

REVISIÓN

## Síndrome metabólico y envejecimiento

Juan José Solano Jaurrieta

Servicio de Geriátría, Hospital Monte Naranco, Oviedo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 14 de julio de 2009

Aceptado el 4 de septiembre de 2009

On-line el 13 de noviembre de 2009

*Palabras clave:*

Envejecimiento

Síndrome metabólico

Inflamación

Estrés oxidativo

Estrés del retículo endoplásmico

### RESUMEN

La actual "epidemia de obesidad", y su correlato, el síndrome metabólico, se ha puesto en relación en los últimos años no solamente con enfermedad cardiovascular, sino con la presencia de múltiples enfermedades crónicas, e incluso con el desarrollo de incapacidad. Por ello, se ha llegado a establecer la hipótesis de que esta situación de riesgo y la situación de fragilidad que tanto interés ha despertado en el ámbito de la Geriátría compartirían mecanismos fisiopatológicos comunes. Estos mecanismos constituyen el objeto de esta revisión.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Keywords:*

Aging

Metabolic syndrome

Inflammation

Oxidative stress

Endoplasmic reticulum stress

### ABSTRACT

In recent years, the current "obesity epidemic" and its correlate, metabolic syndrome, have been related not only to cardiovascular disease but also to the presence of multiple chronic diseases and even to the development of disability. Therefore, it has been hypothesized that this situation of risk and that of frailty, which has aroused such interest in geriatrics, could share common physiopathologic mechanisms. These mechanisms are reviewed in the present article.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La costumbre, lo cotidiano, aquello que nos parece obvio y bien establecido nos impide en ocasiones profundizar en las posibles causas de los fenómenos observables.

Damos por conocido y consideramos incuestionable que la enfermedad en el anciano presenta una serie de características especiales<sup>1</sup>, tan decisivas para el manejo médico de los problemas de salud de esta población, que hacemos de ellas la base de nuestra especialidad, nuestra razón de ser.

La cronicidad, la tendencia a la incapacidad, la comorbilidad, la variabilidad y la atipicidad en la presentación de la enfermedad son los principales aspectos diferenciales que aducimos para justificar nuestra existencia<sup>2</sup>.

Son ya numerosas las series que establecen una incidencia de deterioro funcional secundario a la hospitalización de alrededor de un 25% de los casos (al mes del alta hospitalaria), incapacidad que se "fija" a partir de este punto temporal, permaneciendo estable a los tres meses de evolución<sup>3</sup>. La incapacidad justifica

algunas variaciones en los resultados asistenciales que deben ser tenidas en cuenta en las comparaciones entre los servicios y las organizaciones asistenciales<sup>4</sup>.

¿Cuál es el substrato fisiopatológico que subyace a las manifestaciones propias de la enfermedad crónica y a su potencial incapacitante?

### Concepto de fragilidad

Se han realizado grandes avances en este ámbito en la última década. Especialmente, el concepto de fragilidad ha permitido consensuar características que asociadas desembocan en una vía final común, la pobre respuesta al estrés en una elevada proporción de la población anciana<sup>5-8</sup>. La amplitud de ésta se va reduciendo, situando a estos individuos en una situación en la que la posibilidad de acceso a los estímulos es cada vez menor, así como el rango de su respuesta, situación que se retroalimenta a lo largo del tiempo, generando una progresiva reducción de su rendimiento funcional<sup>9,10</sup> (fig. 1).

En este marco conceptual se han descrito fenotipos relacionados con esa reducción del rendimiento, así como determinados

Correo electrónico: juanjose.solano@sessa.princast.es

componentes subclínicos, mecanismos fisiológicos y relaciones entre genética y entorno que se reflejan en un esquema ya clásico descrito por Fried et al (fig. 2)<sup>11,12</sup>.

Entre los factores implicados en el modelo representado en la figura 2, han recibido especial atención en los últimos años la reducción de rendimiento motor (disminución de fuerza y tolerancia al ejercicio y su correlato: la sarcopenia) desde el punto de vista clínico, la inflamación y la alteración del metabolismo de la glucosa desde la perspectiva fisiopatológica y la disfunción mitocondrial y la generación de radicales libres desde la Biología Celular<sup>13-18</sup>. Todos ellos se encontrarían interrelacionados, de modo que la afectación de uno de los factores en equilibrio daría lugar a manifestaciones detectables en los restantes ámbitos.

Por ello, el abordaje de la enfermedad, y de su correlato, la funcionalidad (el rendimiento), en el paciente anciano debe partir

siempre de una perspectiva sistémica, en la que se ven implicados tanto los órganos efectores (los músculos, el cerebro) como los órganos reguladores (el páncreas, de especial interés en el tema que nos va a ocupar a continuación) a través de modos de respuesta subcelulares (generación de radicales libres y mediadores inflamatorios) presentes en todos los tejidos (sistémicos).

