

## Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados

Paul Zimmet<sup>a</sup>, K. George M.M. Alberti<sup>b</sup> y Manuel Serrano Ríos<sup>c</sup>

<sup>a</sup>International Diabetes Institute. Victoria. Australia.

<sup>b</sup>Senior Research Fellow. Imperial College. Londres. Reino Unido.

<sup>c</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. UCM. Madrid. España.

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia<sup>1</sup>. El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2-3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>1-3</sup>, se considera que el síndrome metabólico es un elemento importante en la epidemia actual de diabetes y de ECV, de manera que se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo<sup>1</sup>. La morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a la ECV y la diabetes podrían desequilibrar completamente los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo.

El síndrome metabólico no es una enfermedad nueva; su descripción tuvo lugar hace al menos 80 años (en la década de los años veinte) por parte de Kylin, un médico sueco que definió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota<sup>4</sup>. Marañón, el fundador de la endocrinología moderna en España, señaló de manera explícita que «la hipertensión arterial es un estado prediabético... este concepto también se aplica a la obesidad... y debe haber alguna forma de predisposición de carácter general para la asociación de la diabetes (del adulto) con la hipertensión arterial, la obesidad y quizá también con la gota... de manera que la

dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones»<sup>5</sup>. En 1947, Vague publicó un artículo ya clásico en el que se llamaba la atención sobre el hecho de que el fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo androide o masculino) se asociaba con las alteraciones metabólicas que se observaban en la diabetes tipo 2 y la ECV<sup>6</sup>. Veinte años después, Avogaro et al documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertriglicéridemia e hipertensión<sup>7</sup>. La importancia clínica del síndrome metabólico fue destacada de nuevo 20 años después por Reaven<sup>8</sup>, que describió la presencia de un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la resistencia a la insulina. Reaven denominó a este cuadro «síndrome X» pero, de manera sorprendente, no incluyó la obesidad en él; sin embargo, la obesidad se ha recogido en el concepto de síndrome metabólico en todas las definiciones posteriores<sup>9-13</sup>.

Desde la primera definición oficial del síndrome metabólico realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>9</sup> en 1999, se han propuesto diversas definiciones alternativas. Las más aceptadas han sido las elaboradas por el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)<sup>10</sup> y por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>11</sup>.

Un aspecto central en la definición del síndrome metabólico propuesta por la OMS era la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina<sup>9</sup>. Sin embargo, posteriormente se identificaron varias limitaciones a la definición propuesta por la OMS, la más importante de las cuales se refería a la necesidad de la técnica del «pinzamiento» euglucémico para determinar la sensibilidad frente a la insulina. Esta complicada técnica hizo que fuera prácticamente imposible el uso de esta definición, tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos.

Considerando que la definición de la OMS podría ser demasiado compleja para su aplicación en múlti-

El IDF Epidemiology Task Force Consensus Group ha recibido financiación económica de tipo educacional por parte de AstraZeneca.

Correspondencia: Prof. P. Zimmet.  
250 Kooyong Road.  
Caulfield South 3162. Australia.  
Correo electrónico: pzimmet@idi.org.au

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

ples contextos, dado que se basaba principalmente en la resistencia frente a la insulina, el EGIR desarrolló una versión modificada de esta definición para que se pudiera utilizar con mayor facilidad. Esta nueva versión se basaba en las concentraciones de insulina en ayunas en lugar de en la técnica del «pinzamiento» euglucémico hiperinsulinémico para determinar la resistencia a la insulina<sup>10</sup> (tabla 1). La definición del EGIR todavía mantenía la resistencia frente a la insulina como un componente esencial, dado que se consideraba que dicha resistencia constituía el principal determinante etiológico del síndrome metabólico. No obstante, estos investigadores limitaron el uso de la definición del síndrome metabólico a los casos en que se pudiera cuantificar, de manera sencilla y fiable, la resistencia frente a la insulina. Por tanto, los pacientes con diabetes fueron excluidos de esta definición, dado que la disfunción de las células beta que caracteriza a la diabetes tipo 2 hace que las estimaciones de la sensibilidad a la insulina carezcan de fiabilidad. La definición del EGIR también introdujo el perímetro de la cintura (94 cm en los varones y 80 cm en las mujeres) como medida de la adiposidad.

