (el 55% en 1987 y el 42% en 2001), en las mujeres este porcentaje ha aumentado desde el 23% en 1987 al 27% en 2001 (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004). La prevalencia de HTA en la población adulta de España, como en otros países desarrollados, es del 35% (Wolf-Maier et al., 2003) aunque puede superar el 60% en mayores de 60 años (Banegas et al., 2002). La prevalencia de las alteraciones en los lípidos plasmáticos en España es similar a la observada en otros países europeos y Estados Unidos. Así se ha observado que en torno al 25% de los pacientes que acuden a las consultas médicas españolas están diagnosticados de dislipemia (Civeira et al., 2003). La prevalencia de obesidad en España es elevada y sigue aumentando en los últimos años (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004). Según el estudio SEEDO, realizado en 8 regiones de España, la prevalencia de obesidad en individuos entre 25-60 años es del 14,4% (Aranceta et al., 2000). Respecto al sedentarismo, en España algo más del 40% de la población mayor de 16 años declaraba no realizar ningún ejercicio físico, tanto durante la actividad principal como en el tiempo libre (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004). En cuanto a la DM, una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario, la prevalencia en España se estima en un 6,2% para grupos de edad 30-65 años, y en un 10% para 30-89 años. La proporción de DM conocida frente a la ignorada oscila entre 1/3 y 2/3 del total. La incidencia de DM tipo 2 se estima en 8/1.000 habitantes y año (Goday et al., 2002).

El abordaje más correcto de la prevención cardiovascular requiere una valoración conjunta de todos estos factores de riesgo, y su control ha contribuido a la importante reducción de la ECV observada en los países desarrollados en las últimas décadas. Las estrategias preventivas para la población general y para los grupos de alto riesgo deben ser complementarias; un enfoque limitado únicamente a personas de alto riesgo será menos efectivo; por lo que siguen siendo necesarios programas de educación de la población (Perk et al., 2012).

1.1. Concepto de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) es la disminución de la capacidad de ésta para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo (Grupo de Trabajo “Resistencia a la Insulina” de la Sociedad Española de Diabetes, 2002). Las acciones biológicas ejercidas por la insulina son: el transporte de la glucosa a la célula, la regulación de las vías metabólicas de la glucosa y el metabolismo de los lípidos (American Diabetes Association, 1997).

La RI mantenida es la característica que tienen en común enfermedades como la DM tipo 2, la obesidad, la HTA, las dislipemias y por tanto la ECV. Existen otras circunstancias como son la edad, la gestación y el ovario poliquístico, donde la RI también juega un papel importante (Fachinni et al., 2001).

La RI es, quizás, el componente esencial del síndrome metabólico (SM), pero RI y SM no son equivalentes. La RI se refiere a un mecanismo fisiopatológico, mientras que el SM es un término descriptivo de una situación clínica de alto riesgo cardiovascular.

1.2. Concepto de síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM), también conocido como síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, se caracteriza por la presencia de RI e hiperinsulinismo compensador, junto a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, elevación de las cifras de presión arterial (PA), alteraciones lipídicas (incremento de triglicéridos (TG) plasmáticos, colesterol VLDL, partículas pequeñas de LDL y/o disminución de HDL), obesidad central o visceral, hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas y de la fibrinólisis, disfunción endotelial y elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR). Todos estos factores conllevan un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico.

El SM, según el tercer informe del programa norteamericano para la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos (Third Report of the National Cholesterol Education Program, criterios ATP-III, 2001), es el conjunto de factores de riesgo presentes en un paciente que multiplican su riesgo y mortalidad cardiovascular. Actualmente son diversas las definiciones propuestas, estableciéndose posibles criterios diagnósticos del SM: Organización Mundial de la Salud (OMS) 1999, The European Group for the study of Insuline Resistance (EGIR) 1999, Third Report of

the National Cholesterol Education Program, criterios ATP-III 2001 o International Diabetes Federation (IDF) 2005.

1.2.1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

Como ya se ha dicho, y aunque son varias las definiciones propuestas para el diagnóstico del SM, resaltaremos las dos más recientes.

Según la definición del SM en “The Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III)”, en 2001, se considera que existe un SM si se dan tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: diámetro de la cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres.
- Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl.
- cHDL < 40 mg/dl en hombres ó < 50 mg/dl en mujeres.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg.
- Glucemia basal ≥ 110 mg/dl.

En esta definición destaca la posición central de la obesidad visceral en la patogenia del SM. En EEUU, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) han recomendado la utilización de la identificación clínica del SM desarrollada por el Instituto Nacional de Salud (ATP III) porque resulta fácil de aplicar en la práctica médica diaria.

Según la definición más reciente de SM de la Federación Internacional de Diabetes en 2005, se modifica el criterio de obesidad central, adaptando la circunferencia de la cintura en centímetros según el grupo étnico, y disminuye el valor de la glucemia plasmática en ayunas en igual o mayor a 100 mg/dl. Por tanto, para diagnosticar a una persona de SM tiene que tener obesidad central (definida como una circunferencia de cintura igual o mayor a 94 cm para los hombres europeos e igual o mayor a 80 cm para las mujeres europeas) y además, dos o más de los siguientes cuatro factores:

- Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L), o tratamiento específico para este tipo de dislipemia.

- Disminución de cHDL < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en hombres ó < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres, o tratamiento específico para este tipo de dislipemia.
- HTA: Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg ó presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg, o tratamiento de hipertensión arterial diagnosticada previamente.
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L), o diagnóstico previo de DM tipo 2.

Si los valores de glucemia están por encima de 5,6 mmol ó de 100 mg/dL, está recomendada la realización de la prueba de sobrecarga oral con glucosa, aunque no es necesaria para definir la presencia del SM.

1.3. Epidemiología del síndrome metabólico

La estimación de la prevalencia del SM es difícil de establecer al no existir una definición universal del mismo. Además, la prevalencia varía ampliamente no sólo en función de la definición empleada, sino también del grupo étnico de la población estudiada, del sexo y de la distribución de edad.

En Estados Unidos la prevalencia según Ford et al. (2002) entre hombres y mujeres a partir de 20 años, adoptando la definición del ATP III report y ajustada por edad, fue del 23,7%. Según National Health Statistics Reports (Ervin, 2009) y siguiendo la misma definición del ATP III, en el año 2009 la prevalencia fue de 35,1% en hombres y 32,6% en mujeres, superando el 50% de la población en ambos sexos a partir de los 60 años de edad.

En Europa, los estudios realizados (Balkau et al., 2002; Balkau, 2005) demuestran que la frecuencia del SM, ya sea utilizando la definición EGIR (The European Group for the Study of Insulin Resistance, 2002) o de la OMS (Organización Mundial de la Salud, 1999), aumenta con la edad y es más prevalente en los hombres. En sujetos no diabéticos entre 40 y 55 años la prevalencia del SM según los criterios de la OMS varió de acuerdo con el estudio oscilando entre el 7% y el 36% para hombres y entre el 5% y 22% para las mujeres. Para el mismo grupo de edad, la frecuencia del SM fue menor según los criterios EGIR (1-22% en hombres y 1-14% en mujeres).

En España, y según varios estudios realizados por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, estudios SEEDO'97 y SEEDO'2000 (Aranceta et al., 1994; Aranceta et al., 1995; Serra et al., 1996 y Quiles y Vioque, 1996; Aranceta et al., 1998) se estima que la prevalencia en España de obesidad, estrechamente ligada con el SM, es del 14,5% para la población entre 25-60 años (15,7% en mujeres; 13,3% en hombres). Además, se ha calculado que el 39% de la población adulta se incluye en el grupo de sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) siendo un 45% varones y un 32% mujeres. Se observó que el 0,5% de la población se encontraba en rango de obesidad mórbida.

Los datos de prevalencia más recientes en adultos, surgidos del estudio ENRICA en 2011, aportan una prevalencia de obesidad del 22,9% y de sobrepeso del 39,4% (Rodríguez-Artalejo et al., 2011).

Respecto a la prevalencia del SM en España, el estudio VIVA (Variability of the Insulin with Visceral Adiposity) ha descrito una mayor prevalencia global del SM cuando se tienen en cuenta los criterios de la OMS (19,3% vs 15,5% según criterios EGIR) (Gabriel et al., 1997). Aplicando los criterios de la OMS, la prevalencia del SM en hombres fue de 22,1% y 17,1% en mujeres. Aplicando los criterios EGIR, se obtuvo una prevalencia en hombres de 15,6% y 15,4% en mujeres.

Posteriormente, estudios realizados por regiones y utilizando los criterios ATP-III, situaban la prevalencia global del SM en Segovia en un 14,2% (11,8% en hombres y 16,3% en mujeres) (Martínez-Larrad et al., 2005). En la Comunidad Canaria la prevalencia global de SM es alta y similar a la encontrada en EE.UU, estimándose entre el 23% (Boronat et al., 2005) y el 24,4% (Álvarez et al., 2003).

En los estudios realizados tanto en la población americana como en la población europea, se observa que la prevalencia del SM aumenta con la edad en ambos sexos y sobre todo a partir de los sesenta años de edad, independientemente de los criterios de definición del SM utilizados en cada uno de ellos.

Respecto al sexo, en mujeres con edad premenopáusica la prevalencia del SM es menor que en el grupo de varones con edades equivalentes, pero tras la menopausia esta prevalencia aumenta alcanzando valores comparables a los de los hombres hacia los setenta años (Isomaa et al., 2001).

1.4. Fisiopatología del síndrome metabólico

1.4.1. Acciones de la insulina

La insulina es la principal hormona anabólica y anticatabólica en el ser humano. La secreción de insulina se asocia con la abundancia de energía, es decir, cuando existe una suficiente ingesta energética, en particular hidratos de carbono y de proteínas, se secreta mucha insulina. Además, esta hormona desempeña una función primordial para almacenar la energía sobrante. Si se consumen hidratos de carbono en exceso, se almacenan principalmente como glucógeno en el hígado y los músculos. También determina el depósito de grasa en el tejido adiposo. Por otro lado, el exceso de hidratos de carbono que no se almacenan como glucógeno, se transforma por estímulo de la insulina en grasas que se depositan en el tejido adiposo. Si el exceso es de proteínas, la insulina ejerce un efecto directo para que las células absorban más aminoácidos y los transformen en proteínas. Finalmente, inhibe la degradación de las proteínas intracelulares (Guyton Hall, 2004).

El metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas está regulado e integrado en el organismo. Esta delicada homeostasis asegura la disponibilidad de sustratos energéticos, principalmente la glucosa, en cualquier circunstancia a los tejidos más importantes, como el cerebro, incapaz de autoabastecerse durante el ayuno. Es por ello que siempre se detecta glucosa en sangre en una concentración cambiante, pero dentro de unos límites estrechos (de 80 a 110 mg/dL ó 3,6 a 5,8 mmol/L).

Este proceso exige un control neuroendocrino y metabólico en el que la insulina ejerce un papel primordial. Cualquier oscilación en los niveles de glucemia se acompaña de la variación apropiada en la concentración de insulina en sangre. La insulina aumenta de manera muy rápida el transporte de glucosa al interior de las células gracias al rápido incremento de las proteínas glucotransportadoras GluT4 en la superficie de células musculares y de adipocitos, proceso que se encuentra afectado en la mayor parte de las situaciones de resistencia a la insulina.

Esta interrelación está centrada en el órgano multicelular de Langerhans, productor de insulina, glucagón y somatostatina, los cuales actúan de forma coordinada y con otras hormonas no insulares, como el cortisol y la hormona del crecimiento.

1.4.2. Resistencia a la insulina

Como ya se ha comentado, aunque la RI es quizás el componente esencial del SM, los dos términos no son equivalentes. Los mecanismos por los que aparece la RI son múltiples y están sujetos a variabilidad interindividual. Pueden tener lugar antes de la unión insulina–receptor (nivel pre-receptor), en la unión insulina–receptor (nivel receptor) o tras la unión de insulina–receptor (nivel post-receptor). Los defectos que tienen lugar tras la unión de la insulina a su receptor son los más frecuentes en situaciones patológicas de mayor prevalencia (obesidad y DM tipo 2) y están asociados a una o varias de las siguientes alteraciones:

- a) Defectos en las vías de transmisión de señales generadas tras la unión de la insulina al receptor, como alteraciones en la actividad del receptor de la insulina, en la activación de proteínas IRS o de la fosfatidilinositol-3-quinasa (Saltier, 2001).
- b) Antagonismo de la acción de la insulina por adipocinas procedentes del tejido adiposo. El adipocito, además de ser un depósito activo de TG, es una célula secretora de señales químicas llamadas adipocinas, entre las que se encuentran el TNF- α , la resistina, adiponectina o la leptina, cuyos niveles están incrementados en individuos con RI, obesidad y dislipemias (Matsubara et al., 2000). La leptina, que se sintetiza en el tejido adiposo actuando en el hipotálamo sobre receptores específicos, informa del nivel de reservas grasas. Se cree que la señal de leptina interacciona con el sistema nervioso simpático, e incluso el gen del receptor de leptina ha sido implicado en la regulación de la PA en humanos. (Fantuzzi y Faggioni, 2000, Haynes et al., 1997).
- c) Antagonismo por niveles elevados de ácidos grasos no esterificados (AGNE) y / o ácidos grasos libres (AGL). Precisamente tanto en la DM tipo 2 como en la obesidad las concentraciones plasmáticas de AGNE están muy aumentadas, motivo por el cual se les atribuye un papel importante en el desarrollo y perpetuación de la RI. El mecanismo por el que los AGL ejercen su acción antiinsulínica es su efecto inactivador o reductor de la activación de proteínas clave, como IRS o fosfatidilinositol-3-cinasa, en la transmisión de señales post-receptor.

- d) Resistencia a la insulina y factor genético. La hipótesis del genotipo “ahorrador” (Neel, 1962) propone que la selección genética habría favorecido a los organismos en los que se lograra una conservación energética óptima que les permitiera sobrevivir durante los períodos de hambre. En época de abundancia de alimentos, como sucede en los países occidentales (sedentarismo, ingestión elevada de grasas saturadas y de azúcares de absorción rápida), los efectos de los “genes ahorradores” serían perjudiciales al favorecer el desarrollo de obesidad, DM tipo 2 y RI (Philips, 1996).
- e) Aumento del estrés oxidativo: El estrés oxidativo asociado a disfunción endotelial precoz en la obesidad, DM tipo 2 y otras características del SM, inhibe la señalización del receptor de insulina y reduce la efectividad de su acción, promoviendo o potenciando RI (Najib y Sánchez Margalet, 2001; Maddux et al., 2001).

El exceso de depósito graso en el compartimento intraabdominal parece ser el desencadenante clave en la inducción de la RI, a través de un flujo excesivo de ácidos grasos no esterificados al hígado, que resultan de la inefectiva acción antilipolítica de la insulina (primer evento en la RI), y a su vez cierran el círculo que perpetúa esa RI.

Existen determinados factores ambientales, como son la dieta y el ejercicio, que también influyen en el desarrollo de la RI. Así durante la realización de ejercicio físico se produce un mayor desplazamiento de receptores de insulina a la superficie celular, una disminución de la acumulación lipídica en el músculo esquelético e incluso una composición lipídica de la membrana de las células más favorable, dando lugar a una efectividad mayor de la acción de la insulina. Todo ello puede prevenir la aparición de DM tipo 2 (Irwin et al., 2002; Varo et al., 2003).

De igual modo, una dieta rica en ácidos grasos insaturados de cadena larga se asocia a una mayor sensibilidad a la insulina (Vessby et al., 1994) y a una disminución del tejido graso abdominal (Summers et al., 2002). Por el contrario, se sabe que una dieta rica en ácidos grasos saturados aumenta el riesgo de desarrollar SM y ECV (Soinio et al., 2003).

Las legumbres y las hortalizas son alimentos con un índice glucémico bajo, motivo por el cual se ha postulado que una dieta con alto contenido en aquéllos y, por tanto bajo índice glucémico, puede prevenir la incidencia de la ECV (Rizcalla et al., 2002).

El tabaquismo (Howard et al., 1998) así como la ingesta excesiva de alcohol también están asociados con un efecto acelerador en el avance o progresión de la enfermedad arterioesclerótica. Sin embargo el consumo moderado de alcohol (< 100 g/semana) se asocia con una menor incidencia de RI y DM tipo 2 (Kato et al., 2003).

1.4.3. Consecuencias de la resistencia a la insulina

1.4.3.1 Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular

La resistencia a la insulina se considera como un factor de riesgo para la ECV según los datos epidemiológicos disponibles (Welborn y Wearne, 1979; Pyorala, 1979; Ducimetiere et al., 1980; Zavaroni et al., 1989; Ferranini et al., 1991; Despres et al., 1996; Bonora et al., 1998; Ruige et al., 1998; Egan et al., 2001). En cualquier caso, la aparición de complicaciones cardiovasculares en individuos con RI depende de la magnitud de la misma, de la coexistencia de otras anomalías, así como de la capacidad para compensar estas alteraciones.

En los estudios referidos anteriormente se ha demostrado que la hiperinsulinemia compensadora que acompaña a la RI potencia el riesgo de ECV, considerándose como uno de los probables nexos de unión entre los componentes del SM (Reaven, 1988). Esta hiperinsulinemia favorece el desarrollo de la arteriosclerosis actuando a diferentes niveles. Así, promueve el aumento de la síntesis de TG-VLDL (Laws et al., 1997), la proliferación de músculo liso vascular (Larson y Haudenschild, 1988), la actividad del receptor LDL, la síntesis de colesterol (Nakao et al., 1985) y colágeno (Hock et al., 1988); e inhibe la resorción de la placa de ateroma (Stout, 1990). Además, esta hiperinsulinemia puede estar en relación con el aumento de otros marcadores inflamatorios, como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y el fibrinógeno, que también desempeñan un papel importante acelerando el proceso aterosclerótico (Pickup et al., 1997; Pickup y Crook, 1998; Ross, 1999; Festa et al., 2000; Danesh et al., 2000; Groop, 2000; Reaven, 2002).

1.4.3.2. Resistencia a la insulina y obesidad

Existe una alta correlación entre la obesidad abdominal y los factores de riesgo característicos del SM (Okosun et al., 2000). De hecho, se ha demostrado que la disposición de grasa abdominal (visceral) contribuye más al desarrollo de hipertensión, DM, RI y dislipemia en comparación con la acumulación de tejido adiposo en el área glúteo-femoral (Meisinger et al., 2006).

La RI se asocia a distintos trastornos del metabolismo de los lípidos, promoviendo un aumento del flujo de ácidos grasos libres hacia la circulación esplácnica. Cuando la capacidad de almacenamiento de las células adiposas se satura, da lugar a un depósito patológico de grasas en el músculo esquelético, lo que da lugar a resistencia insulínica en estos tejidos (Mcneely et al., 2001; Laclaustra et al., 2005). Por todo esto, mediciones como el diámetro sagital y la circunferencia de la cintura han llegado a ser más significativos que el IMC en cuanto a las predicciones metabólicas y hemodinámicas del SM (Warner et al., 2004).

El papel del tejido adiposo es aún más relevante si se tiene en cuenta su capacidad para secretar diferentes proteínas que intervienen en la regulación del balance energético (McGarry, 2002). Así, la leptina interviene en el control de las sensaciones de apetito y saciedad de origen diencefálico. Una deficiente producción de leptina induce hiperfagia y obesidad. Sin embargo, los niveles de leptina están elevados en el SM con obesidad, lo que hace pensar en una resistencia a la misma en el diencefalo.

La obesidad y la RI pueden tener un papel fundamental en el aumento de las cifras de PA, aunque se desconoce con exactitud los mecanismos que intervienen. Alguno de los factores relacionados con esta asociación son la hiperactividad del sistema simpático (Rahmouni et al., 2005; Mancía et al., 2006), la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Sonnenberg et al., 2004), la alteración en el manejo renal del sodio (Hall et al., 1999) y la disfunción endotelial (Kim et al., 2006; Sharma y McNeill, 2006).

1.4.3.3. Resistencia a la insulina y diabetes mellitus

La resistencia a la insulina juega un papel importante en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2. Este hecho está apoyado por argumentos como que en la evolución natural de la DM2, la RI aparece 10-20 años antes del establecimiento de la diabetes. Además, diferentes estudios han encontrado que la aparición de RI es constante en

pacientes diabéticos tipo 2, así como en sus familiares de primer grado no diabéticos (Axelsen et al., 1999). Ciertos estudios poblacionales han encontrado que la RI es el factor de predicción más seguro para el futuro desarrollo de DM tipo 2 (Zimmet et al., 1991; Kieren et al., 2001).

Hasta el establecimiento total de la DM, se desarrolla un periodo de RI durante el que se mantiene la tolerancia normal a la glucosa debido a un efecto compensador en la secreción de insulina (Weir y Bonner-Weir, 2004). Esta etapa se caracteriza por la hiperinsulinemia, acompañándose de un incremento en la masa total de células beta pancreáticas, aunque posteriormente se produce una disfunción progresiva con una reducción del número de éstas.

Son varios los factores relacionados con el deterioro de la secreción insulínica, como son la lipotoxicidad de los ácidos grasos libres (Kashyap et al., 2003), la glucotoxicidad por la formación de especies reactivas de oxígeno (Robertson et al., 2003) o el depósito de polipéptido amiloide pancreático (amilina), cuya acumulación en el páncreas puede jugar un papel importante en la pérdida de células beta (Hull et al., 2004).

1.4.3.4. Resistencia a la insulina y dislipemia

La disminución de la acción periférica de la insulina da lugar a un aumento de la lipólisis, movilizándose los TG desde el tejido adiposo abdominal en forma de ácidos grasos libres hacia el músculo para su consumo y hacia el hígado donde se sintetizan VLDL.

Paralelamente, la disminución en la actividad de la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo no produce el aclaramiento de los TG de las partículas VLDL, por lo que también se acumulan las partículas en las que éstas se convierten, como son las LDL e IDL.

Las partículas VLDL reciben colesterol a cambio de los TG que ceden. De esta forma, se transfieren TG desde las VLDL a las LDL y pasa colesterol de éstas hacia las VLDL. Aparecen de esta forma partículas LDL ricas en TG y pobres en colesterol. Estas partículas al sufrir la hidrólisis de los TG en el hígado por la lipasa hepática, empequeñecen e incrementan su densidad; son las LDL "pequeñas y densas", propias del SM y que son muy aterogénicas.

También las HDL sufren este intercambio mutuo de TG y colesterol con las VLDL. Las HDL ricas en TG cedidos por las VLDL sufren la hidrólisis de la lipasa hepática y dan

lugar a las partículas HDL pequeñas y densas, con escaso poder antioxidante y vida media más corta, lo que deviene en descenso del colesterol HDL (Bloomgarden, 2004).

En resumen, las anomalías lipídicas más frecuentes asociadas a la resistencia insulínica son:

1. Aumento de los valores de VLDL-TG y de su composición cualitativa (tamaño de partículas, cociente colesterol/TG).
2. Aumento de los valores de VLDL.
3. Descenso de los valores de HDL.
4. Elevación de los ácidos grasos libres o no esterificados (AGNE).
5. Aumento de la lipemia postprandial.
6. Presencia de partículas “pequeñas y densas” de LDL.

1.4.3.5. Resistencia a la insulina e hipertensión arterial

La resistencia a la insulina es más prevalente entre hipertensos que en la población general (Lind et al., 1995). La HTA se incluye en todas las definiciones del SM, sin embargo, su relación con éste y con la resistencia a la insulina es controvertida, y no está bien definida. Así, la mayor parte de los análisis de factores sobre el SM tienden a separar a la hipertensión como un factor independiente del resto de los componentes del síndrome (Lawlor et al., 2004).

No obstante, la insulina produce alteración de la estructura vascular (proliferación y engrosamiento de la muscular), altera los flujos catiónicos intracelulares (disminución del magnesio y aumento del calcio intracelulares), potencia la aterogénesis y estimula la producción de óxido nítrico (NO) por el endotelio, y como consecuencia la vasodilatación (esta vasodilatación mediada por la insulina empeora en ciertas enfermedades con RI como la obesidad y la DM2) (Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes, 2002).

A continuación, se enumeran los distintos mecanismos propuestos para explicar la relación entre RI e HTA:

1. La insulina estimula la vasodilatación dependiente del endotelio, permitiendo la síntesis de NO. En estados de RI se produce una

reducción en la producción de NO, y también una mayor generación de superóxido en las células endoteliales (Shinozaki et al., 2004).

2. La hiperinsulinemia fisiológica disminuye la excreción renal de sodio en las porciones distales de la nefrona. Esta acción de la insulina podría estar preservada en sujetos que, sin embargo, presentan resistencia a los efectos de la hormona sobre el metabolismo glucídico (Endre et al., 1994).
3. La insulina incrementa el tono simpático y en individuos no diabéticos con RI existe un predominio de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático sobre el parasimpático (Frontoni et al., 2003; Rahmouni et al., 2005; Mancina et al., 2006). Se ha especulado que la activación simpática asociada con la RI puede estar mediada por el incremento en la secreción de leptina desde el tejido adiposo de los individuos obesos.
4. Se ha demostrado que en individuos obesos con RI existe una mayor activación del eje renina-angiotensina (la insulina aumenta la resorción de sodio en el túbulo renal) (Sonnenberg et al., 2004). Esta activación podría ser la consecuencia del propio incremento del tono simpático sobre el aparato yuxtaglomerular, o de la secreción de angiotensinógeno y de su posterior transformación en angiotensina II dentro del tejido adiposo (Karlsson et al., 1998).

1.5. Riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico

A pesar de la dificultad para comparar estudios de morbilidad debido a las diferentes cohortes estudiadas y al empleo de diferentes criterios diagnósticos de SM, múltiples estudios publicados en los últimos años han puesto de manifiesto la relación del SM con la mortalidad por todas las causas. Estos datos son similares en ambos sexos tras ajustar por edad, concentraciones de colesterol y tabaquismo. Sin embargo, hasta el momento no son muchos los estudios que han demostrado un aumento de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con SM. Isomaa et al (2001), en una población de 4.483 individuos entre 35 y 70 años, estimaron una prevalencia de SM (según el criterio de la OMS) del 12% entre quienes tenían una tolerancia a la glucosa normal, del 53% en los

intolerantes a la glucosa y del 82% en los diabéticos. Tras aproximadamente 7 años de seguimiento, los individuos diagnosticados de SM presentaron una mayor morbilidad coronaria con un riesgo relativo de 2,96 ($p < 0,001$) y una mayor mortalidad cardiovascular con un riesgo relativo de 1,81 ($p = 0,01$), tras ajustar los datos por edad, sexo, LDL y tabaquismo. La conclusión de los autores es que el SM multiplica por 2 el riesgo de accidentes vasculares cerebrales y por 3 el riesgo de enfermedad coronaria, y que la mortalidad cardiovascular tras el periodo de seguimiento se elevó desde un 2,2% que presentaban los sujetos sin el síndrome a un 12% cuando el síndrome estaba presente ($p < 0,001$).

En el “Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study”, publicado por Lakka et al (2002), se realizó el seguimiento de 1.209 hombres entre 42 y 60 años durante 11 años. Entre los individuos con SM no se incluyó a los diabéticos ni a quienes tenían ECV clínica. Aplicando el criterio de la OMS y tras ajustar los datos por edad, LDL, tabaquismo, antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz, fibrinógeno, recuento de leucocitos, consumo de alcohol y nivel socioeconómico, se encontró una mayor mortalidad coronaria, cardiovascular y total en los sujetos con SM. El riesgo relativo para mortalidad coronaria fue del 3,3; para mortalidad cardiovascular del 2,8 y para la mortalidad total de 1,8; todos los resultados fueron estadísticamente significativos. Para la misma población, pero utilizando los criterios ATP III de la Third Report of the National Cholesterol Education Program, el riesgo relativo para mortalidad coronaria fue 4,3 ($p < 0,001$), para la mortalidad cardiovascular del 2,3 y para la mortalidad total del 1,7; aunque estos dos últimos sin alcanzar la significación estadística.

En un estudio (Solymoss et al., 2004) basado en datos de la tercera encuesta de salud llevada a cabo en Estados Unidos se demostró que el SM está significativamente asociado con infarto de miocardio e ictus (odds ratio [OR] = 2,05 y 2,16) tanto en varones como en mujeres pero, además, la adición de criterios se relaciona con la severidad de lesiones angiográficas en las arterias coronarias y sus complicaciones clínicas.

En España, en el año 2003 se publicó un estudio observacional transversal para conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en una población con cardiopatía isquémica. La prevalencia de SM en esta cohorte fue 5 veces superior que en la del grupo control (Hernández et al., 2003). En el estudio de Gimeno et al. (2004) se

examinó la contribución del SM a la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos seguidos durante más de 4 años, concluyéndose que la presencia simultánea de cuatro componentes se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular.

1.5.1. Cuantificación del riesgo cardiovascular

El mejor método para el cálculo del riesgo cardiovascular de una persona es su valoración global a partir de la existencia e intensidad de los distintos factores de riesgo. Este cálculo constituye el elemento fundamental ya que permite identificar a los pacientes que se beneficiarán más de las intervenciones preventivas.

El riesgo cardiovascular absoluto es la probabilidad de presentar un episodio vascular agudo (arteriopatía coronaria, cerebral o periférica) en un determinado periodo de tiempo, que suele fijarse en 10 años.

Existen distintos métodos para calcular el riesgo cardiovascular. Así, los métodos cualitativos se basan en la consideración de los FRV presentes, y sólo permiten estratificar el riesgo individual, sin cuantificarlo. Por el contrario con los métodos cuantitativos se puede obtener directamente el valor numérico del riesgo (en porcentaje). Para ello se utilizan modelos matemáticos derivados del seguimiento prolongado de una determinada muestra de individuos sin ECV conocida (cohorte), en el que se analiza la incidencia de ECV relacionada con los factores de riesgo cardiovascular. Las ecuaciones obtenidas mediante técnicas de análisis multivariante se transforman en tablas de riesgo, que muestran en escalas coloreadas el valor aproximado del riesgo cardiovascular para una determinada combinación de factores de riesgo cardiovascular (figura 1). También se emplean sistemas informatizados de cálculo, con versiones on-line o ejecutables desde un ordenador.

A pesar de que actualmente existen varias ecuaciones de riesgo, ninguna de ellas puede considerarse como el método ideal en nuestro medio. Uno de los modelos más utilizado es el del cálculo según el modelo del Proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), en su versión para las regiones de Europa de bajo riesgo (de la Sierra et al., 2008).

El modelo SCORE se basa en el seguimiento de una amplia población europea de 40 a 65 años (12 cohortes, una de ellas de residentes en Cataluña, con una población total superior a 205.000 personas, entre las que ocurrieron casi 8.000 muertes de origen cardiovascular), y estima el riesgo de muerte de origen cardiovascular (coronaria y

cerebrovascular) a los 10 años, estableciéndose el umbral de alto riesgo en el 5%. Se utilizan como FRV las siguientes variables:

- Edad (entre 40 y 65 años).
- Sexo.
- Tabaquismo, definido como consumo regular de cualquier cantidad de tabaco durante el último mes.
- Cifras de colesterol total (en mmol/L o en mg/dL) o del cociente colesterol total/colesterol HDL.
- Valores de presión arterial sistólica (mmHg).

Entre las limitaciones de este método se incluyen:

1. Sólo es válido para individuos sin ECV (prevención primaria). Los pacientes con ECV establecida (prevención secundaria) se consideran de riesgo alto o muy alto, con independencia de los FRV que presenten.
2. No se considera la diabetes como factor de riesgo cardiovascular. En este caso, se puede obtener una aproximación al riesgo real multiplicando el riesgo cardiovascular obtenido por dos en los hombres y por cuatro en las mujeres. En el caso de las personas con diabetes, el valor real de las casillas que tienen valor 0 sería del 2% en los hombres y del 4% en las mujeres.
3. Tampoco incluye otros factores de riesgo importantes como la obesidad, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz o la hipertrigliceridemia aislada. Si existen antecedentes familiares en primer grado de enfermedad coronaria o de muerte súbita de origen coronario documentada, aparecida de forma precoz (antes de los 55 años en familiares de primer grado varones, o antes de los 65 años en familiares de primer grado mujeres), el riesgo real es mayor que el calculado en las tablas. Se recomienda multiplicar el riesgo calculado por 1,5 como factor de corrección.
4. No se estima adecuadamente el RV en determinadas circunstancias patológicas, como los individuos con dislipemias familiares aterogénicas y los pacientes con DM de más de 15 años de evolución, o con micro o

macroalbuminuria que en ambos casos se consideran de elevado riesgo, y se asignarán a la categoría de riesgo cardiovascular alto sin realizar el cálculo en las tablas.

- En las personas con valores extremos de cualquiera de los factores de riesgo cardiovascular modificables, el riesgo real es también mayor que el calculado en las tablas. En estos casos se recomienda multiplicar el riesgo cardiovascular calculado por 1,5 si el colesterol total es > 300 mg/dL o si el consumo de tabaco es muy alto (más de 40 cigarrillos/día) y asignar a la categoría de riesgo cardiovascular alto, sin realizar el cálculo del riesgo en las tablas, a los hipertensos con cifras de PA \geq 180/110 mmHg (grado 3 ó HTA grave) o con afectación de órganos diana.

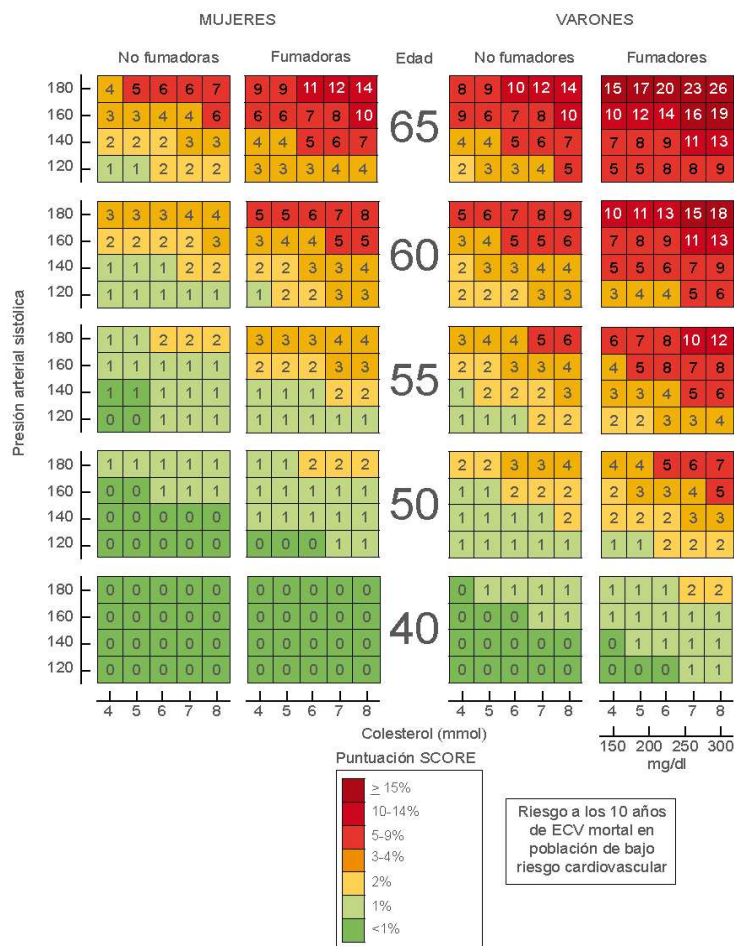


Figura 1. Tabla SCORE de riesgo de ECV mortal a los 10 años en las regiones de Europa de bajo riesgo (Conroy et al., 2003).

1.6. Incretinas

Las incretinas son hormonas de origen intestinal que potencian la secreción de insulina mediada por glucosa tras la ingesta de nutrientes, principalmente hidratos de carbono. Las más importantes en los humanos son GLP-1 (glucagon-like peptide-1 o péptido-1 similar al glucagón) y GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide o polipéptido inhibidor gástrico). Estas dos hormonas se producen y son secretadas en células neuroendocrinas de la mucosa intestinal: GIP en las llamadas células-K situadas a lo largo de todo el intestino delgado aunque predominantemente en el duodeno, GLP-1 en las células-L que predominan en el íleon terminal (Deacon, 2005).

Las concentraciones de GLP-1 y GIP se elevan rápidamente (entre 5 y 15 minutos) tras las ingesta de nutrientes, siendo la presencia de éstos en la luz intestinal el estímulo más importante para su secreción, principalmente por contacto directo con la mucosa intestinal, aunque también de forma indirecta mediante señales tanto neuronales como endocrinas.

