

Síndrome X vs síndrome metabólico: Entendiendo sus coincidencias y sus diferencias hacia una “nueva cardiología”

* Enrique Morales Villegas

Resumen

En 1939 Himsworth postuló que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no sólo era secundaria a deficiencia de insulina sino también obedecía a insensibilidad celular a esta hormona. Treinta años después DeFronzo y Reaven demostraron secuencialmente que la resistencia a la insulina (RI) antecedía y predisponía a la DM2 y a la enfermedad-cardiovascular-aterosclerosa (ECVA). Reaven, asoció la RI con trastornos en la regulación glucémica, lipídica y tensional arterial, como los sustratos etiopatogénicos para la ECVA, creando el concepto de síndrome X (SX). Antecedido por la OMS, el ATP-III en el 2002, fundamentado en la imposibilidad clínica de diagnosticar RI en forma sencilla, confiable y económica, propuso el concepto de síndrome metabólico (SM), como un conjunto de 5 variables que asociando a la obesidad visceral como el agente causal más frecuente de RI, con las manifestaciones metabólicas más significativas de ésta, a saber hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipocolesterolemia-HDL e hipertensión arterial, permitiría al clínico una aproximación facilitada para sospechar y tratar un riesgo incrementado de DM2 y ECVA. A la fecha existen controversias extensas y profundas sobre este tema, mismas que sin embargo en realidad no existen, dado que son más bien de forma que de fondo. El por qué de la inexistencia real de dichas controversias es el eje principal de este artículo, cuyo objetivo es diferenciar y armonizar los conceptos SX y SM; analizar la fisiopatología que hace al SM una buena “ventana clínica” para ver hacia la RI y sus manifestaciones subrogadas y comprender que el concepto SM, complementa no sustituye ni antagoniza a las escalas tradicionales para el cálculo del riesgo cardiovascular como la de Framingham.

Palabras clave: Síndrome X. Síndrome metabólico. Resistencia a la insulina.

Key words: Syndrome X. Metabolic syndrome. Insulin resistance.

Summary

SYNDROME X VS METABOLIC SYNDROME

Himsworth in 1939 postulated that Diabetes Mellitus type 2 (DM2) was not only an insulin deficiency state but also a cellular insulin insensitivity disease. Thirty years later, DeFronzo and Reaven demonstrated that insulin resistance (IR) preceded and predisposed for DM2 and atherosclerotic-cardiovascular-disease (ACVD). Reaven was the first to point out the relationship between IR and with hyperglycemia, dyslipidosis, and hypertension as mediators for ACVD, creating the concept of Syndrome X (SX) in 1988. WHO and, thereafter, other medical societies and medical groups, mainly ATP-III, in 2002, based on the difficulty of diagnosing IR in a simple, reliable, and inexpensive way, proposed and published the Metabolic Syndrome (MS) concept, as a group of five variables, i.e., obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, low HDL, and hypertension, as an easy clinical approximation to suspect and treat an increased cardiometabolic risk. Nowadays, there are deep and extensive controversies on this issue; however, these controversies do not really exist since all discordant points of view are rather quantitative and not qualitative in nature. This article is aimed at differentiating and harmonizing the complementary concepts of SX and MS, at analyzing why MS is a good “clinical window” to look for IR and its underlying manifestations, and finally to accept that the MS concept complements, but does not substitute or antagonize, traditional scales used to assess cardiovascular risk, such as the Framingham scale.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: S4, 173-188)

* Director Centro de Investigación Cardiometabólica S.C. Hospital Central Médico-Quirúrgica de Aguascalientes.

Introducción

El SX fue descrito por Reaven sobre la base de evidencias previas del papel etiopatogénico de la RI en la DM2.¹ Dicho autor postuló por primera vez, que la RI era un trastorno fisiopatológico que determinaba un riesgo mayor al promedio de desarrollar no sólo DM2, sino también ECVA. Lo anterior, a través de la existencia de 3 alteraciones subrogadas a la RI, a saber: disregulación glucémica, disregulación lipídica y disregulación hemodinámica. Así Reaven propuso y mantiene la propuesta de que la RI y la hiperinsulinemia secundaria, son el sustrato para el desarrollo de hiperglucemia, hipertrigliceridemia con HDL bajo e hipertensión arterial, y que por medio de dichas alteraciones se explica el riesgo incrementado de ECVA y DM2.²⁻⁵

El ATP-III en el año 2002, denominó síndrome metabólico a la reunión en un mismo individuo de al menos 3 de 5 variables antropométricas, hemodinámicas y bioquímicas que al aglutinarse con una frecuencia mayor a la esperable por el azar, traducían una alta posibilidad de RI y por ende un riesgo elevado para DM2 y ECVA.⁶

Esta intención del ATP-III por hacer accesible al clínico una “fórmula” que permitiera la fácil predicción de un riesgo cardiometabólico incrementado, llevó implícita una sobresimplificación del concepto con obvios y ahora muy controvertidos aspectos en favor y en contra.^{7,8}

La principal virtud de la propuesta del ATP-III, fue haber despertado la conciencia de que existe un estado subclínico con riesgo cardiometabólico mayor al promedio, cuya detección y corrección es benéfica en la gran masa de individuos en quienes hasta hace poco tiempo no se consideraba necesaria alguna intervención médica.

Los aspectos más controvertidos sobre el concepto del SM propuesto por el ATP-III e implícitos en su simplicidad, han sido varios,^{7,8} entre ellos, los siguientes:

1. Su definición incluyó como variable diagnóstica, al factor etiológico más importante de la RI que es la obesidad visceral, conjuntándola con variables que son la consecuencia de la RI (hiperglucemia, hipertrigliceridemia-hipoalfalipoproteinemia e hipertensión arterial. En otras palabras, se incluyó parte de lo determinado en la definición. Esta observación si bien es válida, también es semántica y

ha de interpretarse en el conocimiento de que la definición del SM por el ATP-III –entre líneas–, debe ser valorada como un sistema diagnóstico de aplicación clínica que amalgama en un continuo, a la obesidad, como el agente causal más importante de RI, y a los subrogados de ésta, como los implicados directos en el incremento del riesgo de DM2 y aterotrombosis.

2. La obesidad visceral no implica en el 100% de los casos un estado de RI de la suficiente magnitud para considerarse de riesgo metabólico y/o cardiovascular. Si bien ello es cierto, como se abundará en el artículo, también lo es que, si la RI se midiera con sencillez, confiabilidad y economía, no se recurriría a inferencias clínicas.
3. El número de variables necesarias para establecer el diagnóstico, el tipo de variables en función de su sensibilidad y especificidad y los puntos de corte óptimos de cada variable en cada población, también son aspectos de controversia.

A pesar de los contrapuntos más bien de forma que de fondo con relación al síndrome metabólico, es indudable que algo debemos hacer los cardiólogos por abordar el problema epidémico de la obesidad visceral causado a su vez por nuestro ambiente obesogénico, determinante de inflamación, RI y disfunción endotelial como plataforma del letal incremento en la prevalencia de DM2 y ECVA.

Lo anterior justifica este artículo en el cual se abordarán los siguientes tópicos:

1. La regulación del ciclo apetito-saciedad y las consecuencias de la comida rápida sobre él, como la causa principal de obesidad visceral.
2. Síndrome X o síndrome metabólico. Disfunción adipocitaria y adipotoxicidad como detonantes de la insensibilidad o resistencia a la insulina, la inflamación, la disfunción endotelial y la apoptosis de la célula beta pancreática.
3. El nexo etiopatogénico entre la RI y la disfunción endotelial como trastorno premonitorio de aterotrombosis.

Esta cadena de eventos perfila una nueva etio, anatomo y fisiopatología para la cardiología, mismas que los cardiólogos hemos de dominar: desdeñarla, como en su tiempo sucedió con los

factores de riesgo clásicos quizá no sea el mejor camino para la salud de nuestro país.

Fisiología del apetito y la saciedad

Dado que nuestro organismo es una maquinaria de combustión interna y requiere el consumo de alimentos como fuente de energía para compensar su entropía –tendencia al desorden interno– la sensación de apetito es vital para inducir la ingesta de aquéllos en forma de carbohidratos, grasas y proteínas.⁹

Los dos primeros son las principales fuentes de energía ya que a través de la glucólisis y la betaoxidación son transformados en acetylCoA. Esta última es incorporada al ciclo del ácido tricarbóxico y posteriormente al proceso de la fosforilación oxidativa para la generación de fosfatos de alta energía o ATP, molécula que es la “moneda” energética de nuestro organismo.⁹

La sensación opuesta al apetito es la saciedad y ella, es inducida una vez que los requerimientos energéticos del organismo han sido satisfechos. De otra forma, la sensación de apetito sería *perenne*.

