

## Actualización

# Insulinorresistencia y aterosclerosis. *Nuevo enfoque clínico 20 años después de la Banting Lecture por Gerald Reaven (1988)*

Insulin resistance and atherosclerosis  
A new clinical approach 20 years after  
Gerald Reaven's Banting Lecture (1988).

Dr. Raúl Pisabarro  
Profesor Agregado de Clínica Médica.  
Ex-Profesor Agregado de Cátedra  
Endocrinología y Metabolismo.  
Facultad de Medicina.  
UdelaR. Montevideo.

### RESUMEN: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 33-43

La condición de Insulinorresistencia e hiperinsulinemia compensadora (IR-HC) es altamente prevalente en las grandes urbes humanas con estilo de vida occidental. El concepto de síndrome metabólico simplifica para el médico clínico la complejidad del síndrome de IR-HC, cuyos puntos finales son diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, además de otras enfermedades. En éste trabajo se analiza la fuerte relación grasa visceral e IR-HC y se analiza la importancia y oportunidad de combatir la grasa ectópica. Se presentan estudios nacionales. El enfoque general es analizar el riesgo cardiovascular, identificar grupos de riesgo, jerarquizar causas y como actuar en prevención.

Palabras clave: Insulino resistencia, ácidos grasos libres, lipotoxicidad, glucotoxicidad.

### SUMMARY: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 33-43

Insulin resistance and compensating hyperinsulinemia (IR-HC) is a highly prevalent condition in large cities with a Western lifestyle. The metabolic syndrome concept makes it easier for the clinician to understand this complex syndrome, which typically results in Type 2 diabetes and cardiovascular disease, among other conditions. This paper discusses the strong link between visceral fat and IR-HC and emphasizes the relevance and opportunity of reducing ectopic fat, as concluded in the national studies presented. The general approach is to analyze cardiovascular risk, to identify groups at increased risk, to determine the most relevant causes and prevention tools.

Key words: Insulin resistance, free fatty acids, lipotoxicity, glucotoxicity.

## INTRODUCCIÓN

En este momento de debate entre el Síndrome Metabólico (SM) y el síndrome de Insulino Resistencia como entidades con independencia propia, es bueno revisar algunos aspectos básicos comunes a ambas entidades con un enfoque clínico. El objetivo de este trabajo es jerarquizar la relación insulinorresistencia e hiperinsulinemia compensadora (IR-HC) con enfermedad arterioesclerótica, punto final también del Sin-

drome Metabólico, y enfatizar para los clínicos que con el diagnóstico de SM y su tratamiento, se están detectando y tratando los aspectos fundamentales del síndrome de IR-HC, por lo que para nosotros no existe ningún antagonismo.

Se analizará: 1) definición y concepto del síndrome de IR-HC como factor de riesgo cardiovascular (FRCV). 2) Las alteraciones metabólicas que relacionan la IR-HC con la aterosclerosis, 3) Obesidad y síndrome esteatósico, como nexos comunes a ambas definiciones.

## CONCEPTO DEL SÍNDROME DE IR-HC COMO FRCV.

Las concentraciones de insulina, necesarias para activar el mecanismo de transporte trans membrana de glucosa al interior de las células, varían considerablemente entre los individuos. Mientras que unos van a necesitar menores concentraciones, otros van a necesitar altas concentraciones de insulina para obtener el mismo resultado. Esto define a los individuos sensibles y resistentes a la insulina y establece el concepto de hiperinsulinemia compensadora (HC). Khan<sup>1</sup> en el año 1978 define de esta manera la insulinoresistencia: "existe insulinoresistencia cuando una concentración normal de insulina produce una menor respuesta biológica". En 1988, Gerald Reaven<sup>2</sup> dicta la ya clásica *Banting lecture*, donde demuestra que una agrupación de FRCV: dislipemia, hipertensión arterial, intolerancia a los carbohidratos (IGT) o diabetes tipo 2 (DT2) y e hiperinsulinemia, tienen como base el síndrome de IR-HC. Pero no integra la obesidad abdominal al síndrome. Deberá pasar más de una década de intensa investigación para aproximarse al rol de la obesidad abdominal como base del estado inflamatorio crónico y la esteatosis determinante mayoritario de las diferentes expresiones del síndrome de IR-HC.

Estas primeras observaciones jerarquizan la IR vinculada defectos en el mecanismo transportador de glucosa al interior de ciertas células y se comienza a considerar el concepto de HC en las expresiones clínicas del síndrome, porque como se verá no todos los tejidos van a presentar resistencia a la insulina. Los tejidos que permanecen sensibles a la insulina van a expresar las consecuencias del exceso de HC. La HC es el hiperinsulinismo consecutivo a la resistencia a la insulina a nivel postreceptor, un mecanismo fisiopatológico destinado restaurar el transporte de glucosa y evitar la diabetes o su peoría. La HC determina una exigencia mayor para la célula beta. Sin embargo el concepto de hiperinsulinemia compensadora como marcador de riesgo vascular independiente es bastante reciente. El estudio de París<sup>3</sup>, que implicó 6.903 hombres entre 43-54 años y un seguimiento de 15 años, demostró que la HC era un predictor de enfermedad coronaria en población sin evidencias de enfermedad cardiovascular previa. En oposición, el estudio de los hombres nacidos en 1913<sup>4</sup>, publicado un año después, no demostró que la HC era expresión de riesgo mayor en los pacientes añosos (595 hombres de 67 años, con un seguimiento de 8 años). Tampoco el estudio The Rancho Bernardo Study<sup>5</sup> demostró que la hiperinsulinemia incrementara el riesgo de infarto de miocardio en mujeres y hombres añosos no diabéticos.

Fue el estudio canadiense: The Quebec Cardiovascular Study<sup>6</sup> el que demostró categóricamente que la HC es un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica. Se siguieron durante 5 años 2.103 hombres que durante ese lapso presentaron 114 eventos cardiovasculares, de ellos se estudiaron 91 hombres normoglucémicos con cardiopatía isquémica demostrada, contra 105 sujetos control. Al quitar la glucotoxicidad (los pacientes estudiados eran normoglucémicos) se demostró que los niveles plasmáticos de insulina se relacionaban con cardiopatía isquémica y con fenotipo lipídico aterogénico. La glucotoxicidad no había sido considerada en los estudios anteriores y esa condición podía falsear los resul-

tados. En ese estudio se correlaciona niveles de ApoB con insulina basal, como después se verá.

Hoy vemos al síndrome de IR-HC con una complejidad creciente (fig. 1).

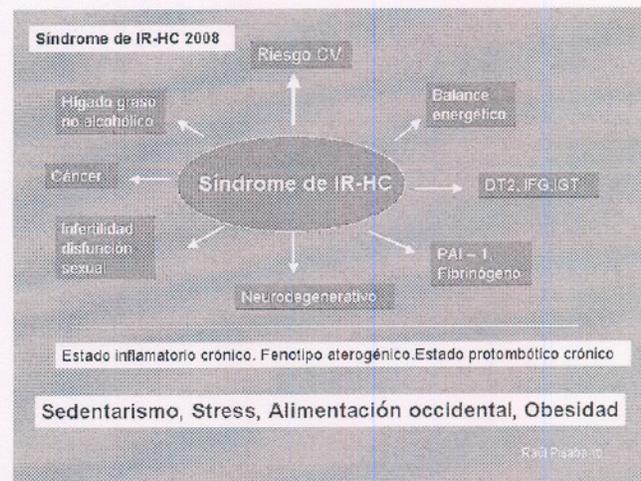


Fig. 1. Esquema del síndrome de insulino resistencia - hiperinsulinemia compensada.

