

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **13**
Volume

Número **5**
Number

Enero-Marzo **2005**
January-March

Artículo:

Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico (2ª parte)

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico (2ª parte)

Francisco J Gómez Pérez,* Juan M Ríos Torres,* Carlos A Aguilar-Salinas,* Israel Lerman Garber,* Juan A Rull*

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia:

Dr. Francisco J. Gómez Pérez.
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, México, D.F.
CP 14620. E-mail: Fcojgomezp@aol.com

Fecha de recepción: 15-Noviembre-2004
Fecha de aceptación: 22-Marzo-2005

Palabras clave: Tratamiento, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(1)Enero-Marzo. 9-23.

Key words: Therapy of metabolic syndrome, cardiovascular risk.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(1)January-March. 9-23.

Este documento fue sometido a revisión por un Comité formado por los siguientes miembros de la SMNE AC

Arechavaleta Granell Rosario, Campuzano Rodríguez Rafael, Escalante Herrera Antonio, Gómez Díaz Rita, Gómez Vargas Ernesto, González Villalpando Cliserio, Guillén Miguel Ángel, Hernández Jiménez Sergio, Hernández Ornelas Santiago, Lavelle González Fernando, Lozano Castañeda Óscar, Mercado Atri Moisés, Nishimura Meguro Elisa, Ovalle Berumen Fernando, Pérez Pastén Lucio Enrique, Posadas Romero Carlos, Quibrera Infante Ricardo, Ramos Valdés Carmen, Rangel Rodríguez Ignacio, Reza Albarrán Alfredo, Ríos González J de Jesús, Rodríguez Rivera Guillermo, Romero Zazueta Alejandro, Rosas Guzmán Juan, Ruiz Álvarez Fernando, Solano Sánchez Alberto, Vázquez Chávez Cuauhtémoc, Zacarías Castillo Rogelio, Zúñiga Fajardo Sergio

INTRODUCCIÓN

La epidemia global de diabetes tipo 2 y sus complicaciones micro y macrovasculares, entre las que se cuentan la enfermedad vascular coronaria y cerebral, constituye un grave problema de salud pública. En México, la diabetes y la enfermedad cardiovascular son las principales causas de morbi-mortalidad general. El síndrome metabólico que antecede y después se asocia con la diabetes y sus complicaciones macrovasculares, es el precursor más importante de estas enfermedades. El aumento en la incidencia

del síndrome metabólico ha sido paralelo al de la obesidad,¹ y esta última es la consecuencia de cambios muy importantes del estilo de vida² en los países industrializados, y sobre todo, en los países en vías de desarrollo. Todo lo anterior sugiere que la prevención de la obesidad es tal vez la forma más directa y efectiva de prevenir el síndrome metabólico y sus costosas consecuencias.³

CONCEPTO

El síndrome metabólico es un conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas que se asocian con una frecuencia mayor que la esperada sólo por el azar. Aunque en ellas predominan las anormalidades del metabolismo, también se encuentran asociadas alteraciones hemodinámicas, protrombóticas, de la función endotelial, de la respuesta inflamatoria y de las funciones hepática y reproductiva. La importancia clínica y epidemiológica del síndrome metabólico es la de ser el precursor, identificable y corregible, de la diabetes tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular.⁴ Tiene además el potencial de causar alteraciones significativas en las funciones hepática⁵⁻⁷ y reproductiva, entre otras.

Desde el punto de vista fisiopatológico los componentes del síndrome son la expresión identificable de proce-

anos anormales que afectan el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, el control de la presión arterial, la respuesta inflamatoria, la función endotelial y, en última instancia, los procesos aterogénicos. Cada uno de los componentes del síndrome metabólico es un factor independiente de riesgo cardiovascular. La coexistencia en el mismo individuo de varios componentes del síndrome metabólico tiene un efecto sinérgico, y no sólo aditivo, en el riesgo aterogénico. Esto significa que los componentes individuales del síndrome no se suman sino que se potencian en su efecto aterogénico.

Aunque los componentes del síndrome metabólico se consideran en conjunto, es muy probable que exista una relación causal entre ellos, es decir que mientras algunos de los componentes pueden ser la causa del síndrome, otros probablemente sean la consecuencia de los primeros. Aún más, es posible que exista una secuencia temporal en la aparición de los distintos componentes, según sea la relación causa/efecto entre ellos. Como ejemplo tenemos la secuencia: obesidad, resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia, y finalmente, aterosclerosis. Sin embargo, esta sucesión parece no ser universal e invariable. Así, hay individuos obesos que no desarrollan resistencia a la insulina, como también sujetos con resistencia a la insulina que no desarrollan diabetes, dislipidemia o hipertensión.

En el síndrome metabólico se ha observado fuerte agregación familiar, es decir que afecta a varios miembros de la misma familia; además, existen grupos étnicos con mayor frecuencia de individuos afectados que en otros grupos expuestos al mismo medio ambiente. Todo esto sugiere una compleja interacción entre factores adquiridos desencadenantes y una susceptibilidad genética variable para desarrollar el síndrome.⁸ Los factores adquiridos que inician la sucesión de eventos que culminan en el síndrome metabólico y sus complicaciones son consecuencia de un estilo de vida impuesto por el ambiente cultural, tanto social como familiar. El estilo de vida que favorece la aparición del síndrome incluye poca actividad física y una dieta de alta densidad calórica, rica en carbohidratos refinados y en grasas saturadas.⁹

DEFINICIÓN

Existen notables diferencias en los criterios para definir al síndrome metabólico según las distintas sociedades médicas y grupos de estudio.¹⁰ Las diferencias se observan tanto en la importancia relativa de los distintos componentes del síndrome como en los valores de corte para establecer el diagnóstico, sin embargo también hay coincidencia en muchos puntos (*Cuadro I*). Los cuatro principales grupos que han propuesto criterios definidos para la definición del síndrome metabólico son la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 3er Panel para el

Tratamiento de Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y, finalmente, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR).

Recientemente, se publicaron las conclusiones de la Segunda Reunión para el Manejo Clínico del Síndrome Metabólico,¹⁰ auspiciada en forma conjunta por la American Heart Association (AHA), el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) y la American Diabetes Association (ADA). En esta reunión se identificaron 6 componentes mayores o principales del síndrome: 1) Obesidad abdominal. 2) Dislipidemia aterogénica. 3) Presión arterial elevada. 4) Resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa. 5) Un estado proinflamatorio. 6) Un estado protrombótico. De acuerdo con lo anterior el síndrome se reconoce cuando se identifican varias de las siguientes anomalías: Obesidad abdominal, elevación de triglicéridos, disminución de colesterol de HDL, aumento de la presión arterial, elevación de la glucosa.

Otros componentes

En la Segunda Reunión para el Manejo Clínico del Síndrome Metabólico, previamente mencionada, se aceptó que las alteraciones de otros parámetros, que no se miden rutinariamente, pueden agregarse a los componentes principales y ya reconocidos del síndrome metabólico. Entre estos nuevos componentes se señalan: a) elevación de la apolipoproteína B, b) presencia de LDL pequeñas y densas, c) elevación de la proteína C reactiva y d) variaciones de factores que intervienen en la coagulación y en la fibrinólisis (PAI-1, fibrinógeno, etc.).

En esta segunda reunión conjunta sobre el síndrome metabólico, también se hizo énfasis en que el riesgo de diabetes tipo 2 es más alto en los individuos con el síndrome metabólico y en que la diabetes es un factor de riesgo para enfermedad vascular coronaria. En esta reunión se revisaron los criterios del ATP III/NCEP, de la OMS y de la AACE. Ambas la OMS y la AACE recomiendan llevar a cabo una curva de tolerancia oral a la glucosa en aquellos individuos sin elevación de la glucosa de ayunas.