El balance entre los estados de apetito y saciedad, está regulado por el hipotálamo y su ruptura puede inducir estados de obesidad o de caquexia. El hipotálamo ventromedial recibe por vía endocrina –asa aferente–, la información periférica sobre el balance energético. Dicha información es procesada en los núcleos hipotalámicos, periventricular y lateral y emite por vía paracrina –asa intra-hipotalámica–, información a otras zonas del hipotálamo, al sistema límbico y/o al sistema nervioso periférico con el fin de equilibrar el estado energético de nuestro organismo –asa eferente–.^{10,11}

Asa aferente orexigénica. Un balance energético negativo por ayuno, induce la síntesis y se-

creción de ghrelina por las células “A like” del estómago. Esta hormona alcanza su acmé al inicio de la ingesta alimenticia y declina en el transcurso de la misma.¹² Por vía endocrina estimula a los receptores de hormona de crecimiento en el núcleo ventromedial y con ello la síntesis y secreción de Neuro-Peptide-Y o NPY y A-Gouty-Related-Peptide o AGRP, ambas moléculas por vía paracrina estimulan a los receptores de melanocortina 3 y 4 del núcleo paraventricular y con ello la sensación de apetito. A partir de la estimulación del núcleo paraventricular y a través del núcleo motor-dorsal se activa el parasimpático y con ello fenómenos periféricos de depósito de energía y reducción del gasto energético en reposo, equilibrando así el balance energético negativo que disparó dicha vía (*Fig. 1*).

Vía aferente anorexigénica. Un balance energético positivo por la ingesta aguda y/o crónica de alimentos, induce la síntesis y secreción de insulina y leptina.

La leptina es una hormona sintetizada y secretada por el adipocito.¹³ Su síntesis y secreción son estimuladas principalmente por la insulina. Alcanza su pico máximo cuando el depósito adipocitario de triglicéridos es suficiente y declina con el ayuno prolongado. Por vía endocrina cruza la barrera hemato-encefálica, estimula a los receptores “Cytokine-Kinase-2” o CK2 en el núcleo ventromedial y con ello la síntesis y secreción de “Melanocyte-Stimulating-Hormone” o MSH y “Cocaine-Amphetamine-Regulated-Transcript” o CART, estas moléculas por vía paracrina estimulan a los receptores de melanocortina 3 y 4 del núcleo lateral y así la sensación anorexígena de saciedad. En conjunto al efecto anterior, estimula en el sistema límbico la recaptura de dopamina, bloqueando la sensación hedónica del comer¹⁴⁻¹⁶ y a través del núcleo cerúleo se activa el simpático y con ello fenómenos periféricos de incremento del gasto energético en reposo, equilibrando el balance energético positivo en el mediano y largo plazo¹⁷⁻¹⁹ (*Fig. 1*).

La insulina es una hormona sintetizada y secretada por la célula pancreática beta. Su síntesis y secreción son estimuladas por las incretinas (hormonas gastrointestinales) “Glucosa-Dependent-Insulinotropic-Polypeptide” o GDIP, “Gastric-Inhibitory-Polypeptide” o GIP y “Glucagon-Like-Polypeptide-1” o GLP1,^{20,21} alcanza su nivel máximo con la ingesta de disacáridos, especialmente sucrosa, y declina con el ayuno, aún siendo breve. Por vía

Regulación energética a través del apetito y la saciedad

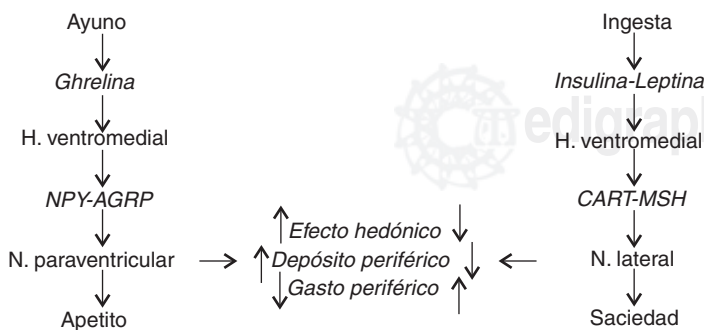


Fig. 1.

endocrina, al igual que la leptina, cruza la barrera hematoencefálica, estimula a los receptores específicos de insulina en el núcleo ventromedial y con ello la síntesis y secreción de MSH y CART, la activación de receptores melanocortina 3 y 4 del núcleo lateral y la saciedad. En forma también similar a la leptina, bloquea la sensación hedónica del comer e incrementa, vía simpática el gasto energético en reposo, equilibrando el balance energético positivo en el corto plazo²²⁻²⁵ (Fig. 1).

La acción de la insulina y la leptina se complementan, la primera equilibra el balance energético positivo en el corto plazo y estimula la síntesis y producción de la segunda para mantener dicho equilibrio en el mediano y largo plazo.

Es importante destacar que si bien la ingesta alimenticia es estimulada predominantemente por un balance energético negativo, ella también puede ser estimulada por la activación del sistema límbico. Una sensación gratificante, hedónica o placentera de un alimento paladeable, activa una respuesta orexigénica, independiente a la despertada por el balance energético negativo.

Estímulos como el frío, el estrés y el ayuno forzado implican un balance energético negativo por aumento del gasto o por deficiencia del aporte de energía. Para mantener el balance energético, el organismo consume los depósitos de energía acumulados en forma de glucógeno y/o triglicéridos. Este proceso es mediado por la activación eferente del sistema simpático a partir del núcleo cerúleo. Así, se estimula la glucogenólisis y la lipólisis por los siguientes mecanismos: Síntesis y secreción de glucagón, TSH y hormonas tiroideas, incremento del flujo sanguíneo muscular esquelético y activación de los receptores beta-3 adipocitarios.²⁶

En contraparte, la ingesta de sustratos energéticos como la glucosa y las grasas, determinan un balance energético positivo por exceso del aporte de energía. Para mantener neutral el balance energético, el organismo en una primera fase activa al asa aferente anorexigénica y a la eferente simpática leptino-insulino dependiente (periférica-neural). Sin embargo, si el balance energético positivo se torna crónico y/o excesivo y los niveles de glucosa y ácidos grasos libres plasmáticos no pueden mantenerse en límites fisiológicos a través de una reducción en la ingesta y/o el incremento del gasto energético, el sistema parasimpático a través del núcleo motor dorsal estimulará la síntesis de insulina, hormo-

na que en su asa eferente (neural-periférica), inducirá hasta cierto límite, la captación de glucosa y AGL en el hepatocito y en el adipocito respectivamente por medio de la activación de la glucogenogénesis y la lipogénesis con la inhibición de la gluconeogénesis y la lipólisis.²⁷

En conclusión, nuestro balance energético se mantiene en un fino equilibrio gracias a la neuroregulación sobre los mecanismos de apetito-saciedad, placer-ausencia de placer por paladar y ahorro-gasto de energía. Cuando este equilibrio se distorsiona aparecen dos trastornos polares, la obesidad y la caquexia, sobre el primero y su asociación con la comida rápida se ocupa el siguiente apartado.

Comida rápida como causa principal de obesidad visceral

El consumo de comida rápida es obesogénica por las siguientes características:¹⁰

1. Alta densidad energética.
2. Alto contenido de grasa.
3. Alto índice-carga glucémica.
4. Efecto fructuosa.
5. Bajo contenido de fibra.
6. Bajo contenido de calcio.

Alta densidad energética. El contenido de energía por gramo de alimento, define a la densidad energética. El alto contenido de carbohidratos y grasas y el bajo de fibra, determinan que la comida rápida sea energéticamente densa. Una dieta tradicional nativa tiene una densidad energética de 450 kJ por 100 g, mientras que su equivalente en gramos de comida rápida aporta en promedio 1,100 kJ.²⁸

Dado que el consumo alimenticio humano se rige en forma consciente más por el volumen y peso de un alimento que por su contenido energético, el consumo crónico de alimentos de alta densidad energética ocasiona un balance energético positivo que generalmente no es compensado ni al corto ni al largo plazo.^{29,30} Este fenómeno sucede por dos mecanismos. El primero, porque generalmente no llevamos a la conciencia el contenido energético de los alimentos y el segundo y más importante es, que la comida rápida, tiene la capacidad de estimular el apetito y la ingesta, vía el sistema límbico, independientemente del alto valor energético del alimento.³¹

Alto contenido de grasa. La ingesta de grasa por su alto valor energético es un predictor inde-

pendiente de obesidad y la comida rápida aporta un alto contenido de grasa saturada. La ingesta de grasa potencia el efecto insulino-trópico de la ingesta de carbohidratos. Este hecho genera hiperinsulinemia compensadora con lipogénesis en el corto plazo e hiperinsulinemia no compensadora por resistencia a la insulina y lipólisis en el largo plazo.³²⁻³⁴

Los AGL no saturados (ácido linoleico y eicosapentanoico), son estímulos potentes para la secreción y sensibilización de y a la insulina,³⁵⁻³⁷ sin embargo los AGL saturados (laurato y palmitato), si bien inducen síntesis y secreción insulínica, también provocan resistencia celular a la hormona por interferir con la acción de su principal enzima orquestadora intracelular, la PI3K o "Phosphatidil-Inositol-3-Kinase".^{38,39} Este fenómeno no sólo provoca RI en las células del eje metabólico y en las células endoteliales, también provoca inhibición del efecto aferente (periférico-neural) de la insulina y la leptina sobre el núcleo ventromedial y por ende bloquea sus señales anorexigénicas, antihedónicas e incrementadoras del gasto energético de reposo.^{40,41}

