



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en la población diabética de El Hierro, Islas Canarias

Metabolic syndrome and cardiovascular risk in diabetic population of El Hierro, Canary Islands

Candelaria Martín González¹, Ana María Torres Vega², Emilio González Reimers¹, Geraldine Quintero Platt¹, Camino Fernández Rodríguez¹, Julio Alvisa Negrín¹, Adnan Hawari Meilud² y Francisco Santolaria Fernández¹

¹Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife, Islas Canarias. ²Departamento de Medicina Interna. Hospital Insular Nuestra Señora de los Reyes. Valverde, El Hierro. Islas Canarias

Resumen

Introducción: en Canarias existe una elevada prevalencia de factores de riesgo vascular, superior a la del resto de España.

Objetivo: analizar las características clínicas de 300 adultos diabéticos tipo II de El Hierro, en el Archipiélago Canario.

Métodos: los pacientes fueron valorados en la Unidad de Medicina Interna del hospital entre 1982 a 2010, y seguidos hasta diciembre de 2014 o hasta su fallecimiento. La muestra se compone de 154 mujeres y 156 hombres (52%).

Resultados: la edad media fue de 66.40 ± 11.60 años, con un tiempo medio de seguimiento de 11.04 ± 4.93 años, y el 80,3% fue diagnosticado de síndrome metabólico, significativamente más frecuente entre las mujeres (86,43% vs. 74,67%; $\chi^2 = 5,62$, $p = 0,018$). Durante el periodo de seguimiento 51 pacientes murieron, y una proporción significativa desarrolló nuevas complicaciones cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca (6,7%), cardiopatía isquémica (17,3%), fibrilación auricular (14,3%), ictus (4,7%), o enfermedad arterial periférica (6,9%). Mediante análisis de regresión de Cox observamos que, aunque la edad avanzada fue el factor principal implicado en el desarrollo de todas estas complicaciones y en la mortalidad, los niveles bajos de colesterol se relacionaron con el desarrollo de cardiopatía isquémica y de mortalidad, resultados que no eran dependientes del consumo de estatinas (como en otros ejemplos de epidemiología inversa). El consumo de etanol se relacionó con la incidencia de la enfermedad arterial periférica.

Conclusiones: la edad avanzada fue el factor principal implicado en el desarrollo de complicaciones y mortalidad. Además, los niveles bajos de colesterol se relacionaron con el desarrollo de cardiopatía isquémica y mortalidad.

Palabras clave:

Síndrome metabólico.
Diabetes. Riesgo cardiovascular.
Mortalidad.
Epidemiología inversa.

Abstract

Introduction: In the Canary Islands there is a high prevalence of vascular risk factors.

Objective: To analyze the clinical characteristics of 300 patients with type 2 diabetes in El Hierro, in the Canary Islands.

Methods: Patients were assessed at the Internal Medicine Unit of the hospital from 1982 to 2010, and followed up until December 2014 or until death. The sample is composed of 154 women and 156 men (52%).

Results: mean age was 66.40 ± 11.60 years, with an average follow-up time of 11.04 ± 4.93 years, and 80.3% were diagnosed of metabolic syndrome, significantly more frequent among women (86.43% vs 74.67%, $\chi^2 = 5.62$, $p = 0.018$). During the follow-up period, 51 patients died and a significant proportion developed new cardiovascular complications, such as heart failure (6.7%), ischemic heart disease (17.3%), atrial fibrillation (14.3%), stroke 7%, or peripheral arterial disease (6.9%). Cox regression analysis showed that, although advanced age was the major factor involved in the development of all these complications and in mortality, low cholesterol levels were related to the development of ischemic heart disease and mortality, results that were not dependent on the consumption of statins (as in other examples of inverse epidemiology). Ethanol consumption was related to the incidence of peripheral arterial disease.

Conclusions: Old age was the main factor involved in the development of complications and mortality. In addition, low cholesterol levels were related to the development of ischemic heart disease and mortality.

Key words:

Metabolic syndrome. Diabetes. Cardiovascular risk. Mortality. Inverse epidemiology.

Recibido: 30/06/2016
Aceptado: 14/02/2017

Martín González C, Torres Vega AM, González Reimers E, Quintero Platt G, Fernández Rodríguez C, Alvisa Negrín J, Hawari Meilud A, Santolaria Fernández F. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en la población diabética de El Hierro, Islas Canarias. Nutr Hosp 2017;34:593-602

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.256>

Correspondencia:

C. Martín-González. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Canarias. Ctra. Ofra, s/n.
38320 Tenerife, Islas Canarias
e-mail: candemartin1983@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico fue descrito en 1988 por Reaven como una entidad clínica definida por la asociación de varios factores de riesgo metabólicos, todos ellos relacionados con la resistencia a la insulina, que pueden aparecer de forma simultánea o secuencialmente en el mismo paciente (1). Su patogenia es compleja: la diabetes y/o resistencia a la insulina son características cardinales, y la asociación con la obesidad, la hipertensión, la esteatohepatitis y factores proinflamatorios y protrombóticos (2) le confieren relevancia clínica y explican su importancia como entidad asociada a alto riesgo vascular. Además, su prevalencia es muy elevada, y está aumentando incluso entre individuos jóvenes (3), por lo que se puede considerar una pandemia de nuestra época. En España, los estudios muestran valores de prevalencia que oscilan entre el 10,2 y el 61,7% (4). Proporciones aún mayores se han descrito en pacientes diagnosticados previamente de diabetes mellitus (5,6). Además de los criterios clásicos que definen el síndrome metabólico (7), otros factores de riesgo cardiovascular, como la hiperuricemia (6), la microalbuminuria (8) o la hipertrofia ventricular izquierda (9) se asocian a este síndrome y se han considerado en algunas series como características cardinales de esta enfermedad.

Los factores de riesgo cardiovascular son muy frecuentes en las Islas Canarias. En una encuesta reciente se demostró que la diabetes, la dislipemia y la hipertensión son más frecuentes en la población de las Islas Canarias que en la de la España continental (10). La isla de El Hierro, en el extremo suroccidental del Archipiélago (población total = 10.675 habitantes, 2.382 con más de 65 años) constituye un territorio relativamente aislado en el que el seguimiento médico de los pacientes se puede hacer fácilmente. Los datos preliminares han demostrado que la prevalencia de la diabetes es muy alta (en torno al 15% de la población adulta) (11), pero el riesgo cardiovascular asociado al estilo de vida y/o a las características clínicas y/o bioquímicas de estos pacientes es desconocido. El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia del síndrome metabólico en la población diabética de El Hierro, la incidencia a largo plazo de las enfermedades cardiovasculares en estos pacientes, y qué factores están relacionados con el desarrollo de estas complicaciones.