1.6.1. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Es un péptido de 160 aminoácidos cuya secreción por las células L ocurre en dos formas bioactivas, GLP-1(7-37) extremo amino truncada y GLP-1(7-36) amida, siendo esta última la principal forma circulante en plasma. Ambos péptidos son equipotentes en la estimulación de insulina, tienen la misma vida media e idéntica actividad sobre el receptor.

La administración oral de nutrientes en humanos produce en plasma un incremento bifásico de GLP-1, observándose un pico temprano a los 15-20 minutos, seguido por un segundo pico secretor aproximadamente 1-2 horas después (Elliott et al., 1993; Rask et al., 2001).

La secreción de GLP-1 se considera que es iniciada por factores neurales y endocrinos tras la presencia de los nutrientes en el tracto gastrointestinal (Roberge y Brubaker, 1993). Distintos estudios sugieren que el nervio vagal, a través de receptores muscarínicos, es un factor que contribuye de manera relevante en su secreción (Larsen y Hollis, 2005).

Las concentraciones plasmáticas en ayuno de GLP-1 son muy bajas, aunque tras la ingesta de nutrientes se incrementan rápidamente. La vida media circulante de GLP-1 es

muy breve: 1 a 2 minutos. Esto es debido a que GLP-1 es rápidamente degradado por la enzima dipeptidil-peptidasa tipo 4 (DPP4), también conocida como CD26, la cual se encuentra en forma soluble en plasma así como unida a las superficies endoteliales (figura 2). Sólo del 10 al 20% de GLP-1 exógeno persiste en su forma intacta después de su contacto con DPP4. El resto es metabolizado por el hígado y los metabolitos son eliminados por vía renal.

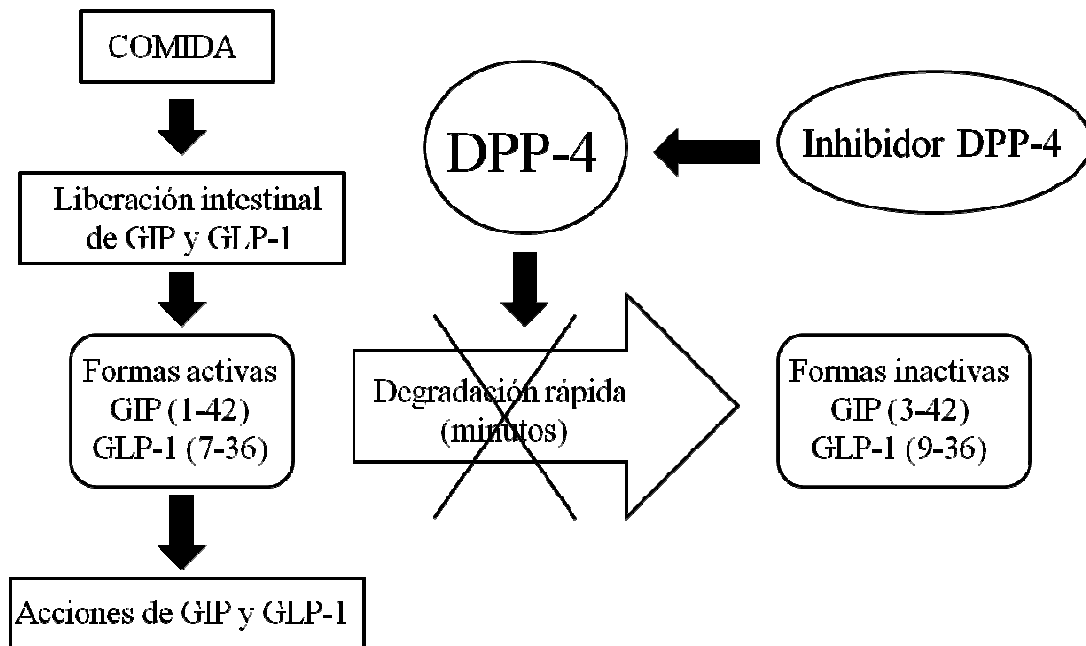


Figura 2: Liberación y degradación de las incretinas GIP y GLP-1. La inhibición de la DPP4 aumenta las concentraciones de las incretinas intactas (GLP-1 y GIP) (Ruiz, 2007).

Los receptores de GLP-1 se localizan en las células de los islotes pancreáticos, predominantemente en las células β y α , además de localizarse en estómago, intestino, pulmones, corazón, riñones, tronco cerebral, hipotálamo e hipófisis. El tipo de receptor identificado es estructuralmente idéntico en todos los tejidos (Wei y Mojsov, 1995).

1.6.1.1. Acciones pancreáticas de GLP-1

GLP-1 estimula la secreción de insulina a través de la unión con sus respectivos receptores localizados en la superficie de la célula β del páncreas. El efecto de GLP-1 en la liberación de insulina es estrictamente dependiente de glucosa, cesando su efecto secretor en concentraciones plasmáticas de glucosa cerca a los 80 mg/dL (figura 3).

Además de su efecto insulínico, GLP-1 estimula la transcripción de los genes de insulina así como todos los pasos involucrados en la biosíntesis de insulina en células β aisladas (Holst, 2002).

También tiene la capacidad de promover la diferenciación de nuevas células β a partir de células progenitoras (Hui et al., 2001). Del mismo modo GLP-1 tiene un efecto citoprotector reduciendo la apoptosis en las células de los islotes de roedores y en las células de islotes de líneas celulares que han sido expuestas a agentes citotóxicos. También se ha demostrado que GLP-1 reduce el efecto lipotóxico de los ácidos grasos tanto en islotes humanos como en líneas celulares de roedores (Buteau et al., 2004).

GLP-1 podría mejorar la capacidad sensora y de respuesta a la glucosa para liberar insulina, restaurando la sensibilidad a la glucosa en células β previamente resistentes, efecto posiblemente debido al incremento de la expresión de los transportadores de glucosa y hexocinasas, componentes fundamentales en el mecanismo sensor de glucosa de la célula β (Hollz et al., 1993).

Respecto a la regulación de los niveles de glucosa, GLP-1 suprime la secreción de glucagón la cual es dependiente de glucosa. Por lo tanto, la administración exógena de GLP-1 no deteriora la respuesta de contrarregulación hormonal a la hipoglucemia (Nauck et al., 2002).

1.6.1.2. Acciones extrapancreáticas de GLP-1

GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal disminuyendo por lo tanto el paso de nutrientes hacia el intestino delgado, lo que a su vez conlleva una moderación de la elevación de glucosa plasmática inducida por alimentos. GLP-1 disminuye la ingesta y favorece la saciedad tanto en sujetos normales, con obesidad y en sujetos con diabetes (Gutzwiller et al., 1999). Se ha planteado que estas acciones son ejercidas de forma indirecta a través de la disminución del vaciamiento gástrico con la consecuente sensación de saciedad por la distensión de las paredes gástricas (figura 3).

GLP-1 además favorece la transformación de D-glucosa a glucógeno en el hepatocito aislado y en músculo esquelético de ratas sanas y diabéticas del mismo modo que en el músculo y cultivos de miocitos humanos (González et al., 2005). Su efecto glucogénico parece estar asociado a un incremento de la actividad glucógeno sintasa α y a una estimulación de la oxidación y utilización de glucosa.

Se ha demostrado que en pacientes con obesidad mórbida y en diabéticos tipo 2 existe una disminución en la secreción de GLP-1. De hecho, la secreción de GLP-1 basal y tras la ingesta de alimentos aumenta notablemente en los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica con lo que mejora el metabolismo de la glucosa y el estado diabético asociado con frecuencia a la obesidad (Valverde et al., 2005).

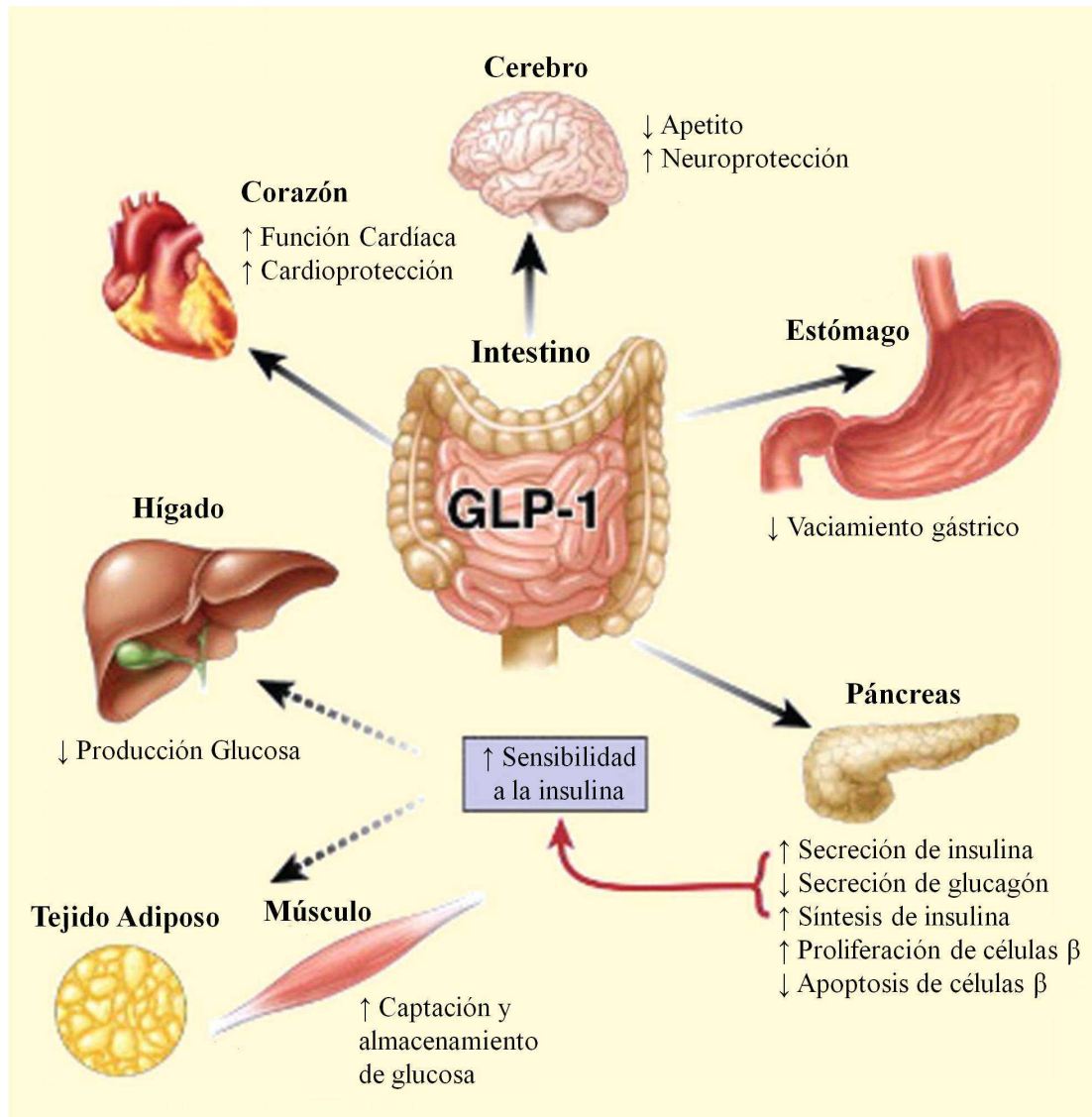


Figura 3: El GLP-1 tiene receptores en diferentes tejidos, además de las células β pancreáticas, donde ejerce acciones beneficiosas para el funcionamiento adecuado de los sistemas cardiovascular y metabólico. (Bayón et al., 2010)

1.6.1.3. GLP-1, sistema cardiovascular y síndrome metabólico

El receptor de GLP-1 parece estar ampliamente expresado en el sistema cardiovascular de humanos, localizándose principalmente en el músculo liso vascular, los cardiomiocitos, el endocardio y en el endotelio y músculo liso de las coronarias (Wei y Mojsov, 1995; Bullock et al., 1996), sugiriendo que GLP-1 puede tener un papel

fundamental en el sistema cardiovascular. Además, se ha demostrado que los agonistas del receptor de GLP-1 ejercen variedad de efectos a nivel cardiovascular como el control de la frecuencia cardíaca, de la PA, tono vascular y contractilidad miocárdica (Barragán et al., 1994; Vila et al., 2001; Yamamoto et al., 2002; Green et al., 2008).

Así, se ha demostrado que la infusión continua de GLP-1 previene el desarrollo de HTA, mejora el funcionamiento endotelial y reduce el daño renal y cardíaco en las ratas Dahl sensibles a la sal (Yu et al., 2003). El efecto antihipertensivo en esta especie de rata parece estar ocasionado por un incremento en la excreción de sal y agua dependiente de GLP-1, acciones que también han sido demostradas en humanos (Gutzwiller et al., 2004). Bose et al. demostraron que GLP-1 presentaba efectos protectores en ratas, actuando en isquemia y reperfusión miocárdica por mecanismos independientes de insulina (Bose et al., 2004).

Por otra parte, se han descrito acciones beneficiosas de GLP-1 en las ECV, tanto en modelos experimentales como en humanos con y sin diabetes (Barragán et al., 1994; Vila et al., 2001; Yamamoto et al., 2002; Holst 2005; Green et al., 2008). Incluso se ha demostrado que la infusión de GLP-1 a pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción sistólica grave tras realizarles una angioplastia, mejora la función global del ventrículo izquierdo. Esta acción del péptido resulta particularmente útil, sobre todo porque la tradicional terapia con glucosa-insulina-potasio es inadecuada en estos casos (Nikolaidis et al., 2004).

Sin embargo, en un reciente estudio se observa una sorprendente asociación entre los niveles circulantes de GLP-1 con la aterosclerosis coronaria en humanos, lo que podría suponer una respuesta contrarreguladora en individuos con alto riesgo metabólico (Piotrowski et al., 2013).

Respecto a la asociación de GLP-1 con el SM, se ha demostrado que los individuos que tienen mayor riesgo de ECV y con obesidad abdominal, presentan unos niveles de GLP-1 basales un 28% más elevados, y que los niveles de GLP-1 aumentan a medida que los individuos acumulan más criterios de SM, independientemente de la presencia de diabetes (Yamaoka et al., 2010).

1.6.2. Dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)

La dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) es una glucoproteína integral de membrana con actividad de proteasa que representa a una subfamilia de serinproteasas que pueden

unirse de forma selectiva al colágeno desnaturalizado. Por este motivo la DPP4 es un modulador de patologías como la diabetes o la inflamación. Además de su presencia en múltiples tejidos, se reconoce una variante soluble de esta proteína, que se origina a partir de la forma molecular unida a las membranas (Shigeta et al., 2012).

Su función es degradar de forma rápida (menos de dos minutos) las incretinas secretadas por las células L intestinales (GLP-1 y GIP), que son las que ejercen el efecto hipoglucemiante mediante un efecto conocido como efecto incretina. GLP-1 al ser degradado por la DPP-4, pierde sus dos residuos aminoacídicos N-terminales, y es transformado en GLP-1(9-36) amida, al cual no se atribuye, de momento, ningún efecto fisiológico. De este modo, entre el 70 y el 80% del GLP-1 secretado tras la ingesta es degradado antes de alcanzar las células beta pancreáticas (Drucker, 2003).

1.6.3. Análogos de GLP-1 e inhibidores de la DPP4

Se ha demostrado que la administración de GLP-1 en pacientes con DM tipo 2 provoca un incremento de la secreción de insulina y la inhibición de la secreción de glucagón como respuesta a un aumento de la glucemia. Como consecuencia, GLP-1 actúa sobre la glucemia basal y las glucemias postprandiales sin afectar a la capacidad de respuesta ante la hipoglucemia.

Hasta el momento, existen dos estrategias terapéuticas que actúan sobre el sistema de las incretinas. Una de ellas está dirigida a reproducir el efecto de estas hormonas a través del empleo de agonistas GLP-1 y la otra pretende inhibir a la DPP4 y por tanto potenciar la acción de las incretinas endógenas (Stempa, 2009; Nogales y Arrieta-Blanco, 2010).

1.6.3.1. Análogos de GLP-1

Estos fármacos actúan como agonistas sobre los receptores de GLP-1, presentando una estructura que se asemeja a la de la hormona natural pero más resistentes a la degradación por la enzima DPP4 (Heine et al., 2005). Actualmente en España están comercializados la exenatida, la liraglutida y el recientemente comercializado lixisenatide, aunque existen otros análogos como el albiglutide y el taspoglutide.

La exenatida se obtiene a partir de la saliva del reptil *Heloderma suspectum* o monstruo de Gila, presenta un 50% de semejanza con el GLP-1, pero se diferencia en el Aa N-terminal, que le confiere resistencia a la DPP4 sin disminuir su actividad biológica

(Nauck et al., 2007). La liraglutida es un análogo de GLP-1 conjugado con albúmina, hecho que provoca que la liberación de GLP-1 sea lenta y continua, de esta manera se le otorga una mayor resistencia a la enzima DPP4 y se prolonga su vida media hasta 13 horas, con lo que se permite su administración en una sola dosis al día (Nauck et al., 2009). Albiglutide es un análogo del GLP-1 que también está conjugado con la albúmina y tiene una vida media entre cuatro y siete días. Por ello sólo necesitaría ser administrado una o dos veces a la semana en lugar de a diario. Actualmente se encuentra en fase III de desarrollo para el tratamiento de la DM2 (Matthews et al., 2008). Taspoglutide es otro análogo que fue propuesto para el tratamiento de la DM2, pero debido a que provocaba importantes efectos secundarios a nivel gastrointestinal y severas reacciones de hipersensibilidad, se detuvo su estudio en fase III y desde el año 2010 no se han publicado más estudios respecto a esta molécula (Nauck et al., 2009). Lixisenatide se administra a diario y es el más reciente análogo del GLP-1 aprobado para su comercialización (febrero de 2013), llegando a España en septiembre de 2013 (Christensen et al., 2009).

1.6.3.2. Inhibidores de la DPP4

Estos fármacos se acoplan a la enzima DPP4 inhibiendo de forma reversible la hidrólisis de las incretinas endógenas, aumentando por tanto los niveles de GIP y GLP-1 plasmáticos, produciendo un aumento de la respuesta insulínica y una disminución de la secreción de glucagón (Bosi et al., 2007).

Actualmente están comercializados la sitagliptina (Aschner et al., 2006), la vildagliptina (Bosi et al., 2007), la saxagliptina (Augeri et al., 2005) y la linagliptina (Ownens et al., 2011). La alogliptina es otro inhibidor de la DPP4 aprobado para su utilización en Japón exclusivamente (Bosi et al., 2011).

No se han documentado datos del efecto del tratamiento de los inhibidores de la DPP4 sobre las complicaciones microvasculares y macrovasculares; así como sobre la mortalidad en pacientes con DM2. Otro factor a tener en cuenta es que se desconoce la seguridad del uso de estos fármacos a largo plazo, puesto que esta enzima desempeña un importante papel en el sistema inmunitario; y que tiene como sustratos, además de las incretinas, hormonas gastrointestinales, neuropéptidos, citocinas y quimiocinas (Richter et al., 2008).

De hecho, aunque los análogos de GLP-1 y los inhibidores de DPP4 por su mecanismo de acción pueden presentar un menor riesgo de inducir hipoglucemias, se han producido numerosas comunicaciones de efectos adversos de distinto tipo y significación asociados a la utilización de cada uno de ellos. En pacientes tratados con gliptinas es importante vigilar la posible aparición de reacciones de hipersensibilidad, nasofaringitis, astenia, pancreatitis, posible incremento del riesgo vascular y de alteraciones musculoesqueléticas como mialgia y artralgia. En pacientes tratados con análogos de GLP-1 debe tenerse en cuenta el posible riesgo de alteraciones gastrointestinales que pueden condicionar el cumplimiento del tratamiento. Otras cuestiones de seguridad específicas de los análogos de GLP-1 son la formación de anticuerpos, los potenciales efectos carcinogénicos sobre el tiroides, y la posible aparición de pancreatitis (Escuela Andaluza de Salud Pública, 2012).

Recientemente, en febrero del 2013, se ha publicado en la revista JAMA un estudio de casos y controles que relaciona las terapias basadas en la incretina para la diabetes con el incremento del riesgo de hospitalización por pancreatitis aguda. Los fármacos relacionados son exenatida y sitagliptina. Otras terapias como saxagliptina o liraglutida no estaban disponibles durante el periodo de estudio, entre 2005 y 2009. Sin embargo se intuye un efecto de clase, debido a que se han generado señales con todos los fármacos basados en la incretina que llevan más de dos años en el mercado (Singh et al., 2013).

1.7. Aminopeptidasas

Las aminopeptidasas (AP) constituyen un grupo de enzimas muy heterogéneo ampliamente distribuido en reino animal y vegetal, que llevan a cabo la hidrólisis de aminoácidos concretos del extremo amino terminal de proteínas y sustratos peptídicos. Se encuentran principalmente unidas a la membrana plasmática externa (ectoenzimas), pero también las hay solubles en plasma y otros fluidos, citosólicas y en diferentes organelas celulares (Ramírez et al., 2008; Banegas et al., 2008). Se localizan en el sistema nervioso central y en tejidos y órganos periféricos, principalmente en riñón, intestino, hígado, pulmón, placenta, corazón y sangre (Banegas et al., 2008). También las hay solubles, en citosol, o segregadas al líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma. Son en su mayoría metaloenzimas dependientes de zinc.

La clasificación de este grupo es bastante compleja debido a la gran heterogeneidad de sus integrantes así como su nomenclatura. Por ello y para evitar confusiones nos

referiremos a las AP siguiendo la nomenclatura que las identifica por el aminoácido N-terminal que hidrolizan preferentemente.

De todas ellas nos referiremos a las que se conocen bajo el nombre general de angiotensinasas, debido a que son capaces de hidrolizar angiotensinas (Ang) (Banegas et al., 2008). La actividad AP desempeña un papel importante en el metabolismo de péptidos circulantes y locales involucrados en el control de la PA y el balance hidroelectrolítico. De esta manera, las angiotensinasas, son peptidasas que generan péptidos activos o inactivos a partir de las angiotensinas, alterando las relaciones entre sus distintas formas bioactivas (Prieto et al., 2003; Banegas et al., 2006).

1.7.1. Cistina aminopeptidasa (EC 3.4.11.3)

La cistina AP (CysAP) es también conocida como AP regulada por insulina (IRAP), oxitocinasa o vasopresinasa (Albiston et al., 2003).

La IRAP se identificó originalmente en el tejido adiposo blanco y células musculares como una proteína contenida en vesículas intracelulares que también albergan el transportador de glucosa sensible a la insulina GluT4 (Keller, 2003).

Muchos investigadores han estudiado esta enzima debido a la capacidad que presenta para degradar la oxitocina. Se encuentra mayoritariamente en el suero de las mujeres embarazadas, incrementándose notablemente durante el primer trimestre del embarazo (Matsumoto et al., 2001).

La proteína puede ser secretada en el suero materno, y al encontrarse en las vesículas intracelulares junto con los transportadores de glucosa GluT4, principalmente en adipocitos y células de músculo esquelético, su secreción depende de la insulina. (Tsujimoto y Hattori, 2005).

1.7.2. Alanina aminopeptidasa (EC 3.4.11.2)

Este enzima fue denominado en principio APM debido a su localización en la membrana. Para evitar confundirla con la leucina aminopeptidasa (LeuAP) citosólica, se renombró como APN, aludiendo a su preferencia de acción sobre los aminoácidos neutros.

La AlaAP se encuentra en la membrana microvillar intestinal y renal, y también en las membranas plasmáticas de otros tipos de células. En el intestino delgado la AlaAP

interviene en la digestión final de los péptidos generados a partir de la hidrólisis de proteínas por proteasas gástricas y pancreáticas.

En los sistemas biológicos, los sustratos primarios de este enzima incluyen neuropéptidos como Met- y Leu-encefalina y las endorfinas. Entre las hormonas y proteínas, se incluyen la somatostatina y el colágeno Tipo IV. Además, metaboliza el heptapéptido angiotensina 2-8 (Ang III) hasta el hexapéptido angiotensina 3-8 (Ang IV) a través de la escisión de la arginina N-terminal, lo que sugiere que esta proteasa puede regular tanto el SRAA aldosterona sistémico como los distintos SRA tisulares (Banegas et al., 2006; Banegas et al., 2008; Ramírez et al., 2008).

La AlaAP se expresa ampliamente en el cerebro, siendo particularmente abundante en las meninges, plexo coroideo, la glándula pineal, núcleo paraventricular y la hipófisis. Pero también se ha detectado su actividad en muchas otras localizaciones del sistema nervioso central (Luan y Xu, 2007). En el riñón, se concentra en las células epiteliales renales a lo largo de la parte apical de las membranas del borde en cepillo, células mesangiales, y los glomérulos. Este enzima se utiliza desde hace tiempo como un marcador biológico para detectar daños renales (Quesada et al., 2012).

1.7.3. Glutamato aminopeptidasa (EC 3.4.11.7)

La glutamato AP (GluAP) o aminopeptidasa A (APA) es una proteína integral de membrana tipo II. Ha sido designada como CD249 (cluster de diferenciación 249) (Suganuma et al., 2004).

Es un enzima de membrana ampliamente distribuida en el organismo, con niveles especialmente altos en el riñón. Aunque esta actividad está también presente en la circulación vascular, su origen no es del todo conocido (Cheung y Cushman, 1971). Cataliza la disociación del glutamato y aspártico del extremo N-terminal de distintos polipéptidos (Réaux et al., 2000).

En el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), la GluAP presenta una gran capacidad para degradar la Ang II (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) obteniéndose des-Asp angiotensina II, también conocida como Ang III, que puede mediar algunos de los efectos del SRA en el cerebro. Este enzima elimina la acción vasoconstrictora de la Ang II transformándola en Ang III, y por lo tanto ayuda a regular la PA (Banegas et al., 2008; Ramírez et al., 2008).

1.7.4. Aminopeptidasas y sistema renina angiotensina

Diversas aminopeptidasas actúan en el metabolismo de los principales péptidos activos del SRAA. Principalmente intervienen en el metabolismo de la Ang II, Ang III, Ang IV y Ang 2-10. La Ang III se obtiene a partir del metabolismo de la Ang II por la acción de la GluAP que hidroliza el enlace peptídico amino terminal con un residuo ácido, el Asp. La AlaAP metaboliza la Ang III a Ang IV mediante hidrólisis de la Arg amino-terminal. La Ang I es transformada en Ang 2-10 por la acción de la Asp-AP tras la liberación del Asp amino-terminal (Banegas et al., 2006; Banegas et al., 2008).

La Ang III es un vasoconstrictor menos potente que la Ang II, estimula la secreción adrenal de aldosterona y es un estimulador neuronal teniendo la misma afinidad por los receptores AT1 y AT2. La Ang IV tiene poca afinidad por los receptores AT1 y AT2 y mucha por el receptor AT4. Tiene un papel importante en la regulación de flujos sanguíneos locales, incluido el cerebral, aunque también se le ha asignado un papel en procesos cognitivos así como en el estrés, la ansiedad y la depresión. La Ang 2-10 antagoniza el efecto vasoconstrictor de la Ang II, aunque parece que este péptido puede dar lugar a una contracción aórtica dosis-dependiente por mediación del receptor AT1.

Actualmente, en lo que se refiere al control de la PA, se trabaja con la hipótesis de una acción coordinada de los diferentes péptidos del sistema actuando conjuntamente sobre los receptores AT1, AT2 y AT4 (Banegas et al., 2006; Banegas et al., 2008).

El SRAA es un importante regulador de la PA, de modo que el aumento de su actividad conduce al desarrollo de HTA en diferentes tipos de modelos animales experimentales. La Ang II, como ya se ha mencionado, se ha considerado el péptido clave para la regulación de la PA, sin embargo, actualmente se ha documentado que algunos de sus metabolitos, como la Ang III y Ang IV, juegan también un papel importante en estos mecanismos de regulación.

Se ha demostrado que la Ang III es el principal efector en la regulación de la PA y de la liberación de vasopresina del SRA central. Es necesario, por tanto, la conversión de la Ang II en Ang III por la GluAP. Posteriormente la Ang III puede ser degradada a Ang IV por la AlaAP, aunque otras enzimas también pueden contribuir al metabolismo de las angiotensinas (Tsujimoto et al., 2008).

1.7.5. Síndrome metabólico y sistema renina angiotensina

Muy interesante parece la relación entre los mecanismos moleculares subyacentes a la resistencia a la insulina y otra de las alteraciones típicas del síndrome metabólico: la hipertensión. Las primeras evidencias de esta relación se obtuvieron en estudios clínicos en los que se pudo observar que la aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 eran significativamente menores en pacientes hipertensos tratados con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina (BRA) (Zandbergen y cols., 2006). En los estudios realizados con animales de experimentación, el tratamiento con BRA mejora significativamente la sensibilidad a la insulina en ratas alimentadas con dieta alta en fructosa, efecto que se ha relacionado con cambios en la composición de las fibras musculares esqueléticas y la disminución en la expresión del TNF- α (Togashi y cols. 2000), y en ratas Zucker obesas, donde el tratamiento con BRA también mejora la tolerancia a la glucosa, al menos en parte, por un aumento en la expresión de los transportadores GluT4 (Henriksen y cols., 2001). También se ha comprobado que el tratamiento con valsartan (un bloqueante del receptor AT₁) incrementa la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina (IRS-1) y la translocación de los GluT4 a la membrana plasmática (Horiuchi y cols., 2006, Wei y cols., 2006). El Losartan (otro bloqueante del receptor AT₁) ha demostrado también tener efectos sobre la glucemia mediante cambios en el sistema IGF-I (Zandbergen y cols., 2006).

Se sabe que el receptor AT₁ de la angiotensina está acoplado a una serie de segundos mensajeros intracelulares que podrían interferir en las rutas de translocación de los GluT4, y se piensa que a través de estos segundos mensajeros la AngII alteraría la fosforilación de los IRS-1 y la activación de la proteína quinasa B por la PI3-quinasa (Mehta y Griendling, 2006). Por otro lado, también es conocido que las especies reactivas de oxígeno (ERO) juegan un importante papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina, y que la Ang II está directamente implicada en el control de la producción de dichas especies reactivas, ya que parece que el aumento en los niveles de estrés oxidativo está detrás de los efectos de la Ang II sobre las respuestas presoras, el daño vascular y la resistencia a la insulina, efectos mediados por la activación de la NAD(P)H oxidasa (Horiuchi y cols., 2006). Por lo tanto, aunque se han realizado numerosos estudios para tratar de esclarecer las posibles interacciones entre las señales

intracelulares de la AngII y la insulina, poco es lo que se sabe sobre el posible papel de otros componentes del SRAA, entre los que destacan la Ang IV.

La Ang IV es un péptido biológicamente activo que ha demostrado intervenir en distintas procesos fisiológicos, fundamentalmente en el sistema nervioso central a través del receptor AT₁, pero también mediante su unión específica al receptor AT₄, que ha demostrado ser idéntico al IRAP. En relación con la homeostasis de la glucosa, parece que la Ang IV podría actuar como un inhibidor de la actividad catalítica de la IRAP y, puesto que la IRAP se localiza en las mismas vesículas citoplasmáticas que los GluT4, la Ang IV podría interactuar con la captación de la glucosa por distintos tejidos (Stragier y cols., 2007).

En consecuencia, parece claro que otros componentes del SRAA, además de la Ang II, podrían estar directamente implicados en la interacción de este sistema hormonal con la insulina y con el mantenimiento de la glucemia.

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las enfermedades cardiovasculares constituyen en la actualidad la principal causa de muerte en los países occidentales, incluida España, la tercera causa de potenciales años de vida perdidos, y la primera causa de hospitalización. El SM engloba a varios de los factores de riesgo presentes en un paciente, capaces de multiplicar su riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Ya que el péptido GLP-1 ha demostrado tener un papel importante en la regulación no solo de la liberación de insulina, sino también de la grasa corporal y del funcionamiento cardiovascular, partimos de la **HIPÓTESIS** de que los niveles circulantes de GLP-1 y del principal enzima que interviene en su degradación (actividad dipeptidil-peptidasa 4), podrían estar asociados con el riesgo cardiovascular en el SM.

Por consiguiente, el **OBJETIVO GENERAL** de este estudio es poner de manifiesto la posible variación de los niveles plasmáticos de GLP-1 y de la actividad DPP4 en pacientes con SM, así como su relación con distintos factores de riesgo cardiovascular, con el fin de evaluar futuras dianas terapéuticas para este tipo de pacientes.

Para ello hemos planteado los siguientes **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**:

- 1.- Determinar en una muestra de pacientes diagnosticados con síndrome metabólico y del correspondiente grupo control, varones y mujeres, distintas variables antropométricas (índice de masa corporal, relación cintura/cadera y distintos pliegues subcutáneos) como indicadores del estado nutricional, así como su adherencia al patrón dieta mediterránea, y evaluar su nivel de riesgo cardiovascular.
- 2.- Determinar en la sangre de dichos sujetos distintas variables relacionadas con el metabolismo glucídico (glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, insulina basal) y lipídico (triglicéridos, colesterol total y fracciones HDL y LDL).
- 3.- Determinar los niveles plasmáticos de GLP-1, leptina e insulina tras la ingesta de alimento y analizar su posible relación con las variables anteriores.
- 4.- Determinar la actividad plasmática de dipeptidil-peptidasa 4, así como de otras peptidasas también relacionadas con el metabolismo glucídico, como las actividades alanina, glutamato y cistina aminopeptidasa, y establecer su posible relación con las variables anteriores.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Sujetos y parámetros de estudio

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal con 2 grupos (grupo síndrome metabólico y grupo control). El emplazamiento del estudio fue el Distrito Sanitario de Jaén Norte. La población perteneciente a este Distrito Sanitario en 2006 era de 189.344 habitantes. La población de referencia la conforman los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de SM según en “The Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults” (ATP III) y que acuden a la consulta de Atención Primaria del Centro de Salud de Bailén (Jaén), que engloba a una población que supera los 18.200 habitantes según el último censo.

En el estudio han participado 46 sujetos, que han sido distribuidos en los siguientes grupos:

1. Grupo compuesto por 25 sujetos sanos, pertenecientes al área geográfica de Bailén, con una edad comprendida entre 50-65 años, donde 11 fueron hombres y 14 mujeres, que no reúnen los criterios por los cuales se considera la presencia de SM.

2. Grupo de 21 sujetos, con síndrome metabólico (SM), diagnosticados como tales, donde 10 fueron hombres y 11 mujeres que cumplían los criterios de inclusión. Los criterios seguidos fueron los de la ATP III en 2001, donde se considera que existe SM si se dan tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: diámetro de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
- Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL
- HDL < 40 mg/dL en hombres ó < 50 mg/dL en mujeres
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Glucemia basal ≥ 110 mg/dL

Aquellos participantes que quedaron fuera del estudio fueron aquellos que presentaban los siguientes criterios de exclusión:

- No estar en el rango de edad
- Mujeres no menopáusicas
- No dar el consentimiento informado o decidir retirarse del estudio.

- Residencia habitual en una residencia o institución.
- Hernia o eventración en el abdomen, excepto hernias inguinales
- Intervención quirúrgica en el abdomen en el último año.
- Ganancia o pérdida de peso de 5 ó más kg en los últimos 6 meses.
- Pacientes diabéticos juveniles (se considera así a los sujetos diagnosticados antes de los 35 años de edad).
- Estar en tratamiento con insulina.
- Insuficiencia cardiaca severa.
- Insuficiencia hepática con ascitis.
- Enfermedad neoplásica.

En cada uno de los grupos objeto del estudio anteriormente citado se determinaron los siguientes parámetros:

- 1. Perfil socio-demográfico** (a través de un cuestionario realizado al efecto).
 - Edad (años)
 - Sexo (hombre / mujer)
 - Nivel de estudios (analfabeto, leer y escribir, educación básica, bachiller, universitario)
 - Situación laboral (ama de casa, comerciante, obrero, trabajador agrícola, empleado, técnico, profesional libre, funcionario u otras)
 - Estado civil (soltero, casado, viudo o separado)
- 2. Antecedentes personales** (enfermedades, tratamientos, consumo de tabaco, consumo de alcohol, intervenciones quirúrgicas, tipo de actividad física).
- 3. Parámetros dietéticos**
 - Cuestionario de adherencia a dieta mediterránea (Castilla et al., 2005).
- 4. Parámetros antropométricos y de composición corporal** (mediciones realizadas por un médico utilizando una cinta antropométrica metálica)

flexible Holtain LTD de sensibilidad de 1 mm y un caliper Holtain LTD de sensibilidad de 0,2 mm).