Alto índice y carga glucémica. La comida rápida se caracteriza por una alta proporción de alimentos con un elevado índice glucémico y por ende altas cargas glucémicas.⁴² El índice glucémico es inversamente proporcional al tamaño del sacárido y al contenido de fibra y se define como el área bajo la curva de glucemia en una prueba de tolerancia oral con una carga de un alimento dado, comparada con la de una carga equivalente en gramos de glucosa.^{43,44}

Como ya se anotó, la carga glucémica de un alimento es el principal determinante de la síntesis y secreción de insulina –demanda insulínica– y con ello de la glucogenogénesis y la lipogénesis. En situaciones de síntesis, secreción y sensibilidad a la insulina normales, la ingesta de un alimento con alta carga glucémica induce una fase hiperglucémica rápidamente compensada, seguida de una fase de hipoglucemia relativa inductora de apetito y de reingesta. Lo anterior favorece un ciclo intermitente con intervalos de 4 a 6 horas de glucogenogénesis y lipogénesis. En paralelo se ha demostrado que los alimentos con alta carga glucémica se asocian a un apetito incrementado, una saciedad disminuida, un incremento en el consumo alimentario voluntario "hedónico" y una reducción en el gasto energético de reposo.^{45,46} A largo plazo, las altas cargas glucémicas son diabetogénicas por mecanismos

de glucotoxicidad, lipotoxicidad y sobredemanda insulínica con falla 2^a de la célula beta.^{47,48}

Efecto fructuosa. El azúcar de mesa es un disacárido que contiene 50% de glucosa y 50% de fructuosa. Sin embargo, el edulcorante usado predominantemente en la preparación de comida rápida es el jarabe derivado de maíz el cual tiene una mayor concentración de fructuosa y es más económico que el azúcar normal. La fructuosa independientemente de su carga energética, está asociada a obesidad y diabetogénesis por los siguientes mecanismos.^{49,50}

La absorción intestinal y la captación celular de fructuosa están mediadas por los transportadores de membrana tipo Glut-5, los cuales tienen una alta densidad en el enterocito y en el hepatocito y baja en el miocito esquelético y en el adipocito. En el citoplasma del hepatocito, la fructuosa es convertida en fructuosa 1-6 fosfato y a diferencia de la glucosa, se incorpora al ciclo de la glucólisis más allá del paso regulatorio inhibidor determinado por la fosfofructoquinasa. Normalmente el acúmulo de productos finales de la glucólisis (NADPH, ATP y piruvato) regula a la baja la actividad de la fosfofructoquinasa y con ello se inhibe esta vía generadora de piruvato. Este "switch" no es activado por la incorporación de la fructuosa a la glucólisis y por ende existe un exceso de productos terminales e intermedios de la glucólisis. Al existir un exceso de piruvato, se generará un incremento en la concentración de acylCoA derivado de la glucólisis y se inhibe la incorporación de AGL al proceso de la betaoxidación. Este fenómeno de acúmulo de AGL en conjunto con el incremento de glicerol (producto intermedio de la glucólisis) aumenta el sustrato para la síntesis de triglicéridos y lipoproteínas ricas en ellos o VLDL.⁵¹

La fructuosa tiene una capacidad menor a la de la glucosa para inhibir la síntesis y secreción de ghrelina, así como para estimular las de insulina y leptina por lo cual determina en gran parte la incapacidad de la comida rápida de inhibir el apetito y activar la saciedad.^{52,53}

Bajo contenido de fibra. La comida rápida se caracteriza por un bajo contenido de fibra. El contenido de fibra en la alimentación tiene una relación inversa con la incidencia de obesidad, hiperinsulinemia, RI y DM2.⁵⁴

Dado que la fibra está constituida por celulosa (polisacárido de glucosa contenido en la estructura de plantas), la ingesta de un alto contenido de fibra determina: menor índice-carga glucé-

mica y menor densidad energética; mayor sensación de saciedad; mayor tiempo de vaciamiento gástrico y de absorción de glucosa. Por lo anterior, la demanda insulínica tras la ingesta de fibra es un proceso más fisiológico, reduciendo con ello la hiperinsulinemia y sus consecuencias. La fibra también “arrastra” hacia el colon los AGL contenidos en los alimentos, allí los AGL son fermentados y convertidos en AGL de cadena corta, los cuales a diferencia de los de cadena larga, incrementan la sensibilidad a la insulina.⁵⁵

Bajo contenido lácteo. La comida rápida es baja en calcio. La ingesta de productos lácteos se ha asociado a una reducción en la incidencia de obesidad y de RI, muy probablemente por su alto contenido de calcio. Los mecanismos para explicar dicho fenómeno benéfico son al menos los 3 siguientes:⁵⁶⁻⁵⁸ bajo índice-carga glucémica; incremento en la excreción fecal de grasa y reducción de la lipogénesis con incremento de la lipólisis por reducir la concentración de vitamina D-3.

Síndrome X o síndrome metabólico “dos ventanas a la RI”

La primera descripción de que la DM2 no sólo era un estado de deficiencia insulínica, sino también un estado de insensibilidad a la insulina fue hecha por Harold Himsworth en 1939.⁵⁹⁻⁶² Sin embargo, fue hasta los años 70 con el advenimiento de las técnicas para cuantificar la cap-

tación celular de glucosa mediada por insulina, cuando la hipótesis planteada 30 años antes por Himsworth empezó a tener eco.⁶³⁻⁶⁶ Dicha hipótesis se confirmó en los 80, cuando se demostró en estudios clínico-epidemiológicos que la RI precedía e incrementaba el riesgo de DM2.^{66,68} Gerald Reaven fue el primer investigador en “ir más allá” en el estudio de la RI. Reaven demostró, que un porcentaje de individuos con RI evolucionaba progresivamente hacia DM2 y en el resto, la hiperinsulinemia 2ª, permitía mantener los niveles de glucemia en límite normal, durante lapsos variables.⁶⁹ Sin embargo, lo que él llamó la respuesta “filantrópica” de la célula beta, es decir, la hiper-síntesis e hipersecreción de insulina con hiperinsulinemia 2ª, tendría un costo traducido por el desarrollo de disglucemia, dislipidemia y desregulación hemodinámica. A este conjunto fisiopatológico de RI, hiperinsulinemia y sus subrogados hemodinámico-metabólicos, Reaven lo denominó a finales de los 80, síndrome X.

Este concepto ha trascendido por haber sido el origen de una noción integradora entre la RI y el riesgo cardiovascular, asociación etiopatogénica que fue y continúa siendo corroborada⁷⁰⁻⁷³ (Fig. 2).

Así, con esta breve reseña del nacimiento del concepto de síndrome X, se denota como la RI fue una condición inicialmente ligada al riesgo diabético, para posteriormente constituirse como una alteración también ligada con el riesgo aterotrombogénico.

Por otra parte, como ya fue referido en la introducción, el síndrome metabólico fue concebido como un concepto diagnóstico clínico, dominado por la obesidad visceral como la causa más frecuente e importante en nuestro tiempo de RI y por ende con una asociación causal con intolerancia a la glucosa, dislipidemia aterogénica e hipertensión arterial y por lo tanto con un riesgo incrementado de DM2 y ECVA.

Aquí vale la pena reiterar que, el síndrome X y el síndrome metabólico no son términos equivalentes o intercambiables, el primero no incluye a la obesidad como criterio diagnóstico, sólo lo contempla como una condición predisponente de RI. Si puntualizamos esta diferencia se entiende la inexistente discrepancia entre los conceptos síndrome X y síndrome metabólico (ATP-III) puesto que, la existencia de RI como alteración fisiopatológica, no necesariamente es secundaria a obesidad visceral y por lo tanto podrá existir RI sin obesidad visceral y viceversa, obesidad visceral sin RI.⁷⁴⁻⁷⁶

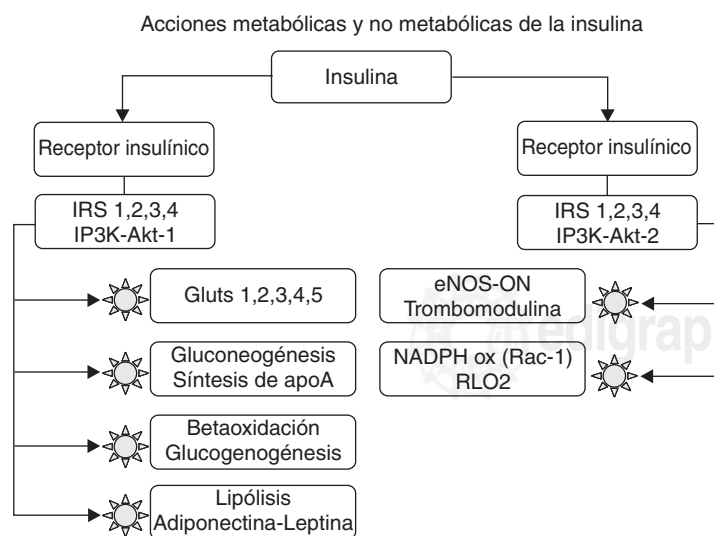


Fig. 2.

