

# **Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, embarazo y riesgo cardiovascular**

R. Carmena, E. Herrera, M. Serrano, J.F. Ascaso

## **Introducción**

La resistencia a la insulina (RI) es un estado fisiopatológico que se define por la falta de respuesta normal a la acción insulínica de tejidos diana como músculo, hígado y tejido adiposo. Con una célula beta normal, la RI provoca una mayor secreción de insulina, alcanzándose un estado de hiperinsulinemia compensador. Las causas de la RI son genéticas (todavía mal conocidas) y ambientales, la más importante de ellas es la obesidad central o visceral.

La definición del síndrome metabólico ha ido variando a lo largo del tiempo, de acuerdo con las diferentes interpretaciones que se han hecho de esta constelación de alteraciones metabólicas y vasculares. Existe acuerdo casi unánime en señalar que la RI es el vínculo fisiopatológico de las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico. Aunque no se dispone todavía de unos criterios uniformemente aceptados para su definición, todos los autores están de acuerdo en que la existencia del síndrome metabólico confiere un elevado riesgo cardiovascular. De ahí el interés creciente por su estudio y detección precoz para poder acceder al tratamiento.

## **Definición del síndrome metabólico**

Desde 1922 existen precedentes en la bibliografía que describen la asociación de obesidad, hipertensión, gota y diabetes mellitus en un mismo individuo, bien recogidas en la monografía de Hanefeld y Leonhardt. Sin embargo, el moderno interés por este síndrome arranca en 1988 con la descripción por Reaven de lo que él llamó «síndrome X» y en el que, curiosamente, no incluía la presencia de obesidad. En los tres últimos lustros, la definición del síndrome metabólico (también llamado síndrome de resistencia de insulina) ha ido cambiando al profundizar en su fisiopatología y al sumarle nuevos componentes. En la actualidad, el síndrome metabólico puede describirse como una asociación de varias anormalidades metabólicas y vasculares o hemodinámicas, entre las que destacan la obesidad abdominal o visceral, hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado de variada intensidad (generalmente englobadas en el término «disglucemias») y anomalías lipoproteicas que suelen incluir triglicéridos elevados, colesterol HDL (cHDL) bajo y elevación de las partículas LDL pequeñas y densas, que son más aterogénicas. Se detecta también elevación de los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, y de factores procoagulantes, caracterizados por una elevación del PAI-1, y un descenso de la adiponectina. Se piensa que todas las alteraciones descritas tienen una base fisiopatológica común: la resistencia periférica a la insulina, acompañada generalmente de hiperinsulinemia compensadora. Dicha resistencia está claramente relacionada con factores genéticos y ambientales, especialmente la obesidad abdominal. El tabaquismo, sedentarismo y factores psicosociales contribuyen también de forma adicional.

En los últimos años, varios grupos de expertos y de sociedades científicas han propuesto diversos criterios para definir el síndrome metabólico, habiéndose alcanzado en la ac-

tualidad casi un acuerdo general. Las llamadas Harmonized Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, publicadas recientemente por la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS) son fruto de un esfuerzo internacional para integrar las varias pautas existentes en la valoración clínica del riesgo de cardiopatía isquémica (ECV) basada en datos procedentes de estudios llevados a cabo en EE.UU. y Europa. Las guías propuestas por la IAS para el diagnóstico del síndrome metabólico utilizan los criterios del Nacional Cholesterol Educational Program Adult Treatment Program III (NCEP ATP III), ya que son pautas de fácil aplicación clínica basadas en la existencia de tres de los siguientes cinco determinantes: aumento del perímetro de la cintura, triglicéridos elevados, cHDL bajo, presión arterial elevada y la glucosa en ayunas alterada. Los puntos de corte específicos para cada uno de esos parámetros se muestran en la tabla 1.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una definición del síndrome metabólico en 1999. En ésta se exige que exista tolerancia anormal a la glucosa o diabetes mellitus, o resistencia a la insulina (valorada con el modelo HOMA), además de otras anormalidades metabólicas de lípidos, hipertensión arterial, etc. Como resultado, esta definición tiende a identificar pacientes que ya tienen una alteración de la regulación del metabolismo de la glucosa o alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Sin embargo, hay numerosas pruebas de que una proporción significativa de pacientes con otros componentes del síndrome metabólico conservan, de hecho, una tolerancia normal a la glucosa. Los criterios propuestos en las «Pautas Armonizadas» permiten identificar a dichos pacientes y proporcionan al clínico una oportunidad para instituir pronto las medidas preventivas, minimizando así el riesgo de desarrollar tolerancia anormal a la glucosa o diabetes mellitus en el futuro.