## Rol de la HC sobre el RCV en población general: Los primeros grandes estudios.

El estudio de San Antonio<sup>7</sup>, sobre un total de sujetos de 1.471 y 8 años de seguimiento, demostró también el riesgo relativo entre insulina basal y varios otros factores de riesgo, subrayando que una persona con HC, tiene el mismo riesgo cardiovascular que una persona con diabetes (fig 2).

The San Antonio Heart Study, n= 1471, 8 años.

Disorder	Baseline insulin Low (%)	High (%)	Relative risk	P value
Hypertension	5.5	11.4	2.04	.020
Hypertriglyceridemia	2.6	8.9	3.46	<.001
Low HDL-C	16.2	26.3	1.63	.012
High LDL-C	16.4	20.1	1.23	.223
Type 2 diabetes	2.2	12.2	5.62	<.001

Riesgo relativo (RR) entre insulina basal y varios factores de riesgo. Haffner, Diabetes, 1992 41: 715-722.

Fig. 2. Estudio San Antonio Heart Study.

Pero sin duda uno de los estudios mas importantes ha sido el The Helsinki Policeman Study<sup>8</sup>, con un seguimiento de 22 años sobre 970 hombres entre 34 y 64 años, donde se demuestra por curva de sobrevivencia de Kaplan - Meyer que los individuos no diabéticos con mayores niveles de insulina asociaban mayor cantidad de eventos coronarios a lo largo de los 22 años del seguimiento (fig 3).

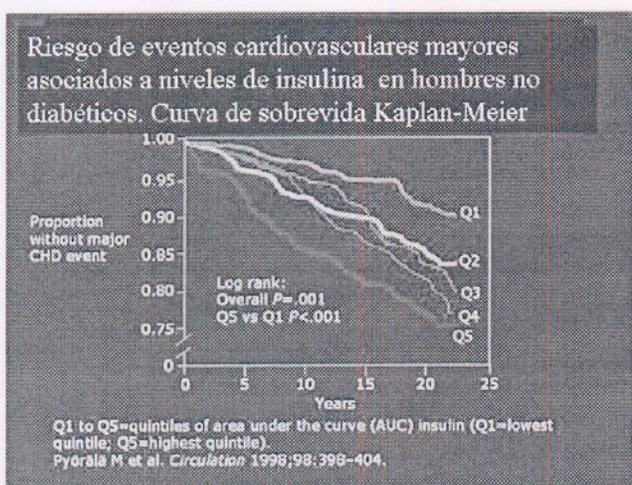


Fig 3. 22 años de seguimiento, 970 hombres, 34-64 años, Pyörälä *Circulation* 1998. The Helsinki Policeman Study.

### ¿Cuáles son Implicancias de la IR-HC sobre la salud cardiovascular de la población general?

En el año 2001, el consenso ATP III<sup>9</sup>, simplifica para los clínicos una situación compleja como es la IR-HC, reconociendo por primera vez a nivel de consenso, el riesgo CV del síndrome y la importancia de la grasa visceral en su etiopatogenia. Se establecen las bases del SM, que involucra la medida de la cintura y sencillos parámetros paraclínicos como la presión arterial, los triglicéridos, el HDL y la glicemia de ayuno. La importancia de la definición de SM es enorme. Permite al médico práctico, en su consultorio, con sencilla clínica y paraclínica, realizar diagnóstico de una enfermedad compleja y de riesgo como es la IR-HC y establecer en forma relativamente sencilla un tratamiento global de los FRCV.

El ATP III, define el SM como un conglomerado de factores de riesgo, requiriendo 3 factores para el diagnóstico de SM: 1) la medida de la cintura, para los hombres =102 cm y para las mujeres =88 cm. 2) Triglicéridos =150 mg/dL, 3) HDL para hombres =40 mg/dL y para mujeres =50 mg/dL, 4) presión arterial =130/85 mm, Hg, 5) glicemia basal (el ATP III la definió como mayor a 110 mg/dL, hecho que ahora ha variado a 100 mg/dL recomendación American Diabetes Association, ADA, 2004<sup>10</sup>). Recientemente la Internacional Diabetes Federation (IDF, 2005)<sup>11</sup>, jerarquiza aún más la grasa visceral como "core" del SM y propone cinturas de riesgo para diferentes poblaciones. Para los europeos o descendientes de europeos, situación mayoritaria en población uruguaya, el consenso IDF propone como medida de cintura de riesgo para la mujer adulta =80 cm y para el hombre adulto = 94 cm. El SM es una herramienta diagnóstica fuertemente relacionada al síndrome de IR-HC. Pero su practicidad ha permitido expandir el diagnóstico de FRCV múltiples en grandes estudios poblacionales.

El estudio Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome, con un número de 4.483 individuos y 7 años de seguimiento<sup>12</sup> señala que el 25-30 % de la población adulta padece SM y que esta situación determina un aumento global de 3 veces en la mortalidad cardiovascular. El NHANES III estima que 25% de los adultos en EEUU presentan síndrome metabólico (47 millones) (ficha. Se estima que 30% de los adolescentes con sobrepeso presentan síndrome metabólico,

(910.000)<sup>13</sup>. Los consensos ATP III e IDF han posicionado definitivamente a la medida de la cintura como un marcador de riesgo cardiovascular en la práctica clínica. En la primera Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad en adultos ENSO 1<sup>14</sup>, estudiamos varios cortes en la medida de la cintura. En ese momento, año 1998, utilizamos algunas medidas propuestas por el grupo canadiense de Despres, con un corte en 100 cm. La medida de la cintura de 100 cm multiplicó la presencia de cardiopatía isquémica demostrada por 2,5, DT2 demostrada por 2,3, HTA por 2, y dislipemia conocida por 2,1. En la segunda encuesta nacional de obesidad y sobrepeso (Pisabarro y cols, 2006, datos no publicados) donde se midió cintura con criterios IDF y ATP III, estas asociaciones fueron muy superiores (fig 4).

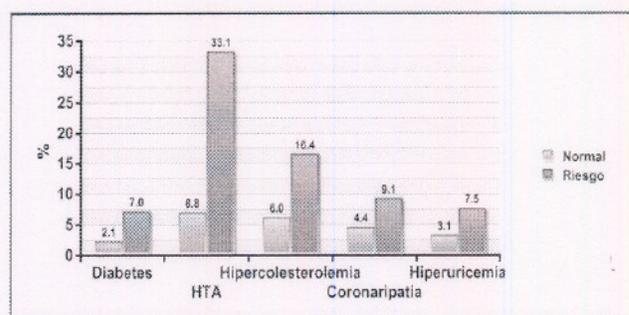


Fig. 4. Comorbilidades de la obesidad en relación a la cintura.

Sin embargo, muchos científicos piensan que el SM no refleja todo el riesgo cardiovascular del síndrome de IR-HC (35-40). En una minuciosa crítica, Richard Kahan, cuestiona el concepto de SM como predictor de riesgo cardiovascular, jerarquizando el síndrome de IR-HC y el riesgo CV hacia una evaluación y tratamiento individualizado<sup>15</sup>. Un reciente estudio analiza el riesgo cardiovascular independiente de la insulinorresistencia medida por HOMA-IR del síndrome metabólico con criterios ATP III e IDF. Se trata de un estudio prospectivo en población Danesa con 2,493 hombres y mujeres, entre 41 y 72 años sin mayores riesgos cardiovasculares al inicio. El seguimiento fue de 9,4 años promedio. Se demostró que tanto la IR medida por HOMA-IR, como el SM por criterios ATP III, fueron predictores independientes de enfermedad cardiovascular<sup>16</sup>.