Esto último es fundamental puesto que aquel individuo obeso sin RI no manifestará un incremento en el riesgo de DM2 y/o ECVA por este mecanismo, explicando así la tan controversial validez diagnóstica de la obesidad visceral como predictor “absoluto” de RI y de sus subrogados. A pesar de ello, el concepto central del SM es que la obesidad visceral debe considerarse como la “ventana clínica” más útil para sospechar la existencia de RI y obliga al clínico a la búsqueda de sus manifestaciones metabólicas y hemodinámicas, predisponentes para evolucionar hacia DM2 y/o ECVA.^{77,78}

A la fecha queda claro que no se requiere la reunión de 3 de 5 criterios para sospechar un incremento en el riesgo cardiometabólico. La sola presencia de 1 criterio diagnóstico aumenta el riesgo de DM2 y/o ECVA, siendo máximo con la conjunción de 5 criterios. Así mismo está publicado que la existencia de intolerancia a la glucosa de ayuno o postprandial es una variable con polaridad hacia el desarrollo de DM2, en tanto que la hipertensión arterial y la hipertrigliceridemia-hipoalfalipoproteinemia la tienen hacia la ECVA.^{79,80}

Luego entonces, el SM no es una condición diagnóstica de todo o nada, como todo fenómeno biológico es un continuo, en el cual independientemente de la clasificación, impera el concepto de que la obesidad visceral es el principal promotor occidental de RI y de sus alteraciones satélites, mediadoras del incremento en el riesgo cardiometabólico.⁸¹ Lo anterior sin olvidar que la RI determina otras patologías no menos importantes, especialmente, síndrome de ovarios poliquísticos, hepatopatía grasa no alcohólica, ciertos cánceres, síndrome de apnea del sueño y otras condiciones mórbidas.⁸²⁻⁸⁴

Por qué la obesidad visceral genera RI y es su etiología más frecuente

Como ya fue revisado, la ingesta de comida denominada rápida en combinación con el sedentarismo es la principal causa de obesidad visceral. La obesidad visceral a su vez es el reflejo de la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo intraabdominal. Dichos cambios en el tejido adipocitario son una manifestación amplificada de su papel funcional que es captar AGL, reconstituirlos en forma de triglicéridos y en su caso hidrolizar éstos para la liberación de AGL como fuente energética.⁹ Dicha transformación celular tiene un límite y un costo funcional.

Tejido adiposo disfuncional (Fig. 3)

Los adipocitos hipertróficos-hiperplásicos tienen una menor densidad de receptores para insulina y una mayor de receptores beta-3 adrenérgicos. Este hecho condiciona una tasa de lipólisis incrementada que facilita como se verá adelante, la diapédesis de monocitos hacia el estroma adiposo visceral, iniciando un ciclo proinflamatorio entre los adipocitos y los monocitos, inicialmente con repercusión local y finalmente sistémica.⁸⁵⁻⁸⁷

Los AGL generados por los adipocitos viscerales son ligandos que por vía paracrina estimulan a los receptores TLR o “Tool-Like-Receptors” de los monocitos normalmente localizados en el estroma adiposo visceral. La estimulación de dichos receptores activa a los sistemas de señalización intracelular ERK o “Extracellular-signal-Regulated-Kinase” y JK o “Janus-Kinase” del monocito y con ello la actividad de la proteína reguladora de genes AP-1 o “Activated-Protein-1”, induciendo la promoción de transcripción y síntesis de TNF-alfa o “Tumor-Necrosis-Factor-alfa” e IL-6 o “Interleukin-6”. El TNF-alfa y la IL-6, especialmente el primero, a su vez son ligandos que también por vía paracrina estimulan los receptores para TNF-1-2, entonces ya expresados por el adipocito disfuncional. La estimulación de dichos receptores activa los sistemas ERK, JK y p38K o “p-38-Kinase” del adipocito y con ello la actividad de la AP-1 con promoción de transcripción y síntesis de MCP-1 o “Monocyte-Chemoattractant-Protein-1” e IL6 con incremento de la migración de monocitos al estroma adiposo visceral. El TNF-alfa incrementa aún más la resistencia celular del adipocito a la insulina por 2 mecanismos. El primero es por transfosforilación directa en serina de los IRS-1-2 o “Insulin-Receptor-Substrates” y el segundo por inducir la transcripción y síntesis de SOCS o “Suppressor-Of-Citokin-Signaling”, moléculas que transfosforilan también en serina a los IRS-1-2 e inducen su proteólisis.⁸⁸⁻⁹¹

Este proceso patológico de lesión funcional y anatómica en el sistema de señalización intracelular insulínica en el adipocito, potencia la lipólisis al inhibirse la promoción de transcripción y síntesis de fosfodiesterasa-IV (enzima inhibidora de la lipasa adipocitaria) y de adiponectina.⁹²⁻¹⁰⁰ Además de la síntesis incrementada de AGL, MCP-1 e IL-6 por el adipocito y de TNF-alfa e IL-6 por el monocito y la reducción en la síntesis de adiponectina por el primero, en el estroma

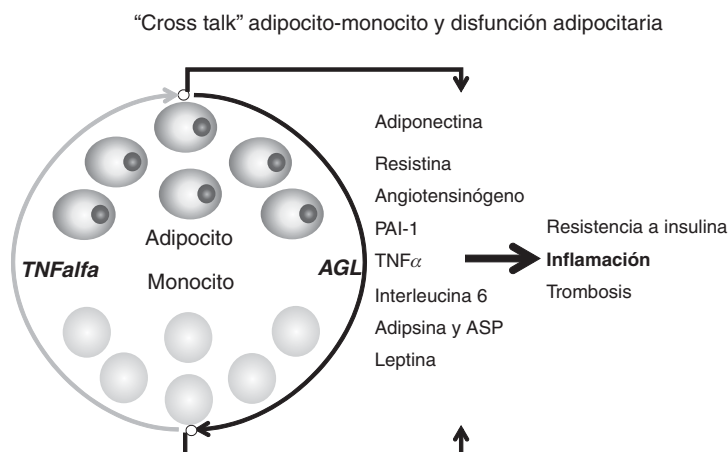


Fig. 3. Disfunción del tejido adiposo. En este diagrama se resume la esencia de la disfunción adipocitaria. El adipocito disfuncional produce AGL, ellos estimulan los receptores TLR de los monocitos los cuales sintetizarán TNF-alfa que mantendrá la lipólisis facilitada y entre ambos promueven la participación de otros sistemas de PRG (vg NFkB) que promueven la síntesis o represión de múltiples moléculas. La respuesta sistémica a dicho estado de disfunción del tejido adiposo visceral se caracteriza por RI, inflamación "subclínica" y tendencia a la trombosis (ver texto).

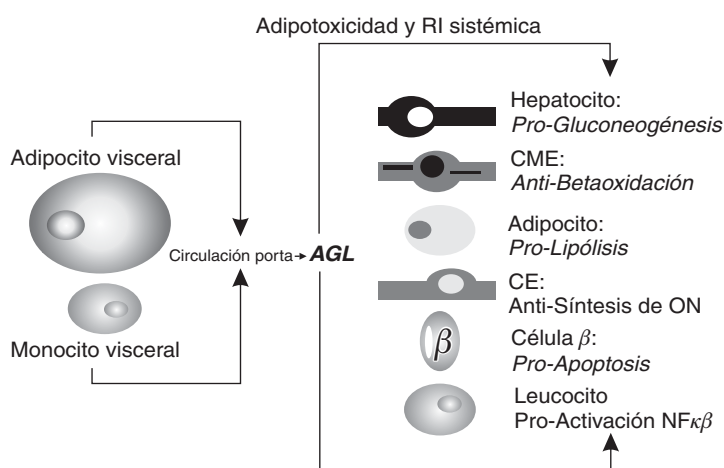


Fig. 4. Lipotoxicidad. Los AGL, circulan hacia el circuito sistémico vía portal. Los AGL, especialmente los saturados, son tóxicos prácticamente para todo tipo de célula, provocando trastornos metabólicos de insulino-resistencia, disfunción endotelial, insuficiencia pancreática absoluta y perpetuación del estado inflamatorio. Este fenómeno ha sido denominado lipo o adipotoxicidad y sinergiza a los ocasionados por otras moléculas citotóxicas.

adiposo visceral se ha documentado un incremento en la síntesis de otras moléculas como Resistina (proteína del grupo FIZ o "Finding-Inflammatory-Zone), Adipsina y ASP (proteínas activadoras de complemento), angiotensinógeno (precursor de angiotensina I-II) y PAI-1 o "Plasminogen-Activator-Inhibitor-1" (inhibidor de la fibrinólisis endógena).¹⁰¹

De esta forma se establece en el tejido adiposo visceral una nociva intercomunicación o "cross-talk" adipocito-leucocito en la cual, los AGL favorecen la síntesis de TNF-alfa por el monocito y dicha citoquina perpetúa el ciclo induciendo al adipocito para la síntesis de citoquinas leuco-quimiotácticas, retroalimentando la lipólisis, inhibiendo la síntesis de adiponectina y estimulando la síntesis de otras moléculas con potencial proinflamatorio, vasoconstrictor y protrombogénico.¹⁰²⁻¹⁰⁴

El proceso fisiopatológico analizado con anterioridad se engloba en el concepto de tejido adiposo disfuncional, mismo que se sinergiza con el de lipotoxicidad analizado en los párrafos siguientes.