PACIENTES Y MÉTODOS

El Hierro es la isla más pequeña (268 km²) y menos poblada (10.675 habitantes) del Archipiélago Canario. Según los datos de los centros de Atención Primaria en El Hierro, hay 988 pacientes diabéticos (10,8% de la población) y casi una cuarta parte de la población es mayor de 65 años (2.382 habitantes, 22,31% de la población). Para el cálculo de la prevalencia del síndrome metabólico en la población diabética adulta y el impacto de su presencia en la incidencia de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad, se diseñó este estudio observacional. De 450 pacientes diabéticos que habían sido remitidos a la unidad de Medicina Interna desde 1982 hasta 2010, se excluyó inicialmente a 20 pacientes con enfermedades coexistentes que pudieran afectar

el pronóstico en un corto periodo, y posteriormente se realizó una selección aleatoria de un total de 300 pacientes diabéticos adultos (mayores de 18 años), que fueron seguidos de forma ambulatoria al menos una vez al año. Dicha cifra representa la mayoría de pacientes de los que existe historia clínica y seguimiento estrecho por parte de Medicina Interna, remitidos por Atención Primaria para una evaluación y seguimiento clínico especializado (por riesgo de complicaciones metadiabéticas, por comorbilidad, etc.). El servicio de Medicina Interna ejerce un papel fundamental en el seguimiento de estos pacientes ya que centraliza la Atención Especializada de la isla por las características del sistema sanitario local (no hay consulta de Endocrinología a diario, solo una vez a la semana, y ocurre lo mismo con otras especialidades como Cardiología o Neurología), por lo que el especialista de referencia de estos pacientes en la isla es el internista. El seguimiento se continuó hasta diciembre de 2014 o hasta la muerte del paciente.

Evaluamos cuántos pacientes presentaban tres de los cinco criterios definitorios del síndrome metabólico según el NCP-ATP III (7): obesidad abdominal (definida por un perímetro abdominal mayor a igual a 102 cm en hombres y mayor o igual a 88 cm en mujeres, determinado mediante cinta métrica), triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl o que el paciente reciba medicación para la hipertrigliceridemia (fibratos), baja concentración de colesterol HDL (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres) o tratamiento con estatinas para hipercolesterolemia, presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg o medicación para la hipertensión, y niveles de glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dl o diabetes tratada.

Se incluyeron variables como la edad, el sexo, los antecedentes personales o familiares de interés, el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, el tiempo de seguimiento y el grado de cumplimiento de la medicación. Se valoró el estilo de vida, recogiendo hábitos como:

1. El consumo de alcohol y los gramos de alcohol consumidos por día, el tabaquismo y el índice de paquetes-año (número de cigarrillos fumados por día/20) \times número de años fumando, el ejercicio y su intensidad, la siesta, el diagnóstico de ansiedad o tratamiento con benzodiazepinas. También se recogieron datos de la exploración física como la presión arterial, la frecuencia cardiaca, el peso (en kg), la altura (en metros) y el perímetro abdominal (en cm). Se calculó el índice de masa corporal (peso/talla²) en cada paciente.
2. Variables de laboratorio: niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, índice de Castelli (colesterol total/cHDL), ácido úrico, creatinina, y excreción de albúmina en orina de 24 horas.
3. Se registró la incidencia de nueva enfermedad cardiovascular a lo largo del estudio: hipertensión, dislipidemia, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica o la muerte.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 19 (Springfield, Ill., Estados Unidos). Inicialmente se realizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov para discernir si la distribución era paramétrica o no. Los resultados se presentan como medias y desviación estándar si la variable tiene una distribución paramé-

trica, y como porcentajes y frecuencias si la variable no tiene distribución paramétrica. Se compararon los datos mediante la prueba t de Student y ANOVA si hubiera tres grupos junto con una posterior prueba de Student-Newman-Keuls si la distribución fue normal, test de Mann-Whitney o prueba de Kruskal-Wallis si la distribución no fue normal, o χ^2 si las variables fueron cualitativas. Con el fin de estudiar las correlaciones se utilizó la correlación de Pearson para las variables cuantitativas con distribución normal o la correlación de Spearman para las variables cuya distribución no era normal. La mortalidad y la aparición de complicaciones durante el estudio se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier y se estudiaron las diferencias entre las curvas usando los test Log Rank y Breslow. También se realizaron análisis de regresión de Cox para determinar qué factores se relacionan de forma independiente con la supervivencia o con el desarrollo de cada una de las complicaciones cardiovasculares.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

De los 300 pacientes diabéticos incluidos en el estudio, 156 eran hombres (52%). La edad media fue de $66,40 \pm 11,60$ años,

con un tiempo medio de seguimiento de $11,04 \pm 4,93$ años, sin diferencias entre hombres y mujeres. El tiempo desde el diagnóstico de la diabetes también fue similar en hombres y mujeres ($14,24 \pm 7,33$ años en los hombres y $14,92 \pm 8,56$ años en las mujeres). La diferencia entre el tiempo de diagnóstico y el tiempo de seguimiento se explica porque el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, por lo general, se realizaba en Atención Primaria, no en la consulta de Medicina Interna. Además, muchos pacientes precisaban inicialmente solo tratamiento con dieta y ejercicio y eran manejados en Primaria, o bien se evaluaban en primer lugar por Endocrinología (hay una consulta de Endocrinología dos veces al mes en la isla) y luego eran remitidos a Medicina Interna.

La glucosa media en ayunas fue de $153,87 \pm 40,01$ mg/dl y la HbA1c media en el momento de la inclusión fue de $6,89 \pm 1,74\%$. Sin embargo, el 20% de la muestra tenía niveles de HbA1c superiores a 7,82% y el 10% de ellos presentaban niveles por encima de 9,6%. Se recogieron los datos correspondientes a todos los componentes del síndrome metabólico en 290 pacientes. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla I. En el momento de inclusión en el estudio, el 80,3% de los pacientes cumplieron tres o más criterios de síndrome metabólico (ATP III). La prevalencia de cada componente fue: 87,2% para la hipertensión, 60,8% de obesidad abdominal, 42,7% de HDLc bajo, 45,2% de triglicéridos ≥ 150 mg/dl y, obviamente,