Dos años después, el NCEP introdujo la definición ATP-III<sup>11</sup> (tabla 1). Propuesta para su aplicación en la práctica clínica, esta definición no incluía una cuantificación específica de la sensibilidad a la insulina y adoptó un abordaje menos «glucocéntrico», considerando por igual todos los componentes del síndrome metabólico. El parámetro de cuantificación de la obesidad seguía siendo el perímetro de la cintura, aunque con valores umbral superiores a los utilizados en la definición del EGIR (102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres). La definición ATP-III alcanzó una gran popularidad debido a su sencillez. Sus compo-

nentes se pueden determinar fácilmente y de manera sistemática en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación. No obstante, a diferencia de lo que ocurría con la definición de la OMS, la definición ATP-III no incorporaba variables proinflamatorias ni protrombóticas como parte de una definición ampliada.

Para complicar todavía más la situación, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) efectuó una modificación de la definición ATP-III. Esta nueva definición estaba basada en la consideración de que la resistencia frente a la insulina constituía el problema básico<sup>14</sup>. La AACE recogió cuatro factores como «alteraciones identificativas» del síndrome metabólico: elevación de la concentración de triglicéridos, disminución de la concentración de cHDL, incremento de la PA y aumento de las concentraciones de glucosa, tanto en ayunas como después de la administración de glucosa. Diversos factores como la obesidad, el diagnóstico de hipertensión, la diabetes gestacional, la ECV, los antecedentes familiares de diabetes, la hipertensión, el origen racial extraeuropeo, la edad superior a 40 años y el estilo de vida sedentario fueron considerados elementos que incrementan la probabilidad del síndrome, más que factores de riesgo identificativos básicos. La AACE excluyó la obesidad como componente del síndrome metabólico debido a que consideró que la obesidad central era un factor que contribuye a la aparición de resistencia a la insulina, más que una consecuencia de ésta. Al excluir la obesidad como un componente básico del síndrome metabólico, la definición de la AACE generó numerosas críticas, dada la gran cantidad de datos que sugieren que la obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2 y la ECV<sup>1,13</sup>.

**TABLA 1. Definiciones del síndrome metabólico propuestas por la OMS, el EGIR y el ATP-III**

OMS, 1999	EGIR, 1999	ATP-III, 2001
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia frente a la insulina <sup>a</sup>	Resistencia a la insulina <sup>a</sup> o hiperinsulinemia (únicamente a las personas no diabéticas)	
Más dos o más de los factores siguientes	Más dos o más de los factores siguientes	Tres o más de los factores siguientes
1. Obesidad: IMC > 30 o CCC > 0,9 en los varones o > 0,85 en las mujeres	1. Obesidad central: PC ≥ 94 cm en los varones o ≥ 80 cm en las mujeres	1. Obesidad central: PC > 102 cm en los varones o > 88 cm en las mujeres
2. Dislipemia: triglicéridos > 1,7 mmol/l o cHDL < 0,9 en los varones o < 1,0 en las mujeres	2. Dislipemia: triglicéridos > 2,0 mmol/l o cHDL < 1,0	2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 1,7 mmol/l
3. Hipertensión: presión arterial ≥ 140/90 mmHg o tratamiento medicamentoso	3. Hipertensión: presión arterial ≥ 140/90 mmHg, tratamiento medicamentoso o ambos	3. Disminución del cHDL: < 1,0 mmol/l en los varones o < 1,3 mmol/l en las mujeres
4. Microalbuminuria: excreción de albúmina ≥ 20 µg/min	4. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l	4. Hipertensión: presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento medicamentoso 5. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; ATP-III: Adult Treatment Panel III; IMC: índice de masa corporal; CCC: cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera; PC: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

<sup>a</sup>Definida como el cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas.

Estas distintas definiciones no sólo han presentado diferencias en los componentes propuestos, sino también en los valores umbral utilizados para definir cada uno de los componentes, todo lo cual ha generado una confusión considerable. Esta confusión no solamente ha reducido la utilidad de las definiciones en el contexto clínico, sino que también ha dificultado la comparación de la incidencia del síndrome metabólico en los distintos grupos de población. Recientemente se ha publicado una revisión detallada de la prevalencia del síndrome metabólico definido según los distintos criterios propuestos<sup>15</sup>. Un aspecto notable ha sido la gran dificultad encontrada para establecer comparaciones entre los datos de prevalencia en poblaciones distintas. Actualmente hay una gran variación en los datos de prevalencia cuando se utilizan diferentes criterios, lo que ha servido para subrayar la necesidad de una definición estandarizada internacional. Por ello, la International Diabetes Federation (IDF) ha señalado la necesidad urgente de racionalizar la gran variedad de definiciones desarrolladas sobre el síndrome metabólico. Esta necesidad se ha objetivado tanto en la práctica clínica como en los ámbitos de investigación.