- Talla (cm)
- Peso (Kg)
- Índice de masa corporal (IMC) ó índice de Quetelet (Kg/m^2)
- Perímetro del brazo (PB) (cm)
- Perímetro de la pierna (cm)
- Circunferencia de cintura (cm)
- Perímetro de cadera (cm)
- Pliegues cutáneos:
 - i.** Tricipital (PT) (mm)
 - ii.** Bicipital (PBi) (mm)
 - iii.** Subescapular (PSb) (mm)
 - iv.** Suprailíaco (PS) (mm)

5. Parámetros bioquímicos

- Metabolitos
 - i.** Glucosa (mg/dL)
 - ii.** Colesterol total (mg/dL)
 - iii.** Colesterol HDL (mg/dL)
 - iv.** Colesterol LDL (mg/dL)
 - v.** TG (mg/dL)
 - vi.** Ácido úrico (mg/dL)
- Función hepática
 - i.** Aspartato aminotransferasa (GOT) (U/L)
 - ii.** Alanina aminotransferasa (GPT) (U/L)
 - iii.** Gamma glutamil transferasa (GGT) (U/L)

- Función renal
 - i. Urea (mg/dL)
 - ii. Creatinina (mg/dL)
 - Minerales
 - i. Sodio (mmol/L)
 - ii. Potasio (mmol/L)
 - Otros:
 - i. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (% de Hb total)
 - ii. Proteína C Reactiva (PCR) (mg/L)
 - iii. Insulinemia basal (μ U/mL)
- 6. Hormonas y péptidos plasmáticos (postprandial)**
- i. GLP-1 (pg/mL)
 - ii. Leptina (pg/mL)
 - iii. Insulina (pg/mL)
- 7. Actividades peptidasas en plasma**
- i. Alanina aminopeptidasa (AlaAP) (pmol/mL/min de incubación)
 - ii. Cistina aminopeptidasa (CysAP) (pmol/mL/min de incubación)
 - iii. Glutamato aminopeptidasa (GluAP) (pmol/mL/min de incubación)
 - iv. Dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) (pmol/mL/min de incubación)

La determinación de las actividades peptidasas (AlaAP, CysAP, GluAP y DPP4) y de las hormonas y péptidos (GLP-1, leptina e insulina) se realizaron en los laboratorios del Área de Fisiología de la Universidad de Jaén. Debido a que los niveles séricos de estos parámetros (principalmente los de GLP-1) son muy bajos en ayunas (Baggio, 2007), la muestra de sangre para dichas determinaciones se obtuvo a los 30 minutos posteriores a la ingesta de un desayuno con un contenido energético total de 919,6 Kj (220 Kcal), y con la siguiente distribución de nutrientes: 44,2% hidratos de carbono, 35% lípidos (de

los cuales: 26,6% saturados, 61,1% monoinsaturados y 9,1% poliinsaturados) y 20,8% proteínas. El desayuno estuvo compuesto por los siguientes alimentos:

- Pan blanco (15g)
- Aceite de oliva (10ml)
- Leche semidesnatada (200 ml)
- Edulcorante

8. Valoración del riesgo cardiovascular

Se calculó el riesgo cardiovascular global de cada paciente aplicando la tabla desarrollada por el proyecto europeo SCORE para pacientes de bajo riesgo (Conroy et al., 2003).

9. Valoración de la resistencia a la insulina

Se determinó el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment), considerado un índice indirecto de RI, según la fórmula descrita por Mathews and cols., 1985. (insulina [μ U/ml] \times glucosa [mmol/L]/22,5).

Todos los participantes fueron informados del estudio y aceptaron ser incluidos en él, obteniendo su consentimiento informado según el modelo de formulario que a continuación se presenta. El estudio fue aprobado por el Comité Ético para Investigación Humana del Distrito Sanitario Jaén Norte y por la Universidad de Jaén.

ANEXO I

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar y que se está llevando a cabo en el Centro de Salud de Bailén, Hospital San Agustín de Linares y la Universidad de Jaén por D. Francisco Tomás Pérez Durillo.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Objetivos del estudio: Evaluación del estado nutricional en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Metodología empleada: Se le realizará la medición de parámetros antropométricos tales como los pliegues cutáneos (medición de grasa subcutánea), peso y talla. Del mismo modo se le extraerán dos muestras sanguíneas para evaluar diferentes parámetros relacionados con la nutrición y que será utilizada sólo para los fines descritos en el estudio.

Posibles riesgos: Siempre existe un mínimo riesgo principalmente en relación con la extracción de la muestra sanguínea, aunque se tomarán todas las precauciones.

Posibles beneficios: Se realizará un estudio pormenorizado de su estado nutricional.

Participación voluntaria: Recuerde que puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se ruega encarecidamente que exponga cualquier problema que surja a lo largo del estudio.

Confidencialidad: Todos los datos referentes a su participación en el estudio se almacenarán y analizarán en una base de datos electrónica, sin mención expresa de su nombre, de acuerdo con la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal).

Información adicional: No dude en recabar cualquier información adicional o en hablar conmigo para aclarar cualquier duda, tanto al inicio del estudio como en cualquier momento a lo largo del mismo.

ANEXO II

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Estudio Clínico: EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y BIOQUÍMICA EN
PACIENTES CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO**

Yo,(Nombre completo del paciente)

1. Confirmando que he leído y comprendido la hoja informativa que se me ha entregado con fecha/..../....
2. Se me ha concedido tiempo y la oportunidad de formular preguntas sobre el estudio y todas ellas han quedado contestadas.
3. He recibido suficiente información sobre el estudio.
4. He hablado con el Dr. Francisco Tomás Pérez Durillo
5. Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirar el consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de ofrecer ninguna razón y sin que ello afecte a mis derechos legales ni a mi tratamiento médico en el futuro.
6. Accedo a participar en el estudio mencionado y autorizo la recogida, procesamiento y transferencia de mis datos personales.

Fecha ____/____/____
día mes año

Fecha ____/____/____
día mes año

Firma del participante

Firma del Investigador

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,, revoco el consentimiento de participación en el estudio, prestado con fecha/..../....

Fecha de la revocación ____/____/____
día mes año

Firma del participante

Firma del Investigador

3.2. Material

3.2.1. Equipo de análisis

- Agitador magnético (A-06 serie H, SBS)
- Balanza digital (Soehnle. ULTRA 2.0)
- Balanza de precisión (SBC 21, Scaltec)
- Centrifugadora (Kubota 2420)
- Espectrofluorímetro (FLUOstar OPTIMA)
- Espectrofotómetro (FLUOstar OPTIMA)
- pHmetro (Crison)
- Sistema Bio-Plex 200

3.2.2. Productos Químicos

- Acetato sódico anhidro (Panreac Laboratories)
- Ácido acético 96% (Panreac Laboratories)
- Ácido clorhídrico (Panreac Laboratories)
- Ácido fosfórico (Panreac Laboratories)
- Ácido fosfotúngstico (Spinreact)
- Albumina bovina (BSA) (Sigma)
- Cloruro amónico (Panreac Laboratories)
- Cloruro cálcico anhídrido (Sigma)
- Cloruro magnésico (Spinreact)
- Cloruro sódico (Panreac Laboratories)
- Dihidrógenofosfato de sodio (di-hidrato) (Merck)
- D-L-Dithiothreitol, minimum 99% titration (DTT) (Sigma)
- Dimetilsulfóxido (DMSO) (Panreac Laboratories)
- Etanol 96% (Panreac Laboratories)
- Fosfato sódico dibásico dodecahidratado (Merck)

- Heparina (Analema)
- Inhibidor de la DPP 4 (Millipore)
- Hidróxido sódico (Spinreact)
- Bio-Plex® Pro™ Assays. Diabetes
- L-alanil-β-naftilamida (Sigma)
- L-Gly-Pro-4-Methoxy-β-naftilamida (Bachem)
- L-cystinil- β-naftilamida (Sigma)
- L-glutamil- β-naftilamida (Bachem)
- Solución Bradford (Sigma)
- Sulfato de magnesio (Merck)
- Trizma base minimum 99,9% titration (Sigma)

3.2.3. Disoluciones

Tampones:

a) Tampón TRIS-HCl: 50mM pH 7,4

Para la preparación de 1000 mL: se toman 6,054gr de Trizma base (Tris (hidroximetil) amino metano) se disuelven en un vaso de precipitado con agua destilada (aproximadamente 700 mL). Una vez disuelto, se ajusta el pH con ácido clorhídrico (HCl), hasta conseguir un pH 7,4. Se vierte en un matraz y se completa hasta 1000 mL con agua destilada. Almacenar a 4 ° C.

b) Tampón TRIS-HCl: 50mM pH 6

Para obtener la solución de trabajo: se toman 6,054gr de Trizma base (Tris (hidroximetil) amino metano) se disuelven en un vaso de precipitado con agua destilada (aproximadamente 700 mL). Una vez disuelto, se ajusta el pH con ácido clorhídrico (HCl), hasta conseguir un pH 6. Se vierte en un matraz y se completa hasta 1000 mL con agua destilada. Almacenar a 4 ° C.

c) Tampón fosfato: 50 mM pH 7,4

Para la preparación de 1000 mL: se toman 13,4 gr de hidrógeno fosfato monosódico y se le añade 7,8 gr de dihidrógeno fosfato sódico. Se mezclan en un vaso de precipitado

con agua destilada (aproximadamente 700 mL). Una vez disuelto, se ajusta el pH hasta conseguir un pH 7,4. Se vierte en un matraz y se completa hasta 1000 mL con agua destilada. Almacenar a 4 ° C.

Solución patrón de Beta-Naftilamina

Para la preparación de la curva patrón de Beta naftilamina (β -NA), se pesan 2,86 mg de β -NA y se disuelven en 2 mL dimetilsulfóxido (DMSO), obteniendo así la solución madre, la cual será posteriormente diluida en el tampón fosfato.

Reactivo de Bradford

Concentrado de solución: azul brillante de Coomassie G-250 (100 mg), etanol (50 mL), ácido fosfórico (100 mL) y agua destilada (50 mL).

Solución stock: filtrar la solución concentrada. Para preparar 100 mL: tomar 20 mL de la solución concentrada y llevar a 100 mL (diluido 5 veces) con agua destilada. Almacenar a 4° C.

Solución patrón de albúmina sérica bovina (1mg/mL)

Para la preparación de la curva patrón de albúmina sérica bovina (BSA), se pesan 10 mg de BSA y se disuelven en 10 mL de agua destilada.

3.3. Métodos

3.3.1. Descripción de la muestra (tabla 1)

Todos los pacientes pertenecían al ámbito rural.

Grupo control (GC): 25 pacientes (11 hombres y 14 mujeres) con una edad media de $56,8 \pm 1,0$ años. Todos los pacientes estaban casados y tenían al menos dos hijos. El 76,0% sabían leer y escribir, o tenían una educación básica, y el 20,0% tenían estudios superiores. El 71,4% de las mujeres eran amas de casa; de los hombres el 18,2% estaban jubilados y el 27,3% desempleados. El 92,0% de los pacientes presentaban como máximo un criterio de los tres necesarios para ser diagnosticado como SM, siendo el aumento de perímetro abdominal el criterio más prevalente (40,0%). Ningún paciente presentaba glucemias elevadas, y dos pacientes presentaban una PA superior al límite de la normalidad. Respecto al hábito tabáquico, el 12,0% de los pacientes eran fumadores (consumo medio $14,3 \pm 12,8$ cigarrillos/día) siendo más prevalente en las mujeres (14,3% vs 9,1%). El 44,0% de los pacientes consumían alcohol semanalmente

(consumo medio $26,6 \pm 5,2$ mL/día), siendo este hábito más prevalente en los hombres (81,8% vs 14,3%). Realizaban una actividad física ligera-moderada el 68,0% de los pacientes y el 24,0% eran sedentarios.

Grupo síndrome metabólico (GSM): 21 pacientes (10 hombres y 11 mujeres) con una edad media de $58,1 \pm 0,9$ años. El 85,7% de los pacientes estaban casados, el resto eran solteros. El 70,7% tenían al menos dos hijos. El 95% sabía leer y escribir o tenían una educación básica, el resto eran analfabetos. El 90,9% de las mujeres eran amas de casa, el 50,0% de los hombres estaban jubilados y el 33,3% desempleados. El 19% de los pacientes cumplían todos los criterios para ser diagnosticados como SM y 47,6% tenían al menos cuatro de estos criterios. Los criterios más prevalentes en este grupo fueron la glucemia elevada y el aumento del perímetro abdominal (ambos con un 85,7%) seguidos por el descenso de colesterol-HDL (71,4%) y cifras elevadas de PA (61,9%). El 35,0% de los pacientes eran fumadores (consumo medio $19,8 \pm 5,0$ cigarrillos/día) predominando este hábito entre las mujeres (36,4% vs 33,3%), y el 30,0% consumían alcohol semanalmente (consumo medio $33,8 \pm 9,5$ mL/día), sobre todo los hombres (55,6% vs 9,1%). Realizaban una actividad física ligera-moderada el 60,0% de los pacientes y el 35,0% eran sedentarios.

Variab les	Grupo Control	Grupo SM
Edad (años)	56,8 ± 1,0	58,1± 0,9
Sexo		
Hombre	11 (44,0%)	10 (47,6%)
Mujer	14 (56,0%)	11 (52,4%)
Estado civil		
Soltero	0 (0%)	3 (14,3%)
Casado	25 (100%)	18 (85,7%)
Nivel de estudios		
Analfabeto	1 (4,0%)	1 (5,0%)
Leer y Escribir	8 (32,0%)	7 (35,0%)
Educación Básica	11 (44,0%)	12 (60,0%)
Bachiller	4 (16,0%)	0 (0%)
Estudios	1 (4,0%)	0 (0%)
Ocupación		
Ama de casa	10 (40,0%)	10 (50,0%)
Obrero	2 (8,0%)	0 (0%)
Trabajador agrícola	1 (4,0%)	1 (5,0%)
Empleado	1 (4,0%)	0 (0%)
Técnico	1 (4,0%)	0 (0%)
Profesional libre	3 (12,0%)	1 (5,0%)
Funcionario	2 (8,0%)	0 (0%)
Desempleado	3 (12,0%)	3 (15,0%)
Jubilado	2 (8,0%)	5 (25,0%)
Criterios Sd Metabólico		
Obesidad abdominal	10 (40,0%)	18 (85,7%)
Hipertrigliceridemia	3 (12,0%)	11 (52,4%)
Descenso de HDL	2 (8,0%)	15 (71,4%)
HTA	2 (8,0%)	13 (61,9%)
Hiperglucemia	0 (0%)	18 (85,7%)
Actividad física		
Sedentaria	6 (24,0%)	7 (35,0%)
Ligera	8 (32,0%)	8 (40,0%)
Moderada	9 (36,0%)	4 (20,0%)
Muy activa	2 (8,0%)	1 (5,0%)
Tabaquismo	3 (12,0%)	7 (35,0%)
Cigarrillos/día	14,3 ± 12,8	19,8 ± 5,0
Consumo alcohol	11 (44,0%)	6 (30,0%)
Gramos alcohol/día	26,6 ± 5,2	33,8 ± 9,5

Tabla 1: Descripción de los sujetos participantes en el estudio.

TIPO DE ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN
Metabolismo basal	Postrado en cama casi todo el día
Sedentario	Vida cama/sillón, pequeñas ABVD, nada de ejercicio
Actividad Ligera	Actividad ligera: actividad suave, ABVD, ejercicio ligero (andar 1-3h a la semana)
Actividad Moderada	Actividades moderadas, ejercicio ligero (andar 3-5h a la semana)
Muy Activo/a	Actividades moderadas-fuertes, deporte casi a diario
Actividad Extrema	Actividades fuertes, deporte a diario

Tabla 2: Tipos de actividades físicas y descripción de las mismas. ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

3.3.2. Estudio dietético

La dieta mediterránea (rica en aceite de oliva, frutos secos, pescado, legumbres, frutas y verduras; y pobre en carne roja, bebidas azucaradas o bollería) se ha asociado a una menor morbimortalidad por ECV, que parece estar en relación principalmente con su bajo contenido en grasas saturadas, alto en grasas monoinsaturadas, correcto balance en ácido grasos poliinsaturados (omega 6/omega 3), bajo contenido en proteínas de origen animal y ser rica en antioxidantes y en fibra. Así, la dieta mediterránea parece tener un efecto preventivo sobre las ECV (Sofi et al., 2009; Buckland et al., 2009; Martínez-González et al., 2011), reduciendo algunos factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis: mejora del perfil lipídico, disminución de la RI, reducción de marcadores inflamatorios, reducción del riesgo de padecer diabetes y SM (Esposito et al., 2004; Estruch et al., 2006; Tortosa et al., 2007; Martínez-González et al., 2008; Babió et al., 2009). Además, se ha demostrado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia a una reducción significativa de la mortalidad total (Trichopoulou et al., 2003).

Para evaluar el grado de adherencia a la dieta mediterránea se han elaborado diversos índices de valoración basados en aspectos cualitativos y/o cuantitativos del consumo de los diferentes componentes "típicos" de la dieta mediterránea, siendo el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (Castilla et al., 2005) una herramienta útil para este fin. Este cuestionario está compuesto por 14 preguntas y se refiere al consumo diario o semanal durante los últimos 3 meses. Los sujetos que consumen alimentos asociados a la dieta mediterránea (aceite de oliva, vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, pescado, carnes blancas en lugar de carnes rojas, vino tinto o salsas caseras hechas con tomate, ajo, cebolla y hierbas aromáticas) de acuerdo con las cantidades estipuladas puntúan 1 punto en la pregunta correspondiente. Por el contrario si el sujeto consume

dichos alimentos por debajo de las cantidades recomendadas, o por el contrario consume alimentos poco aconsejados como carnes rojas, productos lácteos enteros, bollería comercial, snacks, bebidas carbonatadas o endulzadas; no puntúa en la correspondiente pregunta. El resultado final del cuestionario es la suma obtenida de las puntuaciones y se interpreta como un valor continuo (mínimo 0 puntos y máximo 14 puntos); a mayor puntuación obtenida, mayor adherencia al patrón de dieta mediterránea. Este resultado tiene valor para el seguimiento, ya que un aumento de 2 puntos en el patrón de adherencia ha demostrado disminución de la morbilidad y mortalidad relacionada con la dieta. Aunque no existe un punto de corte previamente determinado, sí existe una relación inversa entre valor encontrado y riesgo cardiovascular (Castilla et al., 2007). Es posible, no obstante, categorizar el grado de adherencia según la puntuación, basándonos en resultados de estudios previos realizados en España, calificando como baja adherencia una puntuación igual o inferior a 8 puntos y como alta adherencia a la dieta mediterránea una puntuación igual o superior a 9 puntos (Navarro et al., 2010).

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Evidencia de los factores que protegen y previenen las enfermedades cardiovasculares			
Nº	Pregunta	Modo de Valoración	Puntos
1	• ¿ Usa el aceite de oliva como principal grasa para cocinar ?	• Sí = 1 punto	
2	• ¿ Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc...) ?	• 2 ó mas cucharadas = 1 punto	
3	• ¿ Cuantas raciones de verduras u hortalizas consume al día (1 ración = 200 g. Las guarniciones o acompañamientos = ½ ración) ?	• 2 ó más (al menos 1 de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto	
4	• ¿ Cuantas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día ?	• 3 ó más = 1 punto	
5	• ¿ Cuantas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (1 ración = 100-150 g) ?	• Menos de 1 = 1 punto	
6	• ¿ Cuantas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (porción individual = 12 g) ?	• Menos de 1 = 1 punto	
7	• ¿ Cuantas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día ?	• Menos de 1 = 1 punto	
8	• ¿ Bebe vino ? ¿ Cuanto consume a la semana ?	• 3 ó más vasos = 1 punto	
9	• ¿ Cuantas raciones de legumbres consume a la semana (1 plato o ración = 150 g) ?	• 3 ó más = 1 punto	
10	• ¿ Cuantas raciones de pescado/mariscos consume a la semana (1 plato, pieza o ración = 100-150 g de pescado ó 4-5 piezas ó 200 g de marisco) ?	• 3 ó más = 1 punto	
11	• ¿ Cuantas veces consume repostería comercial (no casera, como: galletas, flanes, dulces, bollería, pasteles) a la semana ?	• Menos de 3 = 1 punto	
12	• ¿ Cuantas veces consume frutos secos a la semana (1 ración = 30 g) ?	• 1 ó más = 1 punto	
13	• ¿ Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo, pavo o conejo: 1 pieza o ración de 100-150 g)?	• Sí = 1 punto	
14	• ¿ Cuantas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito) ?	• 2 ó más = 1 punto	
Resultado Final		Puntuación total	

Castilla et al., 2005

3.3.3. Estudio antropométrico

Todas las mediciones fueron realizadas por un médico, utilizando una báscula con tallímetro Asimed Barys Plus T (Barcelona, España) compuesto por tallímetro con precisión de 1mm y balanza con precisión de 100 gramos.

Para calcular el peso, el paciente se encontraba en ropa interior, permaneciendo de pie inmóvil en el centro de la plataforma con el peso del cuerpo distribuido entre ambos pies. La talla se tomó con el paciente de pie con los talones juntos, cuidando que el borde inferior de la cavidad orbitaria se encuentre en línea horizontal con la parte superior del trago del pabellón auricular. El índice de masa corporal o índice de Quetelet se calculó empleando la siguiente fórmula: $IMC (kg/m^2) = \text{peso}/\text{talla}^2$.

Se empleó un plicómetro o caliper Holtain LTD de sensibilidad de 0,2 mm para la determinación de los distintos pliegues cutáneos. Con la medición de los pliegues cutáneos se pretende valorar la cantidad de tejido adiposo subcutáneo. Para realizar esta valoración se realiza la medición del espesor del pliegue de la piel, es decir una doble capa de piel y tejido adiposo subyacente, evitando siempre incluir el músculo. Se mide en milímetros (mm). Se debe atrapar firmemente con el dedo índice y pulgar de una mano las dos capas de piel y el tejido adiposo subcutáneo manteniendo el plicómetro con la mano libre de forma perpendicular al pliegue, observando el sentido del pliegue en cada punto anatómico. La cantidad de tejido elevado será suficiente para formar un pliegue de lados paralelos. Se debe evitar atrapar músculo en el pliegue siendo una buena técnica para comprobarlo indicar al estudiado que realice una contracción de los músculos de la zona cuando se ha cogido el pliegue. Se liberará el pliegue y se volverá a realizar la toma válida con la musculatura relajada. Para obtener una medida fiable se recomienda repetir dos o tres intentos en cada medición de un pliegue y registrar la media entre los valores obtenidos, después de haber eliminado los registros claramente erróneos. Los pliegues cutáneos determinados son:

BICIPITAL (PB, mm): Se mide en la cara anterior del brazo no dominante a nivel del punto medio sobre el vientre del músculo bíceps. El pliegue es vertical y corre paralelo al eje longitudinal del brazo.

TRICIPITAL (PT, mm): Se mide en la parte posterior del brazo no dominante, en el punto medio entre el olécranon y el acromion, con el brazo relajado.

SUBESCAPULAR (PSB, mm): En el ángulo inferior de la escápula en dirección oblicua hacia abajo y hacia fuera, formando un ángulo de 45° con la horizontal. Para realizar esta medida, se palpa el ángulo inferior de la escápula con el pulgar izquierdo, en este punto hacemos coincidir el dedo índice y desplazamos hacia abajo el dedo pulgar rotándolo ligeramente en sentido horario, para así tomar el pliegue en la dirección descrita anteriormente.

SUPRAILÍACO (PS, mm): Localizado justo encima de la cresta ilíaca en la línea medio axilar. El pliegue corre hacia delante y hacia abajo formando un ángulo de alrededor de 45° con la horizontal. Para facilitar la toma de esta medida el estudiado colocará su mano derecha a través del pecho.

Para la medición de los perímetros se utilizó una cinta antropométrica metálica flexible Holtain LTD de sensibilidad de 1 mm. La medición se realiza con la cinta antropométrica, dándose en centímetros. El objetivo es obtener la medida del perímetro con la cinta en contacto con el segmento a medir, pero sin oprimirlo. Los perímetros valorados fueron: **CIRCUNFERENCIA BRAQUIAL (CB, cm):** Tomando la medida en el mismo punto que el pliegue Tricipital.

CIRCUNFERENCIA DE LA PANTORRILLA (CP, cm): La medición se realiza de forma perpendicular al eje de la pierna, en la mayor circunferencia de ésta.

CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA (CCi, cm): Es el perímetro de la zona abdominal, a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta ilíaca.

CIRCUNFERENCIA DE LA CADERA (CCa, cm): Se realiza la medición a nivel del máximo relieve de los músculos glúteos, casi siempre coincidente con los trocánteres y la sínfisis pubiana en la parte frontal del sujeto. Durante la medición el sujeto permanece parado con los pies juntos y la masa glútea completamente relajada.

Según el patrón de distribución de grasa corporal podemos distinguir entre obesidad androide también denominada obesidad intraabdominal o visceral, y obesidad ginecoide (extraabdominal o subcutánea) (Alegría et al., 2008). Para cuantificarlas, el cociente cintura-cadera se correlaciona bien con la cantidad de grasa visceral lo que lo convierte en una medición factible desde el punto de vista práctico.

El cociente cintura-cadera se obtiene al dividir la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera y es aceptado como un buen indicador de la obesidad central y como marcador de riesgo cardiovascular. Son numerosos los trabajos que resaltan la

importancia de la obesidad visceral como factor de riesgo cardiovascular ya que conduce a un estado dislipémico con cifras de CT y LDL altas, descenso de HDL, mayor prevalencia de HTA e insulinoresistencia lo que contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular en estos sujetos (Larsson et al., 1984; Lapidus et al., 1984; Bjorntorp, 1985; De Portugal, 1991; Després, 1991; Sánchez, 1998; Divisón, 1998).

En general, se acepta que un cociente cintura-cadera mayor de 0,85 en las mujeres y mayor de 1 en los hombres supone una cantidad elevada de grasa corporal, y por lo tanto representa un mayor riesgo de padecer ECV o alteraciones metabólicas en general (De Portugal, 1997).

3.3.4. Estudio de las variables bioquímicas en plasma

Las muestras sanguíneas se extrajeron a todos los pacientes tras un mínimo de diez horas de ayuno mediante punción realizada por un enfermero/a (DUE) del Centro de Salud de Bailén (Jaén). En los procedimientos de punción venosa generalmente se utilizaron las venas del antebrazo, siendo la cubital media la más habitual por su calibre, accesibilidad y por ser menos dolorosa, aunque también pudieron emplearse la cefálica y la basílica. Otras zonas utilizadas, aunque menos frecuentes, fue el área dorsal de la mano. Se emplean tubos con diferentes aditivos según el tipo de determinaciones que se vayan a realizar:

Tubo con EDTA-K3: la sal tripotásica del ácido etilendiaminotetraacético tiene un efecto quelante sobre el calcio. Es el anticoagulante utilizado en hematimetría, en el estudio cualitativo y cuantitativo de los elementos formes de la sangre.

Tubo seco (con gelosa): se usan para determinaciones de parámetros bioquímicos en suero. No llevan ningún tipo de anticoagulante, aunque sí tienen gel separador que actúe facilitando la retracción del coágulo y separándolo del suero definitivamente.

Una vez extraídas las muestras sanguíneas fueron transportadas, debidamente etiquetadas y conservadas, al Laboratorio del Hospital San Agustín de Linares donde fueron analizadas para determinar el hemograma y metabolitos relacionados con el SM, como ya se ha mencionado, tales como glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, TG e insulinemia. Adicionalmente, se determinaron los niveles de otros parámetros que, aunque también están relacionados con el SM, su asociación con el mismo no es tan conocida:

- **Ácido úrico.** En pacientes con SM, los niveles de urato promedio son mayores al compararlos con controles y se incrementan cuanto mayor sea el número de componentes del SM, incluso tras el ajuste para evitar factores de confusión como edad, sexo, depuración de creatinina, alcohol y uso de diuréticos (Choi y Ford, 2007; Sui et al., 2008; Dehghan et al., 2008).
- **Transaminasas.** La esteatosis hepática no alcohólica es un patología que está cobrando interés en los últimos años debido, entre otros factores, a su alta prevalencia en sujetos diabéticos tipo 2 y en obesos (Marchesini et al., 2005); su tendencia al desarrollo y a la aceleración de la arteriosclerosis subclínica (Targher et al., 2006); su asociación con la morbilidad cardiovascular (Matteoni et al., 1999), y el condicionar un peor pronóstico tras un infarto de miocardio (Kessler et al., 2005). La elevación conjunta de la GPT y de la GGT puede ser un buen marcador de esta entidad (Ruttmann et al., 2005; Kotronen et al., 2007).
- **Urea y Creatinina.** La elevación de estos dos parámetros son manifestación de daño renal como consecuencia de un proceso degenerativo crónico como puede ser la HTA, la DM y el SM (Chen et al., 2004; Campos-Mondragón et al., 2010).
- **Sodio y Potasio.** Tanto la obesidad como la RI pueden estar relacionadas con el aumento de las cifras de PA. La hiperactividad del sistema simpático (Rahmouni et al., 2005; Mancia et al., 2006), la estimulación del SRAA (Sonnenberg et al., 2004) y la alteración en el manejo renal de la sal (Hall et al., 1999) pueden tener una estrecha relación en este proceso.
- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c):** Es producto de una reacción irreversible entre la hemoglobina y la glucosa sanguínea (la glucosa se enlaza mediante enlace covalente al terminal amino de la cadena beta de la hemoglobina). Relaciona directamente las concentraciones de glucosa en sangre y la vida media de los eritrocitos (120 días) y por tanto refleja la glucemia media del organismo durante los 2-3 meses anteriores al análisis. En general, cuanto más alto sea el nivel de HbA1c, mayor será el riesgo para el paciente de desarrollar complicaciones, tanto en pacientes diabéticos como en pacientes con SM, ya que altera la estructura química

de muchas proteínas plasmáticas, entre ellas las lipoproteínas ricas en colesterol que se vuelven aterógenas, ya que dañan el endotelio vascular y se acumulan en la pared arterial dando lugar a la formación de la placa de ateroma (Landgraf, 1999; Fleitas, 2002).

- Proteína C reactiva (PCR): Es un reactante de fase aguda que ha demostrado asociación con la placa ateromatosa y la disfunción endotelial así como en los pacientes con SM (Torzewski et al., 2000; Fichtlscherer et al., 2000; López et al., 2006).

3.3.5. Determinación del GLP-1, insulina y leptina

Las segundas muestras sanguíneas se extrajeron transcurridos 30 minutos de la ingesta de un desayuno estándar (919,6 KJ, 44,2% hidratos de carbono, 35% lípidos y 20,8% proteínas), compuesto por pan tostado (15g), aceite de oliva (10ml), leche semidesnatada (200 ml) y edulcorante.

Un enfermero (DUE) del Centro de Salud de Bailén (Jaén) realizó las punciones y extracciones generalmente de las venas del antebrazo, habitualmente de la vena cubital media aunque también pudieron emplearse la cefálica, la basílica o las venas del área dorsal de la mano.

Las muestras fueron recolectadas en tubos con EDTA más el inhibidor de la DPP4, para la determinación de GLP-1, insulina y leptina, donde tras 20 minutos en reposo en posición vertical y a temperatura ambiente, se centrifugaron a 3000 r.p.m durante 15 minutos para la obtención del plasma. Las muestras de plasma se transportaron debidamente etiquetadas y conservadas hasta la Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio del Hospital “San Agustín” de Linares donde se almacenaron en un ultracongelador Desmon Spa DS-K62PL a -80°C hasta su análisis.

Para la determinación del GLP-1, insulina y leptina se utilizó un kit de inmunoensayos Bio-Plex, el cual ofrece un rendimiento fiable y un formato conveniente para el estudio de la diabetes humana y los marcadores de obesidad. Son ensayos multiplex basados en perlas magnéticas, que rápidamente detectan múltiples biomarcadores de la diabetes y la obesidad en un solo experimento, además están configurados para la detección de diversos marcadores metabólicos en muestras de humanos, en nuestro caso fueron:

- GLP-1
- Insulina

- Leptina

Los ensayos de Bio-Plex® Pro™ permiten cuantificar distintos marcadores en un solo pocillo de una placa de 96 pocillos en 3-4 horas. Estos robustos inmunoensayos requieren poca cantidad de muestra, ya se trate de plasma u otro fluido biológico.

El principio del ensayo es similar a la de un sándwich de ELISA (figura 4). Se produce una captura con anticuerpos para el biomarcador deseado acoplados a las perlas. Estas perlas acopladas reaccionan con la muestra que contiene el biomarcador de interés. Después de una serie de lavados para eliminar la proteína no unida, se añade un anticuerpo de detención biotinilado para crear un complejo de sandwich. El complejo de detención final es el formado con la adición de estreptavidina-ficoeritrina (SA-PE) conjugado. La ficoeritrina sirve como un indicador fluorescente.

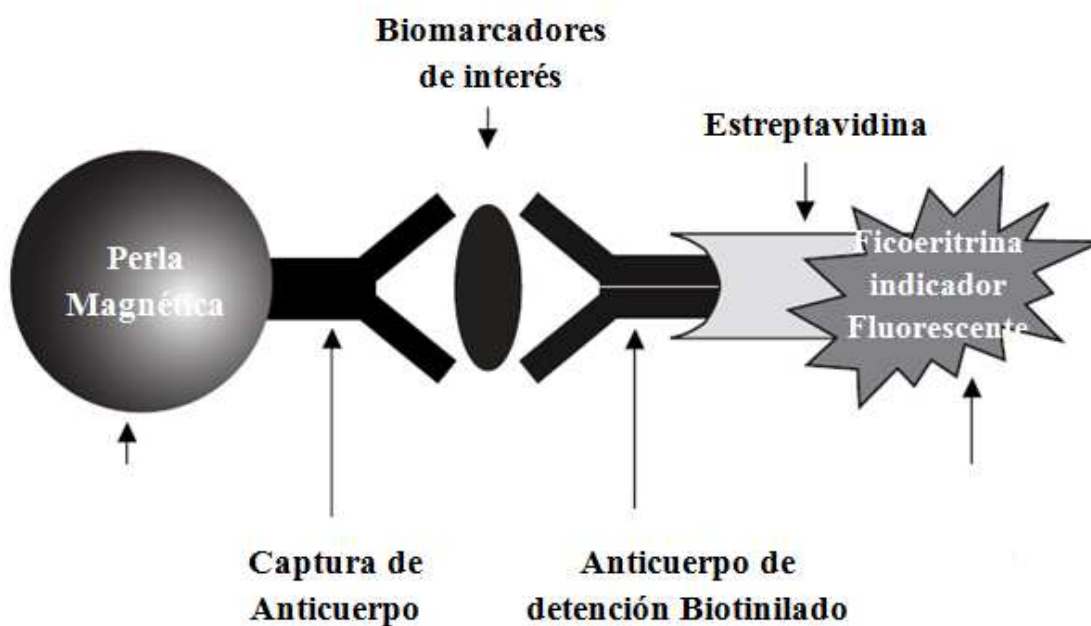


Figura 4. Inmunoensayo sándwich Bio-Plex.

Los valores de fluorescencia fueron determinados usando el sistema Bio-Plex basado en la técnica Luminex (figura 4). Cuando una suspensión de ensayo se introduce en el lector Bio-Plex 200, un láser de color rojo (635 nm) ilumina los colorantes fluorescentes, identificando la perla correspondiente. Al mismo tiempo, un láser de color verde (532nm) se excita para generar una segunda señal, que es detectada por un tubo fotomultiplicador. Un procesador digital de alta velocidad procesa la salida de datos, y finalmente el software transforma los datos de fluorescencia (IMF) en

concentración (pg/mL). La concentración de los analitos unidos a cada perla es proporcional a la IMF de la señal.

3.3.6. Determinación de las actividades peptidasas.

El método de análisis se basa en la capacidad hidrolítica de las AP sobre los sustratos artificiales del tipo L-aminoacil- β -naftilamidas (arilamidas). De esta manera, el enzima reconoce el terminal amino libre de la arilamida y separa, mediante hidrólisis, la β -naftilamina del aminoácido adyacente (ver figura 5) (Ramírez et al., 2004).