**Tabla 1. Criterios NCEP ATP III y OMS para identificar el síndrome metabólico**

<b>National Cholesterol Education Program</b>		<b>Organización Mundial de la Salud</b>	
Al menos 3 de los siguientes:		Tolerancia anormal a la glucosa, diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina (HOMA) y al menos 2 de los siguientes:	
<b>Obesidad abdominal (perímetro de la cintura)</b> Hombres >102 cm Mujeres >88 cm		<b>Obesidad abdominal (cintura/cadera)</b> Hombres >0,90 cm Mujeres >0,85 cm y/o IMC >30	
<b>Triglicéridos</b> >150 mg/dL (≥1,7 mmol/L)		<b>Triglicéridos</b> ≥150 mg/dL (≥1,7 mmol/L)	
<b>cHDL</b> Hombres <40 mg/dL (<1,0 mmol/L) Mujeres <50 mg/dL (<1,3 mmol/L)		<b>y/o cHDL</b> Hombres < 35 mg/dL (<0,9 mmol/L) Mujeres <39 mg/dL (<1,0 mmol/L)	
<b>Presión arterial</b> ≥130/85 mmHg		<b>Presión arterial</b> ≥140/90 mmHg	
<b>Glucemia en ayunas</b> ≥110 mg/dL* (6,1 mmol/L)		<b>Microalbuminuria</b> ≥20 µg/min o cociente albúmina: creatinina ≥30 mg/g	

\*Las guías actuales de NCEP ATP III consideran una glucemia en ayunas ≥110 mg/dL como un factor de riesgo para el síndrome metabólico. Sin embargo, el Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ha revisado sus criterios para diagnosticar glucemia alterada en ayunas, situando el nuevo punto de corte en ≥100 mg/dL (5,6 mmol/L).  
 Referencias: National Institutes of Health: 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) final report. Circulation. 2002; 106: 3.143-3.421.  
 World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications.  
[http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf).

El tipo de criterio diagnóstico utilizado influye significativamente sobre las estimaciones de prevalencia del síndrome metabólico en una población. Dentro de la misma población se han observado diferencias significativas en las proporciones de predominio, según se usen los criterios de NCEP ATP III o los de la OMS. En conjunto, se puede afirmar que los criterios NCEP ATP III identifican sobre todo a individuos con alto riesgo cardiovascular, mientras que los criterios de la OMS, más centrados en alteraciones glucémicas, identifican sobre todo a individuos con riesgo elevado de sufrir diabetes mellitus tipo 2. Usando los criterios ATP III, que tienen un umbral diagnóstico más bajo, se identifica un número más alto de individuos con síndrome metabólico que cuando se utilizan los criterios de la OMS. El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) ha introducido algunas modificaciones interesantes en los criterios de la OMS, como son: (a) se define la obesidad abdominal cuando el perímetro de la cintura es  $\geq 94$  cm. (b) determinar la insulina plasmática en ayunas como estimación de la RI, en sustitución del *clamp* euglucémico, y (c) utilizar la glucemia alterada en ayunas en vez de la tolerancia anormal a la glucosa. Se debe finalmente subrayar que, por ahora, no se dispone de datos comparativos sobre la asociación del síndrome metabólico con el riesgo cardiovascular usando cada una de las definiciones.