### ¿Cómo se mide la IR-HC?

Concepto del clampeo insulina - glucosa. Los niveles de glucosa plasmáticos del paciente son fijados mediante una infusión fija de insulina y una variable de glucosa. Se mide la cantidad de glucosa infundida para mantener estables los niveles de glucosa. Si el paciente requiere grandes cantidades de glucosa para balancear la insulina infundida y mantener el nivel predeterminado de glucosa, entonces el paciente es insulinosensible. Si el paciente requiere solo una pequeña infusión de glucosa para balancear la insulina infundida, el paciente es insulinorresistente. Este es el diagnóstico patrón y esta remitido a laboratorios de experimentación. Otros métodos directos de menor costo y más fácil aplicación son el Modelo mínimo de Bergman y el test de tolerancia insulínica de Bonora. Estos últimos tests directos sin bien son de más fácil aplicación siguen siendo engorrosos para el investigador clínico. De ahí la aceptación

universal de los tests indirectos que miden la IR. El estudio práctico para investigación más difundido es el HOMA-IR<sup>17</sup>, que se calcula  $\text{Glucosa basal mmol/l} \cdot \text{Insulina basal pmol/l} / 22.5$  o, adaptada a  $\text{mg/dl}$ ,  $\text{Glucosa basal mg/dl} \cdot \text{Insulina basal} / 405$ . Si bien todavía no está validado para nuestro país, el rango internacional de normalidad oscila entre 0.5 – 3. Otro signo indirecto que ha sido utilizado en varios trabajos es la relación triglicéridos en  $\text{mg/dl} / \text{HDL} = 3$ . La insulina basal, como índice de indirecto de IR, es muy variable con las mediciones habituales y se recomienda el radioinmunoanálisis con doble anticuerpo, internacionalmente el valor de corte para IR  $\leq 15 \text{ mU/dl}$ <sup>18</sup>.

Un interesante estudio<sup>18</sup> en población general analiza cuidadosamente las variables que mejor predicen insulinoresistencia, con un enfoque clínico práctico. El estudio involucró a 178 individuos normoglicémicos, 25 – 68 años. Se registró historia familiar de diabetes, índice de Masa Corporal (IMC), Cintura, Insulina Basal, Glucemia basal, Lípidos en ayunas, Enzimas hepáticas, y se correlacionó estos datos con insulinosensibilidad mediante el clamp glucemia/insulina y los cálculos de HOMA, insulina/glucosa y Bennett. De todos estos cálculos las variables que mejor predicen insulinosensibilidad son la insulina basal y los triglicéridos. Un nivel de Insulina basal mayor de  $12.2 \text{ mU/l}$  es un potente y específico test de IR-HC en pacientes normoglicémicos.

#### Afecciones metabólicas que relacionan IR-HC y arteriosclerosis.

Las alteraciones metabólicas que relacionan IR-HC a enfermedad cardiovascular tienden a agruparse en un mismo individuo y representan un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular. El número y expresión de estas alteraciones va a variar de acuerdo a la severidad de la IR y de la magnitud de la HC, sumado a las particulares alteraciones génicas del paciente. Por ejemplo, una elevación moderada de los triglicéridos (TG) es característica del síndrome de IR-HC, cuando los TG expresan una severa elevación, el paciente asocia al síndrome de IR-HC alteraciones génicas del aclaramiento de los TG, habitualmente a nivel de la lipoproteína lipasa o están interviniendo otras causas secundarias como diuréticos, betabloqueantes, etc. Lo mismo ocurre con la HTA, etc.

#### Metabolismo de la glucosa

La mayoría de los individuos con IR mantienen normales sus niveles de glucosa<sup>19</sup>. Sin embargo, cuanto mayor es la IR, más elevados son los valores de glucemia. Cuando no se puede mantener la suficiente HC sobreviene la intolerancia a la glucosa (IGT) o prediabetes<sup>20</sup>. Múltiples trabajos han relacionado la IGT a enfermedad cardiovascular. La DT2 sobreviene cuando la insulina no es suficiente para impedir que el flujo intermitente de ácidos grasos libres (AGL) se haga permanente y comience la lipotoxicidad.

El ATP III, con base en fuerte evidencia clínica, determina que DT2 debe clasificarse como un riesgo equivalente de cardiopatía isquémica, y que todos los pacientes DT2 deben tratarse como en prevención secundaria, es decir los objetivos LDL deben ser menores de  $100 \text{ mg/dL}$ . En una nueva reunión del comité ATP III 2004<sup>21</sup>, determinada por nueva y abrumadora evidencia, se baja el nivel de LDL a menor o igual  $70 \text{ mg/dl}$  para los pacientes en prevención secundaria.

#### Metabolismo de las lipoproteínas

Las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas en la IR-HC compensadora, son entendibles si consideramos los dos aspectos, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora. En el metabolismo lipídico ambas situaciones (resistencia e hiperinsulinemia), determinan aumento de la síntesis hepática de VLDL triglicéridos<sup>22</sup>, y la alteración de las enzimas claves en el metabolismo y modulación de las lipoproteínas. Se inhibe parcialmente la acción de la lipoproteína lipasa (LPL)<sup>23</sup>. Por lo tanto se menoscaba el aclaramiento de TG, hecho que determina hipertrigliceridemia y aumento de lipopartículas intermedias y remanentes cargados VLDL-TG en la vía Apo B 100. Se estimula la lipasa hepática (LH)<sup>24</sup>, y la CETP<sup>25</sup>, por lo tanto hay remodelación en la LDL hacia la forma de tipo B y disminución de la HDL<sub>2</sub> colesterol. Además hay cambios, (recordemos que estas enzimas actúan también en la vía exógena), en las lipoproteínas ricas en triglicéridos Apo B-48 con remanentes de VLDL, Quilomicrones etc.

Estas alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas determinan hiperlipemia postprandial directamente por la disminución en la expresión génica de la LPL (IR) e indirectamente al incremento de la síntesis hepática de VLDL triglicéridos (HC)<sup>26</sup>.

También hay un descenso del HDL<sub>2</sub> colesterol, directamente por aumento del catabolismo de apo-A-I e indirectamente por el incremento de la síntesis hepática de VLDL-triglicéridos por la HC, con aumento de recambio de TG por Col en HDL<sub>2</sub>, lo que determina mayor grado de exposición a la Lipasa Hepática del HDL<sub>2</sub> cargado de TG.

Existe una falla relativa de la expresión génica de la LPL en el síndrome de IR-HC. Los niveles de TG van a variar de acuerdo a la intensidad de la IR-HC y a factores genéticos del individuo en la densidad y acción de la enzima.

Un descenso del diámetro de las LDL se correlaciona con los niveles de TG mayores de  $150 \text{ mg/dL}$ . Estos niveles de TG se asocian con LDL menor de  $225 \text{ \AA}$ <sup>27</sup>.

En el estudio de Deprés, *The Quebec Cardiovascular Study*<sup>8</sup>, se objetivan las relaciones entre la LDL tipo B, insulina y el riesgo relativo de cardiopatía isquémica. Los niveles ya son significativos cuando la insulina basal se encuentra entre  $12 - 15 \text{ mg/dL}$ . El estudio propone a los niveles de insulina basal  $= 15 \text{ mg/dL}$  como riesgo de cambio hacia la forma densa y pequeña de la LDL tipo B (fig. 5).