Tabla I. Características basales de los pacientes

	Hombres (n = 150)	Mujeres (n = 140)	p
Edad media (años)	$66,47 \pm 11,88$	$66,88 \pm 11,07$	t = 0,3, p = 0,76
<i>Edad (terciles)</i>			
Primer tercil (≤ 61 años)	61 (40,67%)	44 (31,43%)	
Segundo tercil (entre 61-72 años)	39 (26%)	49 (35%)	
Tercer tercil (≥ 72 años)	50 (33,33%)	47 (33,57%)	
<i>Antecedentes personales</i>			
Diabetes	78/98 (79,59%)	74/93 (79,57%)	$\chi^2 = 0,0, p = 1$
Hipertensión	69/87 (79,31%)	75/90 (83,33%)	$\chi^2 = 0,24, p = 0,62$
Dislipemia	45/69 (65,22%)	48/69 (69,56%)	$\chi^2 = 0,13, p = 0,72$
<i>Estilo de vida</i>			
Tabaquismo activo	31/143 (21,68%)	15/137 (10,95%)	$\chi^2 = 5,11, p = 0,024$
Consumo de alcohol	87/147 (59,18%)	17/135 (12,59%)	$\chi^2 = 63,64, p < 0,001$
Sedentarismo	37/63 (58,73%)	51/68 (75%)	$\chi^2 = 3,22, p = 0,07$
Siesta	42/66 (63,64%)	36/72 (50%)	$\chi^2 = 2,08, p = 0,15$
Ansiedad/benzodiazepinas	22/70 (31,43%)	41/76 (53,95%)	$\chi^2 = 6,64, p = 0,01$
<i>Antropometría</i>			
Índice de masa corporal (kg/m ²)	$30,09 \pm 3,79$	$31,93 \pm 4,74$	t = 3,37, p = 0,001
Perímetro abdominal	$104,30 \pm 8,61$	$105,00 \pm 11,99$	t = 0,32, p = 0,75
<i>Síndrome metabólico</i>			
Hipertensión	124/148	127/138	$\chi^2 = 3,78, p = 0,052$
HDL < 40 mg/dl en hombres/ < 50 mg/dl en mujeres	84/132	59/118	$\chi^2 = 4,19, p = 0,041$
Triglicéridos (< 150 mg/dl).	68/144	57/131	$\chi^2 = 0,25, p = 0,62$
Obesidad abdominal	59/127	93/123	$\chi^2 = 21,07, p < 0,001$
Diabetes Mellitus type 2	150 (100%)	140 (100%)	

100% para la diabetes. La prevalencia del síndrome metabólico fue mucho mayor en las mujeres (86,43% frente a 74,67%; $\chi^2 = 5,62$, $p = 0,018$). Entre las mujeres había también una mayor prevalencia de hipertensión (92,09% frente a 82,67%; $\chi^2 = 4,92$, $p = 0,017$), de obesidad (75,61% frente a 46,46%; $\chi^2 = 21,07$, $p < 0,001$) y peor control de los niveles de colesterol HDL (49,59% vs. 36,36%; $\chi^2 = 3,99$, $p = 0,046$).

La muestra se dividió en terciles según la edad (menor tercil: ≤ 61 años; tercil medio: 61-72 años; tercil superior: > 72 años). Se encontró que en el tercil inferior la prevalencia del síndrome metabólico fue de 74,3%. Después de la diabetes, el segundo componente más frecuente del síndrome metabólico en este grupo fue la hipertensión (que apareció en el 88% de los pacientes). En el tercil medio, el 80,7% cumplía los criterios para el síndrome metabólico y el 97% de los pacientes tenían hipertensión. En el tercil superior, la prevalencia del síndrome metabólico fue del 86,6% y el 94% de los pacientes tenían hipertensión.

No se encontró una relación entre hábito de dormir siesta, tratamiento con benzodiazepinas, consumo de alcohol o tabaco y la existencia de síndrome metabólico. Por otra parte, cuando se consideró solo a los pacientes con síndrome metabólico y se comparó por sexos, se encontró que los hombres bebían más alcohol ($\chi^2 = 63,64$, $p < 0,001$) y fumaban más ($\chi^2 = 5,11$, $p = 0,024$). Sin embargo, las mujeres consumían benzodiazepinas con más frecuencia que los hombres ($\chi^2 = 6,64$, $p = 0,01$) (Tabla I).

Cuando se compararon los parámetros de laboratorio utilizando la t de Student, se encontró que la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, los triglicéridos y el colesterol HDL fueron mayores en pacientes con síndrome metabólico ($p < 0,05$ en todos los casos). También encontramos más alta la glucemia basal y los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes sin

síndrome metabólico, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se encontró un mayor perímetro abdominal e IMC en pacientes con síndrome metabólico ($p < 0,05$ en ambos casos) (Tabla II).

INCIDENCIA DE COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

La incidencia de complicaciones y mortalidad se muestra en la tabla III. No se observaron diferencias con respecto a estas variables entre pacientes con o sin síndrome metabólico. Los pacientes que cumplían los criterios de síndrome metabólico no mostraron mayor mortalidad que los diabéticos restantes (Fig. 1).

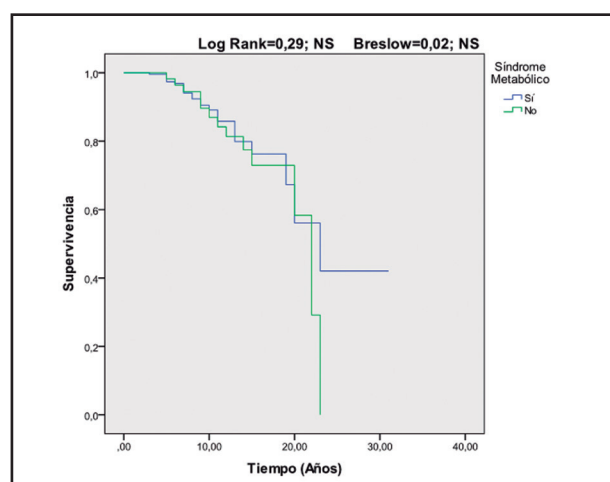
Se analizaron los factores que se asociaron con la incidencia de complicaciones o de mortalidad a lo largo del periodo de estudio. Los factores analizados incluyen edad (en terciles), sexo, presión arterial sistólica y diastólica, obesidad, mediana de colesterol, glucosa, hemoglobina glicosilada, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, índice de Castelli y ácido úrico, ingesta de alcohol, consumo de tabaco y sedentarismo (todos estos datos se registraron a su inclusión en el estudio). Como vemos en la tabla IV, la edad es el principal factor relacionado con la incidencia de nuevos casos de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y accidente isquémico transitorio entre los pacientes con o sin síndrome metabólico. Las mujeres desarrollaron significativamente más casos nuevos de insuficiencia cardíaca que los hombres, mientras que los hombres desarrollan más enfermedad arterial periférica e hipertensión. La obesidad y la hipertensión sistólica estaban relacionadas con el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Sorprendentemente, los niveles bajos de colesterol total, de