Por todas estas razones, la IDF solicitó a su Grupo de Trabajo Epidemiológico la creación de un grupo de expertos de las distintas regiones del mundo para establecer una nueva definición mundial del síndrome metabólico. Así, se constituyó un grupo de consenso formado por miembros de la IDF pertenecientes a todas las regiones geográficas y por representantes de distintas organizaciones profesionales, incluidas las que habían propuesto las definiciones previas del síndrome metabólico. El grupo de consenso fue presidido por dos de los autores de este artículo (GA y PZ) y al final del editorial se recoge la lista de los demás componentes del grupo. El objetivo fue establecer un nuevo grupo de criterios que se pudiera utilizar tanto en el ámbito epidemiológico como clínico en todo el mundo, para poder identificar a las personas que presentan síndrome metabólico, definir mejor la naturaleza del síndrome e insistir en las estrategias de modificación del estilo de vida y terapéuticas para reducir el riesgo a largo plazo de ECV y diabetes tipo 2.

Un componente importante de esta nueva iniciativa fue la elaboración de una serie de directrices para compensar las diferencias en el perímetro de la cintura y la distribución del tejido adiposo entre los distintos grupos de población, especialmente en las personas de origen asiático<sup>1,16,17</sup>. El grupo de consenso también elaboró una serie de recomendaciones para utilizar criterios adicionales que se pudieran incluir en el estudio del síndrome metabólico en los trabajos de investigación. Finalmente, la IDF identificó las áreas en que es necesaria la realización de nuevos estudios, especialmente en lo relativo a la investigación sobre la etiología del síndrome metabólico.

La IDF consideró que había la necesidad urgente de creación de una herramienta diagnóstica sencilla y universalmente aceptada cuya aplicación en la práctica clínica fuera suficientemente fácil y que no dependiera de parámetros que sólo se pueden aplicar en los contextos de investigación. Este objetivo dio lugar a la propuesta de la IDF respecto a la elaboración de una nueva definición, en la que la obesidad central representa un requisito necesario (tabla 2) y en la que, por primera vez, se ofrecen valores umbral para definir la obesidad que son diferentes en los distintos grupos étnicos<sup>12,13</sup>.

La nueva definición de la IDF ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad central (abdominal) es común a todos los componentes del síndrome metabólico<sup>1</sup>. El aumento del perímetro de la cintura, que es un parámetro sustituto bien aceptado de la adiposidad abdominal, se considera en la actualidad un requisito necesario para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico. Esta consideración tiene la ventaja añadida de que la simple determinación del perímetro de la cintura representa una primera prueba de detección del síndrome que se puede realizar de manera sencilla y muy barata en cualquier parte del mundo. En la definición se han incorporado los valores umbral del perímetro de la cintura referidos a los distintos grupos étnicos (tabla 3), dado que en los estudios de investigación se ha demostrado que los grados de obesidad para los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones son distintos en los diferentes grupos de población<sup>1,16,17</sup>. Por ejemplo, en lo que se refiere a los asiáticos del sur y del sureste, los valores umbral para los varones y las mujeres son 90 y 80 cm, respectivamente<sup>13</sup>.

El reconocimiento de estas características del síndrome metabólico en las personas con alteración del metabolismo de la glucosa y diabetes tipo 2 tiene una importancia especial debido a que indica la necesidad de aplicar medidas activas para reducir el riesgo cardiovascular. Tal como ha ocurrido con muchas de las iniciativas previas para definir los criterios diagnósticos de la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia, siempre hay la posibilidad de que los resultados que se obtengan en nuevos estudios de investigación obliguen a realizar cambios, incluida la posible incorporación de nuevos componentes como la proteína C reactiva, la adiponectina y otras adipocinas<sup>12,13</sup>. Afortunadamente, hay regímenes terapéuticos que pueden modificar todos estos factores de riesgo. El aspecto más importante es que la reducción del peso corporal y el aumento de la actividad física disminuyen la resistencia frente a la insulina, mejoran la tolerancia frente a la glucosa y otros factores de riesgo para ECV, como el incremento de los triglicéridos y la PA<sup>1,18,19</sup>. En los pacientes en que no se obtienen buenos resultados con estas medidas se pueden utilizar diversos tratamientos farmacológicos para abordar de manera específica cada