#### Alteraciones hemodinámicas en el síndrome de IR-HC:

Existe un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático<sup>28</sup>. La frecuencia cardíaca de reposo es un predictor de HTA<sup>29</sup>. Los pacientes con HTA, como grupo, son insulinoresistentes (más del 50%). Existe clara evidencia de que la IR-HC, mediante estimulación del SNS, puede predisponer a HTA<sup>30</sup>. La insulina plasmática se asocia con un aumento de la frecuencia cardíaca en pacientes no diabéticos<sup>31</sup>. Estos resultados señalan que la IR-HC mediante el estímulo de la frecuencia cardíaca predice el desarrollo de HTA. La sensibilidad a la insulina no está afectada en el riñón en el estado de IR-HC, esto hace que exista mayor reabsorción de Na. Esto sugiere que los pacientes con IR-HC son Na sensibles en su presión arterial<sup>32</sup>. Esto está demostrado tanto para normotensos como para hipertensos con IR-HC. Con respecto a la hipertensión arterial se calcula que más del 50% de los

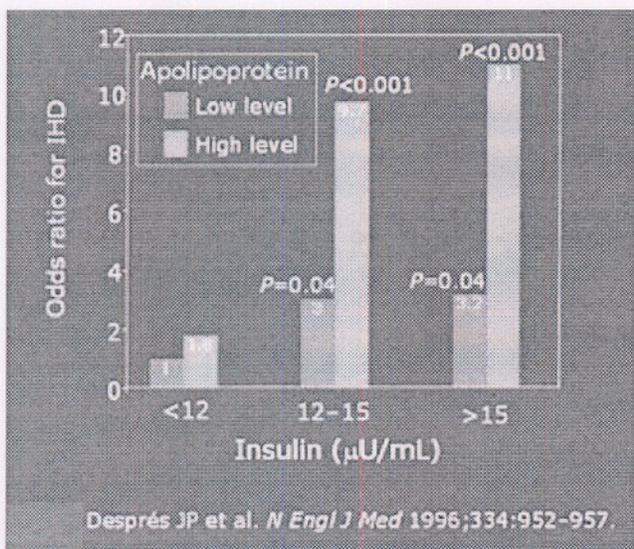


Fig. 5. Apo B, riesgo de cardiopatía isquémica e hiperinsulinemia. The Quebec Cardiovascular Study.

hipertensos esenciales tienen IR-HC<sup>30</sup>. La IR-HC está presente en familiares de 1<sup>er</sup>. grado de hipertensos, así como una relativa dislipemia<sup>33</sup>. Varios estudios prospectivos han demostrado que la hiperinsulinemia basal predice el desarrollo de hipertensión arterial<sup>34</sup>. La pérdida de peso mejora la sensibilidad insulínica y disminuye la hipertensión arterial (sobre todo la pérdida de grasa visceral)<sup>35</sup>.

**Alteraciones hemostáticas del síndrome de IR-HC.**

La elevación del PAI-I se correlaciona con IR-HC. En el European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study<sup>36</sup> hubo una significativa asociación entre angina pectoris, niveles de PAI-I, hiperinsulinemia, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia en 1500 pacientes con angina pectoris, también hay un aumento del fibrinógeno<sup>37</sup>, hecho que determina incremento de la viscosidad sanguínea. Existe un aumento de la adhesividad plaquetaria<sup>36</sup>.

**Alteraciones del metabolismo del ácido úrico.**

Es frecuente el hallazgo de hiperuricemia en asociación con intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y dislipemia. Existe correlación significativa entre IR-HC e hiperuricemia<sup>37</sup>. El síndrome está inversamente correlacionado con el aclaramiento urinario de ácido úrico, ha sido demostrado que la hiperinsulinemia disminuye la excreción urinaria de ácido úrico.

**Contribución de la obesidad y el sedentarismo al síndrome de IR-HC.**

Se acepta que estos factores contribuyen un 50% al incremento de la IR-HC: 25% la obesidad (sobre todo visceral) y 25% el sedentarismo, el 50% restante se encuentra asociado a la genética. En las últimas 2 décadas se ha acumulado fuerte evidencia del rol de la obesidad visceral o abdominal como principal causa adquirida de IR-HC, punto final

de la conjunción mala alimentación, sedentarismo y stress crónico. La asunción del rol trascendente de la obesidad abdominal se refleja en los 2 últimos consensos, ATP III e IDF, que posicionan la obesidad abdominal como verdadero centro del síndrome Metabólico. En Uruguay el sobrepeso y la obesidad ha aumentado a 8 años de la primera encuesta nacional de sobrepeso y obesidad<sup>38</sup>. Hoy 54% de la población tiene sobrepeso y obesidad y 20 % está en rango de obesidad<sup>39</sup> y el sedentarismo al 80%<sup>40</sup> de la población (datos del la segunda encuesta nacional de sobrepeso y obesidad, todavía no publicados, ENSO 2, Pisabarro y cols). En obesos un estudio de nuestro grupo, con 362 obesos, a los cuales se aplicó un test de depresión, se halló un alto grado de depresión (31%)<sup>41</sup>. La respuesta neuroendocrina de la depresión crónica es un aumento del hipercortisolismo que puede conducir a la obesidad y a la disfunción endotelial<sup>42</sup>.

Otros variables ambientales inciden en las expresiones del síndrome. El tabaquismo que se asocia con IR-HC, hipertensión arterial, dislipemia y disfunción endotelial. En cambio, el consumo moderado de alcohol (1-3 medidas/día) determina de un aumento protector de la insulinorresistencia y del HDL<sub>2</sub>. Se suman las grandes diferencias étnicas en las expresiones del síndrome de IR-HC.

En suma, la genética más la influencia ambiental (obesidad, sedentarismo, stress, etc.) potencian la IR-HC que genera alteraciones en los metabolismos glucídico, lipídico, con un fenotipo aterogénico ( aumento de triglicéridos, descenso de HDL<sub>2</sub> y presencia de LDL tipo B), del ácido úrico, alteraciones hemodinámicas y alteraciones en la hemostasis, todos caminos que determinan disfunción endotelial y enfermedad cardiovascular.

**Nuevos conceptos de aterosclerosis e IR-HC.**

No todas las expresiones postreceptor de insulina van a estar bloqueadas, por el contrario algunas vías van a resultar hiperestimuladas por la HC<sup>43</sup>. El bloqueo ocurre a nivel post-receptor de insulina (IRS-1), pero se bloquea la vía metabólica y queda indemne la vía mitogénica de la mitogenic activated protein-kinasa (MAP-K), esta vía mitogénica determina: inflamación, proliferación, vasoconstricción y protrombosis (fig. 6).

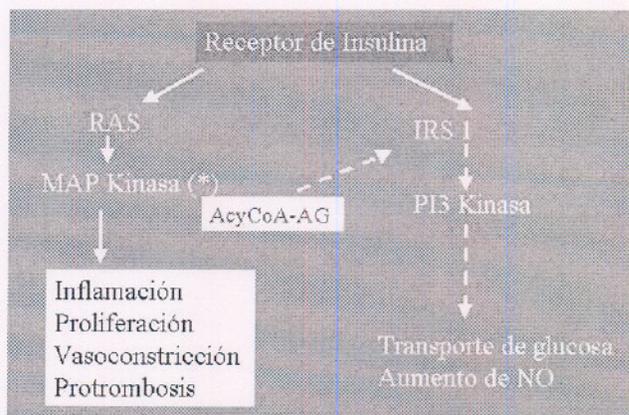


Fig. 6. Simplificación del bloque sobre la vía metabólica determinado por los AGL intramiocitarios. Adaptado de Dressner and cols., J Clin Invest 1999; 103: 253-259. (\*) Mitogenic Activated Protein Kinase.

El síndrome de IR-HC involucra tejidos y sistemas con diferente sensibilidad a la insulina. Por ejemplo proliferación celular e inflamación, reabsorción renal de Na y ácido úrico, acantosis nigricans, hiperandrogenismo ovárico, y situaciones más complejas como la dislipemia del síndrome que conjuga expresiones de IR y HC.