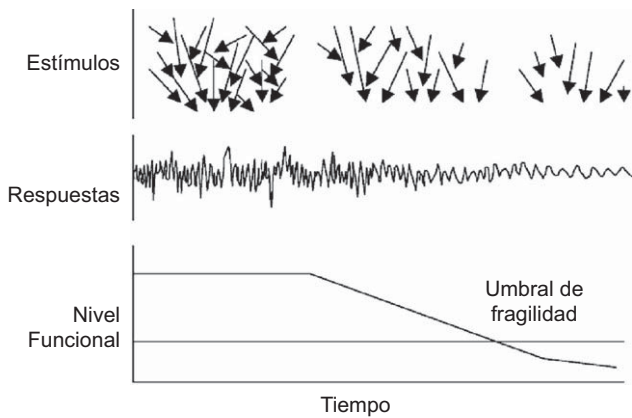
**Síndrome metabólico, ¿modelo de envejecimiento acelerado?**

Para nuestro grupo de investigación, este esquema se ve reproducido en muchos aspectos en una situación de riesgo atractiva para los investigadores desde hace años: el síndrome metabólico (SM). Estas relaciones serán el motivo de esta reflexión, que plantea la posibilidad de considerar este síndrome como un modelo de envejecimiento acelerado.

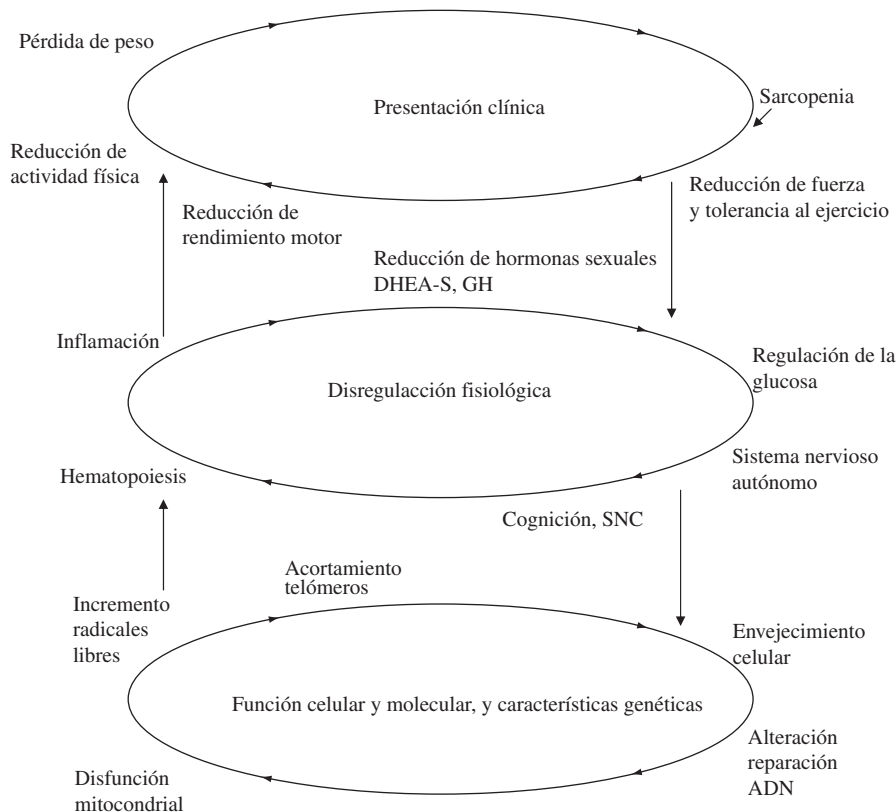
El SM es un constructo basado en hallazgos epidemiológicos que plantean que la combinación de algunos factores de riesgo tiene un efecto final multiplicativo respecto a cada uno de ellos considerado individualmente<sup>19-24</sup>, lo que debería justificarse por un trasfondo fisiopatológico explicativo.

La combinación de obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes aparece en todas las definiciones (International Diabetes Foundation [IDF], National Cholesterol Education program. Adult treatment panel III [NCEP ATP III], Organización Mundial de la Salud [WHO], American Association of Clinical Endocrinologists [AACE])<sup>25</sup>. Sin embargo, los puntos de corte considerados en cada caso son diferentes. Ello se justifica por las divergentes consideraciones realizadas en cada caso respecto a la relación riesgo-beneficio del tratamiento.

Por otra parte, en algunos casos se incluyen en el síndrome factores de riesgo emergentes, para los que existe un menor



**Figura 1.** Relación entre frecuencia de estímulos, amplitud de respuesta y nivel funcional en el paciente anciano.



**Figura 2.** Fenotipo y mecanismos de fragilidad.

consenso (presencia de marcadores bioquímicos de inflamación o de estado protrombótico, por ejemplo)<sup>26,27</sup>.