TABLA 2. Definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la International Diabetes Federation

Obesidad central	
<i>Perímetro de la cintura<sup>a</sup>: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos</i>	
Más dos cualquiera de los factores siguientes:	
Aumento de los triglicéridos:	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) <i>o tratamiento específico de esta alteración lipídica</i>
Disminución del cHDL	< 1,03 mmol/l (40 mg/dl) en los varones < 1,29 mmol/l (50 mg/dl) en las mujeres <i>o tratamiento específico de esta alteración lipídica</i>
Aumento de la presión arterial	Sistólica: ≥ 130 mmHg o bien diastólica: ≥ 85 mmHg o bien <i>tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente</i>
Incremento de la glucemia <sup>b</sup>	Glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) o bien <i>diabetes tipo 2 diagnosticada previamente</i> <i>Si la glucemia en ayunas es &gt; 5,6 mmol/l o &gt; 100 mg/dl, se recomienda fuertemente la realización de una PTGO, aunque no es necesaria para definir la presencia del síndrome</i>

PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral.

<sup>a</sup>Si el índice de masa corporal (IMC) es > 30, se puede asumir la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura.

<sup>b</sup>En la práctica clínica también es aceptable la demostración de la alteración de la tolerancia a la glucosa, pero en todos los estudios epidemiológicos relativos a la prevalencia del síndrome metabólico se deben utilizar únicamente la glucemia en ayunas y la presencia de una diabetes previamente diagnosticada para evaluar este criterio. Las cifras de prevalencia que también incorporan los resultados de la glucemia a las 2 h se pueden añadir como un hallazgo complementario

una de las alteraciones del síndrome metabólico, es decir, la elevación de la PA, el incremento de los triglicéridos, la disminución de las concentraciones de cHDL y el aumento de la glucemia. También se han introducido nuevos fármacos que pueden abordar dos o más de las alteraciones citadas, o bien que pueden facilitar la disminución del peso corporal. Además, es necesaria la interrupción del consumo de cigarrillos y la moderación en el consumo de alcohol.

Desde que la IDF propuso su nueva definición han tenido lugar algunos acontecimientos muy interesantes y también, ciertamente, muy controvertidos. La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) han publicado un informe conjunto sin precedentes relativo al

síndrome metabólico<sup>20</sup>. Basado en una revisión de los criterios utilizados originalmente por la OMS<sup>9</sup> y por el ATP-III<sup>11</sup>, en este informe conjunto se plantean varias preguntas: *a)* ¿es realmente un síndrome?, sobre todo teniendo en cuenta que su causa precisa es desconocida; *b)* ¿su definición tiene un objetivo útil?, y *c)* ¿no es una forma de etiquetar a las personas (y también de medicalizarlas) de manera innecesaria?

Una parte importante de la postura adoptada en este informe conjunto se basa en aspectos de carácter semántico. La IDF y la comunidad cardiovascular están fuertemente unidas en la consideración de que este grupo de factores de riesgo estrechamente relacionados con la ECV y la diabetes tipo 2 constituye una razón excelente para definir un síndrome. Hay muchos ejemplos de enfermedades a las que se ha otorgado una denominación a pesar de un conocimiento insuficiente sobre su causa o causas (p. ej., la diabetes tipo 2). La IDF considera que la definición del síndrome metabólico persigue un objetivo útil al identificar a las personas, tanto en la población general como en el contexto clínico, que presentan un riesgo elevado de presentar ECV y diabetes tipo 2, especialmente cuando se utilizan los nuevos criterios propuestos por la IDF antes señalados.

La creciente epidemia de diabetes tipo 2 y ECV en todo el mundo (especialmente en los países desarrollados) parece una razón suficiente para identificar y tratar a las personas que presentan el síndrome metabólico. Los autores de este artículo consideran que los nuevos criterios de la IDF, que recientemente han sido publicados en *The Lancet*<sup>13</sup>, no constituyen la última palabra. Esperamos que sean útiles para identificar a las personas que muestran un riesgo aumentado y también que

TABLA 3. Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos

País/grupo étnico	Perímetro de la cintura
	(como parámetro de la obesidad central)
Europeos	Varones ≥ 94 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del sur	Varones ≥ 90 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Chinos	Varones ≥ 90 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	Varones ≥ 85 cm
	Mujeres ≥ 90 cm

Estos valores umbral tienen una consideración de tipo pragmático, pero para establecer su relación con el riesgo se requieren datos más minuciosos. La clasificación se debe realizar según el grupo étnico, no según el país de residencia.