Tabla II. Datos clínicos y analíticos

	Síndrome metabólico (n = 233)	Sin síndrome metabólico (n = 57)	t, p
Tensión arterial sistólica (mmHg)	146,48 \pm 22,30	133,94 \pm 24,67	3,61, $p < 0,001$
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,55 \pm 12,60	77,21 \pm 9,25	2,36, $p = 0,019$
Triglicéridos (mg/dl)	176,22 \pm 116,02	111,42 \pm 48,74	6,29, $p < 0,001$
Colesterol total (mg/dl)	202,51 \pm 42,54	195,56 \pm 39,51	1,09, $p = 0,27$
Colesterol HDL (mg/dl)	46,12 \pm 12,04	53,10 \pm 14,55	3,24, $p = 0,001$
Índice Castelli	4,62 \pm 1,45	3,84 \pm 1,13	3,20, $p = 0,002$
Colesterol LDL (mg/dl)	125,10 \pm 69,29	123,97 \pm 33,46	0,10, $p = 0,92$
Glucosa basal alterada (mg/dl)	150,95 \pm 43,55	164,54 \pm 57,16	1,66, $p = 0,10$
Creatinina (mg/dl)	0,82 \pm 0,20	0,83 \pm 0,25	0,54, $p = 0,59$
HbA1c (%)	6,79 \pm 1,64	7,38 \pm 2,15	1,44, $p = 0,16$
Ácido úrico (mg/dl)	5,31 \pm 1,36	5,39 \pm 1,78	0,37, $p = 0,71$
Albuminuria en 24 horas (mg/24 h)	29,96 \pm 69,74	46,88 \pm 124,52	0,76, $p = 0,45$
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	69,69 \pm 11,18	70,74 \pm 11,49	0,55, $p = 0,58$
Perímetro abdominal (cm)	105,30 \pm 9,98	94,83 \pm 9,13	2,50, $p = 0,014$
IMC (kg/m ²)	31,36 \pm 4,26	29,07 \pm 4,54	3,04, $p = 0,003$

Tabla III. Incidencia de complicaciones y mortalidad

	Total	χ^2 , p	Pacientes con síndrome metabólico	χ^2 , p
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	20 (6,7%)	$\chi^2 = 10,22$; p = 0,001	18 (7,7%)	$\chi^2 = 6,40$; p = 0,011
Hombres	3 (1,9%)		3 (2,7%)	
Mujeres	17 (11,8%)		15 (12,4%)	
<i>Cardiopatía isquémica</i>	37 (17,3%)	$\chi^2 = 1,26$; NS	31 (18,1%)	$\chi^2 = 1,86$; NS
Hombres	23 (14,7%)		19 (17%)	
Mujeres	14 (9,8%)		12 (10%)	
<i>Enfermedad arterial periférica</i>	16 (6,9%)	$\chi^2 = 2,57$; NS	15 (8,5%)	$\chi^2 = 3,06$; p = 0,08
Hombres	12 (7,9%)		11 (10,2%)	
Mujeres	4 (2,9%)		4 (3,4%)	
<i>Enfermedad cerebrovascular</i>	14 (4,7%)	$\chi^2 = 4,29$; p = 0,038	10 (4,3%)	$\chi^2 = 4,58$; p = 0,032
Hombres	3 (1,9%)		1 (0,9%)	
Mujeres	14 (7,6%)		9 (7,4%)	
<i>Fibrilación auricular</i>	43 (14,3%)	$\chi^2 = 2,57$; NS	33 (14,2%)	$\chi^2 = 2,69$; NS
Hombres	17 (10,9%)		11 (10%)	
Mujeres	26 (18,1%)		22 (18,2%)	
Mortalidad	51 (17%)		36 (15,5%)	
Insuficiencia cardiaca	3 (6%)		3 (8,3%)	
Enfermedad cerebrovascular	4 (8%)		3 (8,3%)	
Infarto de miocardio/muerte súbita	10 (20%)		5 (13,9%)	
Cáncer	9 (18%)		7 (19,4%)	
Otras	11 (22%)		8 (22,2%)	
Desconocido	14 (26%)		10 (27,9%)	

**Figura 1.**

No existen diferencias en la mortalidad entre los pacientes diabéticos que cumplen criterios de síndrome metabólico y los que no.

colesterol LDL y el índice de Castelli estaban relacionados con el desarrollo de la enfermedad isquémica del corazón (Figs. 2A y B). Este hallazgo es independiente del uso de las estatinas (Tabla V).

También se realizó el análisis de Cox incluyendo los factores de riesgo para el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares

y la mortalidad, con el fin de comprobar cuáles se relacionaron de forma independiente con la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares. Como se muestra en la tabla V, la edad fue el factor independiente relacionado con el desarrollo de fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y ataque isquémico transitorio; el sexo masculino fue el único factor relacionado con el desarrollo de hipertensión; la obesidad se asoció de forma independiente con el desarrollo de insuficiencia cardiaca, en pacientes con o sin síndrome metabólico, pero jerárquicamente, después de la variable edad. Como sucedió con el análisis de Kaplan-Meier, el colesterol total por debajo de la mediana fue el único factor relacionado con el desarrollo de cardiopatía isquémica, en pacientes con o sin síndrome metabólico, y el colesterol LDL por encima de la mediana se asoció independientemente con menor mortalidad (aunque después de la variable edad) en la muestra total. El consumo de alcohol (más de 40 g/día) desplaza el sexo masculino en la relación con el desarrollo de enfermedad arterial periférica.

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con dos objetivos principales: en primer lugar, para establecer la prevalencia del síndrome metabólico y, en general, de los factores de riesgo cardiovascular en la población diabética de la isla de El Hierro; y en segundo lugar, para evaluar cuál de estos factores de riesgo estuvo involucrado en