Otros componentes que han sido propuestos para agregarse al síndrome incluyen a la microalbuminuria,¹¹ la hiperferritinemia^{12,13} y la hiperhomocisteinemia;^{14,15} aunque no se ha demostrado una relación de cambios de sensibilidad a la insulina con cambios en la concentración plasmática de homocisteína.¹⁶ Otro elemento también propuesto es la disfunción endotelial. Al respecto, se ha encontrado una reducción significativa de la función endotelial en familiares de primer grado de pacientes con DM tipo 2, quienes tienen disminución de la sensibilidad a la insulina;¹⁷ aunque no se sabe si la resistencia a la

Cuadro I. Definición del síndrome metabólico por varios criterios.¹⁰**1.** 3er. Panel para el Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III/NCEP):**A.** Al menos 3 de los siguientes criterios:

- Circunferencia de cintura > 102 cm hombres > 88 cm en mujeres
- Triglicéridos en plasma \geq 150 mg/dL
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dL en hombres, y < 50 mg/dL en mujeres
- Presión arterial: sistólica \geq 130 mmHg o diastólica \geq 85 mmHg
- Glucosa plasmática en ayunas \geq 110 mg/dL

2. Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO)**A.** Diabetes, anormalidad de la glucosa en ayunas (AGA), intolerancia a la glucosa (ITG), resistencia a la insulina medida por el modelo homeostático (HOMA), y**B.** Al menos 2 de los siguientes criterios:

- Relación cintura/cadera > 0.9 en hombres, > 0.85 en mujeres
- Triglicéridos \geq 150 mg/dL o colesterol de HDL < 35 mg/dL en hombres y < 40 mg/dL en mujeres.
- Tasa de excreción de albúmina en orina > 20 μ g/min
- Presión arterial \geq 140/90 mmHg

3. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)**A.** Presencia de al menos uno de los siguientes factores:

Diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC), HTA, S. de OPC, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), acantosis nigricans, historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión arterial o EAC, historia de diabetes gestacional o de intolerancia a la glucosa (ITG), etnicidad no-caucásica, vida sedentaria, índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m² y/o circunferencia de cintura > 40 pulgadas (101.6 cm) en hombres, > 35 pulgadas (88.9 cm) en mujeres, edad mayor de 40 años.

B. Al menos 2 de los siguientes:

- Triglicéridos > 150 mg/dL
- Colesterol de HDL < 40 mg/dL en hombres y < de 50 mg/dL en mujeres
- Presión arterial > 130/85 mmHg
- Glucosa de ayunas anormal (110-125 mg/dL) o intolerancia a la glucosa (\geq 140 a < 200 mg/dL a las 2 horas después de una carga estándar de glucosa por vía oral).
- Se excluye el diagnóstico de diabetes en este criterio

4. Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR)**A.** Insulinemia de ayunas arriba de la percentila 75 y**B.** al menos 2 de los siguientes:

- Glucosa de ayunas > 110 mg/dL, excluyendo diabetes (< 126 mg/dL)
- Presión arterial \geq 140/90 mmHg. o con tratamiento para HTA
- Triglicéridos > 2 mmol/L o Colesterol de HDL < 1.0 mmol/L o tratados por dislipidemia
- Circunferencia de cintura \geq 94 cm en hombres \geq 80 cm en mujeres

insulina es la causa o la consecuencia de la disfunción endotelial.¹⁸ El efecto de la insulina sobre las células endoteliales no es todavía del todo claro.¹⁹ Con respecto a la microalbuminuria, se ha encontrado un aumento del

riesgo cardiovascular cuando la concentración es de aproximadamente 7 μ g/min o 10 mg/24 h, muy por debajo de lo que se considera anormal en diabéticos (> 20 μ g/min o > 30 mg/24 h).^{20,21}

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de continuar con este Consenso, es importante conocer algunos datos y hacer algunas consideraciones sobre el síndrome metabólico en México y en el mundo que deben tomarse en cuenta en los objetivos y procedimientos del manejo de los pacientes afectados.

En México, existen datos amplios y confiables sobre la prevalencia y otras características del síndrome metabólico. Estos datos se obtuvieron de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) realizada en 1993 en población abierta, de 20 a 69 años de edad, en todo el país. La prevalencia del síndrome metabólico ajustada para la edad fue de 13.61% al utilizar el criterio de la OMS y de 26.6% al emplear la definición del NCEP/ATP III. En este estudio 35% de los individuos afectados eran menores de 40 años. De todos aquéllos con el síndrome metabólico, 90% tenían sobrepeso o eran obesos. En 61.8% de los casos, se encontró hipertensión arterial (> 140/90), ya sea por hallazgo durante la encuesta o por el antecedente de tratamiento antihipertensivo.²² El 42.1% de los sujetos con el síndrome requerían de tratamiento para dislipidemia con cambio de estilo de vida y 18.9% requerían de tratamiento farmacológico. En no diabéticos la prevalencia del síndrome metabólico fue de 9.2 y 21.4%, utilizando el diagnóstico de la OMS y del NCEP/ATP III, respectivamente. De aquellos detectados con el criterio del NCEP/ATP III solamente 43.4% cumplieron los criterios de la definición de la OMS, mientras que sólo 6.3% de los casos identificados con el criterio de la OMS no cumplieron con la definición del NCEP/ATP III. Así, en esta encuesta los parámetros de selección de la OMS permitieron identificar menos casos con el síndrome metabólico que los del NCEP/ATP III. Esta discrepancia en la proporción de casos detectados se debe a que la OMS exige concentraciones de insulina, y a que el NCEP/ATP III requiere valores de corte más bajos en casi todos los criterios diagnósticos.²³ Esta discrepancia en la capacidad para identificar casos con el síndrome, con una menor proporción al utilizar el criterio de la OMS también se ha observado en otras poblaciones.^{24,25} En un estudio norteamericano de 8,608 individuos de más de 20 años de edad, la prevalencia ajustada para la edad fue de 23.9% usando el criterio del NCEP/ATP III y 25.1% usando el criterio de la OMS.²⁶ En algunos subgrupos se observó una diferencia importante; así, en hombres afro-americanos la prevalencia fue de 24.9% por el criterio de la OMS y de 16.5% por el criterio del NCEP/ATP III.

Aun así, se considera que el criterio del NCEP/ATP III tiene una baja sensibilidad (20-50%), pero una alta especificidad (> 90%) para detectar sujetos con resistencia a la insulina. En un estudio realizado en Framingham, Massachusetts (FOS, del inglés Framingham Offspring

Study) que incluyó sujetos blancos "no-hispanicos" se encontró una prevalencia del síndrome, ajustada por edad, de 24% por ambos criterios, el de la OMS y del NCEP/ATP III. En el Estudio de Corazón de San Antonio (SAHS, del inglés San Antonio Heart Study) la prevalencia del síndrome fue de 21% y 23% en el grupo de blancos "no-hispanicos", y de 30% y 31% en el grupo de mexicanos-estadounidenses, utilizando los criterios de la OMS y del NCEP/ATP III, respectivamente.²⁷ Las tasas más altas se observaron en mujeres mexicano-americanas (33% por el ATP III) y las más bajas en mujeres blancas (21% por ATP III). Los sujetos con el síndrome metabólico por el criterio del NCEP/ATP III, tuvieron los niveles más altos de insulina, y los grados mayores de resistencia evaluada con HOMA y ajustados por edad, sexo y grupo étnico, y también un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellos sin el síndrome, en este estudio las diferencias fueron similares empleando el criterio de la OMS.

En un análisis reciente de 11 estudios europeos de individuos entre 30 y 89 años (156 hombres y 5,356 mujeres) y utilizando una modificación de los criterios de la OMS, se encontró una prevalencia del síndrome metabólico, ajustada para la edad, de 15.7% en hombres y 14.2% en mujeres.²⁸ En un estudio en coreanos entre 30 y 80 años de edad, la prevalencia del síndrome metabólico fue de 16.0% en hombres y 10.7% en mujeres utilizando el criterio del NCEP/ATP III, sin embargo se consideró que este criterio no es óptimo para evaluar obesidad central en población asiática del Pacífico. Cuando la circunferencia abdominal se redujo de 102 a 90 en hombres y de 88 a 80 en mujeres la prevalencia aumentó a 29.0% y 16.8% respectivamente.