Manteniéndonos en el terreno de las asociaciones epidemiológicas, el SM se ha puesto en relación con el riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca, apnea del sueño, fractura de la cadera, cáncer endometrial, síndrome depresivo y deterioro cognitivo, disfunción ventilatoria restrictiva, trombosis venosa, osteoporosis, reducción de la fuerza muscular y, lo que es aún más interesante para nosotros, aparición de incapacidad<sup>28-41</sup>.

Creo que podríamos suscribir que todas estas condiciones, y en especial su asociación y relación con la probabilidad de desarrollo de deterioro funcional, son habituales en el paciente anciano, y en especial en el paciente anciano frágil.

¿Podemos describir semejanzas entre la fisiopatología del SM y la fisiología del envejecimiento?, ¿puede constituir aquél un modelo de éste? Desde nuestro punto de vista la respuesta es afirmativa.

Así, desde un punto de vista genético, las laminopatías (enfermedades genéticas que se asocian a un amplio espectro de fenotipos y son debidas a mutaciones del gen que codifica la lámina nuclear A/C) afectan el sistema cardiovascular a través de una vía clave: la aterosclerosis. En una de ellas, la lipodistrofia familiar parcial del tipo Dunnigan, la aterosclerosis se relaciona con dislipidemia, hiperinsulinemia, hipertensión y diabetes (SM), mientras que en la progeria —síndrome de Hutchinson-Gilford— la aterosclerosis se desarrolla con una exposición menor a estos factores, reflejando el proceso de envejecimiento acelerado que la caracteriza. En ambos casos, las enfermedades secundarias y relacionadas con la aterosclerosis constituyen la causa principal de mortalidad<sup>42</sup>.

En ambos casos, se aprecia un incremento proporcional de tejido graso corporal y una distribución atípica de éste, con predominio visceral y especialmente perivascular<sup>43,44</sup>. Estas dos últimas localizaciones son especialmente activas desde el punto de vista metabólico.

### Tejido graso

Una aproximación a la actividad del tejido adiposo perivascular se refleja en la figura 3<sup>45</sup>.

Como vemos, el adipocito es capaz de sintetizar varias moléculas con capacidad de actuar directa o indirectamente sobre la pared vascular, influyendo en el equilibrio entre salud y enfermedad vascular.

Su actividad parece relacionarse con la situación oxidativa a nivel local (generación de especies reactivas de oxígeno) y la presencia de mediadores inflamatorios (citoquinas). Se puede hablar incluso de una intersección entre metabolismo e inmunidad, de modo que macrófago y adipocito comparten algunas funciones (tabla 1)<sup>45-52</sup>.

Entre las sustancias implicadas en este estatus fisiológico, podemos destacar como más relevantes, según los conocimientos actuales, las siguientes:

- la adiponectina;
- la leptina;
- la resistina;
- la visfatina;
- el TNF- $\alpha$ ;
- la interleukina (IL) 6,
- y la proteína C reactiva<sup>53-60</sup>.

La adiponectina incrementa la vasodilatación endotelio dependiente, suprimiendo el proceso aterosclerótico, reduciendo los efectos y niveles de TNF y atenuando los efectos del factor de crecimiento en el músculo liso vascular. Asimismo, inhibe los efectos endoteliales de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoproteins*) oxidados, incluyendo la supresión de la generación de superóxido. También estimula la angiogénesis, reduce el engrosamiento de la íntima limitando la proliferación de las células musculares lisas en las arterias con daño mecánico.

Se reconoce como una red de señales entre adipocitos, tejidos sensibles a la insulina y función vascular, con implicaciones en el riesgo cardiovascular, frenando el desarrollo de fibrosis hepática, actuando como hormona antiinflamatoria (regula a la baja la secreción de adipocinas), reduciendo el contenido graso del músculo y consiguiendo una reducción de glucemia independiente de insulina<sup>56,59</sup>.

La leptina, por su parte, regula el apetito y el balance de energía mediante una acción central (hipotálamo), por lo que se la ha