La esteatosis hepática es expresión del síndrome de IR-HC. El hígado graso no alcohólico<sup>44</sup>, esta presente en el 30% de los obesos y el 80% de los obesos mórbidos.

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) se ha incorporado definitivamente al síndrome de IR-HC. Hemos propuesto que se interprete el SOPQ como una enfermedad vascular con expresión inicial reproductiva e hiperandrogénica<sup>45</sup>. El SOPQ tiene una alta incidencia de puntos finales de la IR-HC multiplica por 4 el riesgo de HTA, por 7 el riesgo de DT2, y por 7.4 el riesgo de cardiopatía isquémica<sup>46</sup>.

La disfunción endotelial es punto final del síndrome de IR-HC, punto final de todos senderos de riesgo cardiovascular, fenotipo aterogénico, trombosis, inflamación, vasoconstricción, remodelado vascular, rotura de placa. Se ha descrito disfunción endotelial y engrosamiento de intima media carotídea en jóvenes normotensos hijos de sujetos con diabetes tipo 2 en asociación con insulinoresistencia<sup>47</sup>. En niños obesos, se ha descrito que la hiperinsulinemia se relaciona con disfunción endotelial<sup>48</sup>. En Uruguay 1 de cada 10 niños es obeso<sup>49</sup>. La obesidad por sí misma es causa de disfunción endotelial<sup>50</sup>. Se ha demostrado que la distribución central de la grasa esta relacionada con la disfunción endotelial<sup>51</sup>. Pero la condición de IR-HC determina disfunción endotelial, independiente de los otros componentes del síndrome.

#### Estado inflamatorio crónico de baja intensidad:

Hoy sabemos que el piso común que lleva a la IR-HC es un estado inflamatorio crónico de baja intensidad<sup>52</sup> y que el exceso de grasa corporal, particularmente visceral es la causa mayoritaria de esa situación. El adipocito expandido abdominal por razones que desconocemos, pero que probablemente se halle relacionado a secreción creciente por el mismo tejido adiposo visceral de adipocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 y muchas otras (Fig. 7), se hace parcialmente resistente a la insulina y secreta en forma descontrolada ácidos grasos libres, la proteína C, TNF- $\alpha$ , IL-6, resistina, angiotensinógeno y angiotensina II lo que activa la totalidad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, Fig.7. La producción de adipocinas proinflamatorias se correlaciona en forma inversa con la disminución de adiponectina, una adipocina trascendente en el control protector de la insulina sensibilidad y la inflamación. La leptina, una hormona secretada por el tejido adiposo con acción protectora sobre la insulina sensibilidad presenta resistencia a su acción debido al estado inflamatorio crónico. El modelo humano predominante de obesidad presenta leptino resistencia, hecho que hemos corroborado en una muestra nacional de 101 adultos entre 20-65 años de edad<sup>53</sup>.

En un reciente estudio con enfoque clínico de nuestro grupo se analizó obesos no diabéticos frente a obesos diabéticos tanto en prevención primaria como secundaria, contra grupo control no diabético, no hubo diferencias significativas en la función endotelial de ambos grupos, hecho que reafirma el estado inflamatorio crónico de la obesidad<sup>50</sup>. Crecientes evidencias están enfatizando el rol fundamental de la obesidad y el rol de los ácidos grasos en la etiología y la expresión del síndrome de IR-HC.

Ácidos grasos libres	
Adiponectina	Macrófage colony-stimulating factor
Acylation-stimulating protein	Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$
Adipsina	Metallothionein
Angiotensinógeno, todos los elementos del sistema renina-aldosterona.	Plasminogen activator inhibitor
Apolipoproteína E	Resistin-like molecules
Cholesterolyl ester transfer protein	Retinol binding protein
Complement system products	Tissue factor
Fasting-induced adipose factor	Transforming growth factor- $\alpha$
Fibrinógeno – angiotensin-related protein	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>
IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8	Vascular endothelial growth factor
Leptin	
Lipoprotein lipasa	

Fig. 7. Factores lipídicos, proteicos y adipocinas secretadas por el tejido adiposo.

### Rol de la interacción gene ambiente en el síndrome de IR-HC y SM

#### ¿Sobrepeso y obesidad causa o efecto de la IR-HC?

El hecho indiscutido de que la IR-HC aumente con el aumento de peso y disminuya con el descenso de peso, indica que la acumulación de grasa no esta asociada a la IR-HC, sino que es causa de la misma. Debemos ver al tejido graso expandido como un órgano endocrino descontrolado. La asociación entre la grasa visceral y la insulinoresistencia esta bien estudiada<sup>54</sup>. La grasa visceral expandida genera un flujo sostenido a la circulación de ácidos grasos libres (AGL) facilitado por las adipocinas proinflamatorias. Cuando la circulación de AGL se torna permanente, incluso en el preprandial, y excesiva, los AGL tienden a depositarse en tejidos no-adipocitos<sup>55</sup>, generando esteatosis en el hepatocito, miocito esquelético y célula b. La teoría mas aceptada es que los AGL ectópicos se acumulan como TG y forman ácidos grasos de cadena larga en asociación con acyl co-enzima A. Estos ácidos grasos de cadena larga bloquean a nivel post-receptor de insulina la vía metabólica postreceptor codificada por phosphatidylinositol 3-kinase<sup>56</sup>. Pero queda indemne la vía mitogénica de la Mitogenic Activated-Protein-Kinasa, por lo tanto la sola condición de insulinoresistencia es aterogénica<sup>57</sup>.

La grasa ectópica es causa mayor de IR-HC. Esto lo demuestra en forma categórica en el año 2002 el Dr Aldo Greco y su grupo<sup>58,59</sup>, quienes obtuvieron en obesos mórbidos, reversión total de IR por depleción de grasa intramiocitaria. Se realizó a los pacientes biopsia de cuádriceps y estudio histoquímico para grasas antes y 6 meses después de una derivación biliopancreática. Se demostró una relación directa entre la pérdida de grasa intramiocitaria y restauración de la densidad normal del transportador Glut 4, un índice de sensibilidad insulínica y de la propia sensibilidad insulínica, restaurándose totalmente la insulino sensibilidad. Lo mismo ocurrió con la hiperleptinemia, que descendió a valores normales en relación directa a la disminución de la grasa intramiocelular. ¿Por qué ocurre esto?, porque antes de que haya IR, hay leptinoresistencia, la leptina está controlando el depósito ectópico de grasa en células no adipositas<sup>60</sup>, la evidencia se su fallo determina elevación plasmática de la leptina. En un organismo normal el exceso de grasa se

deposita exclusivamente en el tejido adiposo, la leptina, junto a la adiponectina, protege a las células no-adipocitos de esteatosis y lipotoxicidad<sup>60</sup>. La leptina actúa controlando el depósito ectópico de grasa intramiocitaria, estimulando PPAR  $\alpha$  y AMPK para la activación de genes lipolíticos<sup>60</sup>.

Si la obesidad es causa primordial del síndrome de IR-HC, Uruguay esta frente a un serio problema. Los datos de las primera y segunda encuestas nacionales señalan que la obesidad aumenta, 1 de cada 2 adultos esta por arriba del índice de sobrepeso y 1 de cada 5 adultos son obesos<sup>38,39</sup>. Uno de cada 4 niños padece sobrepeso u obesidad en el Uruguay y uno de cada 10 niños son obesos de riesgo medico<sup>46</sup>.