En el estudio de Evaluación de Salud y Riesgos en Grupos Étnicos (SHARE, del inglés Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups) se incluyeron 985 sujetos,²⁹ y se encontró que al comparar individuos de origen europeo o chino con individuos de origen sudasiático, estos últimos tuvieron mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular y de intolerancia a la glucosa; también tuvieron concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol de LDL, triglicéridos más altas y concentraciones más bajas de colesterol de HDL; así como mayores alteraciones en los factores de riesgo cardiovascular reconocidos recientemente, como son la homocisteína, PAI-1 y Lp_(a).

Es de interés saber que 33% de los latinos en los EUA son obesos, de éstos 46% tienen obesidad abdominal, 38% hipertrigliceridemia, 40% tienen concentraciones anormalmente bajas de colesterol de HDL, 37% hipertensión arterial y en 20% de ellos la glucosa de ayunas es anormalmente alta. En este grupo étnico, el síndrome metabólico se encuentra en 36% de los adultos, y es el grupo con mayor prevalencia de este síndrome en los EUA.³⁰ Aún más, la prevalencia de diabetes entre los lati-

nos aumentó 39% entre 1990 y 1998, mientras que este aumento fue sólo 30% entre los afro-americanos y 27% entre los caucásicos. Los afro-americanos también tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y un peor pronóstico, y aunque tienen menor frecuencia de hiperlipidemia, la prevalencia de diabetes e hipertensión arterial es mayor.

Todo lo anterior hace evidente que existen claras diferencias étnicas que no nos permiten generalizar los criterios y aplicarlos en forma indiscriminada a sujetos de diferentes grupos. Así, en la identificación y el manejo del síndrome metabólico es necesario contar con criterios más sensibles y apropiados para cada grupo étnico.

En un estudio en el que se utilizó el clamp euglucémico hiperinsulinémico para evaluar la resistencia a la insulina, ésta tuvo una relación inversa y significativa con la circunferencia abdominal, la glucemia de ayunas, la presión arterial, los triglicéridos y con la disminución de los niveles de colesterol de HDL.²⁵ En este estudio sólo 12.2% de los sujetos cumplieron con el criterio del NCEP/ATP III para síndrome metabólico aunque la mayoría tuvo resistencia a la insulina, y aunque no cumplieron los criterios diagnósticos del NCEP/ATP III, sí mostraron un perfil cardiovascular adverso que incluyó mayor índice de masa corporal, circunferencia de cintura, glucosa de ayunas, triglicéridos, así como un perfil de subclases de lipoproteínas más desfavorable, al ser comparados con individuos más sensibles a la insulina. El perfil de subclases de lipoproteínas se midió por RMN y las alteraciones encontradas en aquellos con mayor resistencia a la insulina fueron: una mayor proporción de VLDL grandes, LDL pequeñas y densas, así como la disminución en la concentración de lipoproteínas de alta densidad.

La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia en la población mexicana es muy alta y fue la anormalidad de los lípidos más frecuente encontrada en la ENEC, presente en 46.2% de hombres y 28.7% de mujeres entre 20 y 69 años de edad. La segunda anormalidad de los lípidos en este estudio fue la hipertrigliceridemia, presente en 24.3% de la población. La mitad de los individuos con hipertrigliceridemia tenía dislipidemia mixta, es decir que además tenía concentraciones bajas de colesterol de HDL. Se encontró también que 59% de los casos con elevación de triglicéridos tenían resistencia a la insulina.³¹ La hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia han sido reconocidos como factores independientes de riesgo de enfermedad cardiovascular.³² En el estudio West of Scotland Coronary Prevention Study se mostró que el riesgo de enfermedad cardiovascular y el desarrollo de diabetes fueron bastante más probables en sujetos con 4 a 5 complicaciones metabólicas que aquellos que tenían 2 ó 3 que son las que se requieren por el criterio de la OMS o el del NCEP/ATPIII.³³ En un estudio en población abierta

en el Distrito Federal la prevalencia de hipertensión arterial en sujetos entre 20 y 90 años de edad fue de 19.4% la hipertensión sistólica aislada ocurrió en 4.7% y la diastólica aislada en 4.1% de los casos.³⁴

En el estudio realizado el año 2000, en sujetos mayores de 20 años en población abierta en el país (ENSA 2000), la prevalencia de diabetes ajustada por edad fue 8.18%.³⁵ En este estudio en el que participaron 42,886 sujetos el índice de masa corporal (IMC) promedio en sujetos con diabetes fue mayor en hombres (29.7 kg/m²) que en mujeres (28.1 kg/m²), y tres cuartas partes de los casos tuvieron un IMC > 25 kg/m²; cincuenta por ciento de los individuos con diabetes tuvieron hipertensión arterial y sólo la tercera parte tuvo una presión arterial < 140/90. En el estudio se encontró que 34% de los diabéticos y 29% de los no diabéticos fumaban. También se observó que 28.7% de los sujetos tenían historia de enfermedad vascular arterial en un familiar cercano. En la mitad de aquéllos con diabetes se encontró microalbuminuria (mediante tira reactiva). Del grupo con diagnóstico conocido de diabetes: 69.4% tomaban un hipoglucemiente oral y 5.8% recibía insulina. Sólo 21.5% parecía llevar una dieta y 5.8% hacía ejercicio en forma regular; 11.39% tomaban algún tratamiento de herbolaria u homeopatía.

De acuerdo con el NCEP/ATPIII están en riesgo pacientes con sobrepeso: IMC > 25; circunferencia de cintura > 40 pulgadas (102 cm) para hombres o > 35 pulgadas (88 cm) para mujeres (10-15% menores para caucásicos); vida sedentaria, edad mayor de 40, raza no caucásica (latina/hispánica, afroamericana, nativos americanos, asiáticos americanos, de las islas del pacífico), historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión o enfermedad cardiovascular prematura. En el estudio de las enfermeras la falta de ejercicio, tabaquismo, abstinencia de uso de alcohol, fueron factores todos que se asociaron con riesgo aumentado de diabetes incluso después de ajustar por IMC.³⁶

En otro estudio se investigó la prevalencia de diabetes tipo 2 y su relación con el consumo de hidratos de carbono refinados, grasa y proteínas, así como el tabaquismo y el consumo de alcohol,³⁷ encontrándose que la tendencia en el aumento del consumo de azúcares refinados y la disminución concomitante del consumo de fibra es paralela al aumento en la incidencia de diabetes tipo 2 observada en el siglo XX. En este estudio no se encontró una relación con el consumo de grasa o proteína. La relación directa del consumo de granos enteros en la sensibilidad a la insulina en adultos hiperinsulinémicos parece apoyar este concepto.^{38,39} Una relación del consumo de cereal alto en fibra y la reducción de las respuestas postprandiales de insulina es más clara en sujetos hiperinsulinémicos que en los normoinsulinémicos.⁴⁰

CONSIDERACIONES GENERALES EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Si bien en las recomendaciones de los distintos grupos y Comités sobre el manejo del síndrome metabólico el énfasis se ha puesto en la prevención de la enfermedad cardiovascular, el tratamiento también debe orientarse a evitar otras graves consecuencias del síndrome, entre éstas, la diabetes y sus complicaciones es de la máxima importancia. Las piedras angulares del tratamiento y la prevención del síndrome metabólico son el lograr y mantener un peso corporal saludable, mediante alimentación adecuada y niveles apropiados de actividad física.^{41,42}