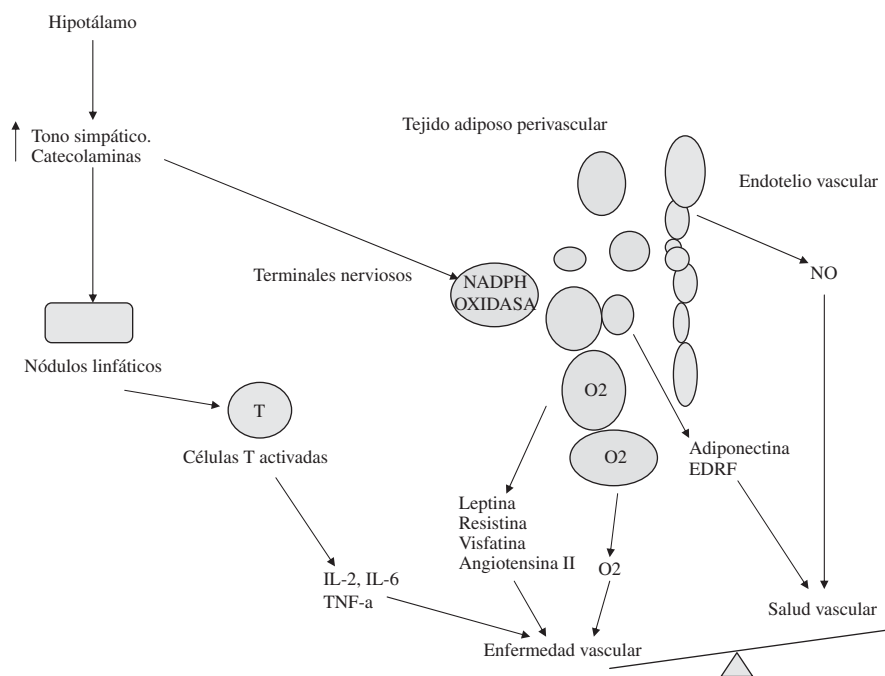


Figura 3. Actividad del tejido adiposo perivascular.

considerado como la hormona de la saciedad. Sus niveles están condicionados por la masa grasa corporal<sup>53</sup>.

La resistina puede causar resistencia a la insulina, ligando obesidad y diabetes mellitus tipo II. Incrementa la glucemia y la

insulinemia y sus efectos sobre el adipocito conllevan la liberación de otras moléculas prodiabéticas (ácidos grasos no esterificados), especialmente en ancianos. Se considera igualmente un marcador proinflamatorio<sup>57,58</sup>.

Este “foco” sobre el adipocito (célula de especial relevancia en obesos y ancianos) pone de manifiesto los “puntos clave” sobre los que se asienta buena parte de la fisiopatología común del SM y el envejecimiento:

- estado proinflamatorio (IL, TNF- $\alpha$ , proteína C reactiva [PCR]);
- situación oxidativa (acción antioxidante de la adiponectina);
- resistencia a la insulina (resistina, visfatina),
- e hiperlipidemia (resistina).

Aunque en este listado hemos intentado poner en relación cada molécula con una determinada acción, lo realmente importante en el resultado metabólico final es la relación entre todas ellas, que ha dado lugar al concepto de metaboloma.

El metaboloma se refiere a todos los elementos de bajo peso molecular de un sistema biológico (intermediarios metabólicos, hormonas, moléculas señal) y a sus interrelaciones, y refleja las consecuencias integradas del genotipo, la conducta y el ambiente<sup>61</sup>.

A nivel subcelular, estos elementos actúan fundamentalmente sobre la mitocondria y el retículo endoplásmico, según se refleja en la figura 4<sup>62</sup>.

Hiperlipidemia, hiperglucemia y citocinas inflamatorias propician la generación mitocondrial de radicales libres y el estrés del retículo endoplásmico<sup>62,63</sup>, que a través de las vías metabólicas señaladas dan lugar a una mayor resistencia a la insulina y a la activación de genes inflamatorios y del metabolismo lipídico, cerrando el círculo de alimentación del sistema.

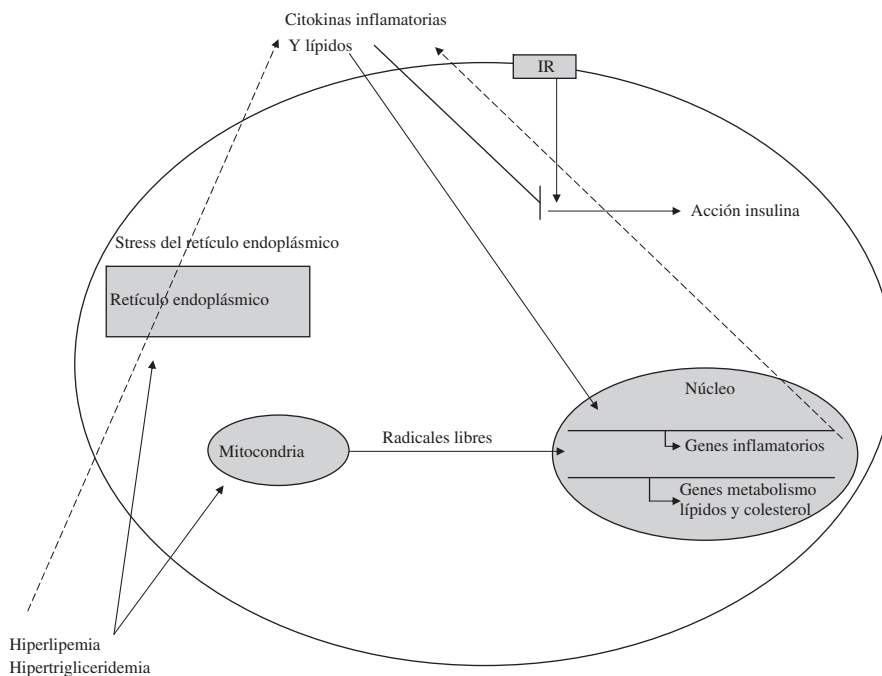
**Páncreas en el síndrome metabólico**

Hablar de SM es referirse, como sabemos, a una situación de disregulación del metabolismo de la glucosa. En ella, la célula betapancreática es tanto un órgano efector como afectado por la situación fisiológica creada.