### ¿Todos los Ácidos Grasos de la dieta propenden al Síndrome de IR-HC?

#### Ácidos grasos saturados (AGS) de la dieta.

La evidencia de que la grasa saturada propende sobrepeso e IR-HC<sup>(61,62)</sup>, y sus comorbilidades: estado inflamatorio crónico<sup>63</sup>, riesgo vascular<sup>64</sup>, diabetes 2<sup>65</sup> y ciertos cánceres<sup>66</sup>, es abrumadora. Los AGS propenden al sobreconsumo por acciones sobre los mecanismos centrales del control alimentario a nivel hipotalámico y los centros vinculados al placer y permiso del sistema endocanabinoide<sup>67,68</sup>. En ratas, que AGS determinan regulación descendente del receptor largo de la leptina en el hipotálamo<sup>69</sup>. Como una de las acciones fundamentales de la leptina es controlar el apetito, la disminución de su acción libera vías orexígenas y lipogénicas.

En ratas y en humanos se ha demostrado que los ácidos grasos saturados de cadena larga se relacionan con insulinorresistencia<sup>70</sup>. En estudios randomizados, los pacientes con sobrepeso son más susceptibles de desarrollar insulinorresistencia frente a una dieta rica en AGS. En los pacientes con sobrepeso e insulinorresistencia predominan los AGS en la estructura de los triglicéridos plasmáticos<sup>71</sup>. Múltiples estudios han relacionado los ácidos grasos de la membrana de la célula muscular esquelética e intramiocitarios con insulinorresistencia<sup>72,73</sup>. Los ácidos grasos saturados en la membrana eritrocitaria se relacionan con insulinorresistencia<sup>74</sup>.

En el estudio KANWU<sup>75</sup> se demostró en humanos que no se precisan grandes cantidades de AGS dietarios para generar insulinorresistencia, de hecho en éste inteligente estudio no se aumentó la cantidad de grasa ingerida sino que se varió la calidad de la misma.

Existe evidencia creciente de que los ácidos grasos vegetales hidrogenados (AG-trans) actúan en el mismo sentido peyorativo que los AGS, con posible mayor impacto metabólico en los cambios adversos en lipoproteínas<sup>76</sup>. La hidroxilación de AGPI vegetales impide su efecto hipolipemiante y genera, por el contrario, disminución de HDL colesterol y aumentó de LDL colesterol. El estudio de las Nurses demostró por primera vez relación entre AG-trans y DT2<sup>77</sup>. Nuestro grupo ha publicado recientemente evidencias de la relación AGTrans y DT2<sup>78</sup>. En nuestro país, donde es habitual el consumo diario de galletería, bizcochería, confituras, panificados y fritos, si bien todavía no disponemos de una rotulación clara de los alimentos, nuestros estudios nos permiten estimar que el consumo AGTrans es muy alto, probablemente >15 gr/día,

en población urbana adulta<sup>78</sup>, aunque en los últimos tiempos ha habido un cambio importante en la industria alimentaria con una disminución importante de los AG-Trans.

En la última década del siglo XX fue creciendo el concepto renovador de que la DT2 era un problema en su inicio del metabolismo de los ácidos grasos dietarios y, por lo tanto, de la estructura bioquímica de estos macro nutrientes, mediante un efecto nutrigenético. Pero faltaban grandes estudios que avalaran estas observaciones.

El año 2001 fue prolífico en publicaciones que relacionaban la ingesta de grasa a la incidencia de diabetes 2.

Desde el punto de vista básico se demostró en ratas que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) mejoran el síndrome metabólico a nivel genético, activando vías lipolíticas e inhibiendo vías lipogénicas<sup>79</sup>.

En el estudio de Swinburn y colaboradores, un estudio randomizado que abarcó 1 año, donde se exploró el efecto a largo plazo de la reducción de grasa saturada en individuos con intolerancia a la glucosa, n=136, se demostró una reducción significativa de la evolución a la diabetes 2 al año (p=0.05), que se mantuvo durante 5 años de seguimiento<sup>80</sup>.

En el Finnish Diabetes Prevention Study<sup>81</sup>, un largo estudio de intervención randomizado, con un n = de 522, 172 hombres y 350 mujeres, todos con intolerancia a la diabetes (IGT), una condición prediabética, se demostró que mediante la disminución de AGS dietarios y el aumento de la ingesta de fibra y el ejercicio disminuía significativamente el pasaje hacia la diabetes en estos pacientes de alto riesgo. La edad promedio fue de 55 años, el índice de masa corporal (IMC) de 31 kg/m<sup>2</sup> y el seguimiento ~ 3.2 años. La reducción del riesgo de diabetes 2 fue del 58%, p<0.001, a los 4 años. Un importante hallazgo de este estudio fue sólo hubo una modesta diferencia de peso (3kg) entre el grupo intervenido y el grupo control pero sí una importante disminución del riesgo de diabetes, desplazando la atención hacia el tipo de nutrientes ingeridos y el ejercicio moderado.

El estudio en mujeres de Iowa<sup>82</sup>, un estudio prospectivo de cohorte, siguió a 35.988 mujeres, cuya edad promedio era de 55-69 años, todas no diabéticas, seleccionadas para el envío de un cuestionario alimentario validado varias veces durante 11 años. Se detectaron 1.890 casos de diabetes 2 a lo largo del estudio. Se comprobó una relación directa entre ingesta de AGS y diabetes 2 e inversa con la ingesta de AGPI y grasa vegetal no hidrogenada (ciertas frutas, vegetales, granos, nueces, etc.). La reducción de nuevos casos de diabetes 2 fue del 22%.

The Nurses' Health Study<sup>77</sup>, siguió a 84.204 mujeres, más jóvenes que en el estudio de Iowa, cuya edad promedio fue de 34-59 años. Ninguna paciente era diabética al inicio del cohorte. El seguimiento fue de 14 años. Se realizó un cuestionario alimentario validado. Se detectaron 2507 casos de diabetes 2 a lo largo del estudio. Este estudio es el primero en demostrar en forma contundente una relación directa con diabetes 2 ante la ingesta de AGTrans, además de AGS. A su vez, en línea con otros estudios, se demostró una relación inversa con la ingesta de AGPI y grasa vegetal no hidrogenada con diabetes tipo 2.

Estos estudios, que abarcan más de 120.000 pacientes, demuestran que los AGS y probablemente los AGTrans promueven la IR-HC y DT2 y, a su vez, subrayan el efecto protector de los AGPI sobre éstas enfermedades.

### Concepto de grasa ectópica en el inicio del síndrome de IR-HC

Las evidencias reseñadas arriba, topografían a los AGS y posiblemente a los AGTrans, en la génesis de grasa ectópica en individuos con déficit en su programa antigrasa ectópica, donde participan la leptina, la adiponectina, los AG Poliinsaturados y el sistema PPAR. (Desborda el objetivo de éste trabajo su minucioso análisis). La grasa ectópica es la verdadera frontera entre el ambiente adverso y el síndrome de IR-HC, y la simplificación de sus puntos cardinales para los clínicos: el síndrome metabólico.

### ¿Cómo actúan los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la regulación de la genética transcritora molecular para prevenir o controlar el Síndrome Metabólico?

A nivel molecular los trabajos de se demostró que los AGPI regulan la transcripción genética de vías lipolíticas que regulan la grasa ectópica<sup>63</sup>. Con el trabajo *The isle of Ely Study*<sup>64</sup> se comienza una línea trascendente en el manejo de la insulinoresistencia: la nutrigenética. La hipótesis testeada fue explorar un posible rol sensor de tipo de ácido graso dietario en el polimorfismo Pro12Ala de PPAR $\gamma$ . Luan demuestra que los pacientes con el polimorfismo son más sensibles a la obesidad e IR frente a la un predominio de ingesta sostenida de AGPII y controlan estas situaciones metabólicas mediante la ingesta sostenida de un predominio de AGPI/AGS.