En relación con los recursos para reducir el sufrimiento y muerte por enfermedad cardiovascular, un Comité reunido recientemente en Ginebra, Suiza,⁴³ recomendó que cada país desarrolle una política sobre prevención de enfermedad cardiovascular con participación de organismos gubernamentales de salud pública en colaboración con grupos clínicos profesionales. Esto debe tener como objetivo implementar guías nacionales dirigidas tanto a sujetos de alto como de bajo riesgo. La definición de riesgo toma en cuenta los factores mayores, que incluyen tabaquismo, hipertensión arterial, elevación del colesterol de LDL, diabetes y edad avanzada, y utiliza ecuaciones de predicción. Estas ecuaciones se desarrollaron tomando en cuenta los resultados de estudios epidemiológicos prospectivos, y permiten estimar el riesgo total de los individuos en términos de enfermedad cardiovascular. Esta evaluación establece las bases para decidir el tipo de recomendaciones nutricionales y los criterios para iniciar el tratamiento con medicamentos. Esto se hace mediante el uso de tablas de calificación del riesgo, algoritmos de evaluación de riesgo y programas computarizados para evaluar los datos de una manera más rápida y eficiente. En esta evaluación se debe incluir una historia familiar detallada de enfermedad cardiovascular prematura (antes de los 55 años en hombres y antes de 65 años en mujeres) en los familiares en primer grado. Existen sistemas de evaluación norteamericanos que se basan sobre todo en el estudio de Framingham, sistemas alemanes apoyados en el estudio PROCAM, además de otros sistemas ingleses, australianos y de Nueva Zelanda. Algunos organismos, como la World Heart Federation,⁴³ consideran como factores "emergentes" de riesgo a aquellos que en estudios prospectivos o controlados se han correlacionado con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular pero con una fuerza de correlación y/o prevalencia en la población menor que la de los factores mayores de riesgo, es por esto que los factores "emergentes" no se incluyen en las ecuaciones de predicción de riesgo. Entre los factores "emergentes" se incluyen a los triglicéridos, apolipoproteínas, lipoproteína(a) y

subfracciones lipoproteicas, así como factores no lipídicos como la resistencia a la insulina, marcadores protrombóticos y marcadores de inflamación. Puesto que estos factores "emergentes" no están incorporados en las ecuaciones de predicción de riesgo, su uso en la práctica clínica debe ser individualizado, con base en un juicio clínico y de acuerdo con la WHF no deben recibir mayor importancia en la evaluación del riesgo que aquella asignada a los factores mayores de riesgo. La descripción detallada de las ecuaciones de predicción, de las tablas de calificación del riesgo y de los algoritmos de evaluación de riesgo está fuera de los propósitos de este trabajo.

En una declaración conjunta de posición respecto a la enfermedad cardiovascular, el NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute), el Comité Consejero en Ciencia Coordinado de la American Heart Association y el American College of Cardiology, establecieron las directrices de manejo basadas en los resultados de estudios recientes y en las recomendaciones del NCEP/ATP III,⁴⁴ en este documento se concluyó que los cambios en el estilo de vida permanecen como el recurso fundamental en el manejo clínico del síndrome metabólico. Dichos estudios confirman el beneficio de reducir los niveles del colesterol de LDL por debajo de 100 mg/dL, y apoyan la inclusión de los pacientes con diabetes en la categoría de alto riesgo; además, confirman los beneficios de reducir la concentración de colesterol de LDL en estos pacientes. Entre las recomendaciones consideradas en el algoritmo de tratamiento propuesto por el NCEP/ATP III están las siguientes:

1. En personas de riesgo alto la meta de colesterol de LDL es < 100 mg/dL, pero cuando el riesgo es muy alto la meta debe ser < 70 mg/dL.
2. Cuando un paciente de alto riesgo tiene hipertrigliceridemia o concentraciones bajas de colesterol de HDL, debe considerarse el uso combinado de una estatina o ácido nicotínico con un medicamento para reducir colesterol de VLDL. El ácido nicotínico es útil para aumentar el colesterol de HDL pero dosis altas pueden elevar la glucosa y tienen efectos colaterales que frecuentemente hacen suspender el medicamento. Los fibratos mejoran todos los componentes de la dislipidemia aterogénica y reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular. Su uso con estatinas parece especialmente atractiva, sin embargo la combinación aumenta el riesgo de miopatía. Esto ha sido particularmente notable cuando se combinan las estatinas con gemfibrozil. Esto se ha explicado por la interferencia del metabolismo hepático de las estatinas por el gemfibrozil. Aparentemente el fenofibrato no produce esta interferencia y podría ser más seguro. Cuando los triglicéridos son mayores de 200 mg/dL el colesterol no-HDL es un objetivo secundario de tratamiento,

con un valor de 30 mg/dL mayor que el señalado para el colesterol de LDL.

3. En pacientes con riesgo moderado (más de 2 factores de riesgo y riesgo a 10 años de 10-20%) cuando se utilizan drogas para reducir col-LDL en moderado o alto riesgo la intensidad del tratamiento debe tratar de lograrse al menos 30-40 % del colesterol de LDL.
4. Cualquier persona con riesgo moderado o alto y con factores relacionados con estilo de vida (obesidad, sedentarismo, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de colesterol-HDL o síndrome metabólico) es candidato a cambios en estilo de vida para modificar estos factores, independientemente del valor de colesterol de LDL. Se considera que los estudios recientes no modifican las metas y puntos de corte utilizados en las decisiones terapéuticas.

Los objetivos de tratamiento del síndrome metabólico son:

1. Obesidad abdominal
2. Dislipidemia aterogénica
3. Elevación de la presión arterial
4. Resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa
5. Un estado proinflamatorio (teórico y potencial)
6. Un estado protrombótico

Los propósitos finales de las intervenciones son:

1. Prevenir el desarrollo de la diabetes y sus complicaciones,
2. Prevenir el desarrollo de aterosclerosis y sus efectos en las arterias coronarias, cerebrales y de otros territorios y así evitar la muerte prematura.

Además de lo anterior, y tomando en cuenta los elementos más recientemente descritos del síndrome metabólico, su manejo podría prevenir lesiones hepáticas más graves en aquellos individuos que ya tienen esteatosis hepática.

La obesidad es considerada como el factor modificable de mayor importancia en el síndrome metabólico. En contraste con otras definiciones del síndrome metabólico que incluyen a la obesidad, y de manera más específica a la obesidad central, como parte de la definición, la ACE considera a la obesidad como un elemento del estilo de vida que aumenta el riesgo de presentar síndrome metabólico, y no como uno de los elementos del síndrome. Otro punto en discordancia con otros criterios de definición es la propuesta de la ACE de utilizar el índice de masa corporal más que la circunferencia de la cintura.⁴⁵⁻⁴⁷

Los valores de corte en los exámenes de laboratorio propuestos por el NCEP/ATPIII en mayo de 2001⁴⁸ fueron: a) Glucosa de ayunas alterada: 110-126. b) Glucosa postcarga 140-200 mg/dL; c) Concentración plasmática

de triglicéridos \geq 150 mg/dL; d) Colesterol de HDL: Hombres $<$ 40 mg/dL. Mujeres $<$ 50 mg/dL; Presión arterial: $>$ 130/85 mmHg. Sin embargo, de acuerdo con el último informe del Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la American Diabetes Association en 2004 el nuevo criterio⁴⁹ para glucosa de ayunas alterada es de 100 a 109 mg/dL.

Las consecuencias de este cambio en los valores de corte aún no se establecen, sin embargo en un nuevo análisis del estudio NHANES III utilizando este criterio con ponderación de los datos,⁵⁰ se encontró que entre los sujetos que presentaban glucemias de ayunas entre 100 y 109 mg/dL, en 76.8% existía dislipidemia como factor de riesgo, 40% tenía HTA como factor de riesgo; 89.3 tenía al menos uno de los tres factores y 20.9% tenía los tres.

ENFOQUE DE LAS INTERVENCIONES: ¿A TODA LA POBLACIÓN O SÓLO A LOS INDIVIDUOS EN RIESGO?

Una de las prioridades en el cuidado de la salud es la prevención de la obesidad. Las estrategias de prevención deben tomar en cuenta todas aquellas condiciones que resultan en obesidad en la infancia, adolescencia y edad adulta temprana.⁵¹ Esta actitud preventiva puede extenderse a la edad media de la vida y aún a años posteriores, cuando los cambios en la composición corporal contribuyen a los efectos adversos del exceso de grasa. La obesidad infantil es un importante factor predictivo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en la edad adulta. En los Estados Unidos, la diabetes en niños asociada a la obesidad es más común en los grupos minoritarios, en los que también se encuentra acantosis nigricans, hipertensión arterial, hiperlipidemia y depresión.⁵²

Una vez que se identifica la obesidad en un individuo, los objetivos del tratamiento deben ser tanto la reducción del exceso de peso como la prevención de un nuevo aumento de peso. Es precisamente en este momento cuando el esfuerzo debe orientarse a la reducción del riesgo de desarrollar diabetes, enfermedad cardiovascular y otras complicaciones de la obesidad. Las siguientes son observaciones, obtenidas por consenso, de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA en relación con el peso:⁵³

- a) La prevención del aumento de peso está indicada en cualquier sujeto con índice de masa corporal mayor de 25 kg/m², aún en ausencia de co-morbilidad.
- b) En aquellos con índice de masa corporal entre 25 y 29.9 kg/m² no se recomienda necesariamente la pérdida de peso cuando tienen menos de 2 co-morbilidades.
- c) Los mejores resultados se obtienen con la intervención combinada que consiste en una dieta hipocalórica,

aumento de actividad física y medidas dirigidas a modificar el comportamiento.