El concepto de síndrome metabólico es útil en clínica porque permite identificar individuos con alto riesgo cardiovascular. Además, da testimonio de que el riesgo de ECV puede existir independientemente de los valores de cLDL, como han puesto de relieve varios estudios epidemiológicos. La obesidad abdominal, hipertensión y diabetes son factores de riesgo muy importantes para el desarrollo de ECV. Por consiguiente, diagnosticando el síndrome metabólico y tratando precoz e intensamente todos sus componentes se puede reducir el riesgo de ECV más allá de lo conseguido simplemente disminuyendo los valores de cLDL.

## **Componente de obesidad abdominal**

En los últimos años, los esfuerzos de la investigación se han centrado en desvelar y comprender mejor la relación existente entre la obesidad y el síndrome metabólico, especialmente teniendo en cuenta el preocupante ascenso de la prevalencia de obesidad a escala mundial. Con más de 300 millones de adultos clínicamente obesos en el mundo, la obesidad se está convirtiendo en uno de los principales contribuyentes a la carga global de enfermedades crónicas e invalidez. Un aumento en la ingestión calórica, junto a una actividad física disminuida, ha llevado a un importante ascenso del número de obesos en Norteamérica, Reino Unido, Europa Oriental, Medio Oriente, las islas de Pacífico, Australia y China. Incluso los países en vías de desarrollo, y algunas zonas de África están observando un aumento en la incidencia de obesidad, a pesar de la presencia concomitante de malnutrición.

La obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo muy significativos para la aparición de varias enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2, arteriosclerosis, hipertensión arterial, ictus y algunas formas de cáncer. Aunque el índice de masa corporal (IMC) se usa habitualmente como una medida subrogada de la cantidad de grasa total del cuerpo, no tiene en cuenta la distribución global de la grasa. La distribución de grasa corporal, sin embargo, es un potente e independiente factor pronóstico de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. La obesidad de la parte superior del cuerpo (obesidad central o abdominal, llamada también tipo androide o manzana) es la más estrechamente asociada con dichas complicaciones, muy por encima de lo que ocurre con la obesidad glúteo-femoral, antiguamente llamada también ginoide o tipo pera. La grasa abdominal incluye los depósitos grasos subcutáneos y viscerales, siendo la grasa visceral u omental la más estrechamente asociada con las complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Se sabe que el depósito visceral de grasa está presente en casi el 90% de los pacientes obesos con enfermedad isquémica coronaria. Incluso en pacientes que no pueden considerarse como clínicamente obesos, la acumulación de grasa visceral se ha asociado con tolerancia anormal a la glucosa, hipertensión arterial e hiperlipidemia. El mecanismo fisiopatológico capaz de interrelacionar la grasa visceral abdominal con las complicaciones mencionadas sigue siendo desconocido, pero su situación anatómica, con el drenaje venoso directo al hígado de los ácidos grasos libres, así como las diferencias en las propiedades intrínsecas de tejido adiposo visceral comparadas con las del tejido adiposo subcutáneo, podría desempeñar un papel importante. La grasa visceral abdominal puede determinarse con gran exactitud usando técnicas de imagen, como la resonancia magnética o la tomografía axial computarizada, pero las medidas antropométricas, como el perímetro de la cintura, son más prácticas y asequibles en la clínica.

La mayoría de los autores considera que el perímetro de la cintura es una medida suficientemente sensible y específica para determinar la obesidad visceral abdominal, con menos errores que el llamado índice cintura/cadera u otras medidas de obesidad global, como el IMC. Por eso, las pautas del NCEP ATP III recomiendan usar el perímetro de la cintura como una medida de obesidad abdominal.

Recientemente (abril 2005) la International Diabetes Federation (IDF) ha propuesto modificar los criterios diagnósticos del síndrome metabólico con arreglo a los puntos que se exponen en las tablas 2a y 2b. Como puede observarse, los puntos de corte para definir la obesidad central se han cambiado sustancialmente y se tienen en cuenta las diferencias entre etnias como se comenta más adelante. Además, la elevación de la glucemia plasmática en ayunas se define ahora a partir de 100 mg/dL.