Nuestro grupo demostró la relación entre DT2 y alta ingesta de grasas lipotóxicas (saturadas y trans) en portadores del alelo Pro12Ala<sup>76</sup>

### ¿Estamos llegando tarde con el diagnóstico de IR-HC en la prevención del riesgo cardiovascular? Tratamiento antiesteatósico, antes de la IR-HC.

Steven Haffner en The San Antonio Study, demuestra que los individuos insulino-resistentes tienen ya riesgo vascular<sup>85,86</sup>

Es claro que cuando está establecido el síndrome de IR-HC, llegamos tarde en los riesgos del paciente, ¿no será que tenemos que mirar el iceberg clásico de la IR-HC al revés? Recabar en la historia genética del paciente, jerarquizando la historia familia de factores de riesgo que se relacionan con IR-HC: HTA, DT2, eventos CV, dislipemia, hiperuricemia, infertilidad, marcadores que nos hacen pensar que la persona puede portar genes favorecedores a la insulinoresistencia.

¿No será que tenemos que mejorar la historia personal del paciente, midiéndoles la cintura obligatoriamente a todos los pacientes en el examen físico? Pensamos que las medidas recomendadas por IDF son apropiadas a nuestra población, con fuerte ascendencia europea. Tenemos los médicos que aprender algunos conceptos básicos de nutrición para mitigar la falla del sistema antiesteatósico. Tenemos que pensar antes en la grasa ectópica y la lipotoxicidad para poder evitar el desarrollo del síndrome de IR-HC y consecuentemente la enfermedad vascular y cáncer. Si bien la grasa ectópica predomina en los pacientes con obesidad abdominal puede presentarse también en individuos normopeso con alteraciones genéticas en el programa antiesteatósico. Para ello antes de que se presenten los síntomas tenemos que promover una dieta saludable y un cambio en el estilo de vida en

todos nuestros pacientes, pero particularmente en los individuos de riesgo. La grasa ectópica se combate con ejercicio moderado y dieta saludable. CDC y American Collage of Cardiology recomiendan 30 minutos de caminata a paso vivo al menos 5 días por semana o 20 minutos de ejercicio vigoroso al menos 3 veces por semana<sup>87</sup>. Está demostrado que el ejercicio regular oxida grasa ectópica y mejora sustancialmente la IR-HC. Pequeños descensos de peso tienen un alto impacto en la sensibilidad insulínica, posiblemente porque lo primero que se oxida es la grasa ectópica. Se recomienda retiro de AG-Trans y disminución de AGS con predominio de Monoinsaturados y AGPI. Con respecto a los carbohidratos recientemente se han publicado contundentes informes peyorativos sobre el exceso de ingesta de fructosa, determinante de aumento de VLDL-TG a nivel hepático (un tema que se analizará en otra comunicación). Se recomienda disminuir el uso de CH de alto índice glucémico y promover los de lenta absorción. La promoción del cambio hacia un estilo de vida saludable en los individuos en riesgo de presentar IR-HC es el mejor tratamiento disponible, tanto en prevención primaria como secundaria.

El uso de insulinosensibilizadores (metformina y las glitazonas) también tiene un efecto antiesteatósico y deben usarse de acuerdo a la consideración del caso clínico, si es necesario. La HTA debe tratarse en línea con la fisiopatología del síndrome con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II (ARA-II). El uso de vastatinas es obligatorio en prevención secundaria con objetivos ATP III 2004. El uso de antiagregantes y vastatinas en prevención primaria debe individualizarse al caso clínico.

### CONCLUSIONES

El síndrome de IR-HC esta presente en 1 de cada 3 - 5 adultos, incrementa notoriamente el riesgo cardiovascular y la diabetes tipo 2, la medida de la cintura es un buen indicador clínico de IR-HC, el aumento de triglicéridos y el descenso de HDL son buenos y baratos indicadores de IR-HC, la insulina basal mayor a 15 uU/ml medida por radioinmunoálisis con doble anticuerpo constituye un preciso diagnóstico de IR-HC. Pero dada la variabilidad y de éste examen con RIA convencional no se recomienda de rutina en la practica clínica. El cálculo HOMA-IR es un método indirecto validado internacionalmente para investigación clínica.

La promoción de un estilo de vida saludable antiesteatósico constituye el mejor tratamiento para prevenir y/o mejorar el síndrome de IR-HC. Se propone el concepto de síndrome esteatósico para dar un paso adelante en nuestras estrategias terapéuticas, focalizando prevención, diagnóstico y tratamiento precoz del síndrome de IR-HC

### BIBLIOGRAFÍA

1. Khan, C.R: Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978; 27 (Supl.2) 1893-1902.
2. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1495-1607.
3. Fontbonne A et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34(5):356-61

4. Welin L et al. Hyperinsulinemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913. *Diabetologia*. 1992; 35: 766-770.
5. Ferrara A et al. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol*. 1994;140 : 857-869.
6. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an Independent risk factor for ischemic heart disease. The Quebec Cardiovascular Study. *N Engl J Med*. 1996; 334:952-957.
7. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes*. 1992;41:715-722
8. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policeman Study. *Circulation* 1998; 98:398-404
9. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497
10. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2004. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl 1):S1-S150. International Diabetes Federation.
11. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf) Accessed October 4, 2005.
12. Bo Isomaa, Peter Almgren, Tiinamaija Tuomi, Björn Forsén, Kaj Lahti, et al, and Leif Groop. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 24(4):683-689, 2001.
13. 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.
14. Pisabarro R, Irrazabal E, Recalde A , Primera Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad en Uruguay (ENSO I). *Rev Med Uruguay*, 2000; 16: 31-38
15. R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1684-1699
16. Jørgen Jeppesen; Tine W. Hansen; Susanne Rasmussen; Hans Ibsen; Christian Torp-Pedersen; Sten Madsbad. DMSc. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2112-2119.
17. D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher. Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419
18. McAuley et al. Diagnosing Insulin Resistance in the General population. *Diabetes Care* 2001;24:460-464
19. Reaven GM, Brand RI, Chen Y-DI, Mathur AK, Goldfine I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993;42:1324.
20. Reaven GM, Miller RG. An attempt to define the nature of chemical diabetes using a multidimensional analysis. *Diabetologia* 1979;16:17
21. Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39.
22. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:146.
23. Maheux P, Azhar S, Kern PA, Chen Y-D I and G. M. Reaven GM. Relationship between insulin-mediated glucose disposal and regulation of plasma and adipose tissue lipoprotein lipase. *Diabetologia* 1997; 40:850.
24. Patsch JR, Prasad S, Gotto AM et al: High density lipoprotein-2: relationship of the plasma level of this lipoprotein species to its composition, to the magnitude of postprandial lipaemia, and to the activities of lipoprotein lipasa and hepatic lipasa. *J Clin Invest* 1987; 80: 341-7.
25. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, Kastelein JJ. "The role of CETP inhibition in dyslipidemia". *Curr Atheroscler Rep* 2007 9 (2): 125-33.
26. Wilson DE, Chan I-F, Buchi KN, Horton SC. Post challenge plasma lipoprotein retinoids : chilomicron remnants in endogenous hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1985 ;34 :551-8
27. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low density lipoprotein subclass patterns and myocardial infarction. *JAMA*1988;260:1917.
28. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374
29. Gillum RF. Resting heart rate: associations hypertension, coronary heart disease, blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 1988;116:163.
30. Facchini FS, Stoohs RA, Reaven. Enhanced sympathetic nervous system activity -the linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens* 1996;9:1013.
31. Ferrannini E, Buzzigoli G., Bonadonna R., Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med* 1987; 317-350.
32. Sharma AM, Schorr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993;21:273
33. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, Heynen G. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991;91:589-96
34. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Kristjansson K, Wedel H. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992;20:797.
35. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39:167
36. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J, on Behalf of the ECAT Angina Pectoris Study Group. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1865.
37. A. Quinones Galvan, A. Natali, S. Baldi, S. Frascerra, G. Sanna, D. Ciociaro and E. Ferrannini. Effect of insulin on