Tabla IV. Factores relacionados con la incidencia de complicaciones y mortalidad

Factores de riesgo	HTA		Fibrilación auricular		Insuficiencia cardiaca		Cardiopatía isquémica		Ictus		AIT		Arteriopatía periférica		Mortalidad	
	Total n = 48 (17%)	SM n = 31 (14,2%)	Total n = 43 (14,3%)	SM n = 33 (14,2%)	Total n = 20 (6,7%)	SM n = 18 (7,7%)	Total n = 35 (11,7%)	SM n = 28 (12,1%)	Total n = 8 (2,7%)	SM n = 6 (2,6%)	Total n = 6 (2%)	SM n = 4 (1,7%)	Total n = 16 (5,5%)	SM n = 15 (6,4%)	Total n = 51 (17%)	SM n = 36 (15,5%)
Edad (terciles)	LR = 4,7 p = 0,09 B = 1,14; NS	LR = 0,87; NS B = 0,35; NS	LR = 21,88; p < 0,001 B = 14,54 p = 0,001	LR = 21,7 p < 0,001 B = 13,09; p = 0,001	LR = 25,3 p < 0,001 B = 23,0; p < 0,001	LR = 21,0 p < 0,001 B = 18,49; p < 0,001	LR = 0,39; NS B = 0,52; NS	LR = 1,86; NS B = 1,10; NS	LR = 5,16; p = 0,08 B = 4,24; NS	LR = 1,01; NS B = 2,02; NS	LR = 17,22; p < 0,001 B = 14,5 p = 0,001	LR = 14,08; p = 0,001 B = 12,03; p = 0,002	LR = 1,00; NS B = 0,00; NS	LR = 1,15; NS B = 0,10; NS	LR = 40,2 p < 0,001 B = 35,73; p < 0,001	LR = 26,22; p < 0,001 B = 22,94 p < 0,001
Sexo	LR = 3,8 p = 0,05 B = 4,71; p = 0,03	LR = 5,45 p = 0,02 B = 7,2 p = 0,007	LR = 1,51; NS B = 0,47; NS	LR = 1,45; NS B = 0,88; NS	LR = 9,27 p = 0,002 B = 22,16; NS	LR = 5,32 p = 0,021 B = 0,95; NS	LR = 2,30; NS B = 2,21; NS	LR = 3,5; p = 0,059 B = 2,65; NS	LR = 6,9 p = 0,01 B = 5,44; p = 0,02	LR = 4,1 p = 0,04 B = 3,57 p = 0,06	LR = 0,00; NS B = 0,00; NS	LR = 0,68; NS B = 0,56; NS	LR = 4,4 p = 0,04 B = 2,03; NS	LR = 6,5 p = 0,01 B = 2,42; NS	LR = 1,16; NS B = 2,31; NS	LR = 0,90; NS B = 1,43; NS
TAS (mmHg)	LR = 1,3 NS B = 0,16; NS	LR = 0,78; NS B = 0,38; NS	LR = 4,1; p = 0,043 B = 1,83; NS	LR = 1,95; NS B = 1,34; NS	LR = 14,2 p < 0,001 B = 4,38; p = 0,036	LR = 6,21 p = 0,013 B = 2,04; NS	LR = 2,59; NS B = 1,16; NS	LR = 1,41; NS B = 0,32; NS	LR = 0,02; NS B = 0,52; NS	LR = 0,03; NS B = 1,00; NS	LR = 1,09; NS B = 0,73; NS	LR = 1,01; NS B = 0,56; NS	LR = 0,23; NS B = 0,56; NS	LR = 0,10; NS B = 0,14; NS	LR = 1,10; NS B = 0,07; NS	LR = 1,10; NS B = 0,21; NS
TAD (mmHg)	LR = 3,06; p = 0,08 B = 0,22; NS	LR = 1,62; NS B = 0,12; NS	LR = 0,04; NS B = 0,29; NS	LR = 0,44; NS B = 0,59; NS	LR = 3,41 p = 0,065 B = 0,45; NS	LR = 1,77; NS B = 0,85; NS	LR = 1,34; NS B = 0,02; NS	LR = 0,65; NS B = 0,01; NS	LR = 0,18; NS B = 0,67; NS	LR = 0,06; NS B = 0,75; NS	LR = 1,02; NS B = 0,99; NS	LR = 0,96; NS B = 0,90; NS	LR = 0,58; NS B = 0,21; NS	LR = 0,54; NS B = 0,12; NS	LR = 0,15; NS B = 0,58; NS	LR = 0,26; NS B = 1,01; NS
Obesidad	LR = 0,81; NS B = 0,06; NS	LR = 0,67; NS B = 0,03; NS	LR = 0,04; NS B = 0,14; NS	LR = 0,12; NS B = 0,007; NS	LR = 6,61 p = 0,010 B = 4,44; p = 0,035	LR = 5,56 p = 0,018 B = 3,23; p = 0,07	LR = 0,12; NS B = 0,01; NS	LR = 0,21; NS B = 0,02; NS	LR = 0,49; NS B = 1,71; NS	LR = 1,38; NS B = 2,62; NS	LR = 1,25; NS B = 0,76; NS	LR = 2,23; NS B = 1,71; NS	LR = 0,25; NS B = 0,49; NS	LR = 0,08; NS B = 1,22; NS	LR = 1,08; NS B = 1,22; NS	LR = 2,13; NS B = 2,98; p = 0,08
Colesterol total (mediana)	LR = 0,06; NS B = 0,38; NS	LR = 0,11; NS B = 0,70; NS	LR = 0,003; NS B = 0,19; NS	LR = 0,03; NS B = 0,25; NS	LR = 0,002; NS B = 0,40; NS	LR = 0,021; NS B = 0,40; NS	LR = 11,43 p = 0,001 B = 10,19 p = 0,001	LR = 6,59 p = 0,010 B = 7,01; p = 0,008	LR = 0,17; NS B = 1,09; NS	LR = 0,55; NS B = 0,49; NS	LR = 3,04; p = 0,08 B = 2,37; NS	LR = 0,73; NS B = 0,54; NS	LR = 0,17; NS B = 0,41; NS	LR = 0,17; NS B = 0,52; NS	LR = 4,6 p = 0,03 B = 5,2; p = 0,023	LR = 1,24; NS B = 2,61; NS
Glucosa (mediana)	LR = 0,02; NS B = 0,07; NS	LR = 0,03; NS B = 0,007; NS	LR = 0,23; NS B = 0,03; NS	LR = 0,002; NS B = 0,48; NS	LR = 2,22; NS B = 0,23; NS	LR = 2,58; NS B = 0,22; NS	LR = 0,58; NS B = 0,001; NS	LR = 0,10; NS B = 0,15; NS	LR = 0,77; NS B = 1,36; NS	LR = 0,58; NS B = 0,58; NS	LR = 2,53; NS B = 1,92; NS	LR = 0,49; NS B = 0,33; NS	LR = 0,64; NS B = 3,40; p = 0,06	LR = 0,90; NS B = 3,54; p = 0,06	LR = 0,01; NS B = 0,00; NS	LR = 0,005; NS B = 0,11; NS

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (Cont.). Factores relacionados con la incidencia de complicaciones y mortalidad