En México, en donde existe una verdadera crisis en relación con el síndrome metabólico y sus consecuencias, las medidas de prevención y tratamiento deben ser más tempranas, más agresivas y más extensas.

La intervención con fines preventivos debe aplicarse en sujetos en riesgo de desarrollar el síndrome metabólico. Un grupo de expertos de la American College of Endocrinology⁴⁵ incluye como sujetos en riesgo a:

- a) Sujetos caucásicos con sobrepeso: con un índice de masa corporal $> 25 \text{ kg/m}^2$ o con una circunferencia de cintura > 40 pulgadas (102 cm) en hombres o > 35 pulgadas (89 cm) en mujeres; en no caucásicos 10 a 15% menor.
- b) Sedentarismo.
- c) Edad > 40 años;
- d) Pertenencia a un grupo étnico no caucásico ("latinos/hispanos", afro-americanos, nativos americanos, asiáticos, isleños del Pacífico);
- e) Historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión o enfermedad cardiovascular;
- f) Historia de intolerancia a la glucosa o diabetes gestacional;
- g) Acantosis nigricans;
- h) Síndrome de ovarios poliquísticos;
- i) Esteatosis hepática no alcohólica.

En México, en base a la encuesta de salud del año 2000⁵⁴ en que se correlacionó el IMC y el riesgo de desarrollar diabetes o hipertensión arterial se encontró que los mejores puntos de corte para predecir diabetes fueron 26.3 a 27.4 kg/m^2 en hombres, y 27.7 a 28.9 kg/m^2 en mujeres, con valores similares para hipertensión arterial (26.2 a 27.0 kg/m^2 y 27.7 a 28.5 kg/m^2 para hombres y mujeres, respectivamente). Los mejores puntos de corte para la circunferencia de cintura y el riesgo de desarrollar DM fueron de 93 a 98 cm para hombres y de 94 a 99 para mujeres. Para hipertensión fueron 92 a 96 para hombres y 93 a 96 para mujeres. Los puntos de corte de la circunferencia de cintura fueron más sensibles y específicos que los de IMC observaciones semejantes en los puntos de corte se han obtenido en otras poblaciones.⁵⁵

Recientemente el grupo de estudio de la resistencia a la insulina y aterosclerosis⁵⁶ publicó sus resultados en un grupo no basado en población de 1624 individuos 56% mujeres entre octubre de 1992 y abril de 1994. En el *cuadro II* se señalan estos factores de riesgo

PREVENCIÓN DE DIABETES

Existen tres importantes estudios controlados, realizados en diferentes países, que demuestran que los cambios

en el estilo de vida pueden prevenir o retardar el desarrollo de la diabetes en grupos de alto riesgo.⁵⁷⁻⁶⁰ El término "*prediabetes*" se utiliza cada vez con mayor frecuencia para referirse a esta situación de riesgo aumentado de desarrollar diabetes, e incluye a aquellos sujetos con intolerancia a la glucosa, es decir, con glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dL dos horas después de una carga de 75 g de glucosa por vía oral, o bien con glucosa de ayunas alterada que, con el criterio utilizado cuando se hicieron estos estudios, incluye a aquellos individuos con glucosa plasmática en ayunas entre 110 y 126 mg/dL.

En estos estudios los objetivos fueron eliminar el sobrepeso, combatir la inactividad física y cambiar los hábitos alimentarios no saludables. La razón de que en estos estudios se pusiera más atención a los grupos de riesgo que a la población general es que la relación entre la glucemia y el riesgo de desarrollar diabetes no es lineal, sino que existe un umbral del riesgo que coincide con la aparición de la "*prediabetes*". Así, en el estudio Hoorn⁶¹ que tuvo un seguimiento de 6.5 años, el riesgo de conversión a diabetes fue 10 veces mayor en sujetos con intolerancia a la glucosa (57.9/1000 personas por año) o con glucosa de ayunas anormal (51.4/1000 persona por año) que en individuos normoglucémicos (7/1000 personas por año). Los estudios clínicos han demostrado beneficio, es decir prevención o retraso de la diabetes, solo en aquellos sujetos incluidos en la controvertida categoría de "*prediabetes*".⁵⁷⁻⁶⁰ Además, todos los sujetos que desarrollan la enfermedad antes atraviesan por la fase de "*prediabetes*", aunque la duración de ésta es variable.⁵⁸

Por otro lado, el conocimiento de los patrones de comportamiento humano también apoya la importancia de la noción de "*prediabetes*", mediante la intervención en sujetos con esta condición.⁶² Así, el modelo de "creencia en la salud" sugiere que para que la gente acepte las intervenciones preventivas que requieren de su participación activa, antes se necesita que perciba el riesgo de diabetes y el beneficio potencial de dichas intervenciones.⁶³ Los sujetos con "*prediabetes*" tienen un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad⁶¹ y de acuerdo con la teoría de "difusión de innovaciones" una nueva intervención es más efectiva cuando se aplica a una pequeña proporción de la población con mayores probabilidades de adoptarla, lo que se sigue de fuerzas sociales que facilitan la difusión de tal intervención a otros individuos, de una manera secuencial.⁶⁴ Así, el éxito conseguido en los estudios de prevención de diabetes debe verse como un catalizador con la capacidad de promover modificaciones en el estilo de vida a lo largo y ancho de la sociedad. Indudablemente que son necesarios muchos esfuerzos en materia de salud pública dirigidos primero a la población en riesgo y luego a la población general, para

Cuadro II. Componentes predictivos del síndrome metabólico (Ref. 56).

	RR (IC de 95%)
PA sistólica (≥ 130 mmHg o diastólica ≥ 85)	1.1 (0.7-1.6)
Glucosa en ayunas (≥ 110 mg/dL)	1.6 (0.9-2.8)
Triglicéridos (≥ 150 mg/dL)	1.6 (1-2.4)
Circunferencia de cintura (≥ 102 cm) por hombres; ≥ 88 en mujeres)	2.0 (1.3-3.1)
Colesterol de HDL bajo (≥ 40 mg/dL en hombres, ≥ 50 mg/dL en mujeres)	1.6 (1.1-2.4)

promover, apoyar y mantener los cambios necesarios en el estilo de vida.

Por otro lado, es de la máxima importancia intervenir desde muy temprana edad. Se debe tomar en cuenta toda la evidencia de que las prácticas inadecuadas de alimentación y de actividad física en la infancia tienen la capacidad de causar trastornos en la alimentación que resultan en obesidad en la vida adulta.⁶⁵⁻⁶⁷ Esto se debe, sobre todo, a la magnitud de la ingesta calórica y al reducido gasto energético, jugando también un papel importante el consumo de macronutrientes específicos, lo que también se ha observado en adultos.^{68,69}

OBJETIVOS EN EL PACIENTE OBESO

En el pasado, el éxito en el tratamiento de la obesidad se medía en función de que tan rápidamente se podía perder peso y de la cantidad perdida.^{70,71} En la actualidad el éxito debe ser medido por la capacidad de lograr y, sobre todo, mantener una pérdida significativa de peso. Para ser significativa la pérdida de peso debe tener un efecto clínicamente protector de las comorbilidades de la obesidad, tales como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipidemia.^{57,72} En forma concomitante debe procurarse la disminución del colesterol total, del colesterol de LDL y de la apoproteína B, lo que suele asociarse a la reducción de la grasa visceral.⁷³ La comprensión y aceptación de este concepto por el paciente y por el médico es esencial para el tratamiento exitoso de la obesidad.^{74,75}