**Tabla 1**  
Factores que median la intersección entre metabolismo e inmunidad

Factores	Regulación metabólica	Efectos
TNF- $\alpha$	Aumento en obesidad	Promueve insulinorresistencia
IL-6	Aumento en obesidad	Promueve insulinorresistencia
Leptina	Aumento en obesidad	Acción antiobesidad central
		Suprime apetito
Adiponectina	Reducción en obesidad	Promueve oxidación de ácidos grasos
		Antiinflamatorio
		Promueve sensibilidad a insulina
Visfatina	Aumento en obesidad	Estimula oxidación de ácidos grasos
		Insulinomimético y crecimiento de células $\beta$
Resistina	Variable en obesidad	Endotoxemia e inflamación
		Promueve insulinorresistencia
		Regulación de glucemia en ayunas
		Proinflamatoria
IL-1	Incremento en hiperglucemia	Regula secreción de insulina
		Implicada en acción central de leptina
IL-1Ra	Aumento en obesidad	Antiinflamatorio, se opone a leptina
IL-d	Aumento en obesidad	Proaterogénico
IL-1d	Aumento en obesidad	Antiinflamatorio
IL-1B	Aumento en obesidad	Promueve sensibilidad a la insulina
		Proaterogénico
MCP-1	Aumento en obesidad	Proaterogénico
MIF	Aumento en obesidad	Promueve insulinorresistencia
		Inhibe migración de macrófagos

IL: interleukina; IL-1Ra: antagonista del receptor de interleukina 1; MCP-1: proteína quimiotáctica del monocito; MIF: factor inhibidor de la migración del macrófago; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.



**Figura 4.** Acción de hiperlipidemia, hiperglucemia, situación oxidativa e inflamatoria a nivel subcelular.

Una serie de moduladores primarios (hiperglucemia, hiperlipidemia, leptina y citocinas) y secundarios (autoinmunidad y drogas) actúan sobre factores locales:

- masa predeterminada de células β;
- sensibilidad a señales proapoptóticas;
- potencial regenerativo de las células β;
- citocinas derivadas de los islotes (IL-6, TNF-α);
- moléculas señal (factor de transcripción nuclear Kappa B [NF-KB], disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico),
- y amiloide

y dan lugar al resultado funcional final observable<sup>64-70</sup>.

Su interacción en el SM origina una de las llamadas “enfermedades conformacionales” (como la enfermedad de Alzheimer, en la que se aducen algunos mecanismos similares, y que también se ha puesto en relación con el SM) por depósito de proteínas anormalmente constituidas, en concreto, la denominada polipéptido amiloide del islote<sup>68,69</sup>.

El mecanismo por el que se lleva a cabo este depósito se muestra en la figura, y depende de la imposibilidad de contrarrestar la situación de estrés a nivel del retículo endoplásmico, secundaria a la aparición de proteínas mal configuradas que supera la “respuesta a proteínas mal configuradas” (*unfolded protein response*) del retículo endoplásmico<sup>71-75</sup> (fig. 5).

Esta respuesta a proteínas mal configuradas genera una defensa antioxidante, la supresión de la síntesis de proteínas, regulación al alza de las chaperonas (estabilizan las proteínas protegiendo su configuración) y ubiquitina (degradación de proteínas mal configuradas) y secundariamente inflamación y apoptosis, condicionando una reducción de la secreción insulínica (menor reserva funcional pancreática)<sup>69</sup>.

**Función muscular en el síndrome metabólico**

La célula muscular, como consecuencia de su actividad, también da lugar a la producción de citocinas inflamatorias

(IL-6, TNF), cerrando como órgano efector el círculo inflamatorio en el SM y el envejecimiento, que se refleja en la reducción del rendimiento final observable<sup>76-79</sup>.

Dicha liberación es dependiente del tipo, la intensidad y la duración del ejercicio<sup>79</sup>.

Esta expresión de citocinas inflamatorias se ve reducida mediante el progresivo entrenamiento de moderada intensidad<sup>79</sup>.

La combinación de predominio adiposo y reducción de masa y disfunción muscular inflamatoria resulta tan disruptiva desde el punto de vista funcional que ha dado origen al concepto de “obesidad sarcopénica”, que debemos considerar como una situación de decondicionamiento fisiológico extremo que pone al sujeto en elevado riesgo de incapacidad.

Dieta (reducción del tejido adiposo) y ejercicio aeróbico (recondicionamiento muscular que reduce la situación inflamatoria durante el desarrollo de la actividad de un sujeto concreto) se constituyen, pues, en pilares del tratamiento de este complejo fisiológico.