**Tabla 2a. Criterios para síndrome metabólico (IDF 2005)**

- Obesidad abdominal** (criterio obligatorio) más 2 de los siguientes:
- **Triglicéridos**  $\geq 150$  mg/dL o individuos con tratamiento hipolipemiantes específico
  - **cHDL**  $\leq 40$  mg/dL en hombres o  $\leq 50$  en mujeres
  - **Presión arterial**  $\geq 130/85$  mmHg o tratamiento hipotensor previo
  - **Glucosa plasmática en ayunas**  $\geq 100$  mg/dL o diagnóstico previo de diabetes

**Tabla 2b. Nuevos criterios para obesidad abdominal o perímetro de cintura patológica (IDF 2005)**

	<b>Hombres (cm)</b>	<b>Mujeres (cm)</b>
Caucasianos	>94	>80
China y SE Asia	>90	>80
Japón	>85	>90

Esta propuesta de la IDF se basa en la poderosa influencia que la etnia ejerce sobre la relación entre perímetro de cintura y los factores de riesgo coronario. Para los hombres y mujeres de origen asiático, el riesgo coronario comienza a elevarse con valores más bajos de IMC y de perímetro de cintura, comparados con hombres y mujeres europeos. Por ello, los puntos de corte del perímetro de la cintura deben ser diferentes. Se han constatado diferencias adicionales en la susceptibilidad a la ECV entre diversas poblaciones. Por ejemplo, los individuos de raza negra son menos propensos a la acumulación del tejido adiposo visceral que los individuos blancos para cualquier nivel de grasa del cuerpo total (medida por IMC) o expresado por el perímetro de la cintura.

Por consiguiente, aunque los criterios diagnósticos del NCEP ATP III representan un notable adelanto, proporcionando al clí-

nico marcadores del síndrome metabólico sencillos y fáciles de obtener, éstos no pueden usarse para determinar el riesgo en todas las poblaciones mundiales.

### **Nuevos factores de riesgo para el síndrome metabólico y ECV**

Varios estudios recientes han identificado la existencia de un estado proinflamatorio como otro componente significativo del síndrome metabólico. La proteína C reactiva (PCR) es un marcador muy sensible para la inflamación sistémica y se considera que un nivel de PCR elevado es un factor pronóstico significativo para la aparición de síndrome metabólico, diabetes mellitus y ECV.

En diversos estudios independientes se ha demostrado que los niveles de PCR plasmáticos elevados pueden correlacionarse significativamente con cada componente del síndrome metabólico, incluso la resistencia de insulina, dislipemia, hipertensión arterial y aumento de la masa grasa visceral. Aunque un nivel de PCR elevado no forma parte de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico según el NCEP-ATP III, sí hay numerosas pruebas de que los niveles de PCR elevados en pacientes con síndrome metabólico mejoran y amplían la información pronóstica sobre su riesgo cardiovascular. Un valor elevado de PCR también es un factor pronóstico significativo de disfunción endotelial, que es un denominador común de todos los componentes del síndrome metabólico, incluyendo la obesidad visceral, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia. Por otra parte, la disfunción endotelial es un factor pronóstico significativo e independiente de ECV. Además, en pacientes con síndrome metabólico es frecuente observar la existencia de marcadores de disfunción endotelial, como microalbuminuria o hiperhomocisteinemia. Recuérdese también que la homocisteína es un factor pronóstico independiente de ECV, aunque el

res elevados de cLDL y ECV está bien establecida en la bibliografía, la contribución relativa al riesgo coronario de la hipertrigliceridemia y de los valores bajos de cHDL está definida con menos precisión. Sin embargo, algunos datos disponibles sugieren que la asociación de hipertrigliceridemia y cHDL bajo en individuos con un cLDL elevado aumente considerablemente el riesgo coronario. En un análisis *post hoc* del Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), el subgrupo de pacientes con la llamada «tríada lipídica» (hipertrigliceridemia, cHDL bajo y cLDL elevado) mostró mayor número de otros componentes del síndrome metabólico y mayor riesgo coronario en el grupo placebo comparados con los pacientes con elevación aislada del cLDL. Además, los individuos con la «tríada lipídica» tratados con simvastatina fueron los que precisamente alcanzaron las mayores reducciones en la tasa de accidentes coronarios.