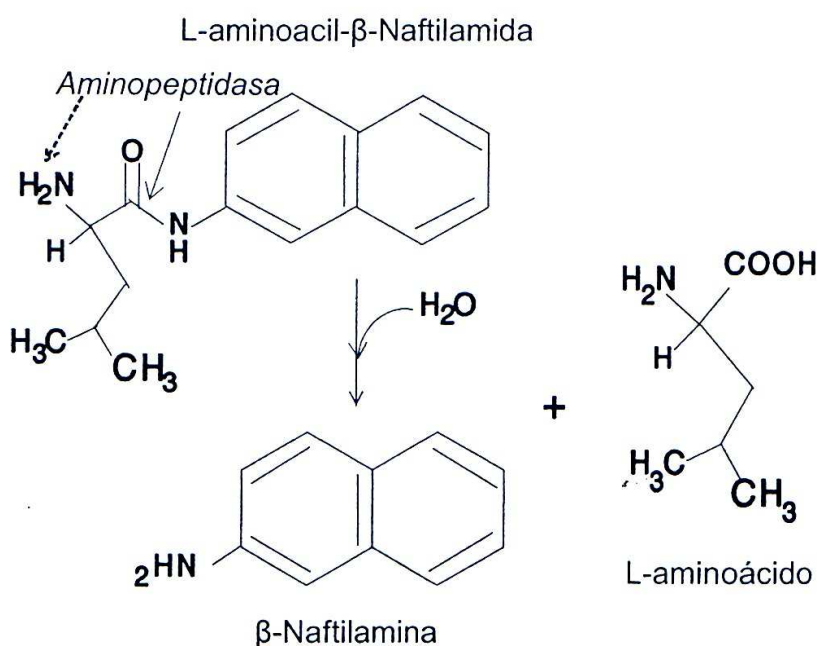


Figura 5. Reacción entre la aminopeptidasa y el sustrato artificial utilizado. El enzima reconoce el terminal amino libre de la aminoacil- β -naftilamida y separa, mediante hidrólisis, el aminoácido de la β -naftilamina, cuya concentración se puede medir fluorimétricamente a una determinada longitud de onda (ver texto) (Ramírez et al., 2004).

Las actividades enzimáticas alanina aminopeptidasa (AlaAP), cistina aminopeptidasa (CysAP), dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y glutamil aminopeptidasa (GluAP) del plasma, se midieron fluorimétricamente utilizando como sustratos L-Ala- β -naftilamida (L-Ala- β -Na), L-Cys- β -naftilamida (L-Cys- β -Na), L-Gly-Pro-4-Methoxy- β -naftilamida (L-DPP4- β -Na) y L-Glu- β -naftilamida (L-Glu- β -Na) respectivamente, de acuerdo con el método de Greenberg (1962) para la AlaAP, y los métodos modificados de Tobe et al. (1980) para GluAP, todos ellos modificados por Ramírez et al., en el 2011. La

sensibilidad del método permite determinaciones de actividad aminopeptidásica en el orden picomolar.

Se utilizaron placas negras de 96 pocillos en cada uno de las cuales se pipeteó 20µL de muestra y 90 µL de solución sustrato (tabla 3). Se incubaron durante 30 min a 37°C. La β-naftilamina liberada como resultado de la actividad enzimática se cuantificó fluorimétricamente con una longitud de onda de 412 nm de emisión y 345 nm de excitación (Ramírez et al., 2011).

Los valores de fluorescencia obtenidos fueron transformados en pmoles de β-naftilamina liberada mediante la extrapolación a una recta previamente obtenida tras la determinación de concentraciones decrecientes de β-naftilamina en un medio igual al de la solución sustrato (Ramírez et al., 2011).

Las actividades AlaAP, CysAP, DPP4 y GluAP se expresaron como pmoles hidrolizados por min de incubación y por mL de muestra.

	COMPONENTES		TAMPÓN
AlaAP	L-Ala-β-Nap	2,14 mg/100mL	50 mM
	BSA	10 mg/100mL	Tampón Fosfato
	DTT	10 mg/100mL	(pH 7,4)
CysAP	L-Cys-β-Nap	5,63 mg/100mL	50 mM
	BSA	10 mg/100mL	Tampón Tris -
	DTT	10 mg/100mL	HCl (pH 6)
DPP4	L-Gly-Pro-4-Methoxy-β-Nap	3,63 mg/100mL	50 mM
	BSA	10 mg/100mL	Tampón Fosfato
	DTT	10 mg/100mL	(pH 7,4)
GluAP	L-Glu-β-Nap	2,72 mg/100mL	50 mM
	BSA	10 mg/100mL	Tampón Tris -
	DTT	10 mg/100mL	HCl (pH 7,4)
	CaCl ₂	555 mg/100mL	

Tabla 3. Composición de la soluciones sustrato utilizadas para las determinaciones enzimáticas (Ramírez et al., 2011).

3.4. Análisis estadístico

Para el tratamiento estadístico de los datos elaboró una base de datos donde se recogían todas las variables del estudio. Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos se utilizaron varios procedimientos. En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las principales variables para cada uno de los grupos, empleándose las medidas básicas de resumen (media, error típico de la media, etc.) en el caso de las variables numéricas, y la distribución de frecuencias en el caso de las variables cualitativas.

Para comparaciones posteriores entre las medias de los cuatro grupos, se utilizó el procedimiento ANOVA de un factor o de una vía, que genera un análisis de varianza de un factor para una variable dependiente cuantitativa respecto a una única variable de factor, y se utiliza para contrastar la hipótesis de que varias medias son iguales (esta técnica es una extensión de la prueba t para dos muestras). Además de determinar que existen diferencias entre las medias, también podemos saber qué medias difieren, y para ello llevamos a cabo los contrastes “post hoc”, los cuales se realizan después de haber llevado a cabo el estudio clínico. La prueba de la diferencia honestamente significativa que empleamos es HSD de Tukey. Este test se utiliza cuando se quiere comparar cada grupo con todos los demás, mientras que se empleó la prueba de la t de Student para la comparación entre el grupo control y el grupo SM de los sexos diferentes. En ambos casos los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$) y aquellos valores de p superiores a 0,05 se consideraron estadísticamente no significativos.

El estudio de correlación entre las distintas variables se realizó estableciendo un modelo de regresión lineal, el cual fue considerado válido para aquellos valores de $p < 0,05$.

En todos los casos, se utilizó el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0).

4.- RESULTADOS

4.1. Estudio antropométrico

En la tabla 4 se presentan las medias y el error estándar (EE) de los valores del peso corporal, expresado en kg, talla, expresada en cm, e índice de masa corporal (IMC), expresado en kg/m², de los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Observamos que los valores de peso e IMC fueron estadísticamente superiores en las mujeres con SM en comparación con las mujeres del grupo control. En el caso de los varones, no encontramos diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros estudiados. Entre los dos grupos controles, sólo se establecieron diferencias para la talla, y entre los dos grupos SM para el IMC.

	Peso	Talla	IMC
Mujer C	65,7 ± 2,87	157,4 ± 1,45	26,7 ± 1,38
MujerSM	80,6 ± 4,97	156,7 ± 1,66	32,8 ± 1,95
Varón C	79,3 ± 4,06	168,6 ± 1,85	27,8 ± 1,16
VarónSM	90,1 ± 4,04	164,0 ± 1,27	33,5 ± 1,66
Mujer C – Mujer SM	*	n.s.	*
Varón C – Varón SM	n.s.	n.s.	n.s.
Mujer C – Varón C	n.s.	***	n.s.
Mujer SM – Varón SM	n.s.	n.s.	*

Tabla 4. Media ± el error estándar (EE) del peso corporal, expresado en kg, talla, expresada en cm, e índice de masa corporal (IMC), expresado en kg/m², correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05; ***p<0,001

En la tabla 5 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de la circunferencia de cintura y la circunferencia de cadera, expresadas en cm, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Observamos que los valores de la circunferencia de la cintura son estadísticamente superiores en varones y mujeres del grupo SM respecto a sus correspondientes grupos control. Sin embargo, no encontramos diferencias para los valores de circunferencia de cintura entre los dos grupos SM, ni para los valores de circunferencia de la cadera en ninguno de las comparaciones realizadas.

	C-Cintura	C-Cadera
Mujer C	85,2 ± 2,48	100,9 ± 2,55
MujerSM	106,1 ± 4,12	109,4 ± 3,46
Varón C	96,9 ± 3,68	98,4 ± 2,28
VarónSM	112,9 ± 3,81	102,9 ± 2,08
Mujer C – Mujer SM	***	n.s.
Varón C – Varón SM	*	n.s.
Mujer C – Varón C	n.s.	n.s.
Mujer SM – Varón SM	n.s.	n.s.

Tabla 5. Media ± el error estándar (EE) de los valores de la circunferencia de cintura, expresada en cm y la circunferencia de cadera, expresada en cm, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05; ***p<0,001

En la tabla 6 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores antropométricos de los pliegues bicipital (PBI), tricipital (PT), subescapular (PSB) y suprailíaco (PS), expresados en cm, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Se aprecia que los valores de los pliegues bicipital, subescapular y suprailíaco son estadísticamente superiores en varones y mujeres del grupo SM respecto a varones y mujeres de sus respectivos grupos controles. Además los valores de los pliegues bicipital y tricipital son estadísticamente superiores en mujeres del grupo Control respecto a los varones del grupo Control. Al comparar los dos grupos con SM, sólo obtuvimos diferencias para el pliegue tricipital.

	PBI	PT	PSB	PS
Mujer C	13,1 ± 0,74	23,1 ± 1,58	20,2 ± 1,73	16,1 ± 1,43
MujerSM	18,3 ± 2,09	28,3 ± 2,65	31,6 ± 2,64	23,8 ± 1,63
Varón C	7,4 ± 0,85	10,9 ± 1,27	18,2 ± 2,30	10,2 ± 1,07
VarónSM	13,8 ± 1,55	13,4 ± 1,56	31,2 ± 1,98	19,9 ± 2,63
Mujer C – Mujer SM	*	n.s.	**	**
Varón C – Varón SM	*	n.s.	**	**
Mujer C – Varón C	*	***	n.s.	n.s.
Mujer SM – Varón SM	n.s.	***	n.s.	n.s.

Tabla 6. Media ± el error estándar (EE) de los valores antropométricos del pliegue bicipital (PBI), pliegue tricipital (Pr), pliegue subescapular (PSB) y pliegue suprailíaco (PS), expresados en cm, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

4.2. Estudio dietético

En la tabla 7 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores obtenidos en el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (CADM), expresados como puntuación total, siendo 0 la puntuación mínima y 14 la puntuación máxima, correspondientes a los grupos Mujer Control (n=14) y SM (n=11) y grupos Varón Control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Podemos observar que la puntuación final en las mujeres del grupo Control fue estadísticamente superior respecto a puntuación obtenida por las mujeres del grupo SM. No encontramos diferencias en el caso de los varones, ni al comparar ambos sexos tanto en los grupos control como en los de SM.

	CADM total
Mujer C	8,6 ± 0,51
MujerSM	6,1 ± 0,58
Varón C	8,7 ± 0,59
VarónSM	7,0 ± 0,67
Mujer C – Mujer SM	*
Varón C – Varón SM	n.s.
Mujer C – Varón C	n.s.
Mujer SM – Varón SM	n.s.

Tabla 7. Media ± el error estándar (EE) de los valores del cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea, expresado como puntuación total, siendo 0 la puntuación mínima y 14 la puntuación máxima, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05

En la tabla 8 se presentan los percentiles de la puntuación del cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (CADM), expresados como puntuación total, siendo 0 la puntuación mínima y 14 la puntuación máxima, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10). Podemos observar que la puntuación correspondiente al percentil 75 se sitúa en 10,0 puntos para los grupos Control mientras que para las mujeres y los varones de los grupos SM está establecido en 8,0 y 9,0 puntos respectivamente.

	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95
Mujer C	7,0	9,0	10,0	12,0
MujerSM	5,0	5,0	8,0	10,0
Varón C	7,0	8,0	10,0	13,0
VarónSM	6,0	7,0	9,0	10,0

Tabla 8. Percentiles de la puntuación del cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (CADM), expresados como puntuación total, siendo 0 la puntuación mínima y 14 la puntuación máxima, correspondientes a los grupos Mujer Control (C) y Síndrome Metabólico (SM) y grupos Varón Control (C) y Síndrome Metabólico (SM).

4.3. Estudio de los valores de presión arterial

En la tabla 9 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM), expresados en mmHg, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10). Observamos como, para ninguna de las comparaciones realizadas, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

	PAS	PAD	PAM
Mujer C	127,0 ± 2,23	77,4 ± 2,89	93,9 ± 2,57
MujerSM	135,5 ± 5,32	84,6 ± 3,58	101,6 ± 4,02
Varón C	131,6 ± 6,82	81,3 ± 2,58	98,1 ± 3,70
VarónSM	134,7 ± 6,26	80,9 ± 3,38	98,8 ± 3,98
Mujer C – Mujer SM	n.s	n.s	n.s
Varón C – Varón SM	n.s	n.s	n.s
Mujer C – Varón C	n.s	n.s	n.s
Mujer SM – Varón SM	n.s.	n.s.	n.s.

Tabla 9. Media ± el error estándar (EE) de los valores de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM), expresados en mmHg, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

4.4. Marcadores de riesgo cardiovascular

En la tabla 10 se presentan la media y el error estándar (EE) de algunos de los marcadores de riesgo cardiovascular, como son el cociente cintura-cadera y también el índice SCORE, que indica la probabilidad de tener un evento cardiovascular mortal en 10 años, expresado como tanto por ciento, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Partiendo de la base de

que los valores del cociente cintura-cadera son estadísticamente superiores en varones del grupo Control respecto a mujeres del grupo Control, también podemos apreciar que estos valores son estadísticamente superiores en varones y mujeres del grupo SM respecto a sus respectivos controles. En cuanto al índice SCORE, fue superior en mujeres y varones diagnosticados de SM al compararlos con sus controles, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos..

	Cociente Ci – Ca	SCORE
Mujer C	0,84 ± 0,01	1,2 ± 0,21
MujerSM	0,97 ± 0,01	4,7 ± 1,47
Varón C	0,98 ± 0,02	2,3 ± 0,40
VarónSM	1,10 ± 0,03	7,8 ± 1,67
Mujer C – Mujer SM	***	*
Varón C – Varón SM	**	**
Mujer C – Varón C	***	n.s.
Mujer SM – Varón SM	***	n.s.

Tabla 10. Media ± el error estándar (EE) de algunos de los marcadores de riesgo cardiovascular como son el cociente cintura-cadera, así como el índice SCORE, expresado como tanto por ciento, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

En la tabla 11 se presentan los percentiles de los valores del índice SCORE, que indica la probabilidad de tener un evento cardiovascular mortal en 10 años, expresado como tanto por ciento, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10). Podemos observar que los valores para el percentil 75 son muy superiores en los varones y mujeres de los grupos SM en comparación con los varones y mujeres de los grupos Control respectivamente.

	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95
Mujer C	0,5	1,0	1,5	2,9
MujerSM	1,6	2,4	8,5	16,4
Varón C	1,3	1,8	3,5	4,4
VarónSM	4,0	7,3	9,5	20,6

Tabla 11. Percentiles de la puntuación del índice Score, expresado como tanto por ciento, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

4.5. Estudio de las variables bioquímicas en plasma

En la tabla 12 se presentan las medias y el error estándar (EE) de los valores de concentración en plasma de colesterol total (CHOT) y triglicéridos TG expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas para el caso de los TG, donde los valores en las mujeres del grupo SM fueron superiores a sus controles.

	CHOT	TG
Mujer C	232,7 ± 8,47	86,9 ± 5,26
MujerSM	240,9 ± 12,24	227,9 ± 38,86
Varón C	224,9 ± 12,67	149,4 ± 20,91
VarónSM	196,0 ± 16,69	169,9 ± 25,92
Mujer C – Mujer SM	n.s	**
Varón C – Varón SM	n.s	n.s
Mujer C – Varón C	n.s	n.s
Mujer SM – Varón SM	n.s	n.s

Tabla 12. Media ± el error estándar (EE) de los valores de concentración de colesterol total (CHOT) y triglicéridos totales (TG) en plasma, expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). **p<0,01.

En la tabla 13 se presentan las medias y el error estándar (EE) de los valores de concentración en plasma de las fracciones de colesterol HDL y LDL, expresadas en mg/dL y la relación entre ambas (HDL/LDL), correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Tanto los valores de colesterol HDL como la relación HDL/LDL fue superior en las mujeres que en los hombres controles, y sólo en el caso de las mujeres, la presencia de SM disminuyó significativamente los valores de colesterol HDL.

	HDL	LDL	HDL/LDL
Mujer C	77,9 ± 4,86	137,4 ± 7,18	0,59 ± 0,05
MujerSM	57,0 ± 5,15	138,0 ± 9,20	0,43 ± 0,04
Varón C	53,5 ± 6,19	141,2 ± 11,29	0,40 ± 0,05
VarónSM	42,9 ± 5,21	119,5 ± 13,24	0,38 ± 0,04
Mujer C – Mujer SM	*	n.s	n.s
Varón C – Varón SM	n.s	n.s	n.s
Mujer C – Varón C	**	n.s	*
Mujer SM – Varón SM	n.s	n.s	n.s

Tabla 13. Media ± el error estándar (EE) de los valores de concentración de fracción HDL de colesterol, fracción LDL de colesterol y relación HDL/LDL en plasma, expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05; **p<0,01.

En la tabla 14 se presentan las medias y el error estándar (EE) de los valores de concentraciones plasmáticas en ayunas de glucosa, expresados en mg/dL, hemoglobina glicosilada (HbA1c), expresados en tanto por ciento, insulina basal, expresados en µU/mL, y el índice HOMA considerado como un índice indirecto para el cálculo de la resistencia insulínica, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Se observan valores medios de glucemia basal y de hemoglobina glicosilada estadísticamente superiores en los varones del grupo SM en relación con los varones del grupo Control. La media de glucosa en ayunas también fue superior para los varones SM en comparación con las mujeres SM. Así mismo, los valores medios del índice HOMA fueron estadísticamente inferiores en los varones del grupo Control respecto a los varones del grupo SM.

	Glucemia	HbA1c	Insulinemia basal	HOMA
Mujer C	90,4 ± 2,14	5,5 ± 0,07	5,6 ± 0,68	1,3 ± 0,16
MujerSM	115,1 ± 9,96	6,5 ± 0,53	10,9 ± 1,34	3,3 ± 0,55
Varón C	96,4 ± 3,60	5,4 ± 0,12	7,8 ± 1,15	1,9 ± 0,32
VarónSM	174,1 ± 17,99	7,9 ± 0,58	11,6 ± 2,76	4,8 ± 1,05
Mujer C – Mujer SM	n.s	n.s	n.s	n.s
Varón C – Varón SM	***	**	n.s	**
Mujer C – Varón C	n.s	n.s	n.s	n.s
Mujer SM – VarónSM	**	n.s	n.s	n.s

Tabla 14. Media ± el error estándar (EE) de los valores de glucemia basal, expresada en mg/dL, hemoglobina glicosilada (HbA1c), expresada en porcentaje, insulinemia, expresada en µU/mL, e índice HOMA, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). **p<0,01; ***p<0,001

En la tabla 15 se presentan los percentiles de los valores del Homeostasis Model Assessment (HOMA) considerado como un índice indirecto para el cálculo de la resistencia insulínica, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10). Podemos observar que los valores para el percentil 75 son superiores en los varones y mujeres de los grupos SM en comparación con los varones y mujeres de los grupos Control respectivamente.

	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 95
Mujer C	1,0	1,3	1,5	2,3
MujerSM	1,7	3,0	4,8	7,1
Varón C	1,1	1,7	2,8	3,7
VarónSM	2,2	4,2	8,0	10,0

Tabla 15. Percentiles de la puntuación del índice HOMA considerado como un índice indirecto para el cálculo de la resistencia insulínica correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

4.6. Otros parámetros bioquímicos

En la tabla 16 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de creatinina, expresada en mg/dL y urea, expresada en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10).

	Creatinina	Urea
Mujer C	0,72 ± 0,04	26,5 ± 3,93
MujerSM	0,75 ± 0,04	37,0 ± 10,00
Varón C	0,87 ± 0,05	34,3 ± 5,68
VarónSM	0,85 ± 0,05	34,8 ± 8,58
Mujer C – Mujer SM	n.s	n.s
Varón C – Varón SM	n.s	n.s
Mujer C – Varón C	n.s	n.s
Mujer SM – VarónSM	n.s	n.s

Tabla 16. Media ± el error estándar (EE) de los valores de creatinina, expresada en mg/dL y urea, expresada en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

En la tabla 17 se presentan las medias y el error estándar (EE) de los valores de concentración en plasma de sodio y potasio, expresados en mmol/dL, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10); así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro

grupos. Se observa que el valor medio del sodio en plasma es estadísticamente superior en los varones del grupo Control frente a los varones del grupo SM.

	Sodio	Potasio
Mujer C	141,3 ± 0,60	4,3 ± 0,10
MujerSM	140,5 ± 0,78	4,4 ± 0,12
Varón C	141,0 ± 0,30	4,2 ± 0,11
VarónSM	138,6 ± 0,70	4,5 ± 0,11
Mujer C – Mujer SM	n.s	n.s
Varón C – Varón SM	*	n.s
Mujer C – Varón C	n.s	n.s
Mujer SM – VarónSM	n.s	n.s

Tabla 17. Media ± el error estándar (EE) de los valores de sodio y potasio, expresados en mmol/L, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05

En la tabla 18 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de ácido úrico, expresado en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10), así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Apreciamos que los valores medios en los varones del grupo Control son estadísticamente superiores que en las mujeres del grupo Control. De igual manera, los valores medios en las mujeres del grupo SM son estadísticamente superiores a las mujeres del grupo Control.

	Ac. Úrico
Mujer C	3,8 ± 0,30
MujerSM	5,5 ± 0,27
Varón C	6,6 ± 0,31
VarónSM	5,7 ± 0,45
Mujer C – Mujer SM	**
Varón C – Varón SM	n.s
Mujer C – Varón C	***
Mujer SM – VarónSM	n.s

Tabla 18. Media ± el error estándar (EE) de los valores de ácido úrico, expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). **p<0,01; ***p<0,001

En la tabla 19 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de la PCR, expresada en mg/dl, correspondientes a los hombres y mujeres de los grupos Control (n=25) y SM (n=21).

	PCR
Mujer C	0,32 ± 0,13
MujerSM	0,58 ± 0,14
Varón C	0,26 ± 0,09
VarónSM	0,86 ± 0,30
Mujer C – Mujer SM	n.s
Varón C – Varón SM	n.s
Mujer C – Varón C	n.s
Mujer SM – VarónSM	n.s

Tabla 19. Media ± el error estándar (EE) de los valores de PCR, expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

En la tabla 20 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de las transaminasas glutamato-oxalacético (GOT), glutamato-pirúvico (GPT) y gamma-glutamil (GGT), expresadas en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10).

	GOT	GPT	GGT
Mujer C	21,6 ± 3,44	17,0 ± 1,93	27,1 ± 6,43
MujerSM	27,0 ± 5,03	26,5 ± 4,73	37,0 ± 8,94
Varón C	25,0 ± 2,80	22,8 ± 2,43	68,1 ± 18,41
VarónSM	18,8 ± 2,43	27,5 ± 5,06	47,4 ± 7,29
Mujer C – Mujer SM	n.s	n.s	n.s
Varón C – Varón SM	n.s	n.s	n.s
Mujer C – Varón C	n.s	n.s	n.s
Mujer SM – Varón SM	n.s	n.s	n.s

Tabla 20. Media ± el error estándar (EE) de los valores de las transaminasas glutamato-oxalacético (GOT), glutamato-pirúvico (GPT) y gamma-glutamil (GGT), expresadas en mg/dL, correspondientes a los grupos Mujer Control (C) y Síndrome Metabólico (SM) y grupos Varón Control (C) y Síndrome Metabólico (SM).

4.7. Determinación de GLP-1, insulina y leptina postprandiales

En la tabla 21 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de GLP-1 en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresado en pg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10), así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Los valores de GLP-1 postprandiales fueron estadísticamente superiores en las

mujeres que en los varones de los grupos control. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnosticados con SM.

	GLP-1
Mujer C	68,00 ± 9,66
MujerSM	48,38 ± 5,38
Varón C	34,67 ± 4,20
VarónSM	53,56 ± 8,28
Mujer C – Mujer SM	n.s
Varón C – Varón SM	n.s
Mujer C – Varón C	*
Mujer SM – Varón SM	n.s

Tabla 21. Media ± el error estándar (EE) de los valores de GLP-1 en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresada como pg/mL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05.

En la tabla 22 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de insulina en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresada en μ U/mL, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10), así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos. Los valores de insulina postprandiales fueron estadísticamente superiores en los varones del grupo SM en relación a los varones del grupo Control correspondiente.

	Insulinemia postprandial
Mujer C	591,38 ± 57,56
MujerSM	697,13 ± 71,48
Varón C	394,67 ± 10,21
VarónSM	796,38 ± 121,05
Mujer C – Mujer SM	n.s
Varón C – Varón SM	*
Mujer C – Varón C	n.s
Mujer SM – Varón SM	n.s

Tabla 22. Media ± el error estándar (EE) de los valores de Insulina en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresada como μ U/mL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05.

En la tabla 23 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores de leptina en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresada en pg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10), así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro

grupos. Los valores de leptina postprandiales fueron estadísticamente superiores en las mujeres diagnosticadas de SM tanto frente a sus controles como frente a los varones que presentaban SM.

	Leptina
Mujer C	6769,33 ± 794,18
MujerSM	21594,80 ± 3527,39
Varón C	5489,13 ± 1393,68
VarónSM	8925,25 ± 1164,30
Mujer C – Mujer SM	***
Varón C – Varón SM	n.s.
Mujer C – Varón C	n.s.
Mujer SM – Varón SM	***

Tabla 23. Media ± el error estándar (EE) de los valores de Leptina, en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresada como pg/mL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). ***p<0,001.

4.8. Determinación de las actividades peptidasas en plasma

En la tabla 42 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores en el plasma de las actividades Alanina y Glutamato Aminopeptidasas (AlaAP y GluAP), expresados como pmoles de Ala-β-NA ó Glu-β-NA respectivamente hidrolizados por mL de muestra y minuto de incubación, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10), así como los valores de P obtenidos en las comparaciones entre los cuatro grupos.

	AlaAP	GluAP
Mujer C	3665,22 ± 229,69	83,91 ± 5,63
MujerSM	3667,32 ± 219,26	50,12 ± 5,54
Varón C	3846,95 ± 176,22	68,47 ± 11,10
VarónSM	3639,89 ± 154,30	66,67 ± 10,14
Mujer C – Mujer SM	n.s.	*
Varón C – Varón SM	n.s.	n.s.
Mujer C – Varón C	n.s.	n.s.
Mujer SM – Varón SM	n.s.	n.s.

Tabla 24. Media ± el error estándar (EE) de los valores en el plasma de las actividades Alanina y Glutamato Aminopeptidasa (AlaAP y GluAP), expresados como pmoles de Ala-β-NA ó Glu-β-NA hidrolizados/mL de muestra/min de incubación, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05.

Observamos que los valores de la actividad Glutamato Aminopeptidasa fueron estadísticamente superiores en las mujeres del grupo Control frente a las mujeres del grupo SM. No encontramos diferencias para la actividad AlaAP entre los cuatro grupos estudiados.

En la tabla 25 se presentan la media y el error estándar (EE) de los valores en el plasma de las actividades Cistina Aminopeptidasa (CysAP), expresada como pmoles de Cys- β -NA hidrolizados por mL de muestra y minuto de incubación, y Dipeptidildipeptidasa 4 (DPP4), expresada como pmoles de dpp4- β -NA hidrolizados por mL de muestra y min de incubación, correspondientes a los grupos mujer control (n=14) y SM (n=11) y grupos varón control (n=11) y SM (n=10). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la actividad CysAP. Sin embargo, la actividad DPP4 fue estadísticamente superior en las mujeres que en los hombres del grupo control, y menor en las mujeres que presentaban SM que en sus respectivos controles.

	CysAP	DPP4
Mujer C	307,07 \pm 40,58	5807,58 \pm 223,23
MujerSM	282,48 \pm 37,64	4856,96 \pm 203,24
Varón C	291,66 \pm 34,32	5208,52 \pm 239,48
VarónSM	205,73 \pm 11,02	4713,25 \pm 171,67
Mujer C – Mujer SM	n.s.	***
Varón C – Varón SM	*	n.s.
Mujer C – Varón C	n.s.	***
Mujer SM – Varón SM	n.s.	n.s.

Tabla 25. Media \pm el error estándar (EE) de los valores en el plasma de las actividades Cistina Aminopeptidasa (CysAP), expresada como pmoles de Cys- β -NA hidrolizados /mL de muestra/min de incubación y Dipeptidildipeptidasa 4 (DPP4), expresada como pmoles de dppVI- β -NA hidrolizados /mL de muestra/min de incubación, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). *p<0,05; ***p<0,001

5.- DISCUSIÓN

5.1. Estudio antropométrico y dietético.

En la figura 6 se muestran los valores del peso, talla e IMC para los grupos mujer control, mujer SM, varón control y varón SM. El índice de masa corporal medio en los pacientes con SM de ambos sexos se encontraba en rango de obesidad, a diferencia de los pacientes del grupo control que se encontraba en rango de sobrepeso, aunque sólo se alcanzaron diferencias significativas entre las mujeres de ambos grupos. La falta de diferencias significativas en el caso de los varones pudo estar condicionada por la menor diferencia en los valores de peso y por la mayor talla media para el grupo de varones control.

En la figura 7 se representan los valores de las circunferencias de la cintura y de cadera para los grupos mujer control, mujer SM, varón control y varón SM. El valor medio de la circunferencia de la cintura, uno de los criterios incluidos en la definición de SM, fué estadísticamente superior en hombres y mujeres con SM respecto a los grupos Control correspondientes.

En las figuras 8 y 9 se muestran los valores de los pliegues cutáneos determinados para los grupos mujer control, mujer SM, varón control y varón SM. En cuanto a la diferencia entre sexos, en el grupo control los varones presentaron un valor medio inferior para el pliegue bicipital, y las mujeres para el tricípital. Los pacientes del grupo SM presentan valores significativamente superiores de pliegue cutáneo bicipital, subescapular y suprailíaco, tanto en varones como en mujeres.

Estos resultados apoyan la elección de la circunferencia de la cintura como el principal índice antropométrico de elección a la hora de diagnosticar SM (Warner et al., 2004), especialmente en el caso de los hombres (Meisinger et al., 2006). Las diferencias referentes a parámetros antropométricos entre varones y mujeres con SM ya han sido previamente descritas (Arimura et al., 2011). Por lo tanto, nuestros resultados corroboran la existencia de un desarrollo diferencial del SM entre hombres y mujeres, principalmente asociado a la distinta regulación por parte de las hormonas sexuales de la distribución de la grasa corporal y las alteraciones metabólicas (Pradhan, 2014).

La dieta mediterránea caracterizada por su bajo contenido en grasas saturadas y alto en grasas monoinsaturadas, así como por su bajo contenido en proteínas de origen animal, está asociada a un efecto preventivo sobre la ECV. Para evaluar el grado de cumplimiento de este tipo de dieta, hemos empleado el cuestionario de adherencia a la

dieta mediterránea (CADM) (Castilla et al., 2005). En la figura 10 se muestra la puntuación media respecto al CADM para los grupos mujer control, mujer SM, varón control y varón SM, observándose en general una puntuación menor (inferior a 8 puntos) en los pacientes con SM que en sus controles, aunque las diferencias sólo fueron significativas en las mujeres. Por lo tanto, en los dos grupos controles el valor de puntuación obtenido indicó una alta adherencia a la dieta mediterránea (mayor de 8) mientras que en los dos grupos de SM la puntuación fue inferior a 8, indicando una pérdida de los hábitos de alimentación propios de la dieta mediterránea. Estos resultados también están en concordancia con la conocida asociación entre la dieta mediterránea y la incidencia del SM (Babio et al., 2009; Pérez-Martínez, 2011; Esposito et al., 2013; Steffen et al., 2014).

La distribución en percentiles para los diferentes grupos respecto a las puntuaciones obtenidas en el CADM se muestra en la figura 11. De acuerdo con estos datos, sólo un 25% de los varones con SM obtuvo al menos 9 puntos en el CADM considerado como una alta adherencia a la dieta mediterránea, porcentaje aún inferior entre las mujeres con SM. Por el contrario, el 50% de las mujeres del grupo control obtuvo una alta adherencia a la dieta mediterránea, porcentaje algo inferior en el caso de los hombres del grupo control.

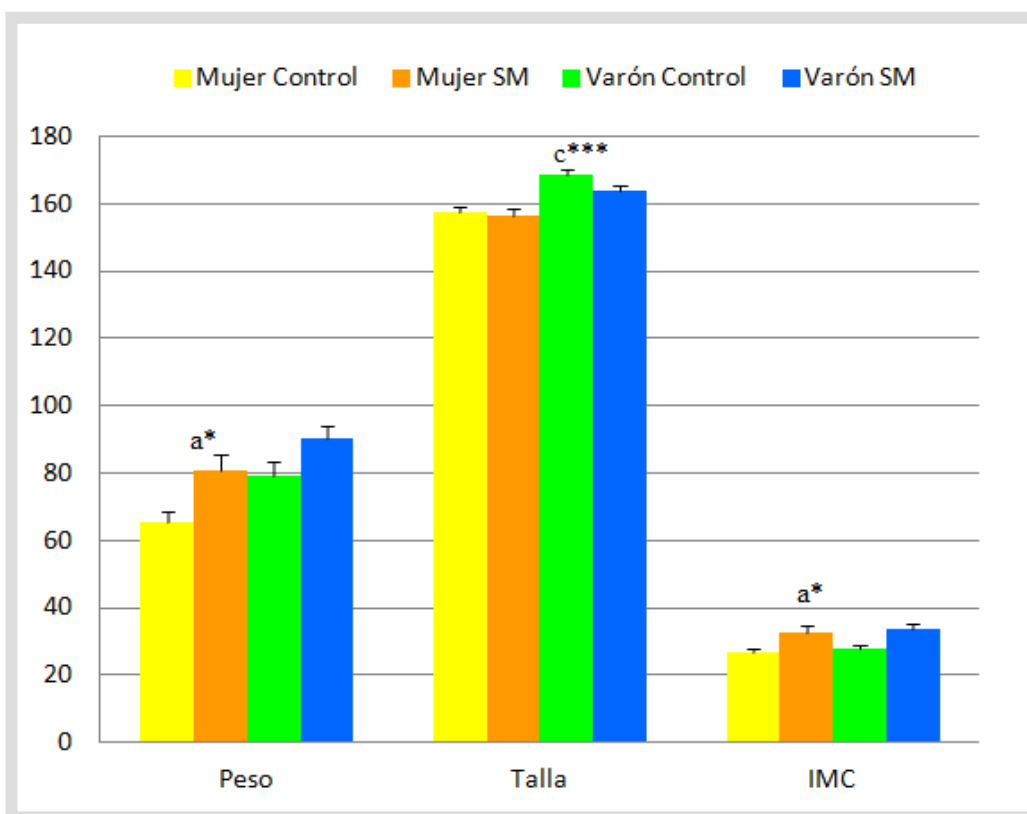


Figura 6. Valores medios \pm error estándar del peso corporal expresado en kg, talla expresada en cm e índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m^2 , correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a: diferencias con respecto al grupo control; * $p < 0,05$; c: diferencias entre varones y mujeres del grupo control *** $p < 0,001$.