Adipotoxicidad (Fig. 4)

A niveles plasmáticos altos, los AGL circulantes, especialmente los saturados, tienen efectos citotóxicos directos conocidos como lipotoxicidad. La lipotoxicidad provoca lesión anatómico-funcional, tanto en las células del eje metabólico (adipocito-hepatocito-miocito esquelético), como en otras estirpes celulares (leucocitos, células endoteliales y células beta). Su efecto sinergiza a los ya referidos para las citoquinas como el TNF-alfa, la IL-6 y favorece la activación de la NADPH-oxidasa leucocitaria y la producción de RLO2 (radicales libres de O₂).

Los AGL producidos en exceso en el estroma visceral, alcanzan la circulación sistémica vía la circulación portal-hepática. A nivel periférico, los AGL provocan un estado de RI caracterizado por¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ (Fig. 5):

1. Inhibición de los efectos metabólicos de la insulina. Desinhibición de la lipólisis, desinhibición de la gluconeogénesis e inhibición de la betaoxidación.
2. Activación de monocitos circulantes. Producción y efecto sistémico de TNF-alfa, otras leucocitoquinas y RLO2.
3. Afección de la función endotelial insulino-dependiente.
4. Apoptosis de la célula beta pancreática.

Así, la disfunción del tejido adiposo y la lipotoxicidad son los dos mecanismos que explican el estado proinflamatorio y de RI que torna patogénica a la obesidad visceral y ocasiona el daño anatómico-funcional sobre las células beta pancreática y endotelial, sustratos del riesgo incrementado para DM2 y ECVA.

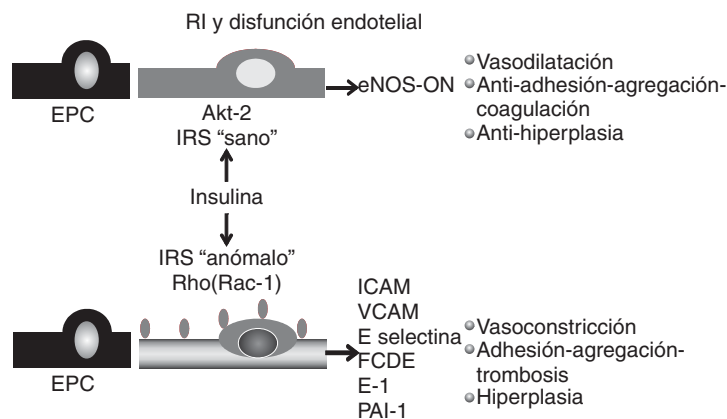


Fig. 5. La insulina inhibe la generación de RLO2, vía su receptor específico y la actividad del sistema IRS-Akt-2, permitiendo con ello la expresión del fenotipo fisiológico de esa estirpe celular. La existencia de un sistema de comunicación receptor-IRS-Akt2 insensible o resistente a la insulina, permite la preponderancia de la Rac-1 kinasa y con ello, la generación de RLO2, la desrepresión del NFkB y la promoción de síntesis de moléculas de adhesión, proliferación, vasoconstricción y trombosis. Este daño a la célula endotelial no sólo se establece en la célula nativa sino también en sus progenitoras o EPC.

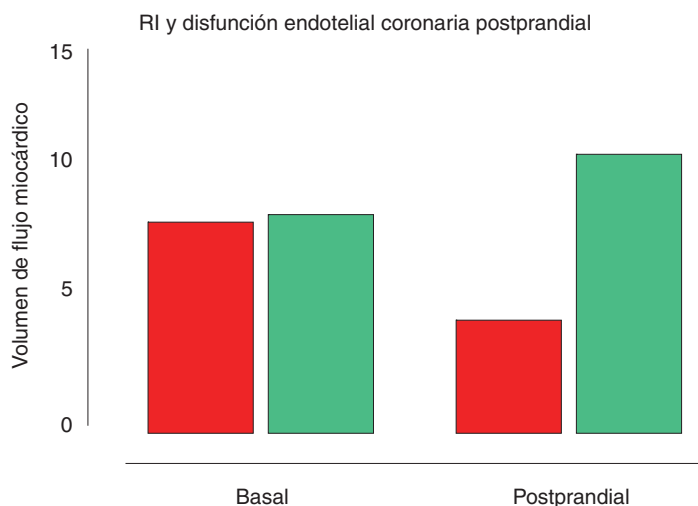


Fig. 6. La disfunción endotelial en individuos con RI en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerosa obstructiva, se ha documentado a través de ecocardiografía perfusoria. Con este método al comparar el flujo miocárdico de individuos sin RI (barras verdes), se ha encontrado una caída postprandial significativa del flujo miocárdico en los individuos con RI (barras rojas) (modificado de Scognamiglio, referencia 115).

El umbral para el daño –predeterminado genéticamente– de los receptores de insulina y/o sus sistemas de señalización intracelular, especialmente de los IRS-1-2 y las PKB, Akt-1 y Akt-2, es quizá la variable que explique porqué, a niveles similares de obesidad, diferentes poblaciones e individuos, tienen umbrales diferentes para el desarrollo de RI y de sus subgrados.

RI, disfunción endotelial y aterotrombosis

El efecto de la RI en la función endotelial es el nexa que explica la asociación entre obesidad visceral (SM) y ECVA aun en fases prediabéticas. Las células endoteliales (CE) tienen normalmente receptores de insulina que activan al sistema de señalización intracelular referido previamente (IRS-1-2-PIK3-Akt-1-2). La Akt-2 es la kinasa encargada de fosforilar a la eNOS “endothelial-Nitric-Oxide-Synthase” e inducir la producción de ON, así mismo es probable que induzca la activación de la proteína reguladora de genes KLF-2 o “Kruppel-Like-Factor-2”, promotora de la transcripción y síntesis de eNOS y trombomodulina.¹¹⁰⁻¹¹²

La Akt-2 también contrarresta el efecto activador de la kinasa Rac-1 sobre la NADPH-oxidasa endotelial inducida por los AGL y el TNF-alfa y generadora de RLO2. Los RLO2 son 2os mensajeros para la desrepresión de la proteína reguladora de genes NFkB. El NFkB es la principal proteína reguladora de genes proinflamatorios en la CE y promueve la transcripción y síntesis de más de 150 genes, entre ellos los de Endotelina-1 (E-1), ICAM o “Inter-Cellular-Adhesion-Molecule”, VCAM o “Vasculo-Cellular-Adhesion-Molecule”, selectinas E, P y L, PAI-1 y EDGF o “Endothelial-Derived-Growth-Factor”, etc. El NFkB a su vez reprime la promoción del gen de la eNOS, entre otros, como el de la osteocalcina y las “Bone-Morphogenetic-Proteins” o BMP.^{113,114}

Así, la insulina normalmente induce en la CE la expresión de su fenotipo fisiológico determinado principalmente por el ON y caracterizado por vasodilatación autorregulada, antiadhesión de leucocitos y plaquetas circulantes e inhibición de la migración, hiperplasia y transformación de células musculares lisas (CML) de la capa media arterial (Fig. 5).

El innato estado de RI en ciertas poblaciones e individuos, el cual por ser sistémico involucra también a las CE, es sinergizado por la acción sobre los IRS-1-2 de los AGL, las citoquinas como el TNF-alfa y los RLO2 y ocasiona un estado de disfunción endotelial, en el cual el fenotipo fisiológico de las CE se transforma en un fenotipo caracterizado por vasodilatación inapropiada, adhesión leucocitaria y plaquetaria con un estado fibrinolítico disminuido y migración, hiperplasia y transformación de las CML de la capa media arterial.

Dicho estado de disfunción de las CE no es una elucubración teórica, se ha documentado fehacientemente.

cientemente en el ser humano *in vivo* tanto en la circulación arterial periférica como en la coronaria. En individuos con SM, RI y ausencia de enfermedad aterosclerosa clínica, incluso excluida por angiogramografía coronaria multicorte, se ha demostrado que existe disfunción endotelial traducida por una disminución de la vasodilatación reactiva en la arteria humeral o caída del flujo miocárdico medido tanto por ecocardiografía perfusoria, como por tomografía de emisión de positrones miocárdica, después de un reto con una dieta alta en carbohidratos simples y grasa o por la estimulación con frío.¹¹⁵⁻¹¹⁹

Así mismo se ha demostrado en la población referida, una relación inversamente proporcional entre la caída del flujo braquial y el incremento de PCR, IL-6 y nitrotirosina (marcador de estrés oxidativo), ello después de la ingesta de una dieta de alta densidad energética. Estas alteraciones en la función endotelial y sus subrogados inflamatorios se corrigen en grado variable y significativo con la modificación del tipo de dieta y/o con el empleo profiláctico de inhibidores del receptor AT-1 y/o estatinas, siendo sinérgico el efecto benéfico de ambos fármacos.¹¹⁶

Este fenómeno de disfunción endotelial e inflamación postprandial en individuos con SM, explica el mecanismo que hasta ahora sólo implicaba a la hiperglucemia postprandial como un factor de riesgo aterotrombótico, incluso más significativo que la hiperglucemia de ayuno.