- uric acid excretion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 268: E1-E5, 1995
38. Pisabarro R, Irrazabal E, Recalde A. Primera Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad: ENSO I. *Rev Med Uruguay*. 16: 31-38, 2000
  39. Pisabarro R, Gutierrez R, Prendez D, Bermudez C, Chaffare Y, Manfredi A, Recalde A, Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad en Uruguay. ENSO 2. (datos preliminares) junio 2006.
  40. Pisabarro R., Gutierrez M., Bermúdez C., Manfredi A., Chaffare Y. High sedentary lifestyle in Uruguayan people, especially in young people. *PAHO Journal* (en prensa)
  41. Pisabarro R, Labraga P, Olmedo C. Depresión en obesidad en Uruguay. *Congr. Latinoamericano de Obesidad. Abstract. Punta del Este. Setiembre, 2000.*
  42. Rosmond R, Dallman M and Björntorp P. A Healthy Mind in a Healthy Body. *J End and Metabolism* 1998;83:1853-1859
  43. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI: Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999;103:253- 259.
  44. Youssef W; McCullough AJ. Diabetes mellitus, obesity, and hepatic steatosis. *Semin Gastrointest Dis* 2002 Jan;13(1):17-30
  45. Pisabarro, San Pedro de Timote. Congreso Internacional de Ginecología, Abstract y Conferencia Síndrome de Ovario Poliquístico y Riesgo Cardiovascular. abril 2002.
  46. Lobo RA; Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000 Jun 20;132(12):989-93
  47. Bernd M. Balletshofer; Kilian Rittig; Markus D. Enderle; Anette Volk; Elke Maerker; Stephan Jacob; Stephan Matthaei; Kristian Rett; Hans U. Häring. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000 Apr 18; 101(15):1780-4 1524.
  48. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001 Oct 27;358(9291):1400-4.
  49. Pisabarro R, Recalde A, Irrazabal E, Chaffare Y. ENSO niños 1: Primera Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad en niños uruguayos. *Rev Med Uruguay Dic* 2002; 18: 244-250. Disponible en: <http://www.smu.org.uy>
  50. Manfredi, A, Pisabarro, R, Recalde A, Chaffare Y, Ronco A. Disfunción endotelial, Espesor de intima media, y Placas de ateroma carótideas en pacientes con factores de riesgo ateroesclerótico. *Rev Urug Cardiol* 2005; 20: 21-31
  51. Arcaro G Cretti A. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002 Feb 5;105(5):576-82.
  52. Weisberg P, Mc Cann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112:1796-1808
  53. Pisabarro R, Irrazabal E, Recalde A, Barrios E, Arocena A, Aguirre B, et al. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay* 1999; 15: 43-48
  54. Carey I, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Association between visceral fat and insulin resistance. *Diabetes* 1998; 45: 633-638
  55. Unger R. Lipotoxic complications of Obesity. *Diabetes Mellitus: a fundamental clinical text* , 2000. Chapt 12: 132-40
  56. Hsueh and Law. Mechanisms of insulin action. *Am J Med* 1998; 105 (1A): 4S-14S)
  57. De Caterina R; Liao JK; Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000 Jan;71(1 Suppl):213S-23S
  58. Greco A, Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV: The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993;328:238-244
  59. Greco, A.V. Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, et al. Insulin Resistance in Morbid Obesity: Reversal With Intramyocellular Fat Depletion. *Diabetes* 2002; 51(1):144-151
  60. Unger RH, Zhou YT, Orci L. Regulations of fatty homeostasis in cells. Novel rol of leptin. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 96: 23-27
  61. Lovejoy JC; Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP, Denkins YM, Rood JC, Veldhuis J, Bray GA . Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 2002 Aug;25(8):1283-8.
  62. Grundy SM; Abate N; Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:25S-29S.
  63. Fernandez-Real JM; Broch M; Vendrell J; Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1362-8
  64. Shaefer EJ. Lipoprotein, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 75: 191-212
  65. Mac Garry JD. Banting Lecture 2001: Dysregulation of Fatty Acid Metabolism in the Etiology of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2002; 51(1):7-18.
  66. Slattery, ML, Potter, JD, Duncan, D, and Berry, TD: Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int J Cancer* 1997; 73, 670-677.
  67. Blundell Green SM; Wales JK; Lawton CL; Blundell JE. Comparison of high-fat and high-carbohydrate foods in a meal or snack on short-term fat and energy intakes in obese women. *Br J Nutr* 2000 Oct;84(4):521-30
  68. Blundell JE ,MacDiarmid JI. Fat as a risk factor for overconsumption: satiation, satiety, and patterns of eating. *J Am Diet Assoc* 1997; (S 97): S63-S69
  69. Harte RA, Kira EA, Rosenfeld ME, LeBoeuf RC. Initiation of hyperinsulinemia and hyperleptinemia is diet dependent in C57BL/6 mice. *Horm Metab Res* 1999 Oct;31(10):570
  70. Greco A, Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV: The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993; 328:238-244
  71. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, , Storlien LH: Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997; 46:983-988
  72. Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, Taylor R: Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism* 1996; 45:947-950
  73. Manco M, Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Gniuli D, De Gaetano A, Gasbarrini G: Insulin resistance directly

- correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle triglycerides. *Metabolism* 2000; 49:220-224
74. Enriquez YR; Giri M; Rottiers R; Christophe A. Fatty acid composition of erythrocyte phospholipids is related to insulin levels, secretion and resistance in obese type 2 diabetics on Metformin. *Clin Chim Acta* 2004;346(2):145-52
75. Vessby B; Unsitupa M; Hermansen K; Riccardi G; Rivellese AA; Tapsell LC et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44(3):312-9
76. Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Shaefer EJ. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats and serum lipoprotein cholesterol levels. *N Eng J Med* 1999; 340: 1933-1940
77. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 Diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1019-1026
78. Pisabarro R, Sanguinetti C, Stoll M. High Incidence of Type 2 Diabetes in PPAR $\alpha$ 2 Pro12Ala Carriers Exposed to a High Chronic Intake of Trans Fatty Acid and Saturated Fatty Acid. *Diabetes Care* 2004; 2251-2252
79. Clarke SD. Polyunsaturated fatty acids regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve de metabolic syndrome *J Nutr* 2001;131:1129-1132
80. Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-Term 5-year Effect of a Reduced Fat diet Intervention in Individuals With Glucose Intolerance. *Diabetes Care* 2001; 24:619-624
81. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001;344:1343-1350
82. Meyer K, Kushi L, Jacobs DR, Folsom AR. Dietary Fat and Incidence of type 2 Diabetes in Older Iowa Women. *Diabetes Care* 2001;24: 1528-1535
83. Steven D. Clarke Polyunsaturated fatty acids regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve de metabolic syndrome *J Nutr* 2001;131:1129-1132
84. Jian'an Luan, Paul O. Browne, Anne-Helen Harding, David J. Halsall, Stephen O'Rahilly, V.K. Krishna Chatterjee, and Nicholas J. Wareham The isle of Ely Study. *Diabetes* 2001;50:686-89
85. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000;101:975-980.
86. Haffner SM. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Br J Nutr*. 2000;83(suppl 1):S67-70.
87. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7.