DIETA

Aunque la composición de macronutrientes de la dieta por sí misma tiene un efecto insignificante en la depuración de glucosa, varios estudios han demostrado que sí tiene un efecto sobre las manifestaciones del síndrome de resistencia a la insulina, aun cuando no se logre una pérdida de peso. Tomando esto en consideración es importante evitar dietas muy bajas en grasa y altas en hi-

dratos de carbono, a menos que se esté logrando una importante reducción de peso; en ausencia de dicha pérdida las manifestaciones del síndrome de resistencia a la insulina aumentan al incrementarse la proporción de hidratos de carbono en la dieta.⁷⁶ Una alternativa simple y concordante con los esfuerzos para reducir la hipercolesterolemia, es el reemplazo de la grasa saturada por grasa insaturada, y no por hidratos de carbono. De esta forma se mantiene un consumo moderado de carbohidratos y se logra una reducción del colesterol de LDL igual a la que se obtiene con las dietas altas en hidratos de carbono y bajas en grasas.^{77,78}

Existe evidencia de que las dietas enriquecidas con grasas mono-insaturadas, en claro contraste con las dietas altas en carbohidratos, producen cambios favorables en la concentración plasmática de triglicéridos y de colesterol de HDL.⁷⁹ El mecanismo por el cual una dieta alta en carbohidratos induce hipertrigliceridemia es el aumento en la síntesis hepática de triglicéridos y, como consecuencia, en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad.⁸⁰

La posición actual de la Asociación Americana de Diabetes⁸¹ es la de considerar que el índice glucémico de los alimentos parece no tener mayor importancia en el tratamiento dietético de los pacientes con diabetes. Sin embargo, estudios recientes⁸² demuestran que en sujetos no diabéticos moderadamente obesos tratados con dietas de índice glucémico bajo se observa una reducción en la trigliceridemia postprandial. Además, a largo plazo esto se asocia con una disminución de la cantidad de grasa corporal y una tendencia a aumentar masa magra; también se ha observado una disminución de la concentración plasmática de leptina, de la lipasa lipoproteica y del RNAm de la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo subcutáneo abdominal.^{83,84}

En un estudio reciente⁸⁵ se encontró que el consumo de fibra total, fibra de cereal, de fruta y granos enteros estuvo inversamente asociado con la presencia de resistencia a la insulina; por lo contrario, el consumo de alimentos con alto índice glucémico o con alta carga glucémica (producto de multiplicar el índice glucémico del alimento por su contenido de carbohidratos) estuvo directamente asociado con la resistencia a la insulina; estas asociaciones continuaron siendo significativas después de ajustar para edad, género e índice de masa corporal. En este estudio, la prevalencia del síndrome metabólico (definido por NCEP/ATP III) fue significativamente menor en la quintila más alta de consumo de fibra y granos enteros al ser comparada con la quintila más baja; mientras que la quintila más alta de índice glucémico se asoció con la mayor prevalencia de síndrome metabólico comparada con la quintila más baja. Sin embargo, la cantidad total de hidratos de

carbono totales, fibra dietética, fibra de frutas, fibra vegetal, fibra de leguminosas, carga glucémica y la ingestión de granos refinados no mostraron una asociación significativa con cambios en la sensibilidad a la insulina evaluada por HOMA ni con la prevalencia del síndrome metabólico.

Diferentes tipos de fibra de alimentos con granos completos tienen efectos metabólicos diferentes. Los productos de granos completos de avena, cebada, centeno y psyllium, que son altos en fibra soluble, tienen efectos benéficos en la reducción del riesgo de diabetes; mientras que el trigo y el maíz que contienen principalmente fibra insoluble, no tienen efectos metabólicos significativos, aunque sí ayudan a la motilidad intestinal y tienen un efecto en la prevención de neoplasias del colon.

Otros estudios han encontrado que la carga glucémica se ha asociado con aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.⁸⁸⁻⁹¹ En un estudio prospectivo de 38,480 mujeres profesionistas postmenopáusicas de EUA, inicialmente sanas, no se encontró evidencia de que el consumo moderado de azúcar haya tenido alguna influencia en el desarrollo de diabetes.⁹²

Composición de la dieta y concentración de ácidos grasos en el plasma

Se ha sugerido que la resistencia a la insulina y las alteraciones relacionadas a esta, están ligadas con el patrón de ácidos grasos del plasma, y que este se caracteriza por un aumento en la proporción de ácido palmítico (16:0) con una baja proporción de ácido linoleico (18:2-n-6), y con una distribución de otros ácidos grasos que indica un aumento en la actividad de las desaturasas delta-9 y delta-6. Lo anterior sugiere que es probable que exista una relación causal entre el tipo de grasa en la dieta y la acción de insulina.⁹³⁻⁹⁶

Por otro lado, el enriquecimiento de la dieta con ácidos grasos omega-3 parece reducir el riesgo de muerte cardíaca súbita, y muertes por otras causas dentro de los 4 meses siguientes a un infarto agudo de miocardio. Los mecanismos para esta protección parecen ser la disminución de enfermedad coronaria y eventos vasculares cerebrales y un efecto anti-arritmogénico.⁹⁷

Varios enfoques dietarios para perder peso se han asociado con mejoría metabólica y disminución del riesgo cardiovascular, y se ha considerado que la eficacia depende, más que de la composición de la dieta, de la intensidad de la educación y de lograr adherencia a largo plazo.⁹⁸

Dietas bajas en grasa

En una revisión de cuatro meta-análisis de estudios controlados⁹⁹ se concluyó que las dietas bajas en grasas

no son mejores en lograr pérdida de peso a largo plazo que otras dietas restringidas en calorías. El uso de una dieta rica en fruta, vegetales, productos lácteos bajos en grasa y reducida en grasa saturada, baja en grasa total y colesterol ha sido asociado con disminución de la tensión arterial diastólica, del colesterol de LDL, pero también de colesterol de HDL (sobre todo en aquellos que al empezar tuvieron colesterol de HDL más alto); tampoco produjo cambios en la concentración plasmática de triglicéridos.¹⁰⁰ El riesgo de enfermedad coronaria, utilizando la evaluación de riesgo de Framingham se redujo en 12.1% en los que llevaron la dieta DASH comparados con los sujetos en la dieta control. Esta reducción del colesterol de HDL con las dietas altas en carbohidratos y bajas en grasas ponen en duda su utilidad, a pesar del beneficio en el riesgo total. Más aún, en un estudio reciente¹⁰¹ se observó que en presencia de elevación de la proteína C reactiva existe una menor reducción de los niveles de colesterol de LDL y un aumento mayor de triglicéridos en respuesta a este tipo de dietas.

Parece no haber un beneficio claro o por lo menos hay controversia acerca del efecto del ejercicio aeróbico por sí mismo en la tolerancia a la glucosa o la resistencia a la insulina en ambas mujeres premenopáusicas^{73,102} o postmenopáusicas.¹⁰³

ESTATINAS EN PACIENTES CON Y SIN EL SÍNDROME METABÓLICO

Recientemente se llevó a cabo un estudio¹⁰⁴ que comparó el efecto de la sinvastatina en pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria, participantes del estudio 4S; de este grupo 893 presentaban síndrome metabólico y 3,040 no. Los resultados del uso de sinvastatina comparados con placebo en relación con mortalidad total, mortalidad coronaria, eventos cardiovasculares mayores, revascularización coronaria, cualquier evento cardiovascular, enfermedad cerebral vascular y cualquier otro evento atribuible a aterosclerosis, fueron similares en los dos grupos; estos resultados sugieren que el beneficio puede ser mayor en pacientes con el síndrome metabólico ya que sin tratamiento tienen un mayor riesgo absoluto.