Si aceptamos que la disfunción endotelial diagnosticada en el territorio periférico o en el coronario, es un poderoso predictor de eventos cardiovasculares mayores con incremento del riesgo que oscila entre 2.5 y 5,¹¹⁸ es lógico postular que la RI causa incremento de la ECVA a través de la disfunción endotelial y que ésta se disparará con la presencia del resto de los factores de daño endotelial asociados a la RI, es decir, la hiperglucemia de ayuno y/o postprandial, la hipoalfalipoproteinemia con hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial. Lo anterior independientemente del daño endotelial provocado por el incremento en la concentración plasmática de colesterol-LDL.

Para que suceda lo anterior no es necesario que se manifieste con DM2 el estado de insuficiencia pancreática beta. El daño funcional y anatómico del endotelio, incluyendo a sus células progenitoras, como se ha explicado, inicia precozmente y tiene las características necesarias para propiciar el desarrollo de aterotrombo-

sis. Entendiendo a la aterotrombosis no únicamente como una respuesta endotelial al daño arterial, sino también como una respuesta inapropiada del tejido endotelial progenitor al daño vascular.¹²⁰

Es por todo lo anterior que el concepto SM continúa evolucionando y creando gran expectativa en clínicos y básicos e involucrado a los cardiólogos, hasta ahora sólo espectadores finales de las catástrofes de este proceso fisiopatológico.^{121,122}

Conclusiones

En este análisis sobre la fisiopatología de la RI y su nexa con la ECVA y la DM2 se han destacado los siguientes conceptos de importancia clínica.

1. La ingesta de una dieta con alta densidad energética, alto contenido de grasa saturada, alto índice-carga glucémica, alta en fructuosa y baja en fibra y en calcio, en conjunto con el sedentarismo, son la principal causa de obesidad central. Lo anterior no sólo por un incremento del aporte de glucosa y grasa y una reducción en el gasto energético, sino también por francos trastornos en las asas de regulación aferente, intrahipotalámica-límbica y eferente que modulan el equilibrio apetito-saciedad, con incremento del primero y reducción de la segunda.
2. La situación previa ocasiona un cambio en el fenotipo del adipocito, especialmente el visceral. El adipocito hipertrófico e hiperplásico (adipocito obeso) incrementa su tasa de lipólisis y con ello la liberación de AGL. Los AGL son ligandos de los receptores TLR de los leucocitos normalmente localizados en el estroma adiposo visceral. El leucocito estimulado por los AGL produce TNF-alfa, esta citoquina activa a su vez a los receptores TNF-1-2 del adipocito obeso, el cual produce MCP-1 con atracción de más leucocitos, incremento de su tasa de lipólisis y reducción de su producción de adiponectina.
3. Este fenómeno de intercomunicación proinflamatoria, adipocito-leucocito en un inicio sólo es paracrino, se potencia con la producción de otras moléculas como resistina, adipina, ASP, angiotensinógeno y PAI-1 y vía portal, invade la circulación sistémica con daño funcional y anatómico a las células del eje metabólico, las células endoteliales y la célula beta. Así la disfunción del tejido adiposo y la adipotoxicidad son los dos meca-

- nismos etiopatogénicos para la ECVA y la DM2 iniciada por la obesidad visceral.
4. La disfunción endotelial y un estado proinflamatorio y oxidativo subclínicos, han sido demostrados fehacientemente en los individuos con un fenotipo metabólico sugestivo de RI. Dicha alteración inicialmente funcional es el sustrato para que a la postre con la coexistencia de disglucemia, dislipidemia e hipertensión arterial, se evolucione hacia un proceso aterotrombótico.
 5. Finalmente, la forma en que se establezca el diagnóstico de SM será irrelevante así como innecesaria su confrontación con el concepto de síndrome X y mucho menos con las escalas establecidas para el cálculo del riesgo de eventos cardiovasculares como la de Framingham.

Lo anterior siempre y cuando razonemos:

- a) Que es innegable que nuestro medio ambiente obesogénico no es sano.
- b) Que si bien la obesidad visceral es la causa más frecuente de RI en nuestro mundo occidental, no todo obeso, pero sí la mayoría tiene RI y viceversa, que no es condición "sine qua non" ser obeso para tener RI.
- c) Que la adipotoxicidad y la disfunción adipocitaria proinflamatorias son procesos patológicos bien demostrados que retroali-

mentan a la RI y ocasionan disfunción endotelial y fallo celular beta y con ello un riesgo facilitado para el desarrollo de aterotrombosis, ECVA y DM2.

- d) Que la aplicación de estos conceptos es especialmente útil en los individuos con un "tradicional" riesgo Framingham bajo e incluso mediano, en los cuales el calificativo bajo o mediano –aún con colesterol-LDL "en meta"–, en presencia de algún marcador de SM debe ponderarse con más acuciosidad, ya que la sola presencia de un solo criterio diagnóstico de SM, determina un incremento progresivo en el riesgo, el cual si bien puede tener una polaridad hacia la DM2 o hacia la ECVA, dicha polaridad finalmente será irrelevante si aceptamos:
- e) Que, ambas enfermedades, la DM2 y la ECVA, imponen un pronóstico vital igualmente reducido.

Así, esta revisión demuestra que nuestra tendencia de buscar soluciones simples a problemas complejos no siempre es posible e incluso, puede llegar a confundirnos. Eso ha sucedido con el SM. Sin embargo, al final siempre es posible encontrar la respuesta correcta a un problema complicado y es en este punto donde parece que estamos ahora en este complejo rompecabezas cardiometabólico.

Referencias

1. REAVEN G: *Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
2. MILLER CJ, MILLER NE: *Plasma high-density lipoprotein concentrations and the development of ischemic heart disease*. Lancet 1975; 1: 16-19.
3. CARLSON LA, BOTTIGER LE, AHFELDT PE: *Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study: a 14 year follow-up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol*. Acta Med Scand 1979; 206: 351-360.
4. FULLER JH, SHIPLEY MJ, ROSE G, JARRET RJ, KEEN H: *Coronary-heart disease and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study*. Lancet 1980; 1: 1373-1376.
5. CASTELLI WP, GARRISON RJ, WILSON PWF, ABBOT RO, KALONSDIAN S, KANNEL WB: *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study*. JAMA 1986; 256: 2385-2387.
6. *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 2002; 285: 2846-2897.
7. REAVEN GM: *The metabolic syndrome: requiescat in pace*. Clinical Chem 2005; 51: 931-938.
8. GREENLAND P: *Critical questions about the Metabolic Syndrome*. Circulation 2005; 112: 3675-3676.
9. BURLEY S, DOBSON C, EISENBERG D, HARRISON S, KURIYAN J, PETZCO G: *How cells obtain energy from food*. pp 91-109. Chapter 2. Cell chemistry and biosynthesis. En: Molecular Biology of the Cell, 2nd Ed, 2002. (Eds) Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Taylor, Francis Group.
10. ISGANAITIS E, LUSTIG RH: *Fast food, central nervous system, insulin resistance and obesity*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 2451-2462.
11. ANGELOPOULUS N, GOULA A, TOLIS G: *Current knowledge in the neurophysiologic modulation of obesity*. Metabolism Clin Exp 2005; 54: 1202-1217.