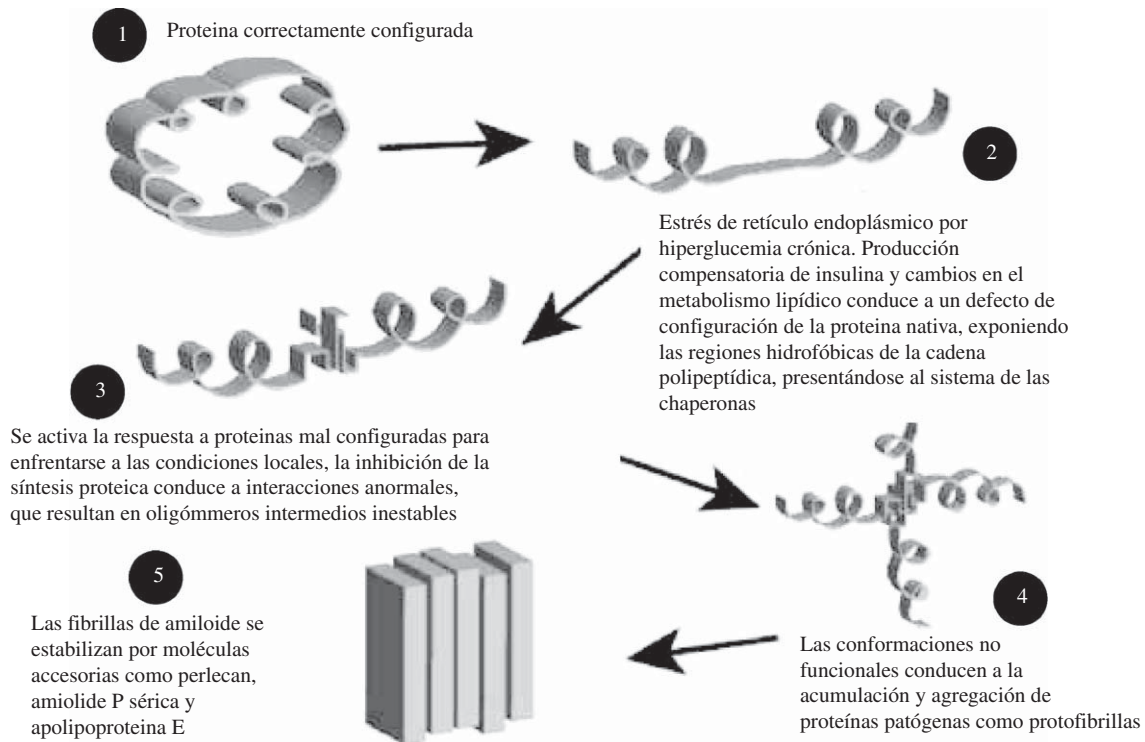
**Influencia de la hipoxia**

Al comentar el comportamiento del órgano efector (el músculo) hemos hecho referencia a la importancia de su reacondicionamiento mediante el trabajo en situación aeróbica.

Ello es debido a que la producción de radicales libres presenta una distribución bimodal, de forma que en situaciones de hipoxia e hiperoxia se produce un aumento en la formación de éstos<sup>80-82</sup>.

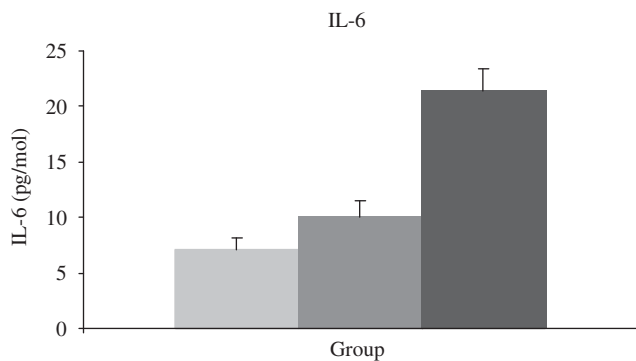
Este hecho ha sido comprobado en población anciana enferma por nuestro grupo, detectando una menor actividad antioxidante en situaciones de hipoxia y una mayor actividad inflamatoria (IL-6) en sangre durante ésta (figs. 6 y 7).

Así, aquellas situaciones que ponen al sujeto en situación de riesgo de ejecutar función en situaciones de hipoxia (insuficiencia cardíaca [IC], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) deberían revelar un elevado potencial incapacitante, hecho que comprobamos diariamente en nuestro trabajo clínico, ya que alimentarían la continua generación de radicales libres, inflamación y deterioro funcional.