### **Prevención y tratamiento del riesgo cardiovascular en individuos con síndrome metabólico**

Las recomendaciones clínicas para la valoración y dirección del riesgo cardiovascular, incluyendo en él al síndrome metabólico, están disponibles en varias pautas y guías de consenso a escala nacional e internacional. Los documentos más significativos, que cabe destacar, son las recomendaciones del Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (disponible en la red <http://www.escardio.org/scinfo/Guidelines/cvdprevention.pdf>), el llamado en EE.UU. National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (disponible en la red <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>) y el documento de la International Atherosclerosis So-

ciety Harmonized Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, que constituye un válido esfuerzo para integrar y armonizar las diversas recomendaciones y guías de EE.UU. y Europa, así como las de otras sociedades científicas nacionales o internacionales, y que se encuentra disponible en la red en: <http://www.athero.org/download/fullreport.pdf>.

### **Intervención clínica multifactorial**

Según las guías publicadas por la IAS, la actitud terapéutica ante un individuo con múltiples factores de riesgo coronario debe basarse en intervenciones multifactoriales que incluyan, como medida principal, cambios en los hábitos y estilo de vida, además del tratamiento farmacológico. Dado que el síndrome metabólico es una constelación de distintas alteraciones interrelacionadas, su tratamiento exige un enfoque multifactorial de todos los factores de riesgo y la puesta en marcha de medidas preventivas. La clave para llevar a cabo este enfoque terapéutico está en el reconocimiento del síndrome metabólico como una entidad patológica que engloba un conjunto de factores de riesgo coronario. La presencia de cualquiera de estos factores debe incitar al clínico a explorar la posibilidad de que su paciente pueda también tener otros componentes del síndrome metabólico todavía no identificados. Por ejemplo, un paciente con una historia de diabetes mal controlada o hipertensión puede también tener, o desarrollar con el tiempo, otros factores de riesgo, componentes del síndrome metabólico, que elevarán su riesgo global de ECV.

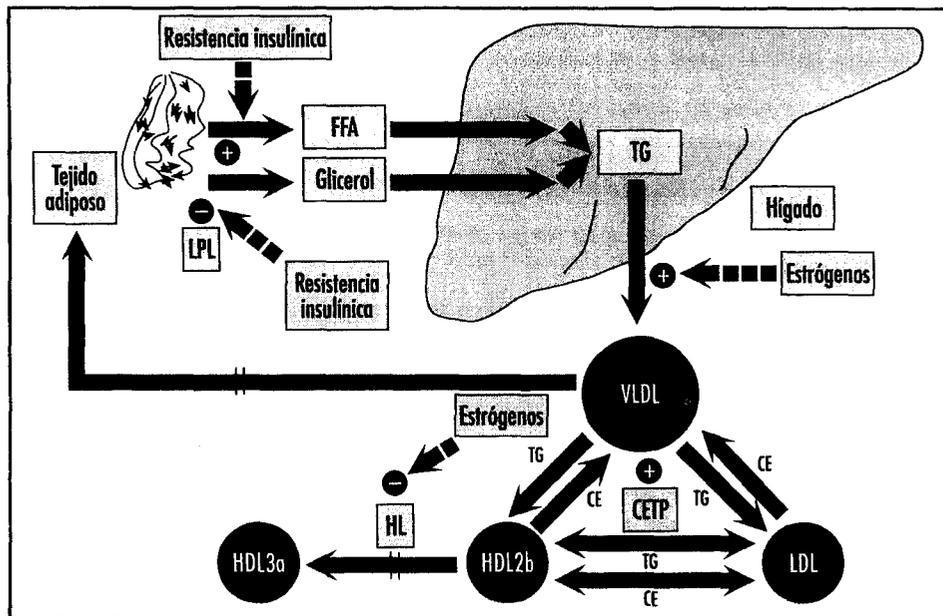
En la práctica clínica, los criterios propuestos por el NCEP ATP III son los usados habitualmente para establecer el diagnóstico del síndrome metabólico, pautar el tratamiento y, en estudios epidemiológicos, conocer su prevalencia. Una vez establecido el diagnóstico, los factores de riesgo identificados (obesidad, dislipemia, hipertensión, hiperglucemia, etc.) se