12. Kojima M, Hosoda H, Date Y, NAKASATO M, MATZUO H, KANGAWA K: *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach*. Nature 1999; 402(6762): 656-660.
13. ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 1994; 372: 425-432.
14. SHALEV U, YAP J, SHAHAM Y: *Leptin attenuates food deprivation-induced relapse to heroin seeking*. J Neurosci 2001; 21: RC129: 1-5.
15. KAWAI K, SUGIMOTO K, NAKASHIMA K, MIURA H, NINOMIYA Y: *Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice*. Proc Nat Acad Sci USA 2000; 97: 11044-11049.
16. CARR KD, TSIMBERG Y, BERMAN Y, YAMAMOTO N: *Evidence of increased dopamine receptor signaling in food-restricted rats*. Neuroscience 2003; 119: 1157-1167.
17. HEYMSFIELD SB, GREENBERG AS, FUJIOKA K, DIXON RM, KUSHNER R, HUNT T, ET AL: *Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial*. JAMA 1999; 82: 568-1575.
18. AHIMA RS, FLIER JS: *Leptin*. Ann Rev Physiol 2000; 2: 13-437.
19. FLIER JS: *Leptin and obesity*. Banting Lecture. ADA Meeting San Diego USA, 2005.
20. DRUCKER DJ: *Enhancing incretin action for the treatment of type-2 diabetes*. Diabetes Care 2003; 26: 2929-2940.
21. LAMBEIR AM, DURINX X, SCHARPE S, DEMESSTERM I: *Dipeptidyl-Peptidase-IV from bench to bedside. An update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP-IV*. Critical Rev in Clin Lab Sci 2003; 40: 209-294.
22. FIGLEWICS DP, SZOT P, CHAVEZ M, WOODS SC, VEITH RC: *Intraventricular insulin increases dopaminergic transporter mRNA in rat VTA-substantia nigra*. Brain Res 1994; 644: 331-334.
23. SIPOLS AJ, STUBER GD, KLEIN SN, HIGGINS MS, FIGLEWICS DP: *Insulin and raclopride combine to decrease short-term intake of sucrose solutions*. Peptide 2000; 21: 1361-1367.
24. FIGLEWICS DP: *Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 284: R882-R892.
25. SIPOLS AJ, BAYER J, BENNET R, FIGLEWICS DP: *Intraventricular insulin decreases kappa opioid-mediated sucrose intake in rats*. Peptides 2002; 23: 2181-2187.
26. LUSTIG RH, PREEYASOMBANT C, VELAZQUEZ-MIERYER PA: *Childhood obesity*. En: Pescovitz OH, Eugster EA (eds): *Pediatric endocrinology; mechanisms, manifestations and management*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 683-714.
27. LUSTIG RH: *Autonomic dysfunction of the beta-cell and the pathogenesis of obesity*. Rev Endocrinol Metab Dis 2003; 4: 23-32.
28. PRENTICE AM, JEBB SA: *Fast foods, energy density and obesity: a possible mechanistic link*. Obesity Reviews 2003; 4: 187-194.
29. ROLLS BJ, CASTELLANOS VH, HALFORD JC, KILARA A, PANYAM D, PELKMAN CL, ET AL: *Volume of food consumed affects satiety in men*. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1170-1177.
30. ROLLS BJ, BELL EA, CASTELLANOS VH, CHOW M, PELKMAN CL, THORWART ML: *Energy density but not fat content of foods affected energy intake in obese and lean women*. Am J Clin Nutr 1999; 69: 863-871.
31. EBBELING CB, SINCLAIR KB, PEREIRA MA, GARCIA-LAGO E, FELDMAN HA, LUDWING DS: *Compensation for energy intake from fast food among overweight and lean adolescents*. JAMA 2004; 291: 2828-2833.
32. SHERWOOD NE, JEFFERY RW, FRENCH SA, HANNAN PJ, MURRAY DM: *Predictors of weight gain in the Pound of Prevention study*. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 395-403.
33. HARRIS RB, MITCHEL TD, HEBERT S: *Leptin-induced changes in body composition in high fat-fed mice*. Exp Biol Med 2003; 228: 24-32.
34. BODEN G: *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM*. Diabetes 1996; 45: 3-10.
35. STEIN DT, STEVENSON BE, CHESTER MW, BASIT M, DANIELS MB, TURLEY SD, ET AL: *The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation*. J Clin Invest 1997; 100: 398-403.
36. PARKER DR, WEISS ST, TROISI R, CASSANO PA, VOKONAS PS, LANDSBERG L: *Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the normative aging study*. Am J Clin Nutr 1993; 58: 129-136.
37. MAYER EJ, NEWMAN B, QUESENBERY CP, SELBY JV: *Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins*. Diabetes Care 1993; 16: 1456-1469.
38. DOBBINS RL, SZCZEPANIAK LS, MYHILL J, TAMURA Y, UCHINO H, GIACCA A, ET AL: *The composition of dietary fat directly influences glucose-stimulated insulin secretion in rats*. Diabetes 2002; 51: 1825-1833.
39. ZIERATH JR, HOUSEKNECHT KL, GNUDI L, KAHN BB: *High fat feeding impairs insulin-stimulated GLUT-4 recruitment via an early signaling defect*. Diabetes 1997; 46: 215-223.
40. EL-HASCHIMI K, PIERROZ DD, HILEMAN SM, BJORBAEK C, FLIER JS: *Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity*. J Clin Invest 2000; 105: 1827-1832.
41. LIN L, MARTIN R, SCHAFFHAUSER AO, YORK DA: *Accute changes in the response to peripheral lep-*

- tin with alteration in the diet composition.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 280: R504-R509.
42. HU FB, STAMFER MJ, MANSON JE, GRODSTEIN F, COLDITZ GA, SPEIZER FE, ET AL: *Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and life style in women.* N Engl J Med 2000; 343: 530-537.
 43. LUDWIG DS: *The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease.* JAMA 2002; 287: 2414-2423.
 44. LUDWIG DS, MAJZOUB, AL-ZAHARANI A, DALLAL GE, BLANCO I, ROBERTS SB: *High glycemic index foods, overeating, and obesity.* Pediatrics 1999; 103: E261-E266.
 45. LUDWIG DS: *Dietary glycemic index and obesity.* J Nutr 2000; 130: 280S-283S.
 46. PEREIRA MA, SWAIN J, GOLDFINE AB, RIFAI N, LUDWIG DS: *Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss.* JAMA 2004; 292: 2482-2490.
 47. SALMERON J, MANSON JE, STAMFER MJ, COLDITZ GA, WING AL, WILLET WC: *Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women.* JAMA 1997; 277: 472-477.
 48. GROSS LS, LI L, 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.
 49. ANDERSON JW, STORY LJ, ZETTWOCH NC, GUSTAFSON NJ, JEFFERSON BS: *Metabolic effects of fructose supplementation in diabetic individuals.* Diabetes Care 1989; 12: 337-344.
 50. JURGENS H, HAASS W, CASTANEDA TR, SCHURMANN A, KOEBNICK C, DOMBROWSKI F ET AL: *Consuming fructose sweetened beverages increases body adiposity in mice.* Obes Res 2005; 13: 1146-1156.
 51. HAVEL PJ: *Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid-carbohydrate metabolism.* Nutrition Reviews 2005; 63: 133-157.
 52. MOYER AE, RODIN J: *Fructose and behavior: does fructose influence food intake and macronutrients selection?* Am J Clin Nutr 1993; 58(Suppl 5): 810S-814S.
 53. TEFF KL, ELLIOTT SS, TSHOP M, KIEFFER TJ, RADER D, HEIMAN M, ET AL: *Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women.* J Clin Endocr Metab 2004; 89: 2963-2972.
 54. WIRFALT E, HEDBLAD B, GULLBERG B, MATTISSON I, ANDREN C, ROSANDER U, ET AL: *Food patterns and components of Metabolic Syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort.* Am J Epidemiol 2001; 154: 1150-1159.
 55. PEREIRA MA, LUDWIG DS: *Dietary fiber and body-weight regulation: observations and mechanisms.* Pediatr Clin North Am 2001; 48: 969-980.
 56. DAVIES KM, HEANEY RP, RECKER RR, LAPPE JM, BARGER-LUX MJ, RAFFERTY K, ET AL: *Calcium intake and body weight.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4635-4638.
 57. PEREIRA MA, JACOBS DR, VAN HORN L, SLATTERY ML, KARTASHOV AI, LUDWIG DS: *Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA study.* JAMA 2002; 287: 2081-2089.
 58. ZEMEL MB, THOMPSON W, MILSTEAD A, MORRIS K, CAMPBELL P: *Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults.* Obes Res 2004; 12: 582-590.
 59. HIMSWORTH HP: *The mechanism of diabetes mellitus, I.* Lancet 1939; 2: 1-6.
 60. HIMSWORTH HP: *The mechanism of diabetes mellitus, II: the control of the blood sugar level.* Lancet 1939; 2: 65-68.
 61. HIMSWORTH HP: *The mechanism of diabetes mellitus, II: the control of the blood sugar level (cont).* Lancet 1939; 2: 118-122.
 62. HIMSWORTH HP: *The syndrome of diabetes mellitus and its causes.* Lancet 1949; 1: 465-473.
 63. SHEN SW, REAVEN GM, FARQUHAR JW: *Comparison of impedance to insulin mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects.* J Clin Invest 1970; 49: 2151-2160.
 64. DEFONZO RA, TOBIN JD, ANDRES R: *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.* Am J Physiol 1979; 237: E214-E223.
 65. GINSBERG H, KIMMERLING G, OLEFSKY JM, REAVEN GM: *Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia.* J Clin Invest 1975; 55: 454-461.
 66. REAVEN GM: *Insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus: does it exist and it can be measured?* Am J Med 1983; 74(Suppl 1A): 3-17.
 67. WARRAN JH, MARTIN BC, KROWLEWSKY AS, SOELDNER JS, KAHN CR: *Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the off-spring of the diabetic parents.* Ann Intern Med 1990; 113: 909-915.
 68. LILLIOJA S, MOTT DM, SPRUAL M, FERRARO R, FOLEY JE, RAVUSSIN E, ET AL: *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993; 329: 1988-1992.
 69. MILLER CJ, MILLER NE: *Plasma high-density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease.* Lancet 1975; 1: 16-19.
 70. CARLSON LA, BOTTIGER LE, AHFELDT PE: *Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study: a 14 year follow-up focusing*