Factores de riesgo	HTA		Fibrilación auricular		Insuficiencia cardiaca		Cardiopatía isquémica		Ictus		AIT		Arteriopatía periférica		Mortalidad	
	Total n = 48 (17%)	SM n = 31 (14,2%)	Total n = 43 (14,3%)	SM n = 33 (14,2%)	Total n = 20 (6,7%)	SM n = 18 (7,7%)	Total n = 35 (11,7%)	SM n = 28 (12,1%)	Total n = 8 (2,7%)	SM n = 6 (2,6%)	Total n = 6 (2%)	SM n = 4 (1,7%)	Total n = 16 (5,5%)	SM n = 15 (6,4%)	Total n = 51 (17%)	SM n = 36 (15,5%)
HbA1c (mediana)	LR = 0,06; NS B = 0,26; NS	LR = 0,42; NS B = 0,57; NS	LR = 0,00; NS B = 0,43; NS	LR = 0,06; NS B = 0,60; NS	LR = 1,08; NS B = 0,001; NS	LR = 1,42; NS B = 0,006; NS	LR = 0,62; NS B = 2,44; NS	LR = 1,37; NS B = 2,59; NS	LR = 0,0; NS B = -0,28; NS	LR = 0,01; NS B = 0,24; NS	LR = -0,13; NS B = 0,07; NS	LR = 0,30; NS B = -0,12; NS	LR = 0,01; NS B = 0,0014; NS	LR = 0,01; NS B = 0,014; NS	LR = 1,91; NS B = -0,40; NS	LR = 0,77; NS B = 0,19; NS
TGD (mediana)	LR = 0,99; NS B = 0,60; NS	LR = 1,04; NS B = 0,37; NS	LR = 1,99; NS B = 0,20; NS	LR = 1,40; NS Bw = 0,44; NS	LR = 1,52; NS B = 0,50; NS	LR = 1,97; NS B = 1,47; NS	LR = 0,28; NS B = 1,24; NS	LR = 1,22; NS B = 3,58; NS	LR = 3,5 p = 0,06 B = 1,29; NS	LR = 0,84; NS B = 0,02; NS	LR = 1,58; NS B = 1,50; NS	LR = 0,78; NS B = -0,88; NS	LR = 1,6 p = -0,20 B = 0,85; NS	LR = 0,20; NS B = 0,04; NS	LR = 0,03; NS B = -0,18; NS	LR = 0,03; NS B = 0,23; NS
HDL (mediana)	LR = 0,12; NS B = 0,44; NS	LR = 0,04; NS B = 0,02; NS	LR = 0,27; NS B = 0,11; NS	LR = 1,45; NS B = 0,96; NS	LR = 0,54; NS B = 0,65; NS	LR = 1,76; NS B = 1,37; NS	LR = 1,03; NS B = 1,29; NS	LR = 0,10; NS B = 0,28; NS	LR = 0,18; NS B = -0,05; NS	LR = 0,10; NS B = 0,53; NS	LR = -0,13; NS B = 0,01; NS	LR = 0,11; NS B = -0,04; NS	LR = 1,35; NS B = 0,08; NS	LR = 0,62; NS B = 0,001; NS	LR = 0,21; NS B = 1,64; NS	LR = 0,21; NS B = 1,64; NS
LDL (mediana)	LR = 0,003; NS B = 0,42; NS	LR = 0,002; NS B = 0,15; NS	LR = 0,42; NS B = 0,03; NS	LR = 0,51; NS B = 0,00; NS	LR = 1,99; NS B = 1,88; NS	LR = 1,95; NS B = 1,91; NS	LR = 5,05; NS B = 3,75; NS	LR = 3,92; NS B = 3,11; NS	LR = 3,00; NS B = 2,81 p = 0,09	LR = 2,06; NS B = 1,90; NS	LR = 3,36; NS B = 2,39; NS	LR = 0,76; NS B = -0,53; NS	LR = 0,40; NS B = 0,02; NS	LR = 0,32; NS B = 0,04; NS	LR = 9,05; NS B = 8,56 p = 0,003	LR = 3,97; NS B = 4,68; NS
Índice Castelli	LR = 0,13; NS B = 0,09; NS	LR = 0,10; NS B = 0,03; NS	LR = 0,01; NS B = 0,18; NS	LR = 0,22; NS B = 0,14; NS	LR = 2,98; NS B = 1,41; NS	LR = 5,73; NS B = 2,17; NS	LR = 3,9 p = 0,048 B = 6,39; NS	LR = 8,21; NS B = 9,47; NS	LR = 0,76; NS B = 0,28; NS	LR = 0,03; NS B = 0,15; NS	LR = 3,0 p = 0,08 B = 2,07; NS	LR = 0,85; NS B = -0,59; NS	LR = 0,03; NS B = 0,58; NS	LR = 0,36; NS B = 1,04; NS	LR = 2,70; NS B = 3,77; NS	LR = 3,27; NS B = 5,12; NS

SM: síndrome metabólico; HTA: hipertensión arterial; AIT: accidente isquémico transitorio; LR: log rank; B: Breslow; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGD: triglicéridos.

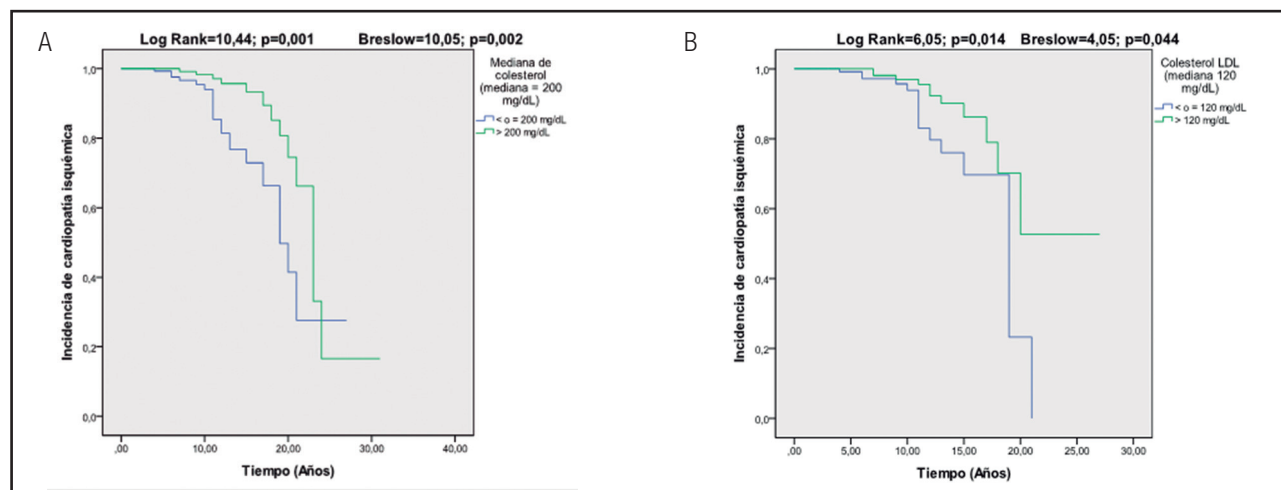


Figura 2A y B.