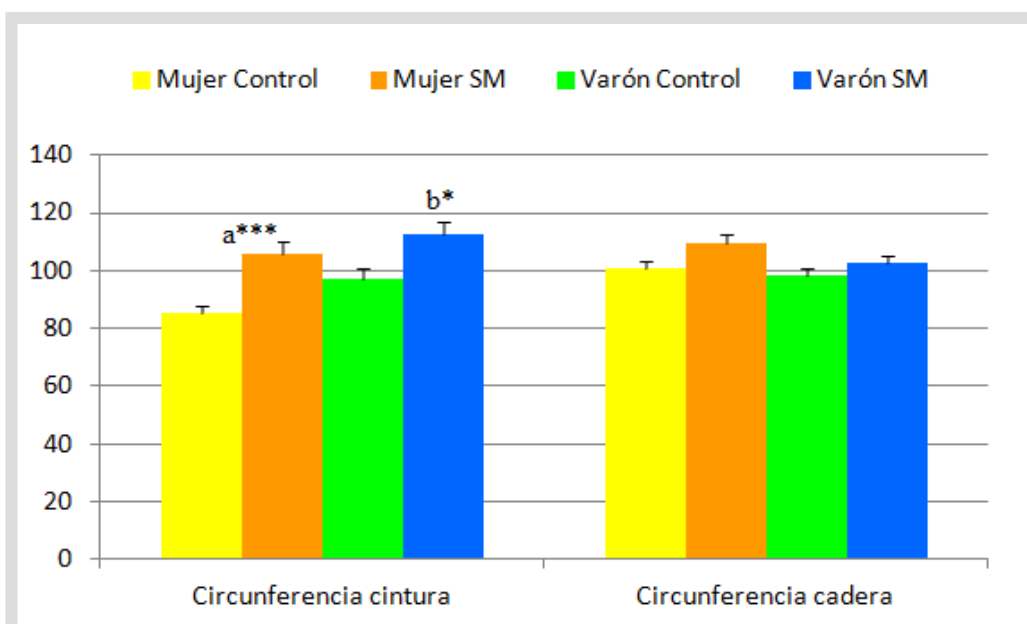


Figura 7. Valores medios \pm error estándar de la circunferencia de cintura, expresados en cm, y la circunferencia de cadera, expresados en cm, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a y b: diferencias con respecto al grupo control; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

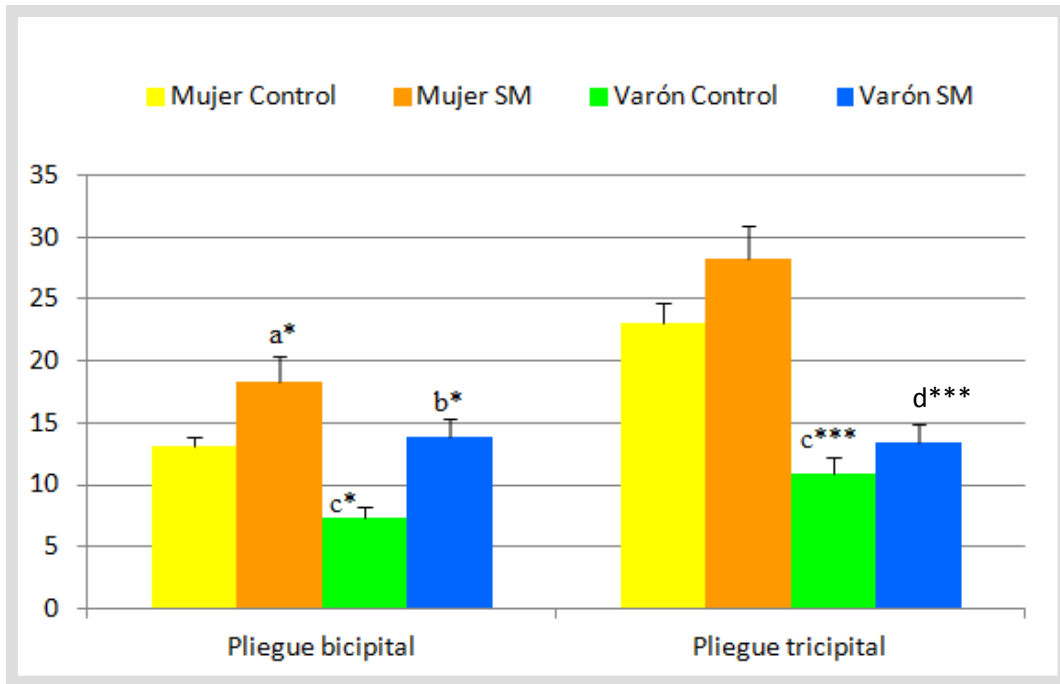


Figura 8. Valores medios \pm error estándar de los pliegues bicipital (PBI) y pliegue tricipital (PT), expresados en cm, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a y b: diferencias con respecto al grupo control; * $p < 0,05$; c: diferencias entre varones y mujeres del grupo control * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$, d: diferencias entre varones y mujeres con SM *** $p < 0,001$.

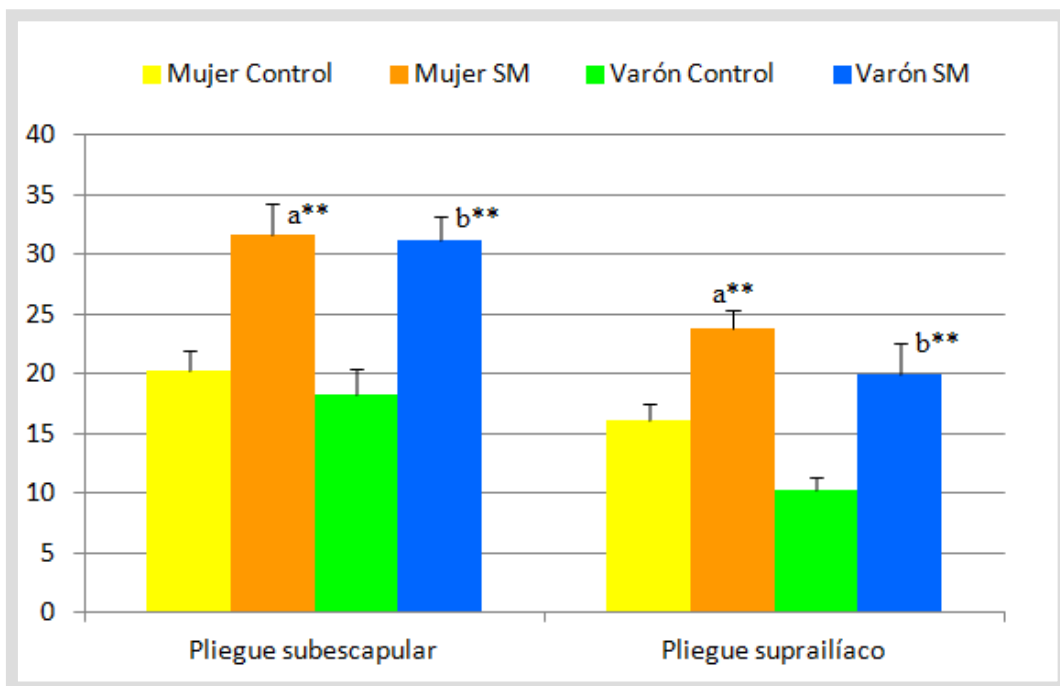


Figura 9. Valores medios \pm error estándar de los pliegues subescapular (PSB) y pliegue supraillíaco (PS), expresados en cm, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a y b: diferencias con respecto al grupo control; ** $p < 0,01$.

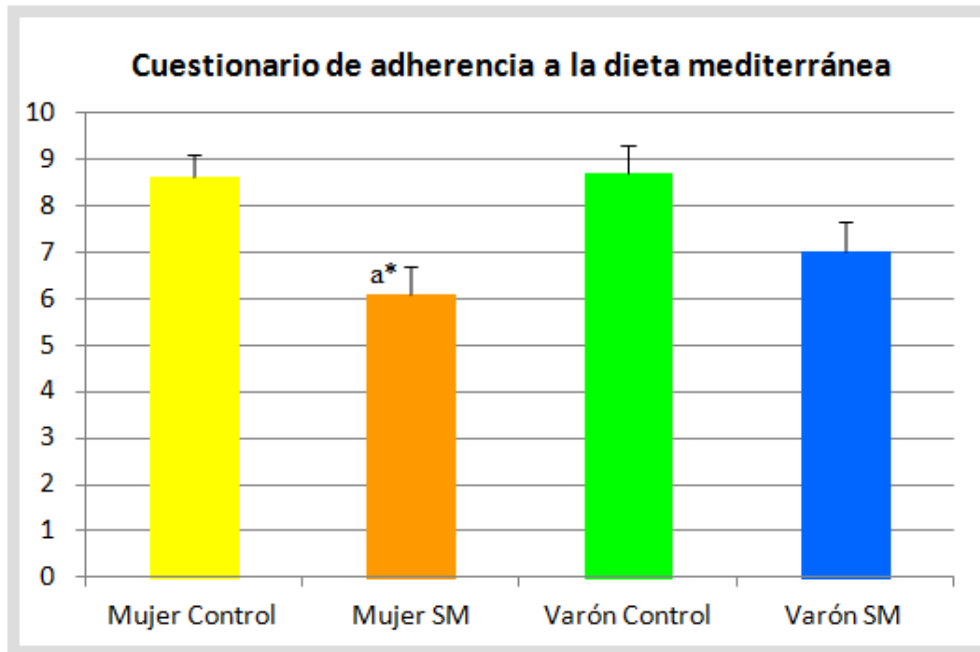


Figura 10. Media \pm error estándar de los valores del cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea, expresados como puntuación total, siendo 0 la puntuación mínima y 14 la puntuación máxima, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a: diferencias con respecto al grupo control; * $p < 0,05$.

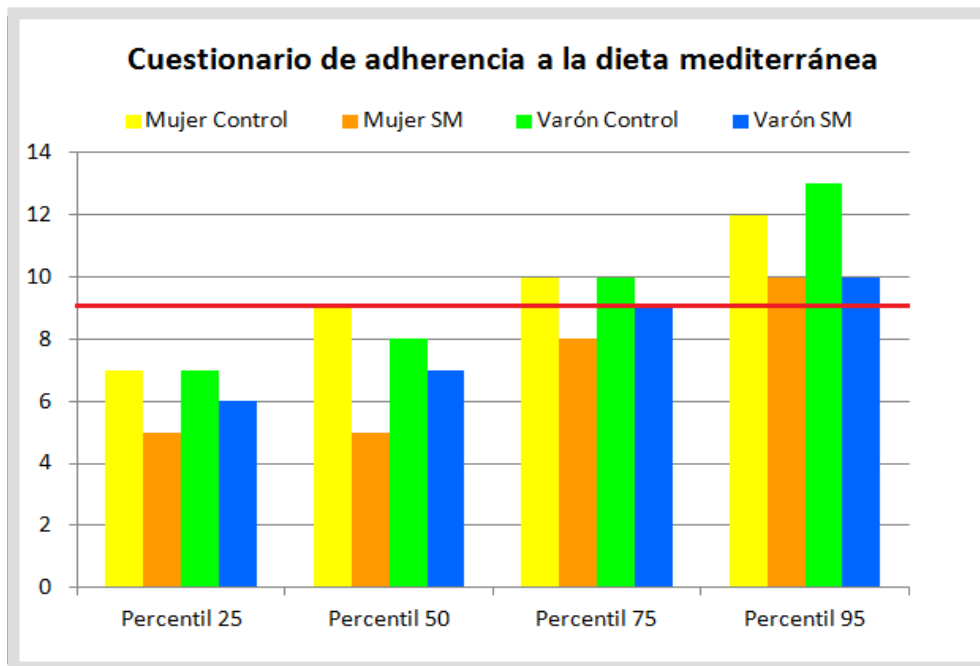


Figura 11. Percentiles de la puntuación del cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (CADM), expresados como puntuación total, siendo 0 la puntuación mínima y 14 la puntuación máxima, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). La línea roja establece el límite a partir del cual se considera que existe una alta adherencia a la dieta mediterránea.

5.2. Riesgo cardiovascular y regulación de la presión arterial

Los valores correspondientes al cociente cintura-cadera, otro marcador importante relacionado con la adiposidad visceral y con el riesgo cardiovascular, para los grupos mujer control, mujer SM, varón control y varón SM se muestran en la figura 12. Teniendo en cuenta que un cociente cintura cadera mayor de 0,85 en las mujeres y mayor de 1 en los hombres supone una cantidad elevada de grasa corporal, y por lo tanto representa un mayor riesgo de padecer ECV o metabólicas (De Portugal, 1997), la puntuación media en los grupos con SM es superior a estos valores, a diferencia de la puntuación obtenida en los grupos control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

El modelo SCORE se basa en el seguimiento de una amplia población europea de 40 a 65 años y estima el riesgo de muerte de origen cardiovascular (coronaria y cerebrovascular) a los 10 años, estableciéndose el umbral de alto riesgo en el 5%. En la figura 13 se muestran los valores medios del índice SCORE expresado como tanto por ciento, correspondientes a los grupos mujer control y SM y grupos varón control y SM, siendo estadísticamente superiores los correspondientes a los grupos con SM respecto a sus correspondientes grupos control.

La distribución en percentiles para los diferentes grupos respecto a las puntuaciones obtenidas en el índice SCORE se muestra en la figura 14. Se aprecia que todos los sujetos del grupo control presentan una puntuación inferior al 5% (bajo riesgo cardiovascular) a diferencia de los pacientes del grupo SM, principalmente en hombres, la mitad de los cuales presenta una puntuación igual o superior a 7,3%.

Los pacientes con SM presentan en la mayor parte de los casos valores de PA elevados. Las diferencias halladas respecto a los valores de PA (figura 15) no alcanzan la significación estadística, a pesar de que éstos son más elevados en los pacientes con SM, especialmente en las mujeres. Este hecho se debe a que todos los sujetos hipertensos, de los cuales sólo el 4,3% pertenecen al grupo control, reciben tratamiento antihipertensivo, y por tanto sus cifras de presión arterial se encuentran más próximas a los valores de los sujetos no hipertensos.

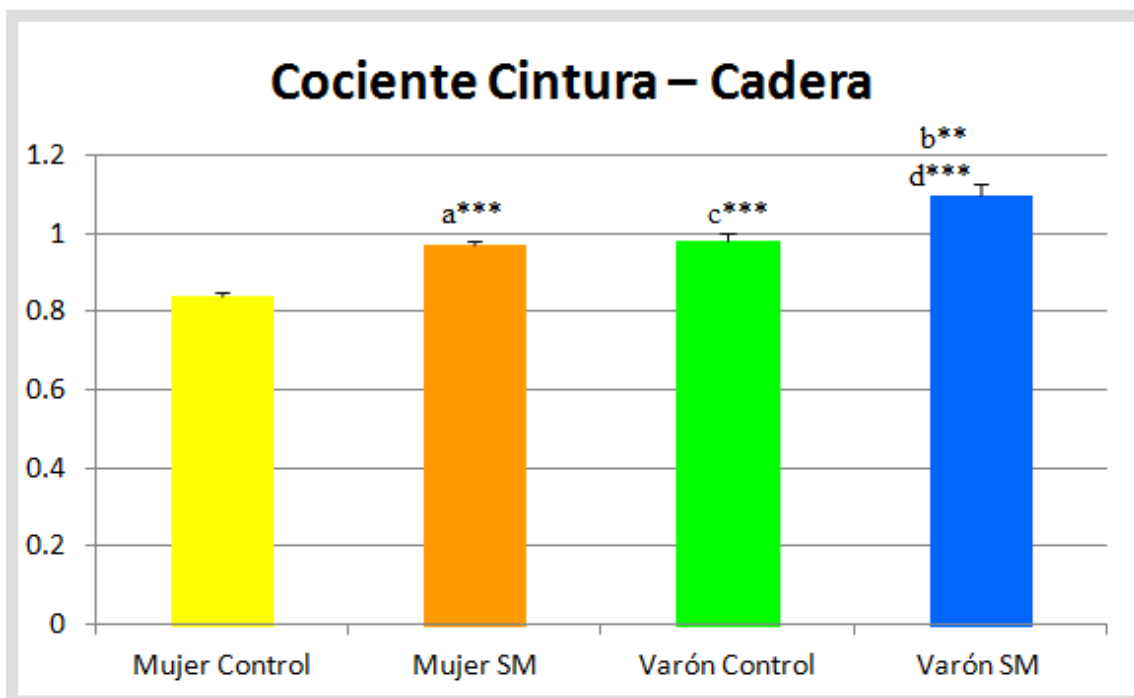


Figura 12. Valores medios \pm error estándar del cociente cintura-cadera, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a y b: diferencias con respecto al grupo control; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; c: diferencias entre varones y mujeres del grupo control *** $p < 0,001$; d: diferencias entre varones y mujeres con SM *** $p < 0,001$.

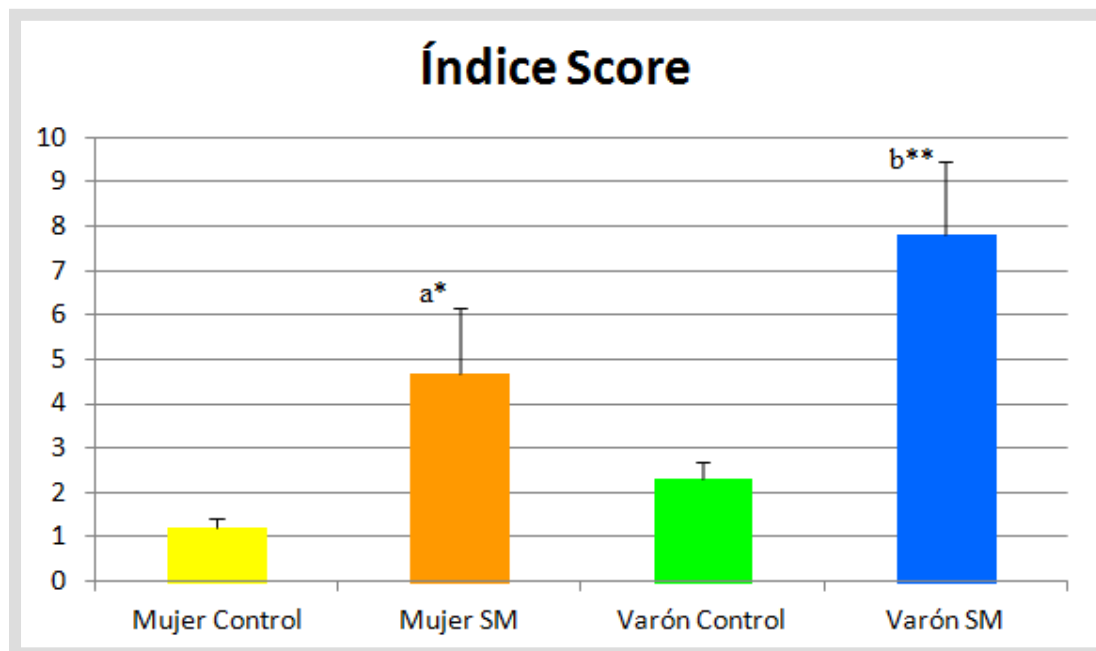


Figura 13. Valores medios \pm error estándar del índice Score expresado como tanto por ciento, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a y b: diferencias con respecto al grupo control; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

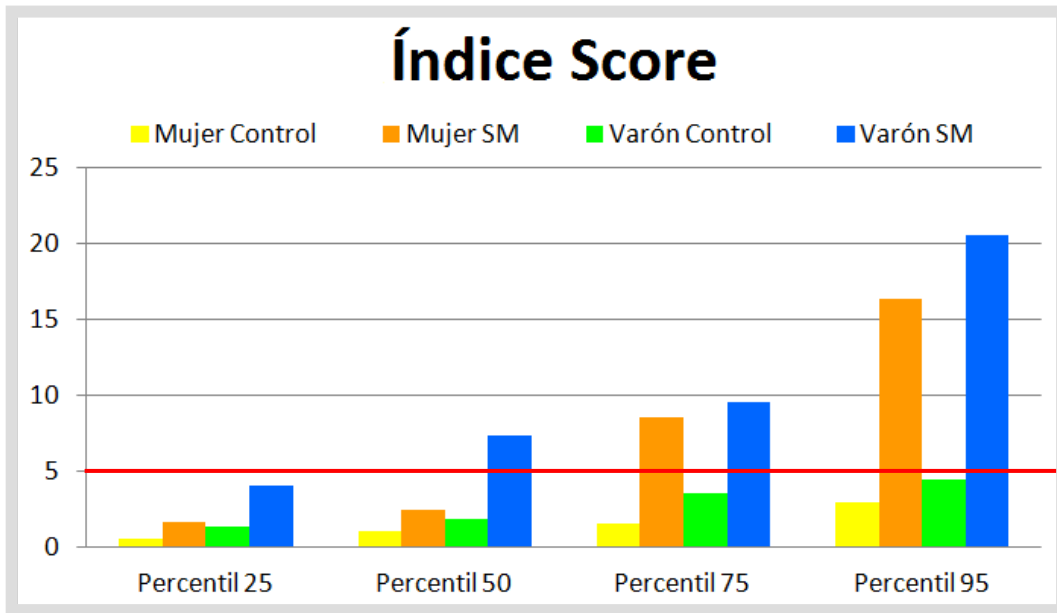


Figura 14. Percentiles de la puntuación del índice SCORE expresado como tanto por ciento, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

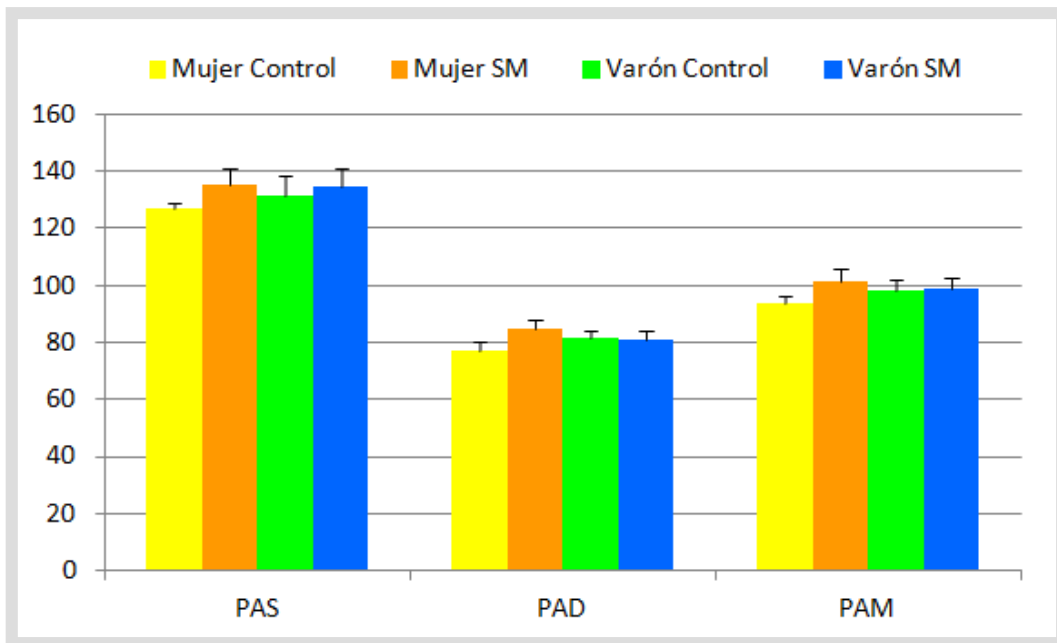


Figura 15. Valores medios \pm error estándar de presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM), expresados en mmHg, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

5.3. Regulación del metabolismo glucídico

En las figuras 16, 17 y 18 se muestran los valores medios \pm los errores estándar para las concentraciones de glucosa en ayunas, expresadas en mg/ dL de plasma, hemoglobina glicosilada, expresada en %, insulina basal, expresada en μ U/mL, índice HOMA, e insulina postprandial, expresada en μ U/mL, para los cuatro grupos de estudio: varones control, varones SM, mujeres control y mujeres SM.

Observamos que tanto los valores de glucosa plasmática en ayunas, como la cantidad de hemoglobina glicosilada son estadísticamente superiores en los varones diagnosticados de SM frente a sus controles, sin que encontremos diferencias en el caso de las mujeres. Lo mismo ocurre con el índice HOMA, que aumentó sólo en los varones, pero no para los niveles de insulina en ayuno, donde no se llega a alcanzar la significación estadística, aun cuando los valores medios sí que fueron claramente superiores en los dos grupos con SM. Lo mismo ocurre para los valores de insulina postprandial, donde la media fue estadísticamente superior sólo en el caso de los varones diagnosticados de SM con respecto a sus controles.

En la figura 19 se muestra la distribución por percentiles del índice HOMA, observándose que, en el caso de los varones con SM ya en el percentil 50 se superan los 4 puntos, mientras que en las mujeres con SM este valor se alcanza en el percentil 75. Incluso en los grupos controles, la media para el percentil 95 en las mujeres es de aproximadamente 2, y en los hombres supera los 4 puntos.

Estos resultados ponen de manifiesto importantes diferencias en el metabolismo de la glucosa entre varones y mujeres, con una mayor prevalencia de estas alteraciones entre los varones, en especial referida a los valores de glucosa en ayunas, los niveles de hemoglobina glicosilada y la concentración de insulina postprandial. Estas diferencias sexuales están ampliamente documentadas, aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos apuntan a una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes en el caso de las mujeres (Peterson et al., 2007; Blaak, 2008; Pradhan, 2014). Sin embargo, los mecanismos subyacentes a estas diferencias no están aun suficientemente aclarados (Blaak, 2008). Por otro lado, los valores de glucosa en ayunas sí que parecen ser superiores en varones que en mujeres en distintas poblaciones (Soeters et al., 2007; Sicree et al., 2008)

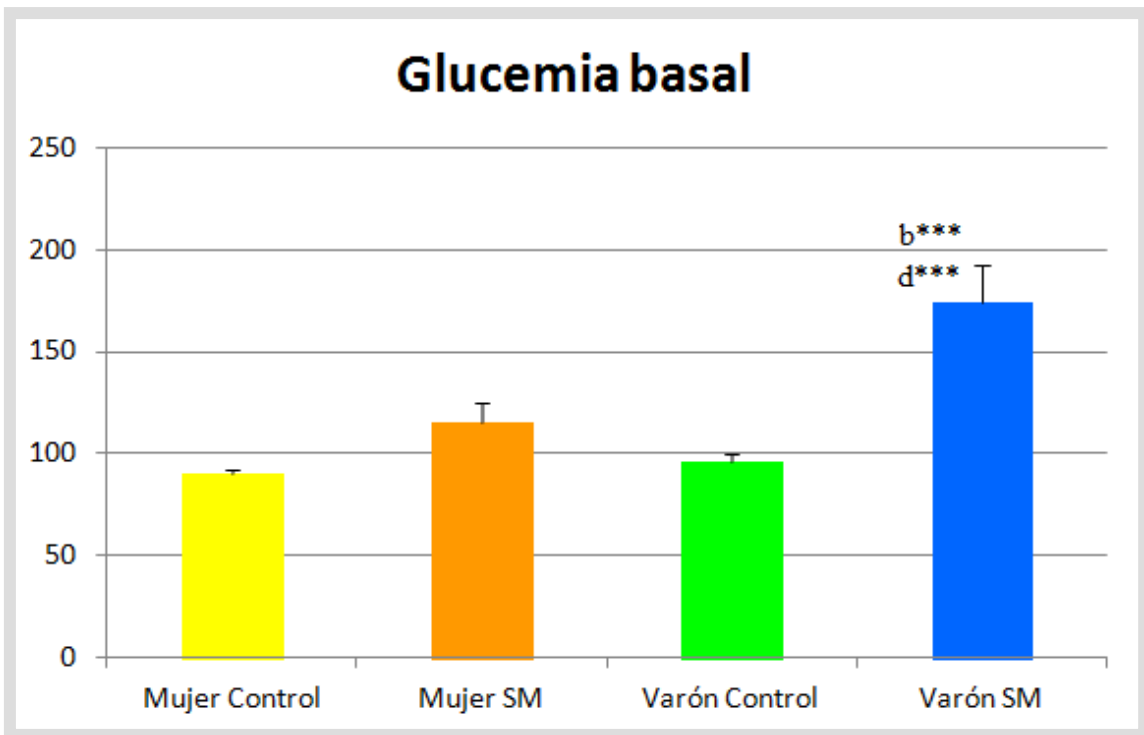


Figura 16. Valores medios \pm error estándar de glucemia basal, expresada en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: b: diferencias con respecto al grupo control *** $p < 0,001$; d: diferencias entre varones y mujeres con SM ** $p < 0,01$.

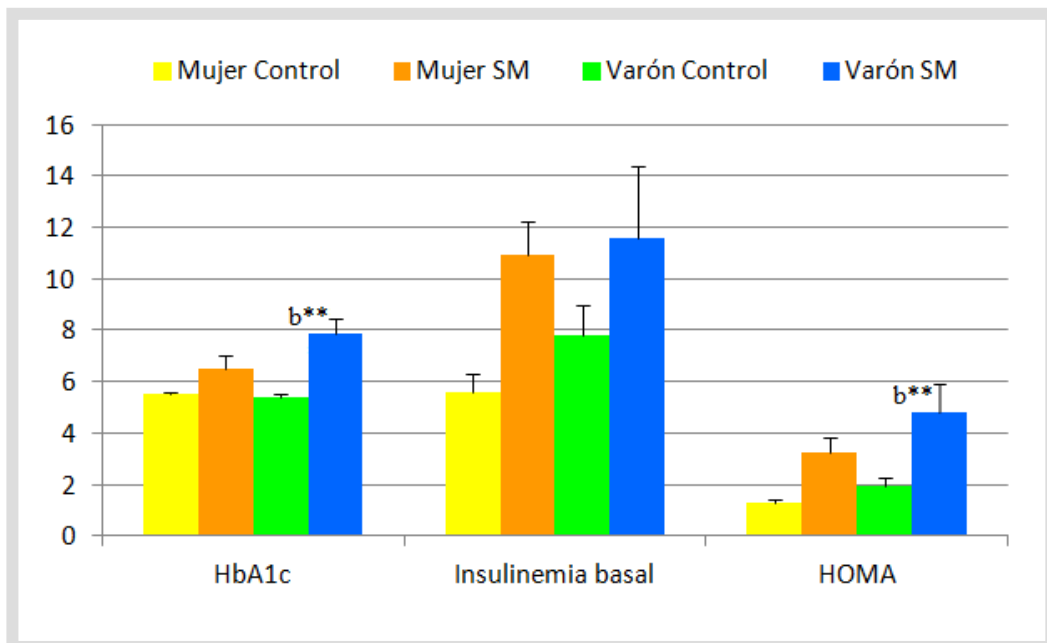


Figura 17. Valores medios \pm error estándar de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) expresada en porcentaje, insulinemia expresada en μ U/mL e índice HOMA, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: b: diferencias con respecto al grupo control; ** $p < 0,01$.

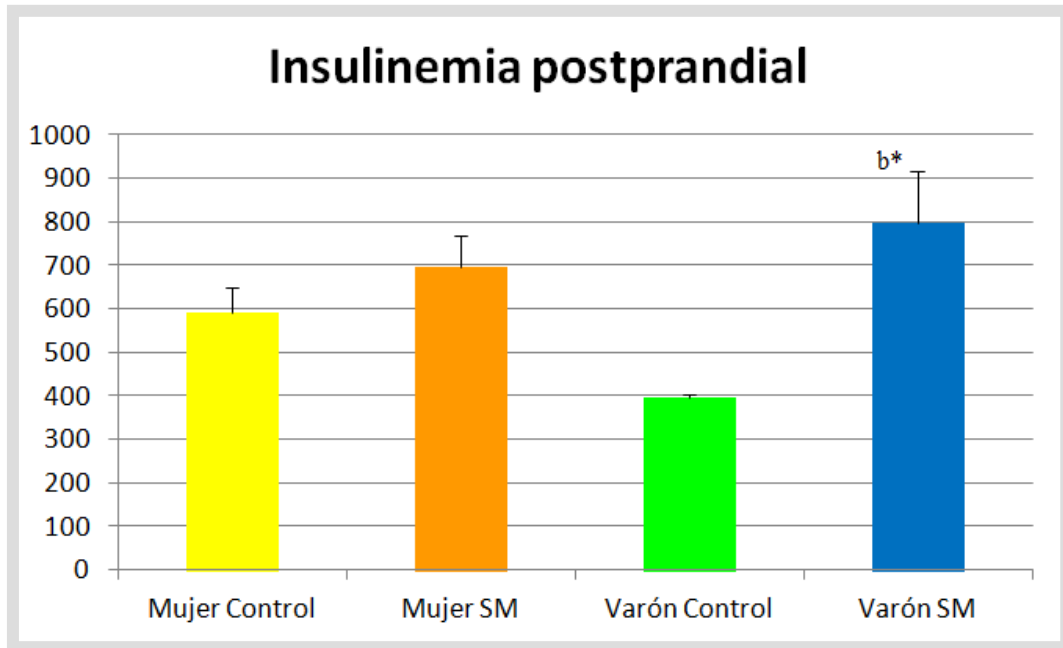


Figura 18. Valores medios \pm error estándar de insulina en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresada como $\mu\text{U}/\text{mL}$, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: b: diferencias con respecto al grupo Control; * $p < 0,05$.

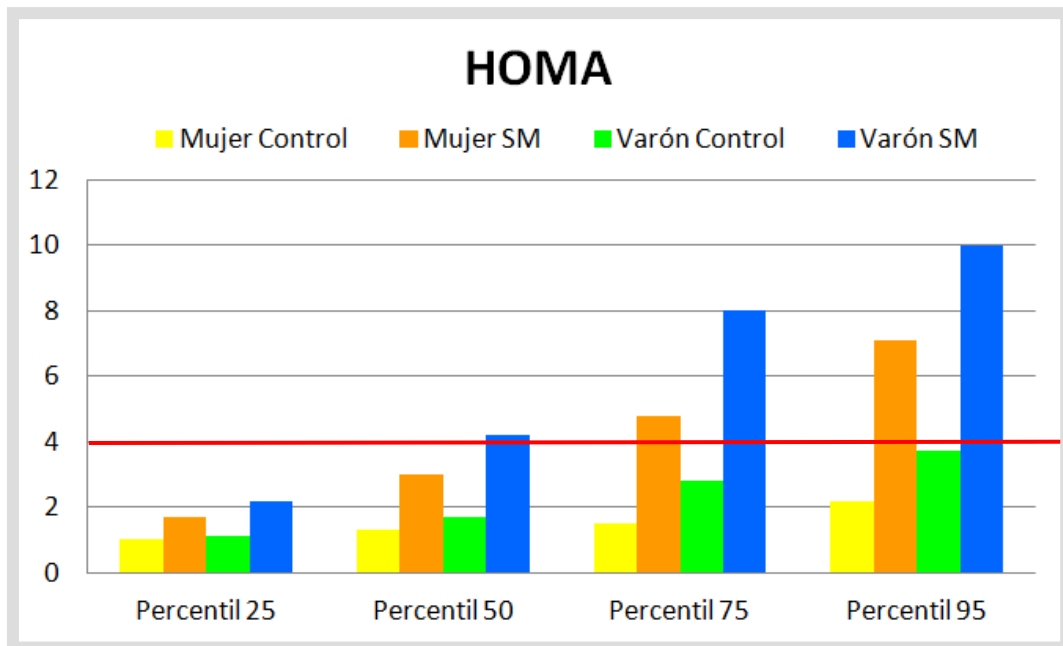


Figura 19. Percentiles de la puntuación del índice HOMA considerado como un índice indirecto para el cálculo de la resistencia insulínica correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

5.4. Regulación del metabolismo lipídico

En la Figura 20 se muestran las medias \pm los errores estándar de los valores de TG y colesterol totales, así como de fracciones HDL y LDL, expresados en mg/dL de plasma en ayunas. Al comparar los dos grupos controles, sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para los valores de colesterol HDL, mayores en el caso de las mujeres. Por otro lado, la presencia de SM parece afectar especialmente al perfil lipídico de las mujeres, con una disminución significativa del colesterol HDL y un aumento muy llamativo de los valores de TG totales en sangre.

En cuanto a la relación HDL/LDL, sólo se llegaron a alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos controles, con una relación media superior en las mujeres. Estas diferencias, sin embargo, no aparecieron al comparar los dos grupos con SM.

Estos cambios en el perfil lipídico asociados al SM ya han sido ampliamente descritos (Heynigen, 2005), indicando un aumento de los valores de TG y LDL (Krauss y Siri, 2004) y una disminución del colesterol HDL (Barter, 2004). También son conocidas las diferencias en el metabolismo lipídico dependiendo del sexo (Freedman et al., 2004). En este sentido, se sabe que las hormonas sexuales son importantes reguladores de los lípidos plasmáticos y responsables, en gran medida, de las diferencias sexuales. Pero parecen no ser el único factor implicado, ya que la progesterona y los andrógenos mimetizan sólo en parte las diferencias entre varones y mujeres (Wang et al., 2012). En el caso de las mujeres, la menopausia normalmente se asocia a cambios en la distribución de la grasa corporal y a un incremento gradual de las complicaciones metabólicas, hasta el punto que el riesgo cardiovascular se iguala al de los varones. Además del innegable papel de las hormonas, los hábitos de alimentación y la preferencia por determinados alimentos puede tener un importante papel en el establecimiento de estas diferencias (Sugiyama y Agellon, 2012).

Por último, en la Figura 21 se muestran los valores medios \pm los errores estándar de leptina expresados en pg/mL. Resulta muy llamativo el incremento en las concentraciones plasmáticas de este péptido en el grupo de mujeres diagnosticadas con SM, lo que estaría relacionado con un aumento del contenido en tejido adiposo blanco en este grupo, el incremento en los valores de peso corporal, IMC, relación cintura cadera, y la disminución del índice de adherencia a la dieta mediterránea asociado a la

pérdida de hábitos de alimentación saludables (Correia y Rahmouni, 2006; Patel et al, 2008).