- on the role of plasma triglycerides and cholesterol. *Acta Med Scand* 1979; 206: 351-360.
71. FULLER JH, SHIPLEY MJ, ROSE G, JARRET RJ, KEEN H: *Coronary-heart disease and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study*. *Lancet* 1980; 1: 1373-1376.
 72. CASTELLI WP, GARRISON RJ, WILSON PWF, ABBOTT RO, KALONSDIAN S, KANNEL WB: *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study*. *JAMA* 1986; 256: 2385-2387.
 73. HANLEY AJG, KARTER AJ, WILLIAMS K, FESTA A, DAGOSTINO RD, WAGENKNETCH LE, ET AL: *Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. *Circulation* 2005; 112: 3713-3721.
 74. REAVEN GM: *Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease*. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 207-223.
 75. NINOMIYA JK, LITALIEN G, CRIQUI MH, WHITE JL, GAMST A, CHEN R: *Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third Health and Nutrition Examination Survey*. *Circulation* 2004; 109: 42-46.
 76. WESSEL TR, ARANT CB, OLSON MB, JOHNSON BD, REIS SE, SHARAF BI, ET AL: *Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular disease in women*. *JAMA* 2004; 292: 1179-1187.
 77. SULLIVAN PW, MORRATO EH, GHUSHCHYAN V, WYATT HR, HILL JO: *Obesity, inactivity, and prevalence of diabetes-related cardiovascular comorbidities in the US. 2000-2002*. *Diabetes Care* 2005; 28: 1599-1603.
 78. DEKKER JM, GIRMAN C, RHODES T, NUPELS G, STEHOWNER CDA, BOUTER LM: *Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study*. *Circulation* 2005; 112: 666-673.
 79. WILSON PWJ, DAGOSTINO RB, PARISE H, SULLIVAN L, MEIGS JB: *Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus*. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
 80. KAHN R, BUSE J, FERRANNINI E, STERN M: *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal*. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.
 81. REAVEN G: *The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals*. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 283-303.
 82. WALLI R, HERFORT O, MICHL GM, DEMANT T, JAGER H, DIETERLE C, ET AL: *Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients*. *AIDS*. 1998; 12: F167-F173.
 83. American Diabetes Association: *Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-600.
 84. CRAFT S, WATSON G: *Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms*. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169-178.
 85. MOHANTY P, HAMOUDA W, GARG R, ALJADA A, GHANIM H, DANDONA P: *Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2970-2973.
 86. MOHANTY P, GHANIM H, HAMOUDA W, ALJADA A, GARG R, DANDONA P: *Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leucocytes and mononuclear cells*. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 767-772.
 87. DANDONA P, MOHANTY P, HAMOUDA W, GHANIM H, ALJADA A, GARG R, KUMAR V: *Inhibitory effect of a two day fast on reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes and plasma ortho-tyrosine and meta-tyrosine concentrations*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2899-2902.
 88. HOTAMISLIGIL GS, ARNER P, CARO JF, ATKINSON RL, SPIEGELMAN BM: *Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance*. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-2415.
 89. KERN PA, SAGHIZEDEH M, ONG, BOSH RJ, DEEM R, SIMSOLO RB: *The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship with lipoprotein lipase*. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-2119.
 90. HOTAMISLIGIL GS, PERALDI P, BUDAVARI A, ELLIS R, WHITE MF, SPIEGELMAN BM: *IRS1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance*. *Science* 1996; 271: 665-668.
 91. UYSAL KT, WIESBROCK SM, MARINO MW, HOTAMISLIGIL GS: *Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function*. *Nature* 1997; 389: 610-614.
 92. RYDEN M, DICKER A, VAN HARMELEN V, HAUNER H, BRUNNBERG M, PERBECK L: *Mapping of early signaling events in tumor necrosis factor α -mediated lipolysis in human fat cells*. *J Biol Chem* 2002; 277: 1085-1091.
 93. SOUZA SC, PALMER HJ, KANG YH, YAMAMOTO MT, MULIRO KV, PAULSON KE: *TNF- α induction of lipolysis is mediated through activation of the extracellular signal related kinase pathway in 3T3-L1 adipocytes*. *J Cell Biochem* 2003; 89: 1077-1086.
 94. KIM KY, KIM JK, JEON JH, YOON SR, CHOI I, TANG Y: *C-Jun N-terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF- α in 3T3-L1 adipocytes*. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 327: 460-467.
 95. CURAT CA, MIRANVILLE A, SENGENES C, DIEHL M, TONUS C, BUSSE R: *From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes*. *Diabetes* 2004; 53: 1285-1292.

96. DHINDSA S, TRIPATHY D, MOHANTY P, GHANIM H, SYED T, ALJADA A, DANDONA P: *Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear-factor kappaB in mononuclear cells*. *Metabolism* 2004; 53: 330-334.
97. ALJADA A, GHANIM H, MOHANTY P, TUFAIL S, BANDYOPATHYAY A, DANDONA P: *Glucose intake induces an increase in AP-1 and Erg-1 binding activities and tissue factor and matrix metalloproteinase expression in mononuclear cells and plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 51-57.
98. ALJADA A, MOHANTY P, GHANIM H, ABDO T, TRIPATHY D, CHAUDHURI A, DANDONA P: *Increase in intranuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect*. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 682-690.
99. WORONICS JD, GAO X, CAO Z, RHOTE M, GOEDEL DV: *IkappaB kinase-beta: NF-kappaB activation and complex formation with IkappaB kinase-alpha and NIK*. *Science* 1997; 278: 866-869.
100. WANG S, LEONARD SS, CASTRANOVA V, VALLATHAN V, SHI X: *The role of superoxide radicals in TNF-alpha induced NF-kappaB activation*. *Ann Clin Lab Sci* 1999; 29: 192-199.
101. BAYS H, MANDARINO L, DEFONZO A: *Mechanisms of endocrine disease. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: Peroxisomal proliferated-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 463-478.
102. WEINBERG SP, MCCANN 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.
103. XU H, BARNES GT, YANG Q, TANG G, YANG D, CHOU CJ: *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-1830.
104. SUGANAMI T, NISHIDA J, OGAWA Y: *A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates Inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor necrosis factor alfa*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2062-2068.
105. BODEN G: *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM*. *Diabetes* 1997; 46: 2111-2119.
106. SHI L, KISHORE R, MCMULLEN MR, NAGY LE: *Lipopolysaccharide stimulation of ERK1-2 increases TNF alfa production via Erg-1*. *Am J Physiol (Cell Physiol)* 2002; 282: C1205-C1211.
107. COMALADA M, XAUS J, VALLEDOR AF, LOPEZ-LOPEZ C, PENNINGTON DJ, CELADA A: *PKC epsilon is involved in JNK Activation that mediates LPS-induced TNF-alfa, which induces apoptosis in macrophages*. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 285: C1235-C1245.
108. TRIPATHY D, MOHANTY P, DHINDSA S, SYED T, GHANIM H, ALJADA A, DANDONA P: *Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects*. *Diabetes* 2003; 52: 2882-2887.
109. LEE JY, PLAKIDAS A, LEE WH, HEIKKINEN A, CHANMUGAN P, BRAY G: *Differential modulation of Toll-like-receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids*. *J Lipid Res* 2003; 44: 479-486.
110. HARBERD N, ARTAVANIS-TSAKONAS S, BERRIDGE MJ, BOURNE H, CANTLEY L, DOWNWARD J: *Signaling through enzyme-linked cell-surface receptors*. pp 871-892. Chapter 15. *Cell Communication*. En: *Molecular biology of the cell*. 2nd edition 2002. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (Eds) GS Taylor, Francis Group.
111. DANDONA P, ALJADA A, CHAUDHURI A, MOHANTY P, GARG R: *Metabolic syndrome. A comprehensive perspective, based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation*. *Circulation* 2005; 111: 1448-1454.
112. SEN-BENERJEE S, MIR S, LIN Z, HAMIK A, ATKINS GB, DAS H: *Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells*. *Circulation* 2005; 112: 720-726.
113. DIMMELER S, FLEMING I, FISSLTHALE B, HERMANN C, BUSSE R, ZEIHNER AM: *Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation*. *Nature* 1999; 399: 601-605.
114. CHO H, MU J, KIM JK, THORVALSDEN JL, CHU Q, CRENSHAW EB III: *Insulin resistance and diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt-2 (PKB)*. *Science* 2001; 292: 1728-1731.
115. SCOGNANIGLIO R, NEGUT C, DEKREUTZENBERG SV, TIENGO A, AVOGADRO A: *Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients*. *Circulation* 2005; 112: 179-184.
116. CERIELLO A, ASSALONI R, DAROS R, MAIER A, PICCONI L, QUAGLIARIO L: *Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients*. *Circulation* 2005; 111: 2518-2524.
117. LTEIF AA, HAN K, MATHER KJ: *Obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. Determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks*. *Circulation* 2005; 112: 32-38.
118. LERMAN A, ZEIHNER AM: *Endothelial function. Cardiac events*. *Circulation* 2005; 111: 363-368.
119. ALEXÁNDERSON E: *Cuantificación de la perfusión miocárdica y la angioTAC coronaria: una nueva forma de evaluar la disfunción endotelial en el SM a través de la prueba "de frío"*. Presentación oral. XXIV Congreso Nal de Cardiología-XX

- Congreso Interamericano de Cardiología. Cancún, México, 2005.
120. GOLDSCHMIDT-CLERMONT PJ, CREAGER MA, LORSORDO DW, LAM GKW, WASSEF M, DZAU VJ: *Atherosclerosis 2005: Recent discoveries and novel hypotheses*. *Circulation* 2005; 112: 3348-3353.
121. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL RH, FRANKLIN BA, ET AL: *Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association-National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
122. GRUNDY SM: *Metabolic Syndrome Scientific Statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute*. Editorial. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2243-2244.