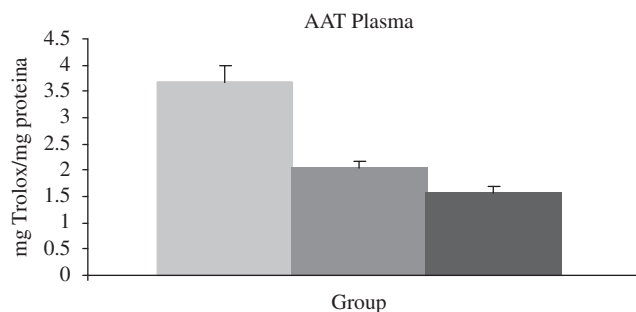


**Figura 5.** Estrés del retículo endoplásmico en las enfermedades conformacionales.





**Figura 6.** Niveles plasmáticos de interleukina 6 (jóvenes, ancianos y ancianos en situación de hipoxia).



**Figura 7.** Actividad antioxidante plasmática total (jóvenes, ancianos y ancianos en situación de hipoxia).

## Conclusión

La asociación entre SM y enfermedad crónica es un hecho incuestionable desde el punto de vista epidemiológico. Como se ha comentado inicialmente, estas enfermedades son habituales en el anciano, en el que han demostrado un elevado potencial incapacitante.

Por otra parte, en todas ellas, al estudiar los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes se aduce un papel para los factores mencionados en este apartado. Además, las más relevantes, entre ellas IC y EPOC, cursan con hipoxia, y en el caso del anciano se asientan sobre un terreno en el que predomina la grasa visceral, muy activa metabólicamente, como hemos visto.

Las interacciones entre las moléculas implicadas en estas vías metabólicas deben, sin duda, formar parte de la fisiopatología de la cronicidad y del potencial incapacitante de la enfermedad crónica, abriendo vías para la comprensión del concepto de fragilidad.

## Bibliografía

- Koretz B, Reuben DB. Presentación de las enfermedades en la vejez. En: Tallis RC, Fillit HM, editoriales. *Brocchurst's Geriatria*. Madrid: Marban libros; 2005. p. 285-90.
- De la Fuente Gutiérrez C. Fundamentos demográficos y biomédicos para una atención sanitaria específica al anciano. En: Rodríguez Mañas L, Solano Jaurrieta JJ, editoriales. *Bases de la atención sanitaria al anciano*. Madrid: SEMEG; 2001. p. 15-55.
- Gutiérrez Rodríguez J, Domínguez Rojas V, Solano Jaurrieta JJ. Deterioro funcional secundario a la hospitalización por enfermedad aguda en el anciano. Análisis de su incidencia y factores de riesgo asociados. *Rev Clin Esp*. 1999;199:418-23.
- Solano Jaurrieta JJ. Sistemas de gestión y control de calidad en la atención al anciano. En: Rodríguez Mañas L, Solano Jaurrieta JJ, editoriales. *Bases de la atención sanitaria al anciano*. Madrid: SEMEG; 2001. p. 207-27.
- Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am*. 1999;83:1173-93.

- Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing*. 1997;26:315-8.
- Rockwood K, Hogan DB, Macknight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging*. 2000;17:295-302.
- Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM, Fried LP. Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of older women. *Am J Med*. 2005;118:1225-31.
- Varadhan R, Seplaki CL, Xue QL, Bandeen Roche K, Fried LP. Stimulus-response paradigm for characterizing the loss of resilience in homeostatic regulation associated with frailty. *Mech Ageing Dev*. 2008;129:666-70.
- Szanton SL, Allen JK, Seplaki CL, Bandeen-Roche K, Fried LP. Allostatic load and frailty in the women's health and aging studies. *Biol Res Nurs*. 2009;10:248-56.
- Fried L. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci*. 2001;56:46-56.
- Walston J. Research agenda for frailty in older adults. *JAGS*. 2006;54:991-1001.
- Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Nutrition, inflammation and leptin levels in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:279-84.
- Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:864-71.
- Blaum CS, Xue QL, Tian J, Semba RD, Fried LP, Walston J. Is hyperglycemia associated with frailty status in older women? *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:840-7.
- Hubbard RE, O'Mahoney MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med*. 2009; 6 (Epub ahead of print).
- Leng SX, Hung W, Cappola AR, Yu Q, Xue QL, Fried LP. White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community dwelling older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:499-502.
- Minamino T, Komuro I. Vascular cell senescence: Contribution to atherosclerosis. *Circ Res*. 2007;100:15-26.
- Oda E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertens Res*. 2008;31:1283-91.
- Grundy SM. Metabolic syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:399-404.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-1428.
- Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care*. 2006;29:1689-1692.
- Reaven GM. The metabolic syndrome: Is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1237-47.
- Mathieu P, Pibarot P, Després JP. Metabolic syndrome: The danger signal in atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;23:285-302.
- Day C. Metabolic syndrome, or what you will: Definitions and epidemiology. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4:32-8.
- Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2:145-52.
- Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: Links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2200-7.
- Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: A novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005;99:2008-19.
- Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: Role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:261-72.
- Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*. 2007;30:281-3.
- Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: Epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:207-15.
- Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:550-62.
- Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S. Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: A link to a vascular hypothesis? *CNS Spectr*. 2008;13:606-13.
- Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:26-33.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-59.
- Hsu IR, Kim SP, Kabir M, Bergman RN. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:867S-71S.
- Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: A review of the current evidence. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:823S-35S.
- Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome. A high-risk state for cancer? *Am J Pathol*. 2006;169:1505-22.
- Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: A review. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:836S-42S.
- Hsing AW, Sakoda LC, Chua SC. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:843S-57S.
- Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol*. 2007;92:1:67-78.
- Al-Shali KZ, Hegele RA. Laminopathies and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1591-5.
- Weiss R. Fat distribution and storage: How much, where, and how? *Eur J Endocrinol*. 2007;157:S39-45.
- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes

- from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145:2273–82.
45. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115:1111–9.
  46. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2792–800.
  47. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: A culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2276–83.
  48. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: Disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res*. 2007;101:27–39.
  49. Summers LKM. Adipose tissue metabolism, diabetes and vascular disease — lessons from in vivo studies. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2006;3:12–21.
  50. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:4–12.
  51. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines. Novel link between inflammation and vascular function. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57:505–28.
  52. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14:222–31.
  53. Yingzhong Y, Droma Y, Rili G, Kubo K. Regulation of body weight by leptin, with special reference to hypoxia-induced regulation. *Intern Med*. 2006;45:941–6. (doi:10.2169/internalmedicine.45.1733).
  54. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477–82.
  55. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321:199–204.
  56. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2563–8.
  57. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92:347–55.
  58. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: Adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:1078–81.
  59. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res*. 2007;48:1253–62.
  60. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: State of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:1655–63.
  61. Griffin JL, Nicholls AW. Metabolomics as a functional genomic tool for understanding lipid dysfunction in diabetes, obesity and related disorders. *Pharmacogenomics*. 2006;7:1095–107.
  62. Gregor FG, Hotamisligil GS. Adipocyte stress: The endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*. 2007;48:1905–14.
  63. Glembotski CC. Endoplasmic reticulum stress in the heart. *Circ Res*. 2007;101:975–84.
  64. Buck TM, Wright CM, Brodsky JL. The activities and function of molecular chaperones in the endoplasmic reticulum. *Semin Cell Dev Biol*. 2007;18:751–61.
  65. Hebert DN, Molinari M. In and out of the ER: Protein folding, quality control, degradation, and related human diseases. *Physiol Rev*. 2007;87:1377–408.
  66. Kaushik S, Cuervo AM. Autophagy as a cell-repair mechanism: Activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress. *Mol Aspects Med*. 2006;27:444–54.
  67. Szegezdi E, Logue, Adrienne SE, Gorman M, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO reports*. 2006;7:880–5.
  68. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: A critical entity in the aetiology of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3629–43.
  69. Hayden MR, Tyag Sci, Kerklo MM, Nicolls MR. Type 2 diabetes mellitus as a conformational disease. *JOP*. 2005;6:287–302.
  70. Donath MY, Ehes JA, Maedler K, Schumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E, et al. Mechanisms of cell death in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:S108–13.
  71. Lanneau D, Brunet M, Frisan E, Solary E, Fontenay M, Garrido C. Heat shock proteins: Essential proteins for apoptosis regulation. *J Cell Mol Med*. 2008;12:743–61.
  72. Johnson GL, Nakamura K. The c-Jun kinase/stress-activated pathway: Regulation, function and role in human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773:1341–8.
  73. Bennett BL. c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanisms in respiratory disease. *Eur Respir J*. 2006;28:651–61.
  74. Nakano H, Nakajima A, Sakon-Komazawa S, Piao JH, Xue X, Okumura K, et al. Reactive oxygen species mediate crosstalk between NF- $\kappa$ B and JNK. *Cell Death Differ*. 2006;13:730–7.
  75. Papa S, Bubicic Z, Zazzeroni F, Pham CG, Kuntzen C, Knabb JR, et al. The NF- $\kappa$ B-mediated control of the JNK cascade in the antagonism of programmed cell death in health and disease. *Cell Death Differ*. 2006;13:712–29.
  76. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98:1154–62.
  77. Van Helvoort HAC, Heijdra YC, Dekhuijzen PNR. Systemic immunological response to exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: What does it mean? *Respiration*. 2006;73:255–64.
  78. Petersen AMW, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol*. 2006;2:26–33.
  79. Ruderman NB, Keller C, Richard AM, Saha AH, Luo Z, Xiang X, et al. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006;55:S48–54.
  80. Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: The paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol*. 2006;91:807–19.
  81. Hoppeler H, Vogt M, Weibel ER, Flück M. Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia. *Experimental Physiol*. 2003;88:109–19.
  82. Clanton TL. Hypoxia-induced reactive oxygen species formation in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2007;102:2379–88.