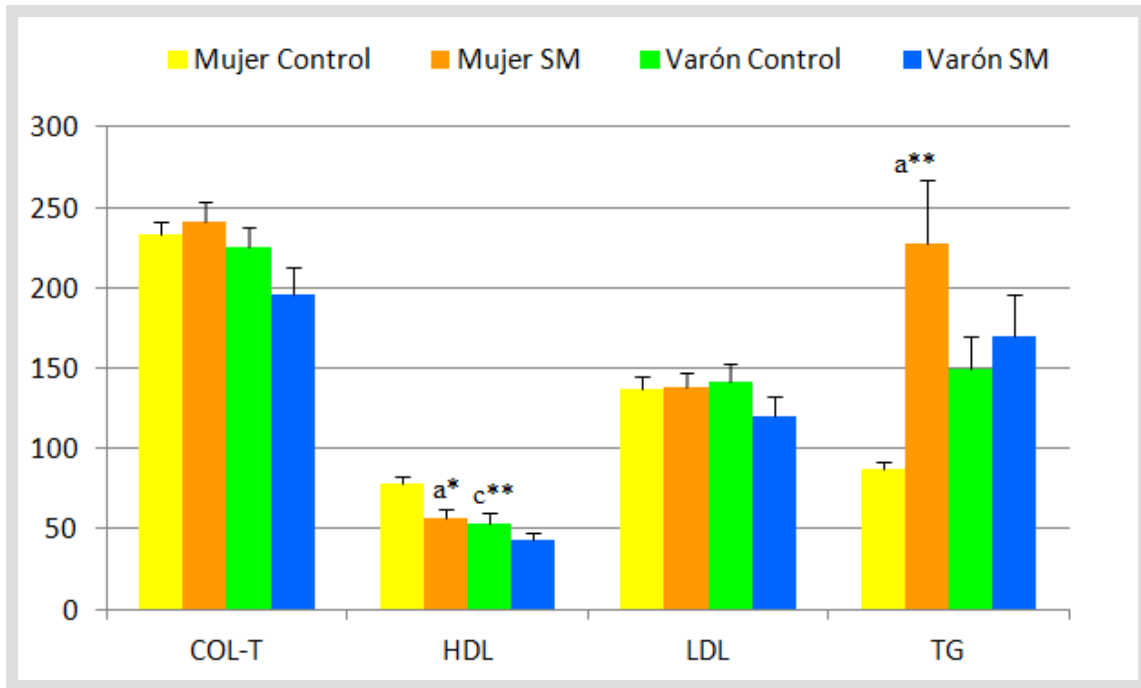


Figura 20. Valores medios \pm error estándar de la concentración de colesterol total (COL-T), fracción HDL de colesterol, fracción LDL de colesterol y triglicéridos totales (TG) en plasma, expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a: diferencias con respecto al grupo control; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; c: diferencias entre varones y mujeres del grupo control ** $p < 0,01$.

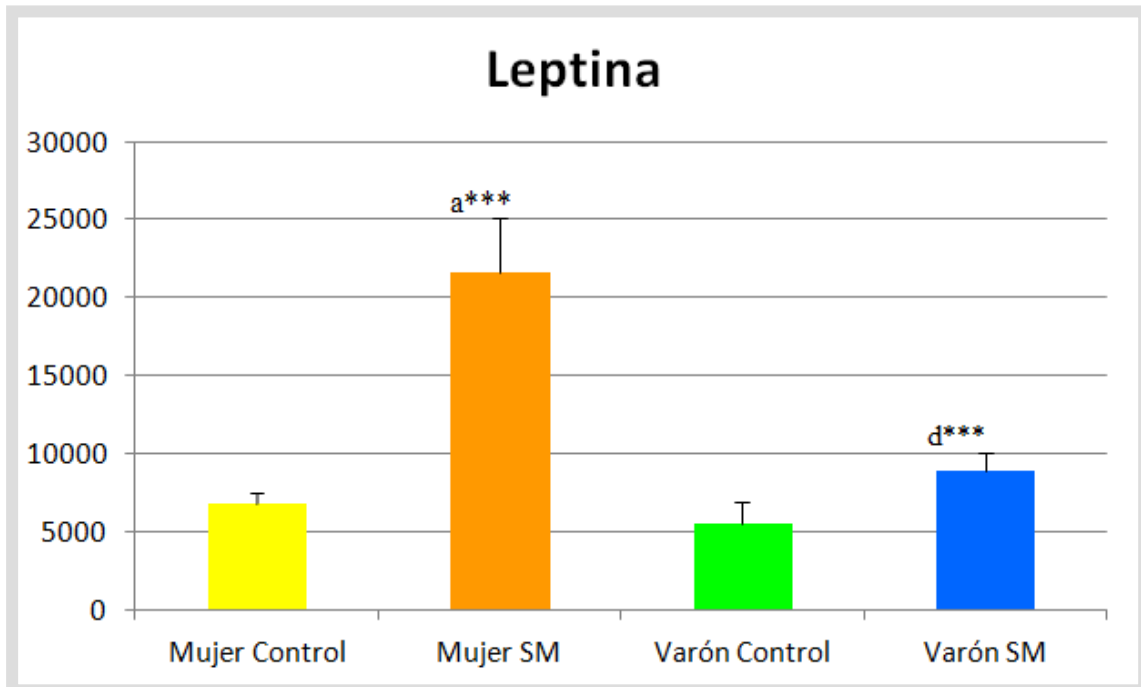


Figura 21. Valores medios \pm error estándar de leptina en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresada como pg/mL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a: diferencias con respecto al grupo control; *** $p < 0,001$; d: diferencias entre varones y mujeres con SM *** $p < 0,001$.

5.5. GLP-1 y actividad DPP4

Como se ha indicado en la introducción, distintos estudios han demostrado la relación existente entre la hiperglucemia y la aparición de alteraciones micro y macrovasculares (Einarson et al., 2011), y que dicha relación se mantiene incluso dentro del rango de glucemia no considerado diabético (Khaw et al., 2004). Aunque sabemos que la hiperglucemia está vinculada a un incremento de la incidencia de ECV, el control de los valores de glucosa en plasma por sí solo parece no ser suficiente para evitar dichas complicaciones. Ésta es una de las razones por la que durante los últimos años se han desarrollado nuevos tipos de drogas hipoglucemiantes, entre las que se encuentran los agonistas del GLP-1, que a la vez que regulan los niveles de glucemia, son capaces de mejorar el perfil lipídico, controlar los niveles de presión sanguínea, potenciar la pérdida de peso corporal y mantener la función endotelial (Motta et al., 2012).

Como se ha indicado también con anterioridad, GLP-1 pertenece a una familia de hormonas que reciben el nombre de incretinas, debido a su capacidad para actuar sobre las células secretoras pancreáticas e incrementar los niveles de liberación de insulina. Al mismo tiempo, a esta familia de péptidos también se les reconocen otras funciones, como la capacidad de inhibir el vaciamiento gástrico, la modulación de la secreción de glucagón o efectos sobre el control de la ingesta de alimento (Mannucci y Rotella, 2008). Las acciones de GLP-1 son mediadas por la unión a un receptor acoplado a proteína G (GLP-1R), que se expresa tanto en las células α y β del páncreas como en otros tejidos periféricos, incluyendo el sistema nervioso central y periférico, corazón, riñones, pulmón y tracto gastrointestinal (Drucker y Nauck, 2006).

La secreción de GLP-1 es estimulada en la zona distal del intestino delgado y en el colon por la presencia de glucosa y otros productos de la digestión, entre los que destacan el ácido oleico (Poreba et al., 2012). De hecho, algunos de los efectos beneficiosos atribuidos a la dieta mediterránea parecen estar relacionados con el aumento en los niveles plasmáticos de GLP-1, que mejorarían la regulación de la glucemia en los pacientes diabéticos (Paniagua et al., 2007). No obstante, GLP-1 es rápidamente hidrolizado por la actividad dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4, EC 3.4.14.5), una serinaexopeptidasa que cataliza la degradación de las dos formas con actividad biológica presentes en plasma (Rotella et al., 2005; Drucker y Nauck 2006).

DPP4 es fundamentalmente una enzima unida a membrana y expresada por distintos órganos y tejidos, entre los que se encuentra el propio intestino, el hígado, el pulmón los riñones y las células endoteliales, que utiliza como sustratos preferentemente péptidos con un residuo de prolina o alanina en la segunda posición aminoterminal. Por otro lado, el dominio extracelular de este enzima, donde se localiza el centro activo, puede ser separado de la membrana y pasar al plasma (Drucker y Nauck, 2006) constituyendo la forma circulante. Por ejemplo, hay estudios que apuntan a este enzima como una adipokina, liberada a sangre a partir de los adipocitos diferenciados, lo que la relaciona con la obesidad y otros componentes del SM (Lamers et al., 2011; Kirino et al., 2011, Yang et al., 2014). Sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha en este sentido no son claros.

En las figuras 22 y 23 se muestran los valores medios \pm sus errores estándar obtenidos para las concentraciones plasmáticas postprandiales de GLP-1, expresadas como pg/mL, y de actividad DPP4, expresada como pmol/mL, en los grupos varones control, mujeres control, varones SM y mujeres SM.

Nuestros datos indican que los niveles postprandiales de GLP-1 fueron superiores en mujeres que en varones controles ($p < 0,05$), aun cuando no hubo diferencias en los valores de glucosa basales de ambos grupos. El efecto de la presencia de SM también fue distinto para ambos sexos: en los varones los valores de GLP-1 aumentaron, mientras en las mujeres parecen disminuir, aunque no se llegó a alcanzar significación estadística.

De igual manera, los valores de actividad DPP4 plasmática también fueron mayores en las mujeres del grupo control comparadas con los varones ($p < 0,01$), y aunque en los dos sexos los grupos diagnosticados de SM presentaban actividades medias inferiores a sus correspondientes controles, sólo en el caso de las mujeres dichas diferencias llegaron a alcanzar diferencias significativas ($p < 0,001$).

Por otro lado, y considerando toda la población en su conjunto, se estableció una regresión lineal negativa entre la actividad DPP4 y la relación cintura/cadera ($p < 0,05$, $r = -0,3812$) y el índice SCORE de riesgo cardiovascular ($p < 0,01$, $r = -0,4558$), (figuras 24 y 25). Por el contrario, la actividad DPP4 correlacionó positivamente con la adherencia a la dieta mediterránea ($p < 0,01$; $r = 0,4223$; figura 26).

Los distintos valores medios de GLP-1 entre los dos grupos controles podría relacionarse con diferencias en el control de la glucemia entre hombres y mujeres, y con un menor riesgo cardiovascular en este segundo grupo. Se ha descrito una disminución en la liberación de GLP-1 en los pacientes de diabetes tipo 2 tras la ingesta de comida o después de una sobrecarga oral de glucosa (Mannucci et al., 2000; Vilsbøll et al., 2001). Sin embargo, nosotros encontramos un aumento en los niveles plasmáticos de dicho péptido en el grupo de hombres con SM comparado con sus controles, que podría estar relacionado con la composición de la ingesta utilizada, especialmente rica en ácido oleico (Vilsbøll et al., 2003; Paniagua et al., 2007).

Más interesantes aún parecen los resultados obtenidos para la actividad DPP4, con mayores valores para las mujeres en comparación con los hombres dentro del grupo control, de acuerdo con los mayores niveles de GLP-1 para dicho grupo. Por otro lado, la presencia de SM parece disminuir los valores de actividad en ambos sexos, aunque sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para las mujeres, de acuerdo también con los valores más elevados en el grupo control. Estos resultados, en principio, podrían ser contradictorios con otros publicados y que apuntan a que una exposición crónica a la hiperglucemia estimularía la expresión y actividad de DPP4 (Mannucci et al., 2005), si bien estos resultados se obtuvieron con sujetos cuyos valores de HBA1c eran superiores a 8,5%.

Por otro lado, las regresiones establecidas entre los valores de actividad DPP4, la relación cintura/cadera, el índice SCORE y la adherencia a la dieta mediterránea, apuntarían a que una disminución de dicha actividad plasmática podría estar relacionada con una mayor cantidad de grasa visceral, un mayor riesgo cardiovascular y una pérdida de los hábitos de alimentación saludables. Este resultado es interesante, ya que como hemos dicho DPP4 ha sido propuesta como una nueva adipokina (Lamers et al., 2011), pero también se ha descrito que la glucosa es capaz de inhibir la liberación de DPP4 por los adipocitos (Das et al., 2014). Distintos experimentos, tanto clínicos como experimentales, han demostrado que los inhibidores de la actividad DPP4 protegen de manera efectiva al sistema cardiovascular mediante efectos antiescleróticos y protectores de la función vascular. Sin embargo, nuestros resultados indican una regresión significativa de carácter negativo entre la actividad DPP4 plasmática y el índice SCORE de riesgo cardiovascular, y unos mayores niveles tanto de GLP-1 como

de actividad DPP4 en las mujeres controles, caracterizadas también por un menor nivel de riesgo cardiovascular.

Sin embargo, en los hombres el SM no modificó significativamente la actividad DPP4, incluso encontramos valores postprandiales de GLP-1 superiores a los de los correspondientes controles. Hasta la fecha, distintos estudios apuntaban que los pacientes de diabetes tipo 2, en general, no muestran una disminución en los valores de secreción de GLP-1 tras la ingesta de comida o una sobrecarga oral de glucosa (OGTT) (Calanna et al., 2013). Por lo tanto, las diferencias demostradas en este trabajo entre los niveles de GLP-1 de hombres y mujeres controles, y el distinto comportamiento según el sexo de este péptido y de la actividad DPP4 en individuos diagnosticados de SM, podrían ser relevantes a la hora de decidir el tratamiento de dicha patología con análogos de GLP-1 o inhibidores de DPP4.

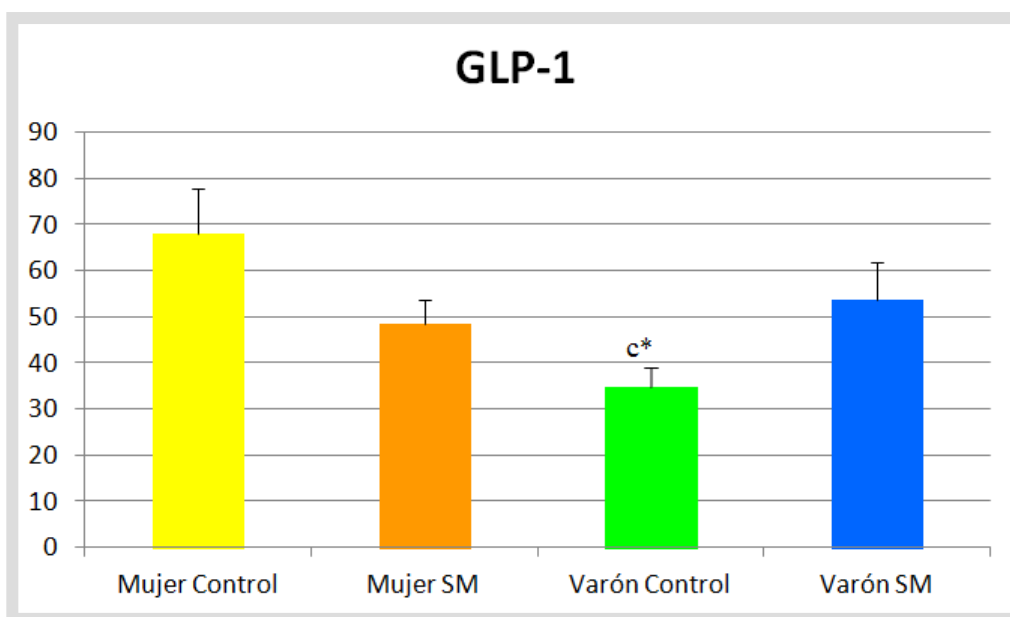


Figura 22. Valores medios \pm error estándar de GLP-1 en el plasma tras la ingesta de un desayuno estándar, expresada como pg/ml, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: c: diferencias entre varones y mujeres del grupo control * $p < 0,05$.

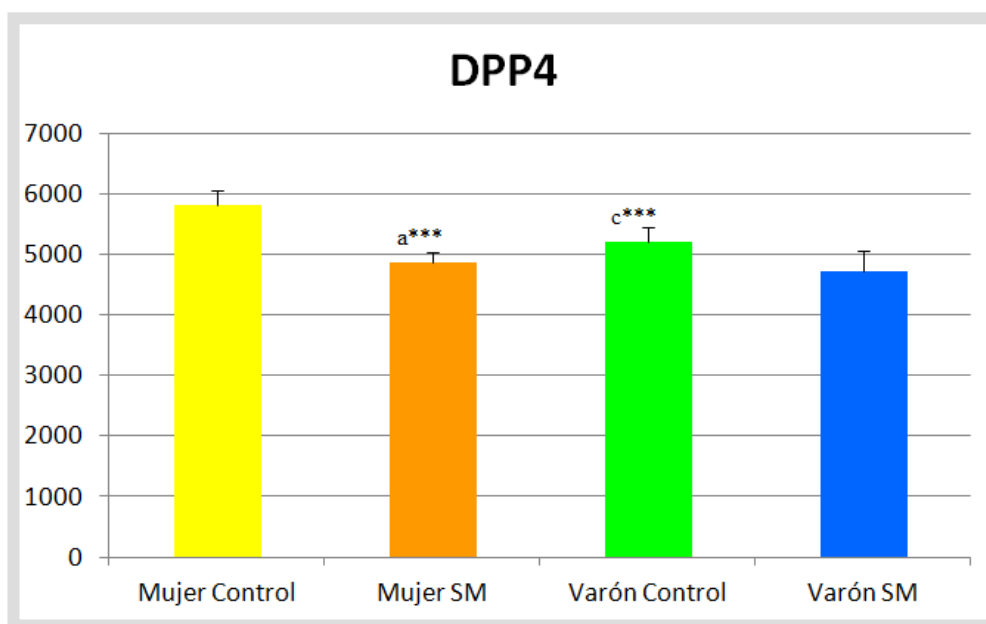


Figura 23. Valores medios \pm error estándar en plasma de la actividad dipeptidildipeptidasa 4 (DPP4), expresada como pmoles de dppVI- β -NA hidrolizados/mL de muestra/min de incubación, correspondientes a los grupos mujer control y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a: diferencias con respecto al grupo control; *** $p < 0,001$; c: diferencias entre varones y mujeres del grupo control *** $p < 0,001$.

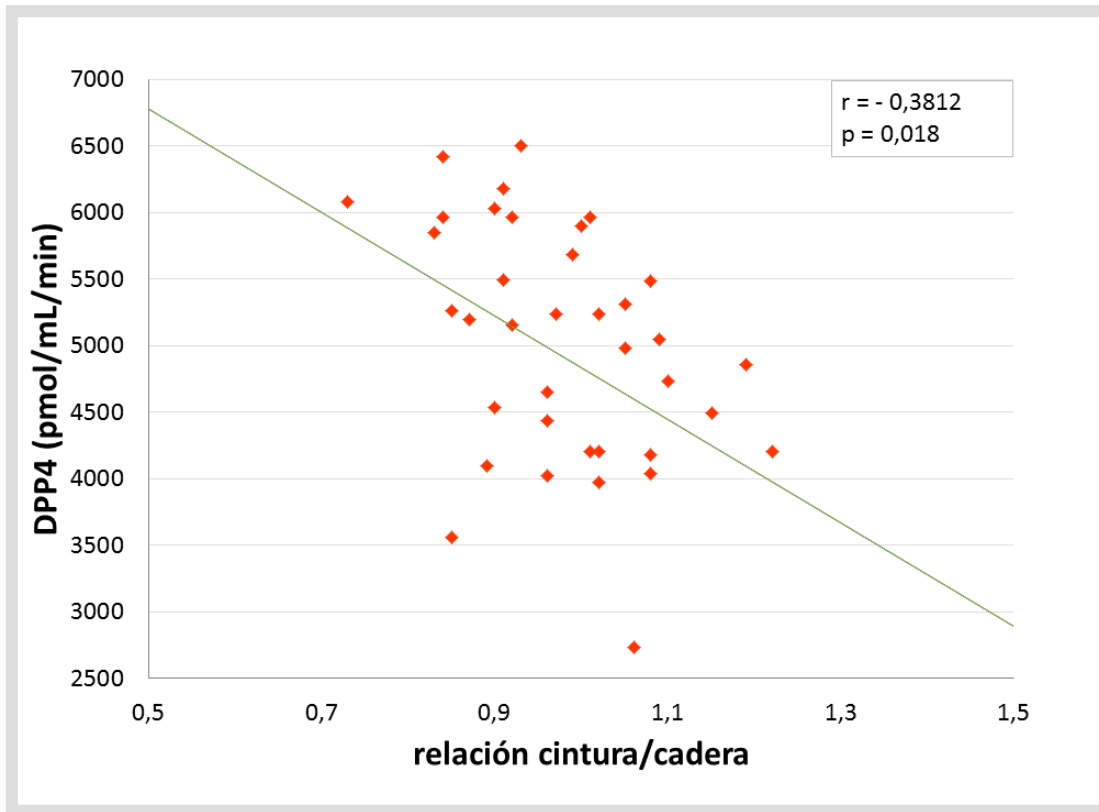


Figura 23. Regresión lineal establecida entre los valores de actividad dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), expresada en pmol/mL/min, y la relación de las circunferencias de la cintura y la cadera. $p = 0,018$, $r = - 0,3812$.

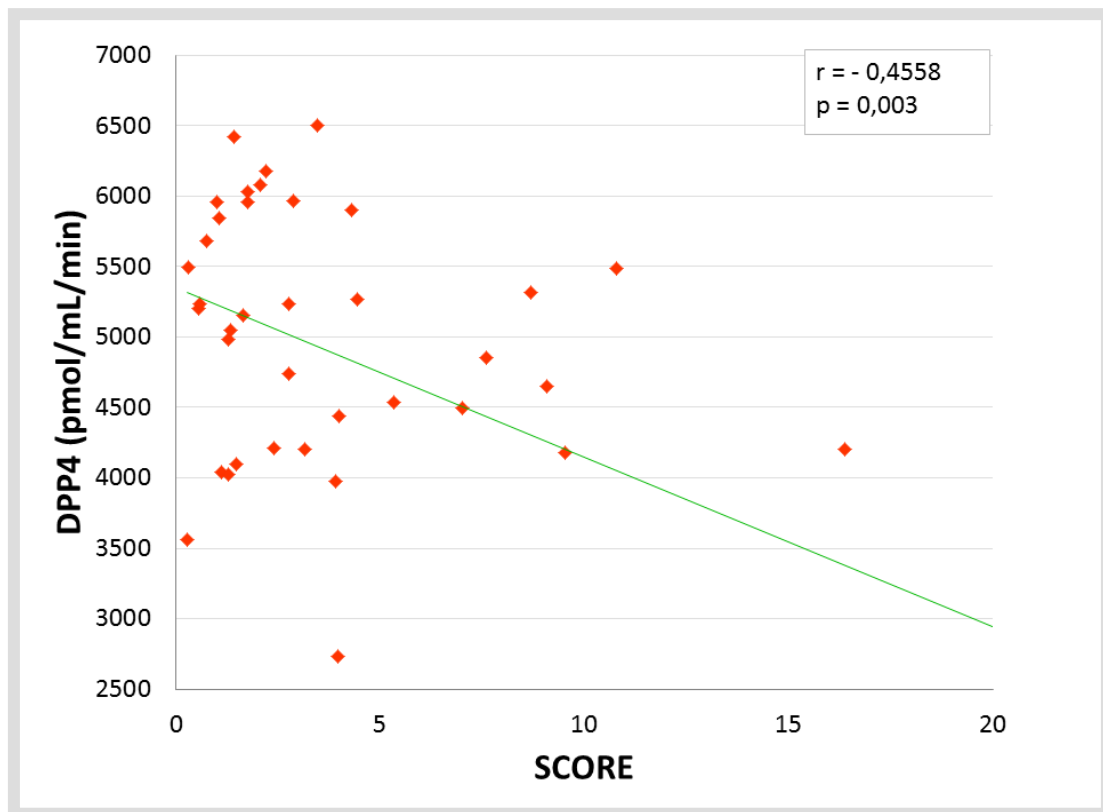


Figura 24. Regresión lineal establecida entre los valores de actividad dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), expresada en pmol/mL/min, y el índice SCORE de riesgo cardiovascular. $p = 0,003$, $r = -0,4558$.

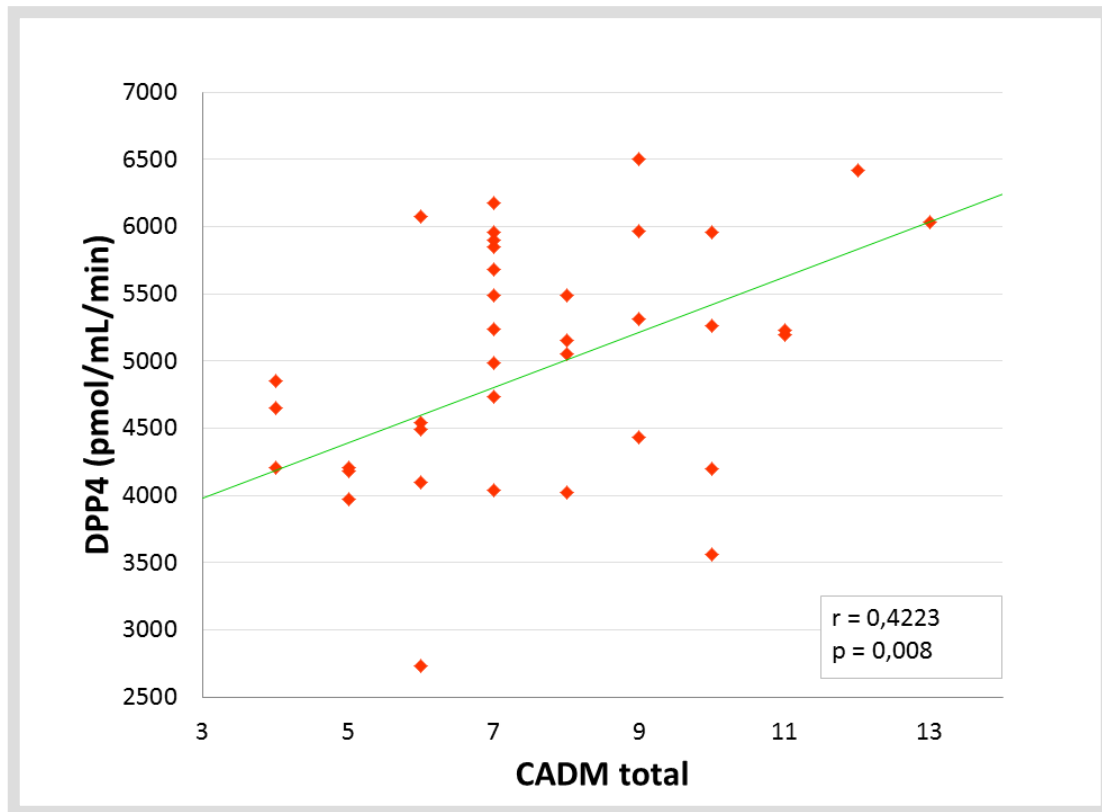


Figura 26. Regresión lineal establecida entre los valores de actividad dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), expresada en pmol/mL/min, y la puntuación total obtenida en el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (CADM). $p = 0,018$, $r = -0,3812$.

5.6. Actividades peptidasas en plasma: angiotensinasas y cistina aminopeptidasa/IRAP

Además de GLP-1 y la actividad DPP4, otros péptidos, y las actividades peptidasas que intervienen en sus rutas metabólicas, también han sido implicados en la aparición y el desarrollo del SM. Entre ellos destacan los péptidos de la cascada del SRAA (Engeli, 2006; de Kloet et al., 2010; Putnam et al., 2012).

Distintos ensayos clínicos con inhibidores del ECA y bloqueantes del AT1 han demostrado una reducción de los riesgos cardiovasculares, las alteraciones renales y la aparición de diabetes en los pacientes con SM. Se ha propuesto que detrás de estos efectos podría estar una activación inapropiada tanto del SRAA en plasma como de los sistemas locales en distintos tejidos, incluyendo el cerebro. En cuanto a los mecanismos moleculares, se ha propuesto la interacción entre la insulina y los receptores AT1, los cambios hemodinámicos o la inhibición de la diferenciación de los adipocitos (Engeli, 2006). También se ha propuesto la participación del RAAS en la regulación de la ingesta de alimento y el balance energético corporal, vinculando este sistema con otro de los componentes principales del SM, la obesidad (de Kloet et al., 2010). También se ha propuesto que distintos metabolitos presentes en la sangre, como la glucosa o el colesterol podrían ser responsables de los cambios en la expresión de los distintos componentes del RAAS, y por lo tanto de su sobreexpresión en determinados tejidos en el SM (Putman et al; 2012).

En las figuras 27, 28 y 29 se muestran los valores medios \pm los errores estándar para las actividades AlaAP, GluAP y CysAP obtenidas en las muestras de plasma de los grupos varones control, mujeres control, varones SM y mujeres SM, y expresadas como pmol/mL.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos estudiados para la actividad AlaAP. Sin embargo, los valores de la actividad GluAP sí que fueron significativamente menores en el grupo de mujeres-SM con respecto a sus controles. Aún más interesantes resultan las regresiones estadísticamente significativas establecidas entre la actividad GluAP plasmática y el nivel de adherencia a la dieta mediterránea ($p < 0,01$; $r = 0,4101$; figura 30), el nivel total de colesterol en sangre ($p < 0,05$; $r = 0,3380$; figura 31) y las concentraciones de HDL ($p < 0,01$; $r = 0,4414$; figura 32).

Hay estudios que apoyan un efecto de la hipercolesterolemia sobre distintos componentes del SRAA. El aumento del LDL colesterol incrementa la expresión del gen que codifica al receptor AT1 para la Ang II en las células vasculares (Nickenig et al., 1997) y la presencia de partículas LDL oxidadas también eleva la expresión del AT1 en las células endoteliales de la arteria coronaria (Li et al., 2000). Estos cambios podrían incrementar la respuesta a la AngII, contribuyendo al efecto vasoconstrictor de la misma (Nickenig et al., 1997).

Los efectos del colesterol sobre la expresión de los componentes del SRAA también se han demostrado en distintos modelos animales. Por ejemplo, los ratones (LDLR^{-/-}) deficientes para el receptor del LDL-colesterol, cuando se les administra dietas altas en grasa, presentan una elevación en los valores plasmáticos de Angiotensinógeno y Ang II, en comparación con ratones controles C57BL/6 alimentados con una dieta estándar (Daugherty et al., 2004). Este papel del colesterol sobre los valores circulantes de Ang II y sobre la expresión de los receptores AT1 en las células endoteliales podría explicar, en parte, la implicación de los lípidos en la aparición y desarrollo de la placa de ateroma.

Sin embargo, el colesterol HDL parece tener el efecto contrario, disminuyendo la expresión del receptor AT1 en las células endoteliales de la aorta (Van Linthout et al., 2009). Por lo tanto, parece que tanto la hipercolesterolemia como el cambio en el perfil de lipoproteínas en sangre pueden jugar un importante papel en la aparición de lesiones cardiovasculares a través de la modificación en la expresión de distintos componentes del RAAS (Putnam et al., 2012).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio apuntan a una relación directa entre los valores plasmáticos de actividad GluAP en plasma con el nivel de adherencia a la dieta mediterránea y las concentraciones de colesterol en sangre, sobretodo de colesterol HDL. Este dato podría estar relacionado con un incremento del metabolismo de la AngII hacia otros péptidos del sistema, como la AngIII o la AngIV, no relacionados con la aparición de lesiones vasculares. De hecho, el grupo en el que encontramos valores más elevados de actividad GluAP fue es de las mujeres controles, que son las que presentan un menor índice de riesgo cardiovascular, mientras que en el grupo mujeres-SM fue donde la actividad GluAP alcanzó valores más bajos, sugiriendo que en este grupo el aumento de riesgo cardiovascular podría estar más relacionado con cambios en el perfil lipídico en sangre, y con una participación del SRAA, a diferencia de los

hombres, donde el aumento de riesgo cardiovascular parece vincularse más a alteraciones en la regulación de la glucemia.

En cuanto a la actividad Cistina aminopeptidasa (CysAP), encontramos también una disminución estadísticamente significativa en uno de los grupos de SM, en este caso los varones. Es interesante, ya que como acabamos de indicar, nuestros resultados apuntan a una mayor vinculación del SM con alteraciones de la glucemia en los hombres, y la actividad CysAP se corresponde con la actividad IRAP (insulin regulated aminopeptidase). Esta es una actividad preferentemente de membrana, aunque como en el caso de la DPP4 también existe una forma soluble en el plasma. En las células del tejido adiposo y muscular, IRAP está co-distribuida con el transportador de glucosa GluT4. Los menores valores medios de CysAP encontrados en el grupo de los varones con SM podrían estar pues relacionados con la resistencia a la insulina en estos sujetos.

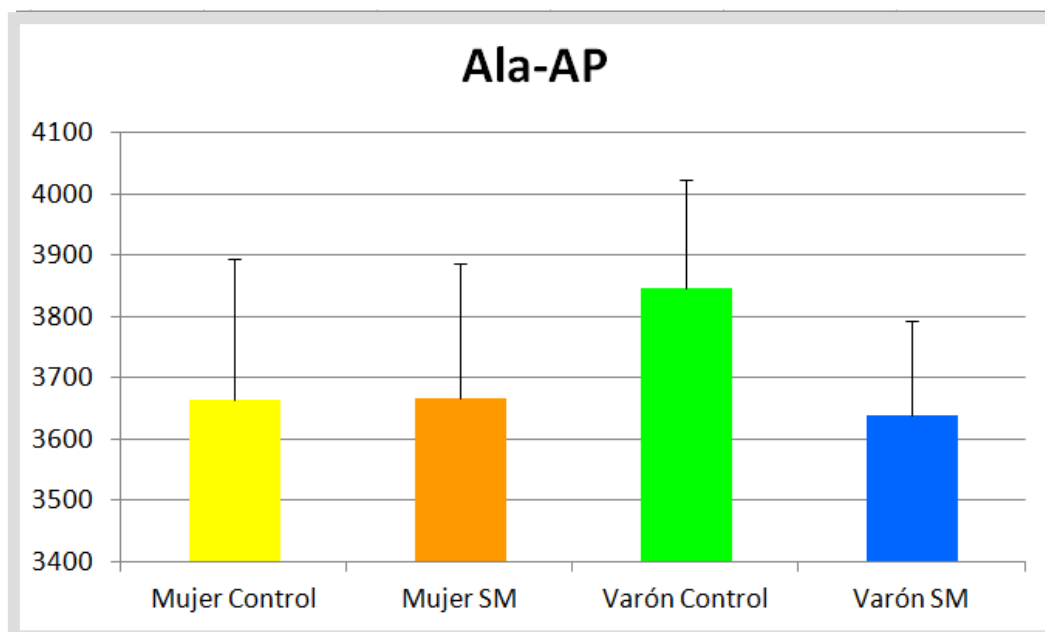


Figura 27. Valores medios \pm error estándar en plasma de la actividad aminopeptidasa de Alanina Aminopeptidasa, expresada como pmoles de Ala- β -NA hidrolizados/ml de muestra/min de incubación, correspondientes a los grupos Mujer Control (C) y Síndrome Metabólico (SM) y grupos Varón Control (C) y Síndrome Metabólico (SM).