tada, sensibilidad insulínica. En el último tercio, el crecimiento del feto es muy rápido, lo que implica un sustancial incremento del paso de nutrientes a través de la placenta. Ello hace que la madre pase a una situación catabólica, con acelerada movilización de las reservas grasas mediante la activación de la lipólisis del tejido adiposo, lo que es facilitado por la resistencia insulínica que se presenta en esta etapa. La activa lipólisis del tejido adiposo en la gestante contribuye al desarrollo de la hiperlipidemia, que es especialmente intensa en el tercer trimestre.

### **Hiperlipidemia materna**

La hiperlipidemia materna corresponde a un incremento en los niveles circulantes de triacilgliceroles, con aumentos más moderados en fosfolípidos y colesterol. A su vez, aunque el principal componente de ese aumento de los triacilgliceroles plasmáticos corresponde a las VLDL, se produce también un aumento en el contenido de triacilgliceroles en las otras lipoproteínas de mayor densidad, LDL y HDL, que normalmente los transportan en muy escasa proporción. El aumento de VLDL-triacilgliceroles en la gestante es consecuencia de un aumento de su producción hepática y una disminución en su catabolismo por reducción de la actividad lipoproteína lipasa (LPL) extrahepática (figura 1). Ese aumento de los VLDL-triacilgliceroles en presencia de un aumento en la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) que se produce a mitad de la gestación y de una disminución en la actividad de la lipasa hepática, que también tiene lugar en el último tercio de la gestación, contribuyen al cúmulo de triacilgliceroles en las LDL y HDL (figura 1).

Como también se resume en la figura 1, los factores hormonales que son responsables de esa hipertriacilgliceridemia en la gestante son la resistencia insulínica y el incremento en la concentración plasmática de estrógenos que se produce en la última parte de la gestación. La resistencia insulínica es responsable de la activación de la lipólisis en tejido adiposo, lo cual faci-



**Figura 1.** Esquema de los principales cambios en el metabolismo lipídico que tienen lugar en el último tercio de la gestación y que son responsables de la hipertriacilgliceridemia de la madre. La activa lipólisis del tejido adiposo acelera la llegada de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol al hígado, contribuyendo así a la mayor producción de triacilgliceroles (TG), que salen a la circulación asociados a las VLDL. El incremento de VLDL-triacilgliceroles en sangre, junto a un aumento en la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), facilita la transferencia de TG de las VLDL a las LDL y a las HDL, a cambio de ésteres de colesterol (CE). Las HDL2b, ricas en TG, llegan a acumularse, ya que se produce también una inhibición de la lipasa hepática (HL), que reduce la transformación de las HDL2b en HDL3a, pobres en TG y ricas en ésteres de colesterol (CE). En la figura se indican también los factores hormonales que controlan estos cambios, la resistencia insulínica y los estrógenos.

lita la liberación a la circulación de glicerol y ácidos grasos libres, que llegan al hígado, donde tras su respectiva activación a glicerol-3-fosfato y acil-CoA, son reesterificados en la síntesis de triacilgliceroles y su subsiguiente salida a la circulación asociados a las VLDL. La resistencia insulínica también es responsable de la disminución en la actividad de la LPL en tejido adiposo. El aumento de los estrógenos circulantes también contribuye a la hipertriacilgliceridemia materna, ya que estimulan la producción hepática de VLDL y reducen la expresión y actividad de la lipasa hepática.