Los pacientes con niveles bajos de colesterol total y de colesterol LDL muestran una mayor incidencia de cardiopatía isquémica.

la incidencia de las principales enfermedades cardiovasculares durante el largo periodo de seguimiento de la población analizada.

La importancia clínica del síndrome metabólico radica en que confiere una elevada mortalidad y morbilidad. Este estudio descriptivo ilustra esta afirmación en un colectivo de pacientes que representa aproximadamente el 4% de la población adulta de la isla El Hierro y alrededor del 35% del número total de los diabéticos adultos de la isla. Utilizando los criterios de la NCP-ATP III, se encontró que el 80,3% de los pacientes tenía síndrome metabólico. Esta proporción es en general superior a la encontrada en otros estudios. En este sentido, Hathur y cols. (2015), en una población de Mysore, encontraron una prevalencia del 33,7% en 249 diabéticos (12), pero, por otro lado, Ipadeola y Adeleye (2015) hallaron una prevalencia del 66% en una población de 340 diabéticos (13). Sin embargo, otros autores encuentran una prevalencia de síndrome metabólico en pacientes diabéticos similar (14) o superior a la descrita en nuestra población, de un 83% (15) o de un 77% en un estudio cubano (16). En España, la prevalencia es elevada, aunque ligeramente inferior a la encontrada en nuestro estudio. Así, un trabajo que incluyó 1.259 diabéticos tipo 2 encuentra una prevalencia de síndrome metabólico del 78,2% según los criterios de la NCP-ATP III (17), aunque en otros estudios nacionales se describen prevalencias más bajas, entre un 63% y un 68,3%, (18-20). Finalmente, en el estudio realizado por Cabrera de León (2008) en Canarias, en un subgrupo de pacientes diabéticos derivado de la cohorte “CDC de Canarias” se objetivó una prevalencia de síndrome metabólico del 69% (21).

La alta prevalencia de síndrome metabólico y de obesidad puede explicar el considerable porcentaje de pacientes diabéticos con niveles elevados de hemoglobina glicosilada: más del 7,82% en el 20% de la muestra y más del 9,6% en el 10% de los pacientes. La HbA1c es un excelente marcador del grado de daño causado por la hiperglucemia crónica, relacionada a su vez con el daño vascular. En nuestro estudio se registró la incidencia de nuevos episodios de enfermedades cardiovasculares más importantes y

analizamos qué factores habían contribuido a su desarrollo. Como era de esperar, la edad es el principal factor relacionado con la mayoría de los eventos cardiovasculares, pero llama la atención que los pacientes con niveles bajos de colesterol mostraron una mayor incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad. Este hallazgo es independiente del uso de las estatinas, y debe ser analizado en el contexto de la llamada epidemiología inversa (22). En las dos últimas décadas hay varios estudios que encuentran resultados similares en varios colectivos, como los pacientes con insuficiencia cardíaca (23), los pacientes en hemodiálisis (24), los pacientes con sida (25), o simplemente los pacientes hospitalizados mayores de 60 años (26). Las razones de esta paradoja epidemiológica no se conocen completamente, pero están posiblemente relacionadas con una alteración en el estado nutricional (27), o un mayor estado inflamatorio subyacente en pacientes con niveles bajos de colesterol (28). Manteníamos la hipótesis de que quizá solo aquellos pacientes con niveles más bajos de colesterol tenían este perfil bioquímico debido a que recibieron estatinas previamente para tratar la dislipemia, pero en el análisis multivariante la relación entre los niveles bajos de colesterol y la mortalidad fue independiente del uso de estatinas.

La única variable independiente relacionada con la enfermedad arterial periférica es la ingesta de etanol, una asociación que es independiente del consumo de tabaco (Tabla IV). A pesar de algunos datos contrarios (29), el consumo de etanol es un factor bien conocido relacionado con el riesgo vascular y con la mortalidad (30), lo que concuerda con nuestros hallazgos, aunque la incidencia es baja.

CONCLUSIÓN

Los pacientes diabéticos en la isla de El Hierro tienen una prevalencia de síndrome metabólico muy alta. Durante el periodo de seguimiento se registró la incidencia de varias enfermedades

Tabla V. Análisis de Cox

Fibrilación auricular			B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Total	Paso 1	Edad	0,597	0,242	6,079	1	0,014	1,817
Síndrome metabólico	Paso 1	Edad	0,853	0,299	8,107	1	0,004	2,346
Insuficiencia cardiaca			B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Total	Paso 1	Edad	1,454	0,611	5,664	1	0,017	4,280
	Paso 2	Edad	1,435	0,593	5,855	1	0,016	4,199
		Obesidad	-12,078	175,707	,005	1	0,945	0,000
Síndrome metabólico	Paso 1	Edad	1,364	0,606	5,067	1	0,024	3,913
	Paso 2	Edad	1,374	0,589	5,435	1	0,020	3,950
		Obesidad	-11,926	184,336	0,004	1	0,948	0,000
Accidente isquémico transitorio			B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Total	Paso 1	Edad	0,597	0,242	6,079	1	0,014	1,817
Síndrome metabólico	Paso 1	Edad	3,447	3,071	1,260	1	0,262	31,399
Hipertensión			B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Total Síndrome metabólico	Paso 1	Sexo	-0,891	0,432	4,256	1	0,039	0,410
Síndrome metabólico	Paso 1	Sexo	-1,038	0,456	5,185	1	0,023	0,354
Cardiopatía isquémica			B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Total	Paso 1	Colesterol (mediana)	-1,679	0,567	8,783	1	0,003	0,187
	Paso 2	Colesterol (mediana)	-1,203	0,358	11,269	1	0,001	0,300
		Uso de estatinas	-1,021	0,396	6,648	1	0,010	0,360
Síndrome metabólico	Paso 1	Colesterol (mediana)	-1,548	0,576	7,231	1	0,007	0,213
	Paso 2	Colesterol (mediana)	-1,072	0,376	8,122	1	0,004	0,342
		Uso de estatinas	-0,977	0,435	5,050	1	0,025	0,376
Enfermedad arterial periférica			B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Total	Paso 1	Alcohol (> 40 g/día)	-1,515	0,706	4,606	1	0,032	0,220
Síndrome metabólico	Paso 1	Alcohol (> 40 g/día)	-1,461	0,702	4,335	1	0,037	0,232
Mortalidad			B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)
Total	Paso 1	Edad	1,083	0,292	13,728	1	0,000	2,953
	Paso 2	Edad	1,046	0,293	12,734	1	0,000	2,846
Síndrome metabólico		LDL Colesterol (mediana)	0,896	0,454	3,904	1	0,048	2,451
Síndrome metabólico	Paso 1	Edad	1,309	0,372	12,419	1	0,000	3,704