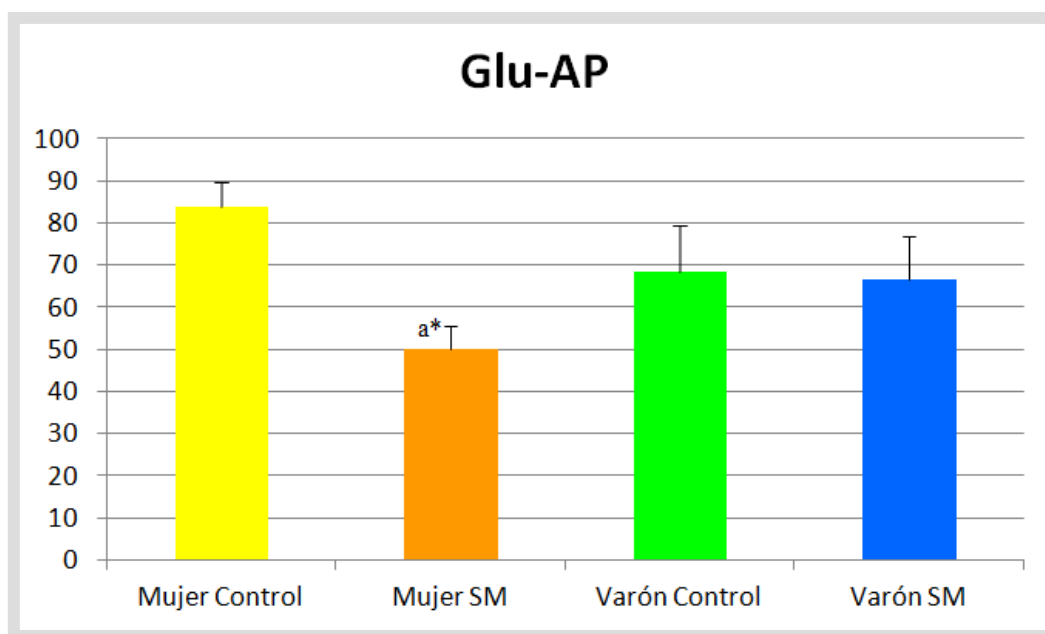


Figura 28. Valores medios \pm error estándar en plasma de la actividad aminopeptidasa de Glutamato Aminopeptidasa, expresada como pmoles de Glu- β -NA hidrolizados/ml de muestra/min de incubación, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a: diferencias con respecto al grupo control; * $p < 0,05$.

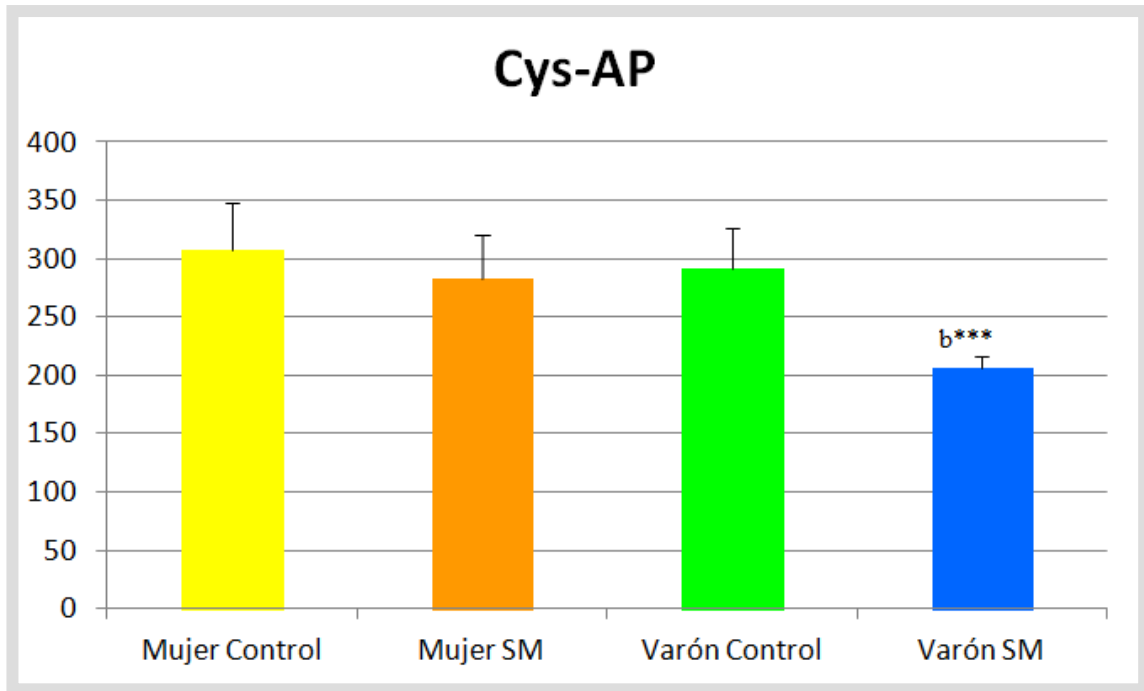


Figura 29. Valores medios \pm error estándar en plasma de la actividad aminopeptidasa de Cistina Aminopeptidasa, expresada como pmoles de Cys- β -NA hidrolizados /ml de muestra/min de incubación, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM). b: diferencias con respecto al grupo control; * $p < 0,05$.

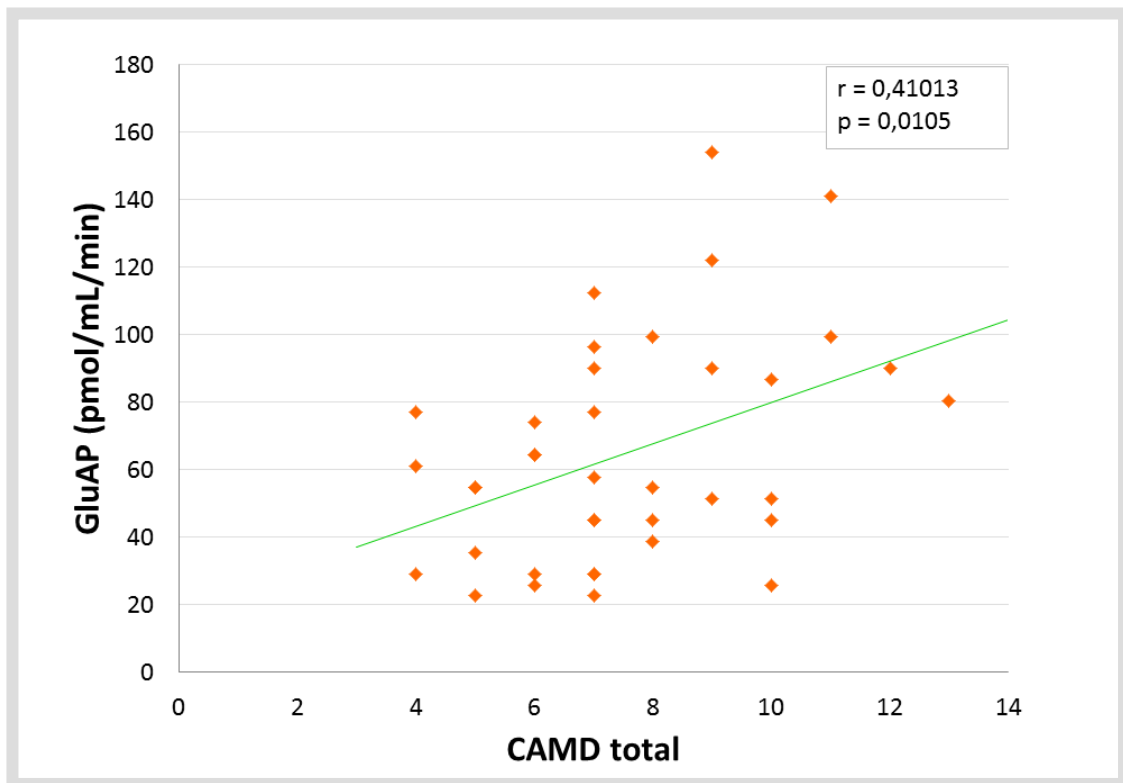


Figura 30. Regresión lineal establecida entre los valores de actividad glutamato aminopeptidasa (GluAP), expresada en pmol/mL/min, y la puntuación total obtenida en el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (CADM). $p = 0,0105$, $r = 0,4101$.

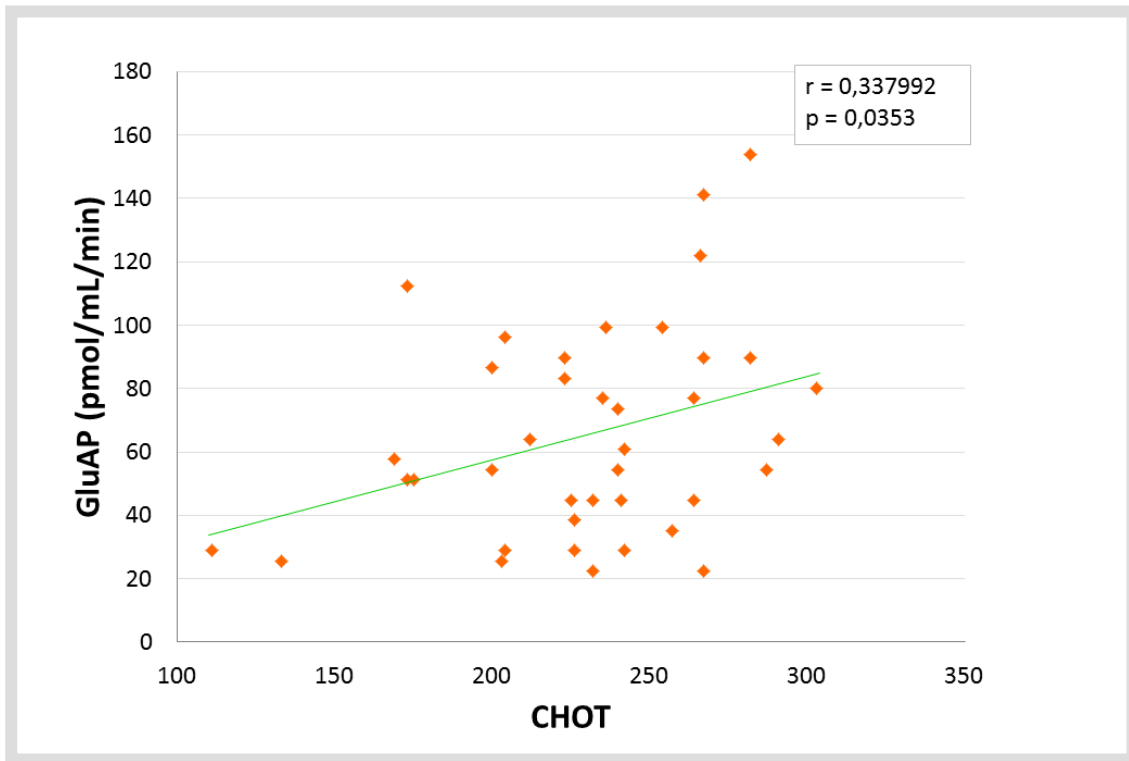


Figura 31. Regresión lineal establecida entre los valores de actividad glutamato aminopeptidasa (GluAP), expresada en pmol/mL/min, y los valores totales de colesterol en plasma (CHOT), expresados en mg/dL . $p = 0,0353$, $r = 0,3380$.

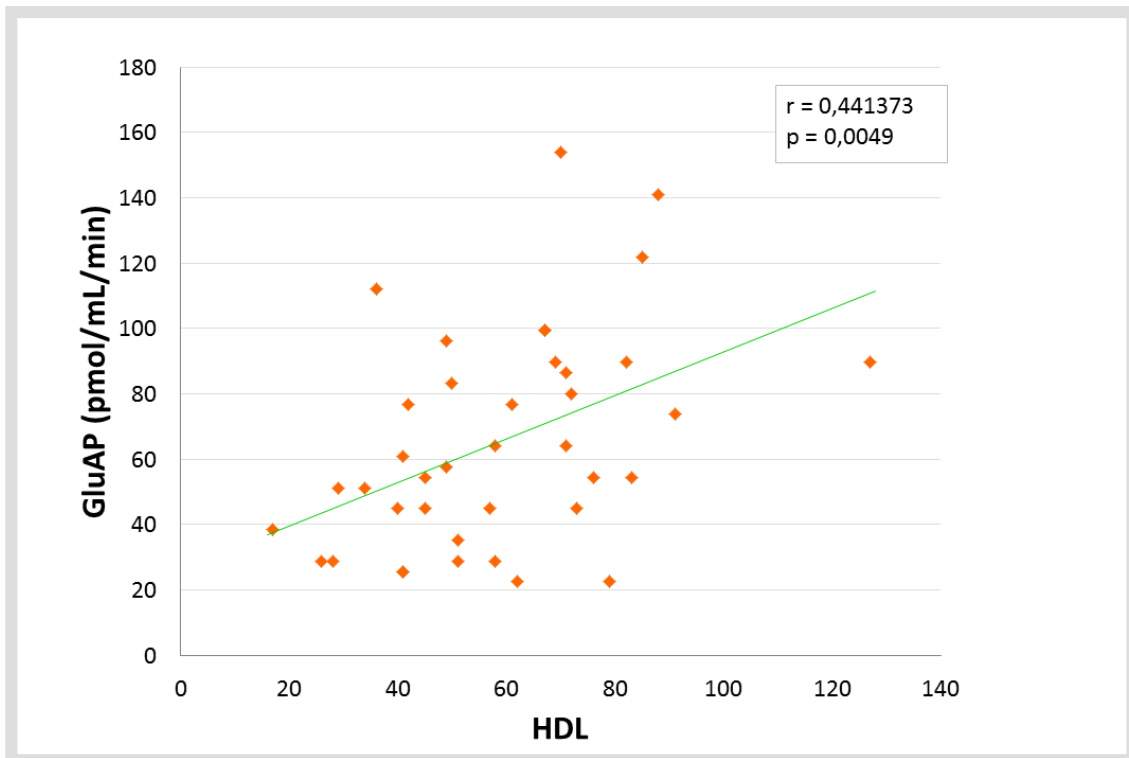


Figura 32. Regresión lineal establecida entre los valores de actividad glutamato aminopeptidasa (GluAP), expresada en pmol/mL/min, y los valores de colesterol HDL en plasma, expresados en mg/dL . $p = 0,0049$, $r = 0,4414$.

5.7.- Estudio de otras variables bioquímicas.

En las figuras 33, 34 y 35 se muestran los valores medios \pm los errores estándar de creatinina, urea y ácido úrico, obtenidos para los grupos mujeres control, varones control, mujeres SM y varones SM. No encontramos diferencias significativas para los valores de creatinina y urea, sin embargo, los valores de ácido úrico si que fueron mayores en los varones, y aumentaron significativamente en las mujeres que presentaban SM frente a sus controles. Este resultado puede ser interesante, ya que el ácido úrico se ha propuesto como marcador del SM, siendo su asociación mayor en el caso de las mujeres que de los hombres (Liu et al., 2014).

En las figuras 36 y 37 se muestran los valores de concentración en plasma de sodio y potasio. Resultan espacialmente llamativos los valores significativamente inferiores de sodio en los varones diagnosticados de SM. Este resultado podría estar condicionado por la medicación de los pacientes, ya que la alta ingesta de sodio se ha relacionado con la incidencia de SM y los incrementos de PAS (Sun et al., 2009).

En la figura 38 se muestran los valores medios y los errores estándar de los valores de actividad GOT, GPT y GGT, utilizados como marcadores de la función hepática, sin que obtuviéramos diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos estudiados.

Especial importancia tiene el análisis de los niveles de proteína C reactiva (PCR), ya que ésta es un importante marcador de inflamación, que se ha relacionado con el riesgo cardiovascular y la presencia de SM (Abraham et al., 2007). Las comparaciones de los cuatro grupos estudiados no indicaron diferencias estadísticamente significativas (figura 39). Sin embargo, cuando los individuos se agruparon en dos grupos, uno control y otro SM, los valores medios del grupo SM si que fueron estadísticamente superiores a los del control (figura 40).

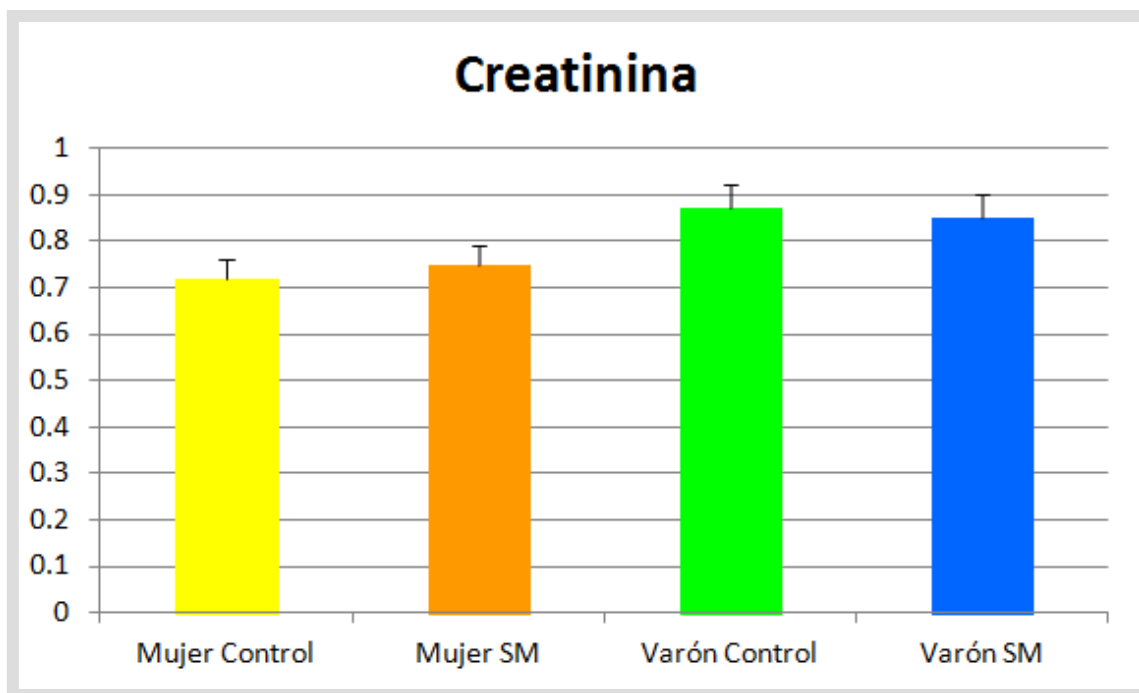


Figura 33. Valores medios \pm error estándar de creatinina, expresada en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

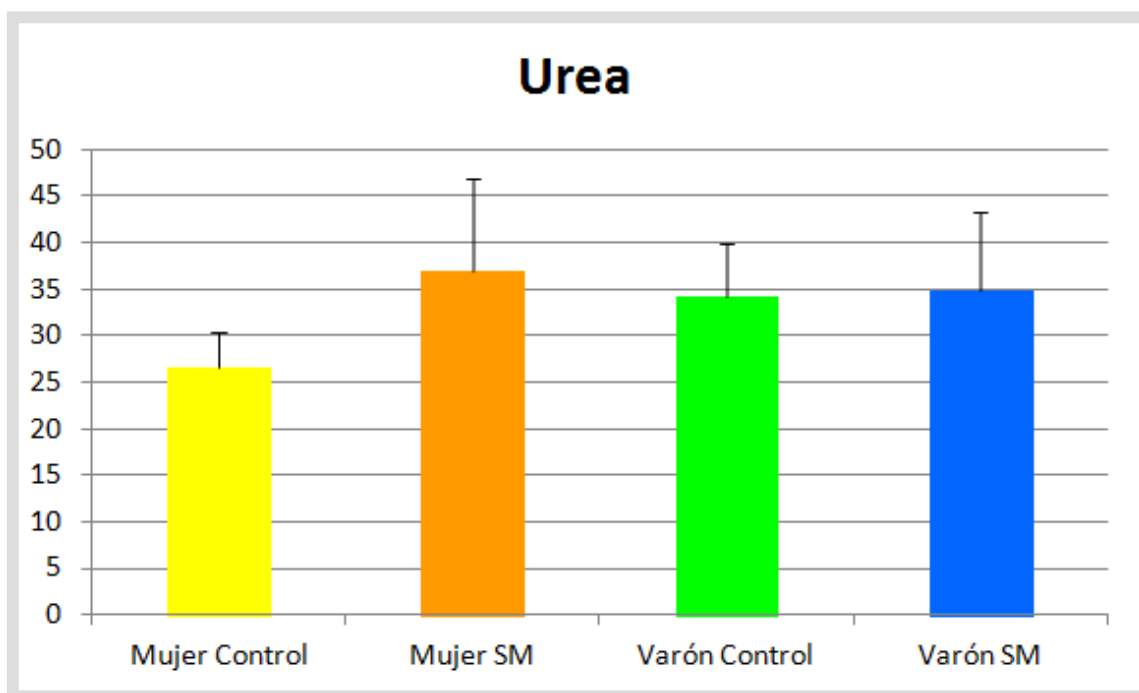


Figura 34. Valores medios \pm error estándar de urea, expresada en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

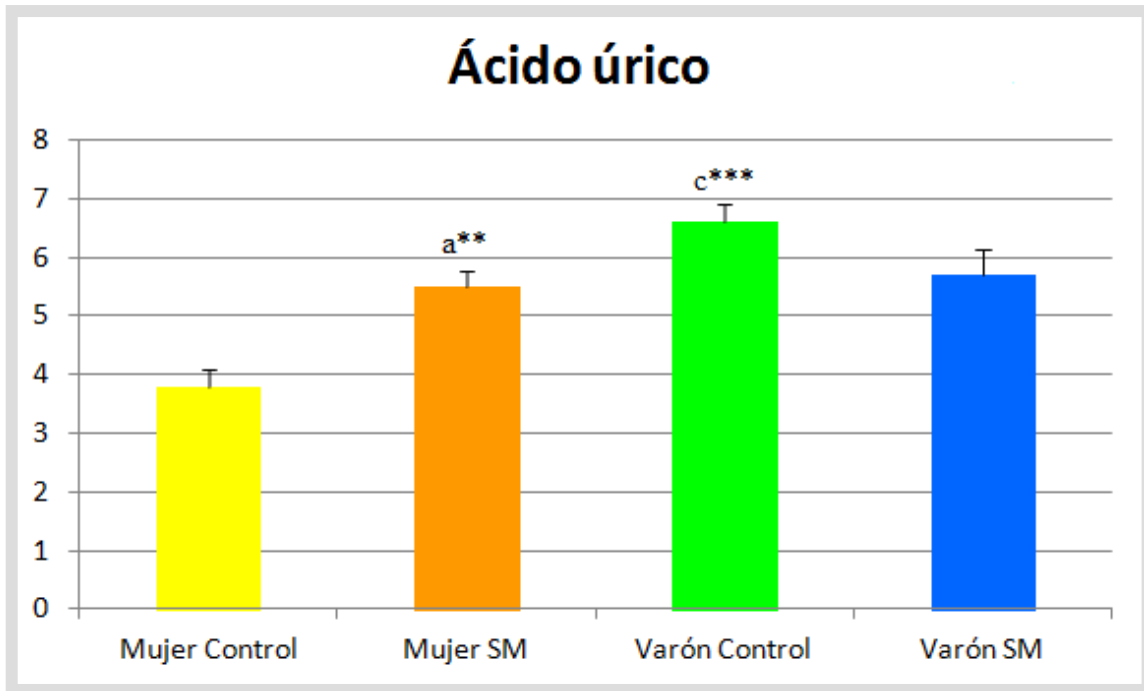


Figura 35. Valores medios \pm error estándar de ácido úrico, expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: a: diferencias con respecto al grupo Control; ** $p < 0,01$; c: diferencias entre varones y mujeres del grupo Control *** $p < 0,001$.

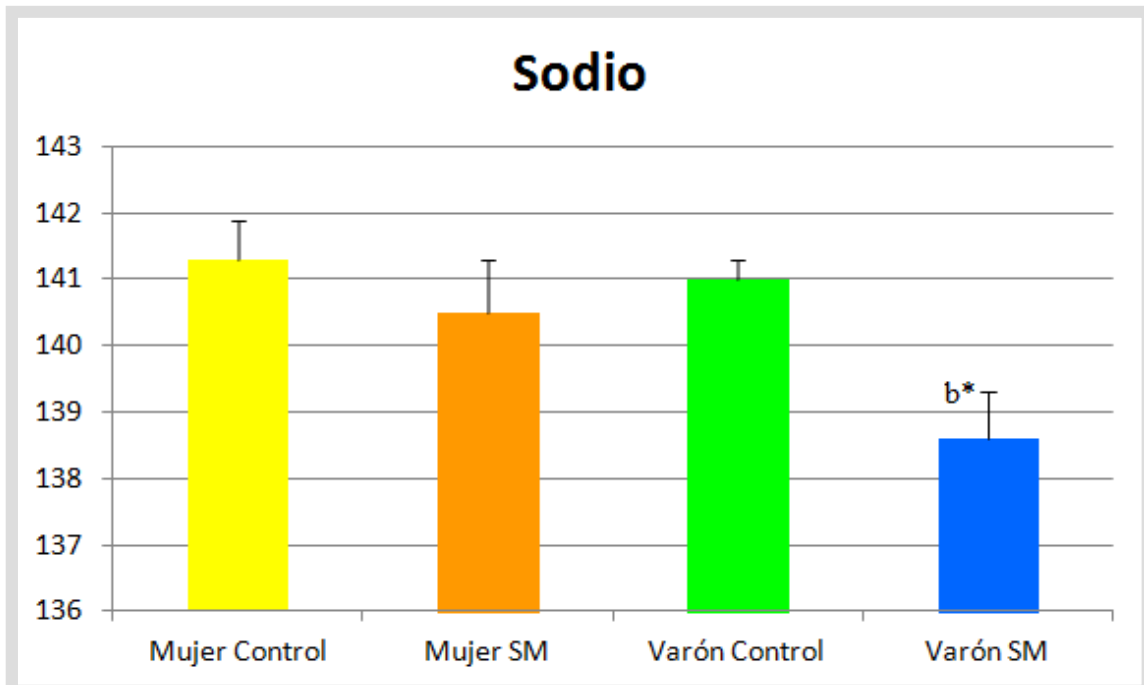


Figura 36. Valores medios \pm error estándar de sodio en plasma, expresados en mmol/L, correspondientes a los grupos mujer control y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas y entre qué grupos se establecen: b: diferencias con respecto al grupo Control; * $p < 0,05$.

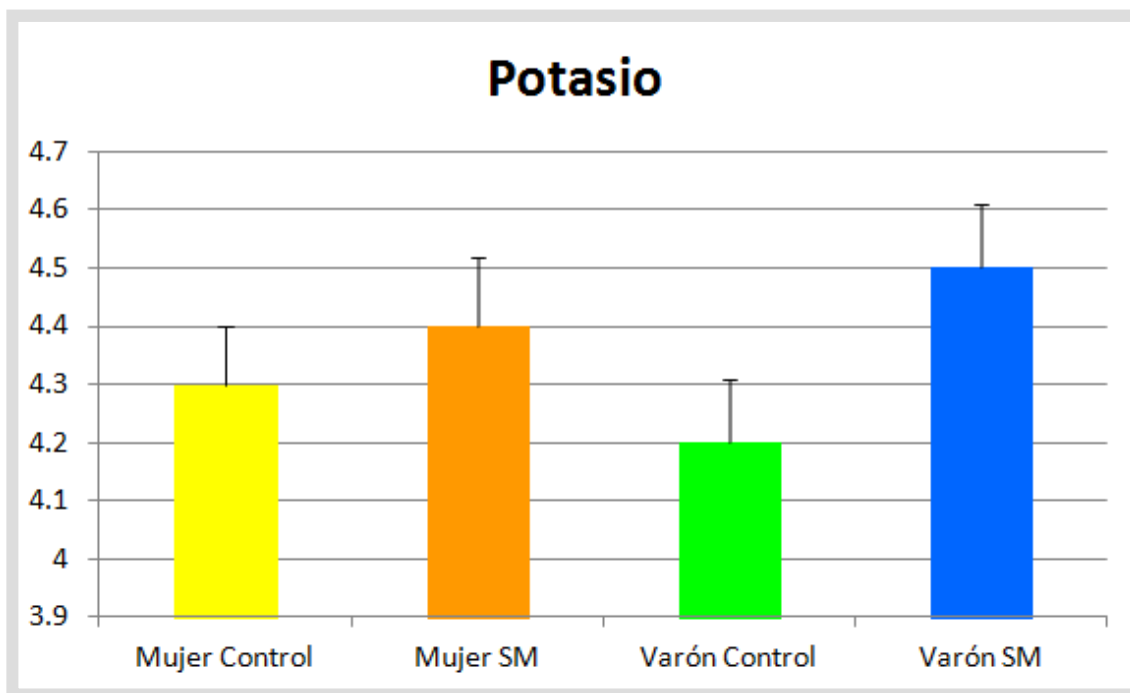


Figura 37. Valores medios \pm error estándar de potasio en plasma, expresados en mmol/L, correspondientes a los grupos mujer control y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control y síndrome metabólico (SM).

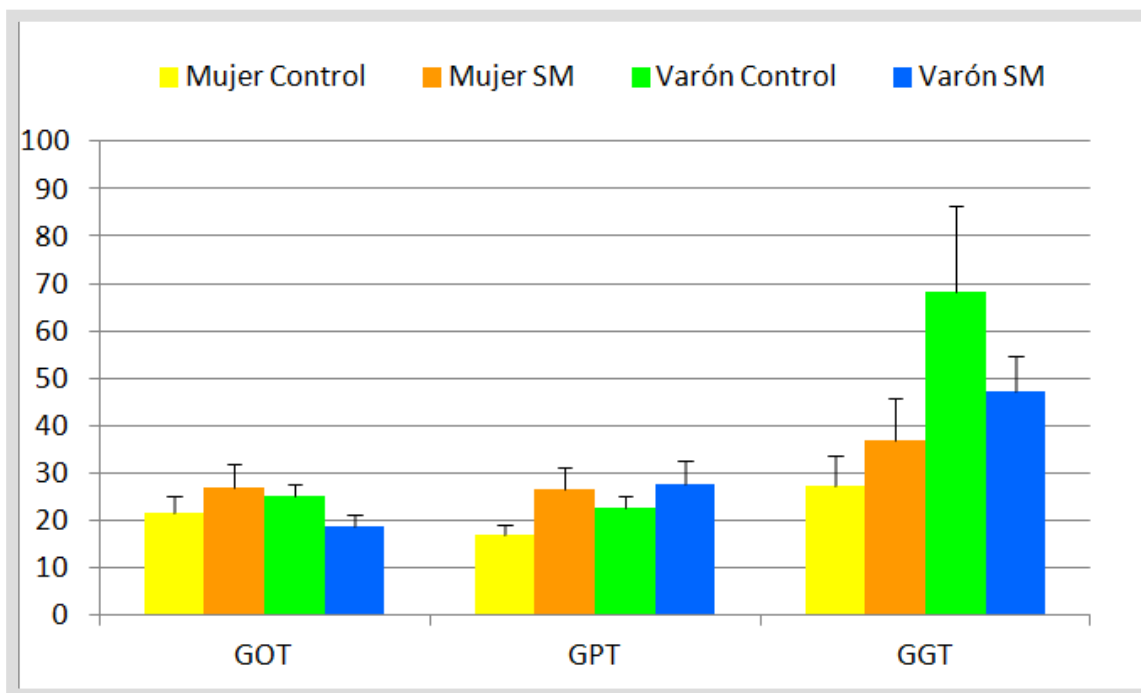


Figura 38. Valores medios \pm error estándar de de las transaminasas glutamato-oxalacético (GOT), glutamato-pirúvico (GPT) y gamma-glutamil (GGT), expresadas en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control y síndrome metabólico (SM).

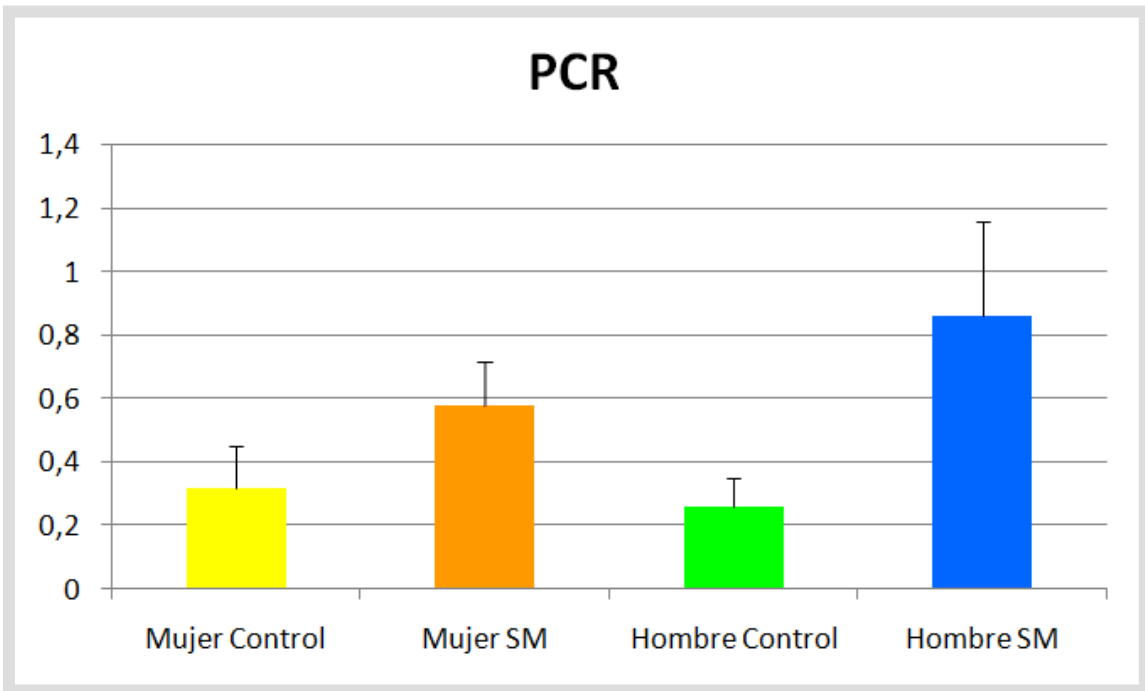


Figura 39. Valores medios \pm error estándar de PCR, expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos mujer control (C) y síndrome metabólico (SM) y grupos varón control (C) y síndrome metabólico (SM).

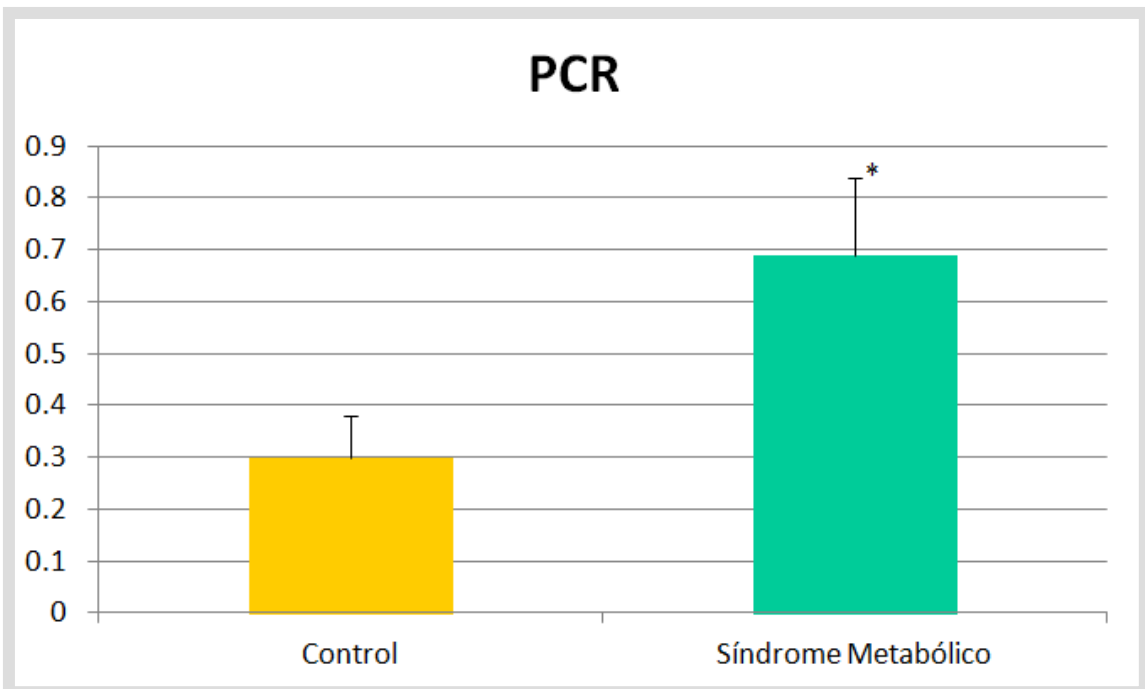


Figura 40. Valores medios \pm error estándar de proteína C reactiva (PCR), expresados en mg/dL, correspondientes a los grupos control y síndrome metabólico (SM). Se representan las diferencias estadísticamente significativas * $p < 0,05$.