### **Consecuencias de la malnutrición o la hipercolesterolemia materna**

En los últimos años, se ha documentado firmemente que alteraciones en la nutrición fetal y en la infancia pueden causar aterosclerosis, hipertensión o diabetes en el adulto. La principal alteración nutricional durante la etapa perinatal que se ha asociado con ese riesgo de padecer enfermedad en el adulto es la malnutrición durante la gestación, responsable a su vez de un bajo peso en los recién nacidos. Mediante estudios en la rata, recientemente se ha demostrado que esa malnutrición es especialmente crítica cuando se circunscribe a la primera mitad de la gestación, lo que da lugar a una intolerancia a la glucosa en las crías cuando son adultas.

Por otro lado, se ha demostrado también que la hipercolesterolemia materna durante las primeras etapas de la gestación puede producir lesiones vasculares en el feto, potenciando el riesgo de padecer aterosclerosis en etapas posteriores de la vida. Esa hipercolesterolemia puede asociarse a un incremento en la peroxidación lipídica y mediante estudios con conejos se ha observado que, aunque la hipercolesterolemia materna puede no causar hipercolesterolemia en las crías, éstas presentan un incremento de productos de peroxidación lipídica, con el consiguiente riesgo de iniciarse el proceso aterogénico y sus consecuencias a largo plazo.

Así pues, como se ha revisado recientemente, la importancia de estos hallazgos por sus consecuencias en la salud del adulto obliga a ser especialmente rigurosos a la hora de aconsejar una adecuada dieta en la gestante, no sólo en cantidad sino también en calidad. De hecho, el excesivo consumo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como es el caso de los omega-3 durante la etapa perinatal, puede tener consecuencias negativas en el desarrollo posnatal. Por tanto, el abuso en el consumo de alimentos suplementados con agentes teóricamente «saluda-

bles» en la gestante es arriesgado, ya que puede dar lugar a desviaciones nutricionales con consecuencias imprevisibles para su descendencia, incluido el riesgo de padecer aterosclerosis o diabetes cuando sean adultos.

### **Bibliografía**

Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26: 575-581.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.

Hanefeld M. The metabolic syndrome: Roots, myths, and facts. En: Hanefeld M, Leonhardt W. *The metabolic syndrome*. Jena: G Fisher, 1997; 14-24.

Herrera E, Dodds P. Dietary fat, pregnancy and the prevention of heart disease. En: Arnoldi A, ed. *Functional foods, cardiovascular disease and diabetes*. Cambridge and Boca Raton: Woodhead Publishing Limited and CRC Press, 2004; 283-306.

Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. 2002; 19: 43-55.

Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP. Lipid metabolism during the perinatal phase, and its implications on postnatal development. *Int J Vital Nutr Res*. 2005 (en prensa).

Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancy. En: Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M, eds. *Diabetology of pregnancy*. Basilea: Karger, 2005; 34-45.

Herrera E, Ramos P, Martín A. Control by insulin of adipose tissue lipoprotein lipase activity during late pregnancy in the rat. En: Shafrir E, ed. *Frontiers in Diabetes Research. Lessons From Animal Diabetes III*. Londres: Smith-Gordon, 1990; 551-554.

Hills SA, Balkau B, Coppach SW. The EGIR-RISC Study: Relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk. *Diabetología*. 2004; 47: 566-570.

International Atherosclerosis Society: Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease. Updated: April 30, 2003. Available at [http:// www.athero.org](http://www.athero.org). Accessed November 8, 2003.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-397.

Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004; 27: 2.676-2.681.

World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Available at [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf). Última visita, noviembre 2003.

World Health Organization: Obesity and Overweight fact sheet. Available at [http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs\\_obesity.pdf](http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_obesity.pdf). Accessed November 16, 2003.