INFLAMACIÓN COMO UNA META TERAPÉUTICA EN ATEROESCLEROSIS

Existe interés entre el papel de la inflamación como causa de la aterosclerosis basado en que las placas coronarias muestran características inflamatorias¹⁰⁵ y por la demostración de que algunos biomarcadores de inflamación correlacionan con el riesgo de aterosclerosis.^{106,107} Además, se ha demostrado una correlación

de la proteína C reactiva con el síndrome metabólico.¹⁰⁸ Una posible explicación es que el tejido adiposo en personas obesas con síndrome metabólico libera mayor cantidad de citocinas a la circulación que en no obesos sin el síndrome:¹⁰⁹ otra explicación es que la resistencia a la insulina *per se* es responsable de la alta producción de citocinas.¹¹⁰ No obstante lo anterior actualmente no existe un parámetro clínico que nos permita evaluar la respuesta a las intervenciones dirigidas a este aspecto,

EFFECTOS DE LOS CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL ASOCIADA CON EL SÍNDROME METABÓLICO

La disfunción endotelial se ha encontrado en obesos no diabéticos y en pacientes con diabetes tipo 2 y se considera como una etapa temprana en el desarrollo de aterosclerosis.¹¹¹ En un estudio reciente¹¹² se incluyeron 24 sujetos obesos con resistencia a la insulina quienes se sometieron a un programa intensivo de modificación de estilo de vida (MEF) durante seis meses, con un balance negativo diario de 500 Kcal y ejercicio 30 min 3 veces/semana al 60-80% de su frecuencia cardíaca máxima. La vasodilatación inducida por acetilcolina se evaluó mediante láser-Doppler, y la vasodilatación inducida por nitroglicerina sublingual mediante ultrasonido de alta resolución, además, se midieron la molécula de adhesión vascular y la molécula soluble de adhesión intercelular (SICAM), el antígeno del factor de von Willebrand, PAI-1, y el antígeno del activador de plasminógeno tisular. Se encontró mejoría de la función endotelial de la arteria braquial, disminución de la activación endotelial con un impacto en el sistema fibrinolítico independientemente del grado de intolerancia a la glucosa, mejoría de la dilatación mediada por flujo que correlacionó importantemente con el grado de reducción de peso, glucosa de ayunas, colesterol total, presión sanguínea diastólica y la mejoría de la sensibilidad a la insulina esto puede explicar no solo el efecto benéfico de la MEF en la prevención de diabetes en el estudio de prevención diabetes (DPP) sino también disminuir el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cerebral vascular.

Entre los efectos pleiotróficos de las estatinas están sus acciones anti-inflamatorias que pueden participar en la disminución de la proteína C reactiva que se observa con su uso.¹¹³ Aunque la relación de la diabetes y los fenómenos inflamatorios han señalado la posibilidad de que la disminución de la progresión a diabetes en el estudio WOSCOPS¹¹⁴ en sujetos tratados con estatina podría tener la misma explicación propuesta para aterosclerosis, esto no ha tenido apoyo en otros estudios¹¹⁵ actualmente no se ha establecido el efecto que tienen la

dieta y el ejercicio y otros fármacos asociados con disminución de la progresión a la diabetes (IECAs, ABReA, metformina, acarbosa, etc.) a través de modificar el proceso inflamatorio. El uso de tiazolidinedionas se ha asociado con disminución de la proteína C reactiva,^{116,117} otro hallazgo es la disminución del nivel de marcadores de inflamación tales como el ligando CD40 una molécula pro-inflamatoria clave que aporta señales entre linfocitos T y macrófagos.¹¹⁸

INTERVENCIÓN EN EL ESTADO PROTROMBÓTICO

Esta situación deriva del aumento de fibrinógeno, PAI-1 y posiblemente otros factores de coagulación, sin embargo éstos no se miden en la práctica clínica diaria. El riesgo de los eventos tromboticos se reduce con el uso de aspirina. La American Heart Association recomienda el uso profiláctico de aspirina en la mayoría de los pacientes cuyo riesgo de enfermedad cardíaca coronaria es $\geq 10\%$ a 10 años de acuerdo con la escala de Framingham.¹¹⁹ No obstante lo anterior nuestra posición es usar aspirina en todos los pacientes con síndrome metabólico en los que no exista contraindicación para ello.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCarthy M. Big Jump in diabetes in USA linked to rise in obesity. *Lancet* 2000; 356: 833.
2. Frankish H. Obesity and diabetes epidemics show no sign of abating. *Lancet* 2001; 358: 896.
3. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ* 2003; 327: 61-62.
4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
5. Gramlich T, Kleiner DE, McCollough AJ, Matteoni CA, Boparai N, Younossi ZM. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol* 2004; 35: 196-199.
6. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history on nonalcoholic fatty liver disease a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042.
7. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
8. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. 2004; 350: 664-671.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
10. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 824-830.

11. Haffner SM, González C, Hazuda HP, Mitchell BD, Monterosa A, Stern MP. Is microalbuminuria part of the prediabetic state?. The México City Diabetes Study. *Diabetologia* 1993; 36: 1002-1006.
12. Fernández-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-68.
13. Happ M, Fritsche A, Mensing HJ, Haring HU, Stumvoll M. Association of high serum ferritin concentrations with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people. *Ann Intern Med* 2003; 139: 869-871.
14. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Tehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 139: 197-198.
15. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D'Agostino RB, Wilson PWF. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1403-1410.
16. Pouwells MJJ, Heijer Md, Blom HJ, Tack CJ, Hermus AR. Improved insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetes does not influence plasma homocysteine. *Diabetes Care* 2003; 26: 1637-1638.
17. Balletshofer BM, Ritting K, Enderle MD et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780-1784.
18. James RW. Diabetes and other coronary heart disease risk equivalents. *Curr Opin in Lipidol* 2001; 12: 425-431.
19. Vehkavaara S, Makimattila S, Schelnska A et al. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 545-550.
20. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington diabetes survey. *Lancet* 1988; 2: 53033.
21. Kuusisto J, Mykkanen I, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 831-837.
22. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, Olais G, Rull JA, Sepúlveda J. Prevalence of the metabolic syndrome in México: results of a population-based survey. *Arch Med Res* 2004; 35: 76-81.
23. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, Olais G, Rull JA, Sepúlveda J. Analysis of agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 1635.
24. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, Manini R, Natale S, Baraldi L et al. WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 383-387.
25. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT. Critical evaluation of Adult treatment panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004; 27: 978-983.
26. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
27. Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003; 52: 2160-2167.
28. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Boch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Int Med* 2004; 164: 1066-1076.
29. Anand SS, Yusuf S, Devanese S, Teo KK, Montague PA, Kelemen L, Yi C, Lonn E, Gerstein H, Hegele RA, McQueen M. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups (SHA-RE). *Lancet* 2000; 356: 279-284.
30. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
31. Aguilar-Salinas CA, Olais G, Valles V, Rios-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepúlveda J. High prevalence of low cholesterol concentrations and mixed hiperlipidemia in a mexican nationwide survey. *J Lip Res* 2001; 42: 1298-1307.
32. Nestel P. Metabolic syndrome; the new cardiovascular target. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 1-3.
33. Sattar N, Gaw A, Scerbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.
34. Yamamoto-Kimura L, Zamora-González J, García de la Torre G, Cardoso-Saldana G, Fajardo-Gutierrez A, Ayala-Barajas C, Posadas-Romero C. Prevalence of high blood pressure and associated coronary risk factors in an adult population of Mexico City. *Arch Med Res* 1998; 29: 341-349.
35. Aguilar-Salinas CA, Velásquez Monroy O, Gomez-Perez FJ, González Chávez A, Lara-Esquerra A, Molina Cuevas V, Rull JA, Tapia R. Characteristics of patients with type 2 diabetes in México: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 2021-2026.
36. Hu MF, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797.
37. Gross LS, LiL, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 774-779.
38. Wolever TMS, Campbell JF, Geleva D, Anderson GH. High fiber cereal reduces postprandial insulin responses in hyperinsulinemic but not normoinsulinemic subjects. *Diabetes Care* 2004; 27: 1281-1285.
39. Pereira M, Jacobs DR, Pins JJ, Raatz SK, Gross MD, Slavin JL, Seaquist ER. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 848-855.
40. Ford ES, Liu S. Glycemic index and serum high density lipoprotein cholesterol concentration among US adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 572-576.
41. Mc Laughlin Abbasi F, Kim HS. Relationship between insulin resistance, weight loss, and coronary heart disease risk in healthy obese women. *Metabolism* 2001; 50: 795-800.

42. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003; 52: 2191-2197.
43. Smith SC, Jackson R, Pearson TA; Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, Wood D, Alderman M, Horgan J, Home P, Hunn M, Grundy SM. Principles for National and Regional Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. A scientific Statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 2004; 109: 3112-3121.
44. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program. Adult treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
45. American College of Endocrinology. Position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice* 2003; 9 (Suppl. 2): 2346-2352.
46. SP Wamala, J Lynch, M Horsten, MA Mittleman, K Schenck-Gustafsson and K Orth-Gomer. Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care* 2003; 22: 1999.
47. Maison P, Byrne C D, Hales CN, Day N E Wareham N J. Do Different Dimensions of the Metabolic Syndrome Change Together Over Time? *Diabetes Care* 2001; 24: 1758-1763.
48. Executive summary of the third report of the NCEP Expert Panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2485-2497.
49. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Report of the expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 26; 3160-3167.
50. Schriger DL, Lorber B. Lowering the cut point for impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2004; 27: 592-595.
51. Grundy CM. Prevention and Management of dyslipidemia and the metabolic syndrome in obese patients. Chap. 7. In: Handbook of obesity. 2nd. Edition. Bray GA, Bouchard C. (Eds.). Marcel Dekker, Inc. 2004
52. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Savoye AK, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802.
53. The Practical Guide: Identification, Evaluation and treatment of Overweight and Obesity in Adults. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, National institutes of Health, National Heart Lung, and Blood Institute. NIH Publication No. 00-4084, October 2000.
54. Sánchez-Castillo CP, Velásquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP; Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 Working Group. Anthropometric cut-off points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey. *Obes Res* 2003; 11: 442-451.
55. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L, DRPH Predictors of the Incident Metabolic Syndrome in Adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 788-793.
56. Wei N, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans--a 7-year prospective study. *Obesity Research* 1997; 5: 16-23..
57. Knowler WC, Barrett-Connors E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifetime intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
58. Knowler WC, Narayan KMV, Hanson RL, Nelson RG, Bennett PH, Tuomilehto J et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1995; 44: 483-488.
59. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
60. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
61. Vegt F, Dekker JM, Hienkens E, Jostense PJ, Stohower CD et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population. The Hoorn study. *JAMA* 2001; 285: 2109-2113.
62. Venkat Narayan KM, Imperatore G, Benjamin Stephanie M, Engelgau MM. Targeting people with pre-diabetes. *BMJ* 2002; 325: 403-404.
63. Janz NK, Mecker MH. The health belief model: a decade later. *Health Educ Q* 1984; 2: 1-47.
64. Rogers EM. Lessons for guidelines from the diffusion of innovations. *JT Comm J Qual Improv* 1995; 21: 324-328.
65. Baughcum AE, Burklow KA, Deeks CM, Powers SW, Whitaker RC Maternal feeding practices and childhood obesity: a focus group study of low income mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1010-1014.
66. Wardle J, Sanderson S, Guthrie CA, Rapoport L, Plomin R. Parental feeding style and the inter-generational transmission of obesity risk. *Obes Res* 2002; 10: 453-462.
67. Laessle RG, Uhl H, Lindel B. Parental influences on eating behavior in obese and non-obese adolescents. *Int J Eat Disord* 2001; 30: 447-453.
68. Spruijt-Metz D, Lindquist CH, Birch LL, Fisher JO, Goran MI. Relation between mothers' child-feeding practices and children's adiposity. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 581-586.
69. Larson DE, Hunter GR, Williams MJ, Kekes-Szabo T, Nyikos I, Goran MI. Dietary fat in relation to body fat and intra-abdominal adipose tissue a cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 677-684.
70. Weintraub M, Sundaresan PR, Mann M et al. Long-term weight control: the National Heart Lung and Blood Institute funded multimodal intervention study. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(Suppl. 5): 581-646.
71. Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: The effect of pharmacological agents. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 647-657.

72. AACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity.(1998 revision). *Endocrine Practice* 1998; 4: 297-350.
73. Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002; 25: 431-438.
74. Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 295-304.
75. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, Brook GJ, Levy Y. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 674-679.
76. Reaven GM. Do carbohydrate diets prevent the development or attenuate the manifestations (or both) of syndrome X?. A view point strongly against. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 23-27.
77. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 911-919.
78. Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1917-1927.
79. Garg A. High monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a metanalysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 577S-582S.
80. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412-433.
81. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25(Suppl. 1): S50-S60.
82. Bouché C, Rizkalla SW, Luo J, Veronese A, Pacer N, Fouquet C, Lang V, Slama G. Five-week, low-glycemic index diet decreases total fat mass and improves lipid profile in moderately overweight non diabetic men. *Diabetes Care* 2002; 25: 822-828.
83. Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB et al. A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 773-779.
84. Noakes M, Clifton P. Weight loss, diet composition and cardiovascular risk. *Curr Opin in Lipidol* 2004; 15: 31-35.
85. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PWF, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham offspring cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538-546 SM.
86. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and the incident type 2 diabetes mellitus in older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 921-930.
87. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Aromas A, Reunanen A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 622-629.
88. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Kenkins DJ, Stampfer MJ et al. *Diabetes care* 1997; 20: 545-550.
89. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Golditz GA, Wing AL et al. Dietary fibre, glycemic load, and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472-477.
90. Jeppesen J, Schaaf P, Jones C, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effects of low fat, high-carbohydrate diets on risk factors for ischemic heart disease in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1027-1033.
91. Mittendorger B, Sidossis LS. Mechanism for the increase in plasma triacylglycerol concentration after consumption of short-term, high-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 892-899.
92. Janket SJ, Manson JE, Sesso H, Buring JE, Liu S. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2003; 26: 1008-1015.
93. Vessby B. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 15-19.
94. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study. *Diabetologia* 2001; 44: 312-319.
95. Summers LKM, Fielding BA, Bradshaw HA et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45: 369-377.
96. Vessby B, Gustafsson I-B, Tengblad S et al. Desaturation and elongation of fatty acids and insulin action. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 183-195.
97. Harris WS, Park Y, Isley WL. Cardiovascular disease and long chain omega-3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 9-14.
98. Noakes M, Clifton P. Weight loss, diet composition and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2003; 215: 31-35.
99. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Advice on low-fat diets for obesity. Cochrane. Database. *Syst Rev* 2002, CD003640.
100. Ovarzaneck E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, Lin PW, Karanja NM, Most-Windhauser MM, Moore T et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the dietary approaches to stop hypertension (DASH) trial. *Am J Nutr* 2001; 74: 80-89.
101. Erlinger TP, Miller ER, Charleston J, Appel LJ. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat, low-cholesterol diet on lipids. Results from the DASH-sodium trial. *Circulation* 2003; 108: 150-154.
102. Weinstock RS, Hiliang D, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2477.
103. Fox AA, Thompson JL, Butterfield GE, Gylfodottir U, Mynihan S, Spiller G. Effects of diet and exercise on common cardiovascular disease risk factors in moderately obese older women. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 225-233.
104. Pyörälä K, Ballantyne CM, Glumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, Mitchel YB, Pedersen TR, Kjeshus J. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in non-diabetic coronary disease patients with and without the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 1735-1740.
105. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-874.

106. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Amer Coll Cardiol* 2003; 41: (Suppl.4): S37-S42.
107. 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, 119 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
108. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A et al. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Intern J Obes Relat Metab Disord*.
109. Greenberg AS, Mc Daniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (Suppl. 3): 22-34.
110. McLaughlin T, Abbassi F, Lamendola C et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908-2912.
111. Fuchgott RF, Zwadsky JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
112. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Porter S, Ovalle K, Mousa A, Caselli A, Caballero AE, Economides PA, Veves A, Horton ES. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 2119-2125.
113. Ricker PM. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2003; 26: 1139-1144.
114. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.
115. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRCB/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
116. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on non-traditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-684.
117. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Chmidt A, Scharnagl H, Hombach V, Koenig W. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 283-288.
118. Maerz A, Hombach V, Koenig W. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 1954-1957.
119. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388-391.