6.-CONCLUSIONES

- 1.- El estudio antropométrico demostró diferencias estadísticamente significativas para los valores medios de peso e IMC solo en las mujeres, siendo superiores en el grupo SM. Sin embargo, el valor del perímetro de la cintura si fue estadísticamente superior en los grupos SM en comparación con sus correspondientes controles para ambos sexos.
- 2.- El estudio dietético puso en evidencia una pérdida de los hábitos propios de la dieta mediterránea en los dos grupos de sujetos que presentaban SM. Mientras que en los grupos controles la puntuación obtenida indicaba una alta adherencia a la dieta mediterránea, en los grupos de SM la puntuación media se situó en el rango de baja adherencia, aunque solo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para las mujeres.
- 3.- Los dos marcadores utilizados para evaluar el riesgo cardiovascular, el cociente cintura cadera y el índice SCORE, fueron claramente superiores en los dos grupos que presentaban SM con respecto a sus controles, aunque la diferencia fue mayor en los varones.
- 4.- La regulación del metabolismo glucídico demostró estar especialmente alterada en el caso de los varones que presentaban SM, donde los valores medios de glucemia basal, HbA1c, índice HOMA e insulinemia postprandial fueron estadísticamente superiores con respecto a sus controles. En el caso de las mujeres, sin embargo, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas respecto a sus controles.
- 5.- La presencia de SM parece afectar especialmente al perfil lipídico de las mujeres, con una disminución significativa del colesterol HDL y un aumento muy marcado de los valores de TG totales en sangre. Resulta muy llamativo el incremento en las concentraciones plasmáticas de leptina en el grupo de mujeres con SM, lo que estaría relacionado con un aumento del contenido en tejido adiposo blanco, el incremento en los valores de peso corporal, IMC, cociente cintura cadera, y la disminución del cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea asociado a la pérdida de hábitos de alimentación saludables.

- 6.- Nuestros resultados indican que los niveles postprandiales de GLP-1 fueron superiores en las mujeres que en los varones del grupo control, aun cuando no hubo diferencias en los valores de glucosa basales. El efecto de la presencia de SM también fue distinto para ambos sexos: en los varones los valores de GLP-1 aumentaron, mientras en las mujeres parecen disminuir, aunque no se llegó a alcanzar significación estadística.
- 7.- Los valores de actividad DPP4 plasmática fueron mayores en las mujeres del grupo control comparadas con los varones, y aunque en los dos sexos los grupos diagnosticados de SM presentaban actividades medias inferiores a sus correspondientes controles, solo en el caso de las mujeres dichas diferencias llegaron a alcanzar significación estadística.
- 8.- Considerando toda la población en su conjunto, los valores de actividad DPP4 demostraron estar relacionados de manera negativa con el cociente cintura/cadera y el índice SCORE de riesgo cardiovascular, y positivamente con la adherencia a la dieta mediterránea, indicando que una disminución de dicha actividad plasmática podría estar relacionada con una mayor cantidad de grasa visceral, un mayor riesgo cardiovascular y una pérdida de los hábitos de alimentación saludables.
- 9.- Las diferencias demostradas en este trabajo entre los niveles de GLP-1 de hombres y mujeres controles, y el distinto comportamiento según el sexo de este péptido y de la actividad DPP4 en individuos diagnosticados de SM, podrían ser relevantes a la hora de decidir el tratamiento de dicha patología con análogos de GLP-1 o inhibidores de DPP4.
- 10.- Los valores de la actividad GluAP fueron significativamente menores en el grupo de mujeres con SM con respecto a sus controles, y los niveles de actividad se relacionaron positivamente con las concentraciones totales y HDL de colesterol en plasma y la adherencia a la dieta mediterránea. En el caso de la actividad CysAP, mas relacionada con el metabolismo glucídico, es en el grupo de varones con SM donde nuevamente encontramos diferencias, con menores valores respecto a sus controles.

7.- BIBLIOGRAFÍA

A

- Abraham J, Campbell CY, Cheema A, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Danyi P C-reactive protein in cardiovascular risk assessment: a review of the evidence. *J Cardiometab Syndr*. 2007; 2(2):119-23.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J and IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059-62.
- Albiston AL, Mustafa T, McDowall SG. AT4 receptor is insulin-regulated membrane aminopeptidase: potential mechanisms of memory enhancement. *Trends Endocrinol. Metab*. 2003; 14 (2): 72–7.
- Alegría E, Castellano JM, Alegría A. Obesidad, Síndrome Metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(7):752-64.
- Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del Síndrome Metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120:172-74.
- Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med. Clin (Barc)* 2003; 120 (5): 172-4.
- American Diabetes Association (ADA). Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1997; 21:310-14.
- Aranceta J, Pérez C, Amela C, García Herrera R. Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid, 1994.
- Aranceta J, Pérez C, Marzana I, Eguileor I, González de Galdeano L, Sáenz de Buruaga J. Encuesta de nutrición de la Comunidad Autónoma Vasca. Tendencias de consumo alimentario, indicadores bioquímicos y estado nutricional de la población adulta de la Comunidad Autónoma Vasca. Vitoria: Servicio de Publicaciones del Gobierno Vasco, 1995.
- Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J, Foz M. Prevalencia de la obesidad en España: Estudio SEEDO '97. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:441-5.
- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al; Grupo colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000.
- Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, Monereo S, Moreno B. Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA. Editorial Médica Panamericana 2004.
- Arimura ST, Moura BM, Pimentel GD, Silva ME, Sousa MV. Waist circumference is better associated with high density lipoprotein (HDL-c) than with body mass index (BMI) in adults with metabolic syndrome. *Nutr Hosp*. 2011; 26(6): 1328-32.
- Aschner P et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2632-37.
- Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, Magnin DR, Khanna A, Robertson JG, et al. Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005; 48: 5025-37.
- Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Taskinen MR, Jansson PA. Postprandial Hypertriglyceridemia and Insulin Resistance in Normoglycemic First-Degree Relatives with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 1999; 131(1):27-31.

B

- Babio N, Bulló M, and Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutrition*. 2009; 12:1607-1617.
- Baggio LI, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.

- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of Insuline Resistance (EGIR). *Diab Med.* 1999; 16:442-43.
- Balkau BJ, Vernay M, Mhamdi L, Novak M. The frequency and incidence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome in the French D.E.S.I.R. study, 2002. Comunicación Congreso. The European Association for the Study of Diabetes. Abstract Volume of 38th Annual Meeting A15:37.
- Balkau B. Epidemiology of the metabolic syndrome and the RISC study. *Eur Heart J Suppl.* 2005; 7(D): D6-D9.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens.* 2002; 20(11):2157-64.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R. Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57 Suppl 1:S18-21.
- Banegas I, Prieto I, Vives F, Alba F, de Gasparo M, Segarra AB, Hermoso F, Durán R, Ramírez M. Brain Aminopeptidases and Hypertension. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2006; 7(3):129-34.
- Banegas I, Ramírez M, Alba F, Vives F, de Gasparo M, Segarra AB, Hermoso F, Durán R, Prieto I. Papel de las aminopeptidasas en el control neuroendocrino de la presión arterial en animales de experimentación. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55(9): 402-08.
- Barragán JM, Rodríguez RE, Blazquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994; 266: E459-66.
- Barter P. Metabolic abnormalities: high-density lipoproteins. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:393-403.
- Bayón C, Barriga MA, Litwak L. Incretinas, Incretinomiméticos, Inhibidores de DPP IV – 1er parte. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2010; 47:36-51.
- Bjorntorp O. Regional patterns of fat distribution. *Ann Intern Med* 1985; 103: 994-99.
- Blaak E. Sex differences in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11(4): 500-04.
- Bloomgarden ZT. Dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27(12):3009-16.
- Boix R, Medrano MJ, Almazán J. Actualización de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas: enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. *Bol Epidemiol Semanal* 2000; 8:149-53.
- Bonora E, Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, Muggeo M. U-shaped and J-shaped relationship between serum insulin and coronary heart disease in the general population. The Bruneck Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 221-30.
- Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fabregas M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med.* 2005; 22:1751-6.
- Bose AK, Mocanu MM, Mensah KN, et al. Glucagon-like peptide-1 protects ischemic and reperfused myocardium via PI3Kinase and p42/p44 MAPK signaling pathways. *Diabetes.* 2004; 53(suppl 2): A1.
- Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care.* 2007; 30(4):890-95.
- Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-

week, randomized, doubleblind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1088-96.

- Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996; 137: 2968-78.
- Buteau J, Hui H, Bertelotto C. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity. *Diabetologia* 2004; 47: 806-15.

C

- Calanna S , Christensen M, Holst JJ, Laferrère B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia.* 2013; 56(5): 965-72.
- Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139: 205-222.
- Campos-Mondragón MG, Et al. Síndrome Metabólico y su correlación con los niveles séricos de urea, creatinina y ácido úrico en adultos de Veracruz. *Rev Biomed* 2010; 21 (2): 67- 75.
- Castilla ML, Jiménez CP, Lama C, Muñoz J, Obando y de la Corte J, Rabat JM, Rebollo I, Sagrista M. Consejo Dietético en Atención Primaria. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla, 2005.
- Castilla ML, Delgado A, López R, Martínez JM. Guía de Consejo Dietético Intensivo en Atención Primaria. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla, 2007.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140(3):167-74.
- Cheung BM. The hypertension-diabetes continuum. *J Cardiovasc Pharmacol.*2010; 55(4): 333-39.
- Cheung HS, Cushman DW. A soluble aspartate aminopeptidase from dog kidney. *Biochim Biophys Acta* 1971; 242:190-93.
- Choi H, Ford E. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120: 442-47.
- Christensen M, Knop FK, Holst JJ, Vilsbøll T. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of T2D mellitus. *IDrugs.* 2009; 12: 503-13.
- Civeira F, Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, et al. Estudio Hispalipid. XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl.* 2003; 15 Supl 1:53-54.
- Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Brotons C, Royo-Bordonada, Álvarez-Sala, Armario P, Artigao R, Conté P et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Revista Española de Salud Pública* 2004; 78: 435-38.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8(6): 603-10.
- Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in The United States. Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* 2000; 102: 3137-47

D

- Danesh J, Whincup P, Walter M. Low grade inflammation and coronary heart disease: a prospective study and updated metaanalysis. *BMJ* 2000; 321:199-204.

- Das SS, Hayashi H, Sato T, Yamada R, Hiratsuka M, Hirasawa N. Regulation of dipeptidyl peptidase 4 production in adipocytes by glucose. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014; 7: 185-94.
- Daugherty A, Rateri DL, Lu H, Inagami T, Cassis LA. Hypercholesterolemia stimulates angiotensin peptide synthesis and contributes to atherosclerosis through the AT1A receptor. *Circulation* 2004; 110: 3849-57.
- de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiol Behav.* 2010; 100(5): 525-34.
- De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, García Puig J, Zarco J, Llisterri JL, Sanchís C, Abarca B, Palomo V, Gomis R, Otero A, Villar F, Honorato J, Tamargo J, Lobos JM, Macías-Núñez J, Sarría A, Aranda P, Ruilope LM en representación de SEH-LELHA, PRECAR, SEMI, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SED, SEA, SEFC, CEIPC, SEGG e ISCIII. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de Consenso. *Med Clin* 2008; 131: 104-16.
- De Portugal J. La obesidad visceral, entidad metabólica con riesgo vascular. *An Med Intern* 1991; 8: 265-268.
- De Portugal J. Índice cintura/cadera y factores de riesgo vascular en sujetos obesos y no obesos. *An Med Intern* 1997; 14: 3-8.
- Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regulatory peptides.* 2005; 128:117-24.
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands E, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:361-62.
- Després JP. Obesity and lipid metabolism relevance of body fat distribution. *Curr Op in Lipidol* 1991; 2: 5-15.
- Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Adueñais GR, Moorjani PJ et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-57.
- Divisón JA. Prevalencia de obesidad y su relación con el riesgo cardiovascular en la población general de Albacete. *Aten Primaria* 1998; 21: 205-12.
- Drucker DJ. Enhancing Incretin action for the treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-40.
- Drucker, DJ, Nauck, MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes. *LANCET.* 2006; 368 (9548): 1696-705.
- Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19(3):205-10.

E

- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *LANCET.* 2005; 365 (9468): 1415-28.
- Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116S-125S.
- Einarson TR, Machado M, HenkHemels ME. Blood glucose and subsequent cardiovascular disease: Update of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27:2155-63.
- Elliott RM, Morgan LMJA, Tredger S, Deacon J. Glucagonlike peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138: 159-66.
- Endre T, Mattiasson J, Berglund G, Hulthen UL. Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men. *Hypertension* 1994; 23: 313-19.

- Engeli S. Role of the renin-angiotensin- aldosterone system in the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol.* 2006; 151:122-34.
- Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 739-46.
- Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report.* 2009; 5(13):1-7.
- Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). Seguridad de pioglitazona e incretín miméticos: Los efectos adversos limitan su uso. *Bol Ter Andal* 2012; 28: 23-30.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:1440-6.
- Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013; 14 (3):255-63.
- Estruch R, Martínez-González M, Corella D, Salas-Salvado J, et al. Effects of a Mediterranean Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Ann Intern Med* 2006; 145:1-11.

F

- Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab.*2001; 86:3574-78.
- Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and Metabolic Syndrome. *Diabetologia* 1991; 34(6): 416-22.
- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-46.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance síndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
- Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiber AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 102: 1000-06.
- Fleitas AS. Síndrome X. Alto riesgo de enfermedad arterial. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* 2002; 3: 68-74.
- Freedman DS, Otvos JD, Jeyaraja EJ, Shalaurova I, Cupples LA, Parise H, D'Agostino RB, Wilson PW, Schaefer EJ. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by NMR spectroscopy: the Framingham study. *Clin Chem* 2004; 50:1189-00.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Finding From The National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3):356-9.
- Frontoni S, Bracaglia D, Baroni A, Pellegrini F, Perna M, Cicconetti E, Ciampittiello G, Menzinger G, Gambardella S. Early Autonomic dysfunction in glucose-tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Hypertension* 2003; 41: 1223-27.

G

- Gabriel R, Serrano Ríos M, Vega S, Segura A, Horcajo P, Muñoz J, Gómez L, Pladevall M, Parra J, Cabello JB, Soriguer F, Haffner S and the Spanish Insulin Resistance Study Group. Relationship between visceral adiposity, body size and fat distribution with fasting insulin and proinsulin levels in a population based survey in Spain. *Can J Cardiol* 1997; 13 (Suppl B): 280 B.
- Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julian B, Portilla Cordoba DP.

Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(6): 507-13.

- Goday A, Delgado E, Díaz-Cardorniga FJ, de Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr* 2002; 49(4):113-26.
- González N, Acitores A, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Effect of GLP-1 on glucose transport and its cell signaling in human myocytes. *Regul Pept.* 2005; 126:203-11.
- Green BD, Hand KV, Dougan JE, McDonnell BM, Cassidy RS, Grieve DJ. GLP-1 and related peptides cause concentration dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys* 2008; 478: 136-42.
- Greenberg LJ. Fluorimetric measurement of alkaline phosphatase and aminopeptidase activities in the order of 10⁻¹⁴mole. *Biochem Biophys Res Commun.* 1962; 9:430-05.
- Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83 (suppl 1): S39-48.
- Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la Insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:458-63.
- Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999; 276: R1541-44.
- Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulinresistant obese men, *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3055-61.
- Guyton Hall. *Tratado De Fisiología Médica.* México: McGraw-Hill. 2004: 741-2.

H

- Hall JE, Brands MW, Henegat JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892:91-107.
- Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-78.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 143(8): 559-69.
- Henriksen, E.J., Jacob, S., Kinnick, T.R., Teachey, M.K., Krekler, M. Selective angiotensin II receptor antagonist reduces insulin resistance in obese Zucker rats. *Hypertension.* 2001. 38(4): 884-90.
- Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Sola Izquierdo E *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(6): 204-8.
- Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988; 122: 254-60.
- Hollz GG, Kuhlreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature* 1993; 361: 362-65.
- Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 430-41.
- Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: physiology and therapeutic potential. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2005; 12:56-62.
- Horiuchi, M., Mogi, M., Iwai, M. Signaling crosstalk angiotensin II receptor subtypes and insulin. *Endocr J.* 2006. 53(1):1-5.
- Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. *JAMA* 1998; 279 (2): 119-24.
- Hui H, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal

homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells. *Diabetes* 2001; 50: 785-96.

- Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet Amyloid: A critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3629-43.
- Hunink, MGM, Goldman L, Tosteson ANA, et al. The recent decline in mortality from coronary Heart disease, 1980-1990. *JAMA* 1997; 277: 535-42.

I

- Imbeault P, Prins JB, Stolic M, Russell AW, O'Moore-Sullivan T, Després JP et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2003; 26 (2): 480-84.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2011. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/&file=inebase> [consultado 29 Oct 2013].
- Irwin ML, Ainsworth BE, Mayer-Davis EJ, Addy CL, Pate RR, Durstine JL. Physical activity and the metabolic syndrome in a tri-ethnic sample of women. *Obes Res* 2002; 10 (10): 1030-37.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the Metabolic Syndrome. *Diab Care* 2001; 24: 683-89.

K

- Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström L, Carlsson B, Carlsson LMS. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3925-29.
- Kato I, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Arima H, Iwamoto H, Shinohara N, Nakayama K, Fujishima M. Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general population. The Hisayama Study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(2): 196-204.
- Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, Bajaj M, Mandarin L, DeFronzo R, Cusi K. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2461-74.
- Keller SR. The insulin-regulated aminopeptidase: a companion and regulator of GLUT4. *Front Biosci.* 2003; 8: s410-20.
- Kessler A, Levy Y, Roth A, Zelber-Sagi S, Leshno M, Blendis L, et-al. Increased prevalence of NAFLD in patients with acute myocardial infarction independent of BMI. *Hepatology.* 2005; 42: 623A.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 413-20.
- Kieren J, Mather A et al. Repeatability characteristic of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5457-64.
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
- Kirino Y, Sei M, Kawazoe K, Minakuchi K, Sato Y. Plasma dipeptidyl peptidase 4 activity correlates with body mass index and the plasma adiponectin concentration in healthy young people. *Endocrine Journal.* 2011; 59: 949-53.
- Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3490-97.
- Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 405-15.

L

- Laclaustra M, Bergua C, Pascual I, Casanovas J. Síndrome Metabólico: concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol Supl* 2005; 5: 3-10.
- Lakka HM, Laasonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The Metabolic Syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.
- Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, Eckardt K, Kaufman JM, Ryden M, Müller S, Hanisch FG, Ruige J, Arner P, Sell H, Ecke J. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011; 60: 1917-25.
- Landgraf R. Approaches to the management of postprandial hyperglycaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(Suppl 4): S128-32
- Lapidus L, Bengtsson L, Larsson B. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death; a 12 years followup of participants in the population study of women in Gothenburg. *BMJ* 1984; 139: 1257-63.
- Larsen PH, Hollis JJ. Glucagon-related peptide 1 (GLP-1): hormone and neurotransmitter. *Regul pept* 2005; 128: 97-107.
- Larson DM, Haudenschild CC. Activation of smooth muscle cell outgrowth from BB / Wistar rat aortas. *Diabetes* 1988; 37: 1380-85.
- Larsson B, Svardsudd K, Welin L. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 years follow-up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288: 1401-06.
- László B, Tankó MD. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003; 107: 1626-31.
- Lawlor DA, Ebrahim S, May M, Smith GD. Use of factor analysis in the study of insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1013-38.
- Laws A, Hoen HM, Selby JV, Saad MF, Haffner SM, Howard BV. Differences in insulin suppression of free fatty acid levels by gender and glucose tolerance status: relation to plasma triglyceride and apolipoprotein B concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 64-71.
- Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL. Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: the potential role of transcription factor NFκB. *Circulation* 2000; 102: 1970-76.
- Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(12 Pt 1):1457-62.
- Liu M, He Y, Jiang B, Wu L, Yang S, Wang Y, Li X. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome and its sex difference in a chinese community elderly population. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014: 754678. doi: 10.1155/2014/754678.
- López V, Suárez S, Díaz L, Álvarez A, Arias T et al. Relación entre la proteína C reactiva ultrasensible y el Síndrome Metabólico. *Clin Invest Arterioscl*. 2006; 18(3):75-81.
- Luan Y, Xu W. The structure and main functions of aminopeptidase N. *Current Medicinal chemistry* 2007; 14: 639-47.

M

- Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50: 404-10
- Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno-Manzanaro P, García JM. Calculating coronary risk for patients included in the Preventive Activities and Health Promotion

- Program. Aten Primaria. 1995; 15(2):86-92.
- Mancia G, Dell’Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Grassi G. Angiotensin-sympathetic system interactions in cardiovascular and metabolic disease. *J Hypertens* 2006; 24:S51–S56.
 - Mannucci E, Rotella CM. Future perspectives on glucagon-like peptide-1, diabetes and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18(9): 639-45. doi: 10.1016/j.numecd.2008.08.002
 - Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, Ciani S, Fanelli A, Messeri G, Rotella CM. Glucagon-like peptide (GLP)-1 and leptin concentrations in obese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000; 17(10): 713-39.
 - Mannucci E, Pala L, Ciani S, Bardini G, Pezzatini A, Sposato I, Cremasco F, Ognibene A, Rotella CM. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005; 48(6): 1168-72.
 - Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16: 421-27.
 - Marrugat J, Fiol M, Sala J, Tormo MJ, Segura A, Muñoz J, et al, por los investigadores del IBÉRICA. Variabilidad geográfica en España en las tasas de incidencia y mortalidad poblacionales por infarto agudo de miocardio en el estudio IBERICA. *Gac Sanit.* 2000; 14 Supl 2:S81.
 - Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr.* 2002; 41: 153-160.
 - Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 336:1348-51.
 - Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, Vazquez Z, Benito S, Beunza JJ. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21(4):237-44.
 - Martínez Larrad MT, González Sánchez JL, López A, Fernández Pérez C, Serrano Ríos M for the Segovia (Primary Care), Insulin Resistance Study Group. 18th International Diabetes Federation Congress. 24-29 August 2003, París, Francia.
 - Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, et al. Prevalencia del Síndrome Metabólico (criterios ATP III). Estudio de base poblacional realizado en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia (España). *Med Clin (Barc).*2005; 125: 481-86.
 - Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006, 3(11): e442.
 - Matsubara M, Chiba H, Maruoka S, Katayose S. Elevated serum leptin concentrations in women with components of multiple risk factor clustering syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 231-37.
 - Matsumoto H, Nagasaka T, Hattori A, Rogi T, Tsuruoka N, Mizutani S, Tsujimoto M. Expresión of placental leucine aminopeptidase/oxytocinase in neuronal cells and its action on neuronal peptides. *Eur J Biochem* 2001; 268: 3259-66.
 - Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116: 1413-19.
 - Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin resistance concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-19.
 - Matthews JE, Stewart MW, De Boever EH, et al. Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety,

and Tolerability of Albiglutide, a Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Mimetic, in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12): 4810-17.

- McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
- Mcneely M, Boyco E, Shofer J, Newell-Morris L, Leonetti D, Fujimoto W. Standard definitions of overweight and central adiposity for determining diabetes risk in japanese americans. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:101-17.
- Mehta, P.K., Griendling, K.K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 292: C82-C97.
- Meisinger C, Döring A, Thorand B, Heier M, Löwel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(3):483-89.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España. 1997, 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999, 2004.
- Motta AJ, Koska J, Reaven P, Migrino RQ. Vascular protective effects of diabetes medications that mimic or increase glucagon-like peptide-1 activity. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2012; 7(1): 2-9.

N

- Najib S, Sánchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin signaling and glutathione has a protective effect. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 85-91.
- Nakao J, Ito H, Kanayasu T, Murota SI. Stimulatory effect of insulin on aortic smooth muscle cell migration induced by 12-L-hydroxy-5,8,10,14-eico satetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels. *Diabetes* 1985; 34: 185-91.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counter regulatory hormone responses, cognitive functions and insulin secretion during hyperinsulinemic stepped hypoglycaemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 1239-46.
- Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia.* 2007; 50(2): 259-67.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Daring M, Matthews DR, the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84-90.
- Nauck MA, Ratner RE, Kapitza C, Berria R, Boldrin M, Balena R 2009 Treatment with the human once-weekly glucagon-like peptide-1 analog taspoglutide in combination with metformin improves glycemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a doubleblind placebo-controlled study. *Diabetes Care* 32: 1237-43.
- Navarro FJ, Carnero C, Daponte A, del Río S, Díez de los Ríos A, et al. Riesgo vascular: Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud, 2010.
- Neel JV. Diabetes Mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
- Nickenig G, Jung O, Strehlow K, Zolk O, Linz W, Scholkens BA, Bohm M. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 1997; 272: H2701-07.
- Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, Bohm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth

muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-78.

- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004; 109: 962-65.
- Nogales P, Arrieta-Blanco F. Incretinass: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. *JANO* 2010; (1756):62-66.
- Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 287: E1209-15.

Q

- Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in white, black and hispanic americans. *Ann Epidemiol* 2000; 10(5): 263-70.
- Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptina in persons with Type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformina and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med*. 2011; 28:1352-61.
- Ozyazgan S, Kutluata N, Afsar S, Ozdas SB, Akkan AG. Effect of glucagon-like peptide-1(7-36) and exendin-4 on the vascular reactivity in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats. *Pharmacology* 2005; 74: 119-26.

P

- Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, Escribano A, Moyano MJ, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin resistant subjects. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007; 26: 434-44.
- Patel SB, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Villarreal D. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2008; 10(2):131-37.
- Pérez-Martínez P, García-Ríos A, Delgado-Lista J, Pérez-Jiménez F, López-Miranda J. Mediterranean diet rich in olive oil and obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Pharm Des*. 2011; 17(8):769-77.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: e1-e66.
- Peterson LR, Soto PF, Herrero P, Schechtman KB, Dence C, Gropler RJ. Sex differences in myocardial oxygen and glucose metabolism. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14(4):573-81.
- Philips DJW. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996; 39: 1119-22.
- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of the acute-phase reactants and interleukin 6 with Metabolic Syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40:1286-92.
- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes a disease in the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41:1241-48.
- Piotrowski K, Becker M, Zugwurst J, Biller-Friedmann I et al.: Circulating concentrations of GLP-1 are associated with coronary atherosclerosis in humans. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12(1): 117-21.
- Poreba MA, Dong CX, Li SK, Stahl A, Miner JH, Brubaker PL. Role of fatty acid transport protein 4 in oleic acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion from murine intestinal L cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303(7): E899-907.
- Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health

in women. *Clin Chem*. 2014; 60(1): 44-52.

- Prieto I, Hermoso F, De Gasparo M, Vargas F, Alba F, Segarra AB, Banegas I, Ramírez M. Angiotensinase activities in the kidney of renovascular hypertensive rats. *Peptides* 2003; 24, 755-60.
- Putnam K, Batifoulier-Yiannikouris F, Bharadwaj KG, Lewis E, Karounos M, Daugherty A, Cassis LA. Deficiency of angiotensin type 1a receptors in adipocytes reduces differentiation and promotes hypertrophy of adipocytes in lean mice. *Endocrinology*. 2012; 153(10):4677-86.
- Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(6):H1219-30.
- Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2:131-41.

Q

- Quesada A, Vargas F, Montoro-Molina S, O'Valle F, Rodríguez-Martínez MD, Osuna A, Prieto I, Ramírez M, Wangenstein R. Urinary aminopeptidase activities as early and predictive biomarkers of renal dysfunction in cisplatin-treated rats. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40402. doi: 10.1371/journal.pone.0040402. Epub 2012 Jul 5.
- Quiles Izquierdo J, Vioque J. Prevalencia de obesidad en la Comunidad Valenciana. *Med Clin (Barc)* 1996; 306: 529-33.

R

- Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9-14.
- Ramírez M, Prieto I, Alba F, Vives F, Banegas I, De Gasparo M. Role of central and peripheral aminopeptidase activities in the control of blood pressure: a working hypothesis. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 339-53.
- Ramírez M, Prieto I, Banegas I, Segarra AB, Alba F. Neuropeptides: Methods and Protocol. *Methods Mol Biol*. 2011; 789: 287-94.
- Ramírez M, Segarra AB, Villarejo AB, Banegas I, Wangenstein R, Vives F, Prieto I. Angiotensinase activity in hypothalamus and plasma of hypertensive rats after sympathetic β -receptor blockade. 8th IBRO CONGRESS, 14-18 July, 2011, Florence, Italy.
- Ramos R, Solanas P, Cordón F, Rohlfs I, Elousa R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 521-26.
- Rang HP. M.M. Dale; J.M. Ritter; P.K. Moore. *Farmacología* 5^o Edición Elsevier. 2004. Cap.18 pág 285-305.
- Rask T, Olsson S, Soderberg O, Johnson J. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* 2001; 24:1640-45.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- Reaven GM. Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002; 4 (suppl 11): S13-S18.
- Réaux A, Iturrioz X, Vazeux G, Fournié Zaluski, David C, Roques BP, Corvol P, Llorens Cortés. Aminopeptidase A, which generates one of the main effector peptides of the brain renin-angiotensin system, angiotensin III, has a key role in central control of arterial blood pressure *Biochem Soc Trans*. 2000; 28 (4): 435-40.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.:CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.

- Rizkalla SW, Bellisle F, Slama G. Health benefits of low glycaemic index foods, such as pulses, in diabetic patients and healthy individuals. *Br J Nutr* 2002; 88 (Suppl. 3): S255-62.
- Roberge JN, Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop, *Endocrinology* 1993; 133: 233-40.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 2003; 52: 581-87.
- Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, Gutiérrez-Fisac JL, Taboada JM, Aguilera MT, Regidor E, Villar-Álvarez F, Banegas JR. Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA). *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:876-82.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease? *N Engl J Med* 1999; 340:115-126. Rotella CM, Pala L, Mannucci E. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and metabolic diseases. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28(8):746-58.
- Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.
- Ruiz M. Las Incretinas en la fisiopatología de la Diabetes. 2007. Disponible en http://www.msda.com.ar/msdar/hcp/especialidades/endocrinologia/_common/hcp/especialidades/_shared/incretinas/index.html
- Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation.* 2005; 112: 2130-7.

S

- Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001; 104: 517-29
- Sánchez JI. La magnitud de la gordura: prevalencia y tipo de obesidad en la población adscrita a un centro de salud. *Aten Primaria* 1998; 21: 159-64.
- Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, Algorta J, Covas MI, Lapetra J, Zazpe I, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Martínez-González MA; PREDIMED group. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15(5):589-93.
- Serra Majem L, Ribas Barba L, García Closas R. Evaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-1993). Evaluació dels hàbits alimentaris, el consum d'aliments, energia i nutrients, i de l'estat nutricional mitjançant indicadors bioquímics i antropomètrics. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1996.
- Sharma V, McNeill JH. The etiology of hypertension in the metabolic syndrome. Part 3: the regulation and dysregulation of blood pressure. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4:321-48.
- Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, Monji A, Mitsui T, Takatsy M, Cheng XW, Okumura T, Hirashiki A, Nagata K, Murohara T. Dipeptidyl peptidase-4 modulates left ventricular dysfunction in chronic heart failure via angiogenesis-dependent and -independent actions. *Circulation* 2012; 126(15):1838-51.
- Shinozaki K, Ayajiki K, Kashiwagi A, Masada M, Okumura T. Malfunction of vascular control in lifestyle-related diseases: mechanisms underlying endothelial dysfunction in the insulin-resistant state. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 401-05.
- Sicree RA, Zimmet PZ, Dunstan DW, Cameron AJ, Welborn TA, Shaw JE. Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test: the AusDiab study. *Diabet Med* 2008; 25:296-30

- Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(7):534-39.
- Soeters MR, Sauerwein HP, Groener JE, Aerts JM, Ackermans MT, Glatz JF, Fliers E, Serlie MJ. Gender-related differences in the metabolic response to fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3646-52.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: a1344.
- Sokos GG, Bolukoglu H, German J, Hentosz T, Magovern J, Maher TD et al.. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824-29.
- Soinio M, Laakso M, Lehto S, Hakala P, Ronnema T. Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 619-24.
- Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lesperance J, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol.* 2004; 93(2): 159-64.
- Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity Res* 2004; 12:180-86.
- Steffen LM, Van Horn L, Daviglius ML, Zhou X, Reis JP, Loria CM, Jacobs DR, Duffey KJ. A modified Mediterranean diet score is associated with a lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years among young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Br J Nutr.* 2014; 19: 1-8.
- Stempa Blumenfeld O. Incretinas: Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr.* 2009; 17(2): 84-90.
- Stout RW. Insulin and atheroma: 20 yr perspective. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-54.
- Stragier, B., De Bundel, D., Sarre, S., Smolders, I., Vauquelin, G., Dupont, A., Michotte, Y. y Vanderheyden, P. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Brain Res.* 2007; 1131(1): 97-105.
- Sukanuma T, Ino K, Shibata K, Nomura S, Kajiyama H, Kikkawa F, Tsuruoka N, Mizutani S. Regulation of aminopeptidase A expression in cervical carcinoma: role of tumor-stromal interaction and vascular endothelial growth factor. *Lab Invest* 2004; 84: 639-48.
- Sugiyama MG, Agellon LB. Sex differences in lipid metabolism and metabolic disease risk. *Biochem Cell Biol.* 2012; 90(2): 124-41.
- Sui X, Church T, Meriwether R, et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008; 57: 845-52.
- Summers L, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45: 369-77.
- Sun D, Zhang Y, Wang H Metabolic syndrome and blood pressure response to sodium. *Lancet.* 2009; 373(9679): 1946; author reply 1946-7. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61063-

T

- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et-al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2006; 29:1325-30.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute, 2001. NIH Publication n.º 01-3670.

- The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European Cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diab Med* 2002; 28: 364-76.
- Tobe H, Kojima F, Aoyagi T, Umezawa H. Purification by affinity chromatography using amastatin and properties of aminopeptidase A from pig kidney. *Biochem Biophys Acta*. 1980; 613: 459-68.
- Togashi, N., Ura, N., Higashiura, K., Murakami, H., Shimamoto, K. The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *J Hyperten*. 2000; 18: 1905-10.
- Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2957-59.
- Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2094-99.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-08.
- Trinidad I, Fernández J, Cucó G, Biarnés E, Arija V. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutr Hosp*. 2008; 23(3): 242-52.
- Tsujimoto M, Goto Y, Maruyama M, Hattori A. Biochemical and enzymatic properties of the M1 family of aminopeptidases involved in the regulation of blood pressure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 285-91.
- Tsujimoto M, Hattori A. The oxytocinase subfamily of M1 aminopeptidases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 145: 1233-48.

V

- Valverde I, Puente J, Martín-Duce A, Molina L, Lozano O, Sancho V, et al. Changes in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg*. 2005; 15: 387-97.
- Van Heyningen C. Lipid metabolism: lipoproteins in the metabolic syndrome and subclass sex and age differences. *Curr Opin Lipidol*. 2005; 16(1):119-20.
- Van Linthout S, Spillmann F, Lorenz M, Meloni M, Jacobs F, Egorova M, Stangl V, De Geest B, Schultheiss HP, Tschope C. Vascular-protective effects of high-density lipoprotein include the downregulation of the angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2009; 53: 682-87.
- Varo JJ, Martínez-González MA, Irala-Estévez J, Kearney J, Gigney M, Martínez JA. Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union. *Int. Journal of Epidemiology* 2003; 32: 138-46.
- Vessby B, Tegblad S, Lithell H. The insulin sensitivity is related to the fatty acids of the serum lipids and of the skeletal muscle phospholipids in 70 years old men. *Diabetología* 1994; 37: 1044-50.
- Vila Petroff MG, Egan JM, Wang X, Sollott SJ. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ Res* 2001; 89: 445-52.
- Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, Holst JJ. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2706-13.
- Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001; 50(3): 609-13.

W

- Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(4): 885-93.
- Warner E, Fornetti W, Jallot J, Pivarnik J. A skinfold model to predict fat-free mass in female athletes. *Athlet Train* 2004; 39(3):259-62.
- Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett* 1995; 358: 219-24.
- Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53: S16-S21.
- Wei, Y., Sowers, J.R., Nistala, R., Gong, H., Uptergove, G.M., Clark, S.E., Morris, E.M., Szary, N., Manrique, C. y Stump, C.S. Angiotensin II induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2006. 281:35137-46.
- Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations *Diabetes Care* 1979; 2: 154-60.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003; 289(18): 2363-69.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.

Y

- Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002; 110: 43-52.
- Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Matsunaga A, Aoyama N, et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 17-25.
- Yang F, Zheng T, Gao Y, Baskota A, Chen T, Ran X, Tian H. Increased Plasma DPP4 Activity as an independent predictor of the onset of metabolic syndrome in Chinese over 4 years: Result from the China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92222.
- Yu M, Moreno C, Hoagland KM. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003; 21: 1125-35.

Z

- Zandbergen, A.A., Lamberts, S.W., Janssen, J.A., Bootsma, A.H. Short-term administration of an angiotensin-receptor antagonist in patients with impaired fasting glucose improves insulin sensitivity and increases free IGF-I. *Eur J Endocrinol.* 2006. 155(2): 293-296.
- Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G. et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance.