Los pacientes con niveles bajos de colesterol mostraron una mayor incidencia de cardiopatía isquémica y los pacientes con bajos niveles de colesterol LDL mostraron una mayor mortalidad. Estos hallazgos son independientes del tratamiento con estatinas. La ingesta de alcohol es la única variable independiente relacionada con la enfermedad arterial periférica, una asociación que era dependiente del consumo de tabaco.

relacionadas con el riesgo cardiovascular, tales como insuficiencia cardiaca (6,7% de los pacientes), cardiopatía isquémica (17,3%), fibrilación auricular (14,3%), ictus (4,7%), o enfermedad arterial periférica (6,9%). Murieron 51 pacientes. Aunque la edad avanzada fue el factor principal implicado en el desarrollo de todas estas complicaciones y de la mortalidad, es un hallazgo relevante que los niveles bajos de colesterol se relacionaron con el desarrollo de cardiopatía isquémica y con la mortalidad general. Además, el consumo de etanol se relacionó con la incidencia de la enfermedad arterial periférica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
2. Aleixandre A and Miguel M. Síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr* 2007;54(9):473-8.
3. Lavalle FJ, Villareal JZ, Montes J, Mancillas LG, Rodríguez SE, González P, et al. Changes in the prevalence of metabolic syndrome in a population of medical students: 6-years follow-up. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14:85. DOI: 10.1186/s40200-015-0216-4.
4. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(7):797-806.

5. Gimeno-Orna JA, Lou-Arnal LM, Molinero-Herguedas E, Boned-Julían B, Portilla-Córdoba DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(6):507-13.
6. Bonakdaran S, Kharagani B. Association of serum uric acid and metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2014;10(2):113-7.
7. 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.
8. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16(11 Pt 1):952-8.
9. Ratto E, Viazzi F, Verzola D, Bonino B, Gonnella A, Parodi EL, et al. Metabolic syndrome is associated with left ventricular dilatation in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2015. DOI: 10.1038/jhh.2015.67.
10. Marcelino-Rodríguez I, Elosua R, Pérez MD, Fernández-Bergés D, Guembe MJ, Alonso TV. On the problem of type 2 diabetes-related mortality in the Canary Islands, Spain. The DARIOS Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;pii:S0168-8227(15)00425-8. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.10.024.
11. Martín-González MC, Torres-Vega AM, Hawari-Meilud A, Narváez-Ruiz AJ, Naveira-Arrastia L. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la isla de El Hierro (Islas Canarias). *Majorensis* 2014;10:16-21.
12. Hathur B, Basavegowda M, Kulkarni P, Ashok NC. Metabolic syndrome among diabetics and pre-diabetics of Jenu Kuruba tribe in Mysore district (JKDHS-2) - An evidence of metabolic abnormalities leading to increase in CVD's among Jenu Kuruba tribal population. *Diabetes Metab Syndr* 2015;9(4):205-9. DOI: 10.1016/j.dsx.2015.08.004.
13. Ipadeola A, Adeleye JO. The metabolic syndrome and accurate cardiovascular risk prediction in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2015;pii:S1871-4021(15)00078-8. DOI:10.1016/j.dsx.2015.08.011.
14. Imam SK, Shahid SK, Hassan A, Alvi Z. Frequency of the metabolic syndrome in type 2 diabetic subjects attending the diabetes clinic of a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2007;57(5):239-42.
15. Kiani IG, Khan AN, Yasir S, Baluch UT. Frequency of metabolic syndrome in type-2 diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016;28(1):59-62.
16. Muñoz-Batista MJ, Peña-Borrego Maricel, Hernández-Gárciga FF, Pérez-Lemus JF, Soler-Tejera I, Just-Matos CC. Síndrome metabólico en pacientes diabéticos tipo 2 pertenecientes al área de salud Guanabo. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2010;v.26 n.2.
17. Rodríguez Bernardino A, García Polavieja P, Reviriego Fernández J, Serrano Ríos M. Prevalence of metabolic syndrome and consistency in its diagnosis in type 2 diabetic patients in Spain. *Endocrinol Nutr* 2010;57(2):60-70.
18. Cañón Barroso L, Díaz Herrera N, Calvo Hueros JI, Cruces Muro E, Nieto Hernández T, Buitrago Ramírez F. Incidence of cardiovascular disease and validity of equations of coronary risk in diabetic patients with metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)* 2007;128(14):529-35.
19. Relimpio F, Martínez-Brocca MA, Leal-Cerro A, Losada F, Mangas MA, Pumar A, et al. Variability in the presence of the metabolic syndrome in type 2 diabetic patients attending a diabetes clinic. Influences of age and gender. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65(2):135-42.
20. Jurado J, Ybarra J, Solanas P, Caula J, Gich I, Pou JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in a type 2 diabetic population of the North Catalonia diabetes study. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21(3):140-8.
21. Cabrera de León A, Del Castillo-Rodríguez JC, Domínguez-Coello S, Rodríguez-Pérez MC, Brito-Díaz B, Borges-Álamo C, et al. Estilo de vida y adherencia al tratamiento de la población canaria con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83:4.
22. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1439-44.
23. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):789-95.
24. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61(5):1887-93.
25. Neaton JD, Wentworth DN. Low serum cholesterol and risk of death from AIDS. *AIDS* 1997;11(7):929-30.
26. Martín-Ponce E, Santolaria F, Alemán-Valls R, González-Reimers E, Martínez-Riera A, Rodríguez-Gaspar M, et al. Factors involved in the paradox of reverse epidemiology. *Clin Nutr* 2010;29(4):501-6. DOI:10.1016/j.clnu.2009.12.009.
27. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):864-81.
28. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(5):761-5.
29. Blomster JL, Zoungas S, Chalmers J, Li Q, Chow CK, Woodward M, et al. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(5):1353-9. DOI:10.2337/dc13-2727.
30. Romelsjö A, Allebeck P, Andréasson S, Leifman A. Alcohol, mortality and cardiovascular events in a 35 year follow-up of a nationwide representative cohort of 50000 Swedish conscripts up to age 55. *Alcohol Alcohol* 2012;47(3):322-7. DOI: 10.1093/alcalc/ags021.