**TABLA 4. Actualización de la definición ATP-III propuesta en 2005 por la American Heart Association y por el National Heart, Lung, and Blood Institute**

La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico

Valores umbral categóricos:

- Incremento del perímetro de la cintura<sup>a</sup>: 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres
- Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos<sup>b</sup>
- Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL<sup>b</sup>
- Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión
- Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia

ATP-III: Adult Treatment Panel III; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

<sup>a</sup>Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (p. ej., personas de razas blanca o negra, y de origen hispano) con un incremento marginal del perímetro de la cintura (p. ej., 94-102 cm en los varones y 80-88 cm en las mujeres) pueden presentar una resistencia frente a la insulina con un componente genético importante; en estas personas se pueden conseguir efectos beneficiosos importantes a través de las modificaciones en los hábitos del estilo de vida, de la misma manera que en los varones que presentan incrementos categóricos en el perímetro de la cintura. En las personas de origen asiático-americano parece apropiada la disminución del valor umbral del perímetro de la cintura (p. ej., 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres).

<sup>b</sup>Los fibratos y el ácido nicotínico son los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con elevación de los triglicéridos y con disminución de las concentraciones de cHDL. En los pacientes que toman cualquiera de estos fármacos se presupone la elevación de los triglicéridos y la disminución del cHDL.

los estudios de investigación que se realicen en función de dichos criterios permitan la definición de índices predictivos con mejor capacidad diagnóstica.

Por otra parte, es muy importante destacar el hecho de que, posteriormente a las críticas ofrecidas por la ADA/EASD, la American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute han publicado declaraciones científicas acerca del síndrome metabólico<sup>21</sup> en las que se recoge una clasificación ATP-III actualizada (tabla 4). En la clasificación ATP-III actualizada no se considera necesario el criterio del incremento del perímetro de la cintura en los pacientes en que hay otros tres factores de riesgo. La definición ATP-III también contempla una disminución del valor umbral del perímetro de la cintura en lo relativo al riesgo, sobre todo en las personas de origen asiático-americano. Esta versión actualizada de la definición ATP-III<sup>21</sup> y los nuevos criterios propuestos por la IDF<sup>13</sup> permiten establecer el diagnóstico de síndrome metabólico básicamente en los mismos pacientes. Además, no sólo los criterios ATP-III e IDF son virtualmente idénticos, sino que también lo son sus recomendaciones respecto al tratamiento clínico.

En conclusión, la nueva definición de la IDF aborda necesidades clínicas y de investigación. También representa una herramienta diagnóstica asequible e idónea para su aplicación en los distintos grupos de población de todo el mundo, y establece una lista de posibles criterios adicionales que deberían ser incluidos en los estudios epidemiológicos y en otros estudios de investigación que se realicen acerca del síndrome metabólico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.

3. Zimmet P, Alberti G, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. *Editorial. Med J Aust*. 2005;183:175-6.
4. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka «mie-Hyperurika» miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*. 1923;44:105-27.
5. Marañón G. «Prädiabetische Zustände». *Abhandlungen aus den grenzgebiete der Inneren Secretion. Wissenschaftliche Verlags Buchhandlung Rudolf Novak. 8 Co. Budapest: Leipzig; 1927. p. 12-42.*
6. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Pres Med*. 1947;30:339-40.
7. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat*. 1967;4:36-41.
8. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
10. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med*. 1999;16:442-3.
11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2.
12. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *International Diabetes Federation, 2005*. Disponible en: [www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)
13. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
14. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:236-52.
15. Cameron AJ, Shaw, JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004;33:351-75.
16. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Kitajima K, Yamane Y. Appropriate BMI for Asian populations. *Lancet*. 2004;363:157-63.
17. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care*. 2004;27:1182-6.
18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachlin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2

- diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
19. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
  20. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2005 Aug 4 [Epub ahead of print]. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
  21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation*. 2005;112:e285-90.