

# Síndrome metabólico, tratamiento y riesgo de diabetes mellitus

## *Metabolic syndrome, risk and treatment of diabetes mellitus*

Fernán Mendoza Beltrán

### RESUMEN

El síndrome metabólico está constituido por un conjunto de alteraciones como: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, hiperglucemia, y se acompaña de un estado protrombótico y proinflamatorio.

La Federación Internacional de Diabetes propuso una nueva definición donde la obesidad abdominal, determinada por el perímetro de la cintura es el principal parámetro. Esta medición sencilla y barata cambia de acuerdo a los grupos étnicos.

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, ya que se asocia a un incremento cinco veces mayor en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y en 2-3 veces la prevalencia de enfermedad cardiovascular.

En esta revisión se analiza la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad abdominal como factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y la asociación entre obesidad y otros factores de riesgo, sin olvidar la importancia de la adiposidad intrabdominal como factor de riesgo independiente.

Se describe la historia natural del síndrome metabólico; como detectar pacientes con riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y si hay alguna manera de prevenir o retrasar la aparición de diabetes mellitus tipo 2.

Por último de manera detallada se describe cual es el tratamiento actual de los pacientes con síndrome metabólico y la utilidad de los nuevos medicamentos como los inhibidores del sistema endocanabinoide para el manejo de los múltiples factores de riesgo cardiometabólico que presentan estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, hipertensión, hiperglucemia.

*(Mendoza F. Síndrome metabólico, tratamiento y riesgo de diabetes mellitus. Acta Neurol Colomb 2007;23:77-89).*

### SUMMARY

The metabolic syndrome, one of the most important public health problems in XXI century for its associations with cardiovascular diseases; is constituted by an assembly of alterations as: abdominal obesity, atherogenic dislipidemia, arterial hypertension, hyperglycaemia, and a protrombotic and inflammatory state.

The International Diabetes Federation proposed a new definition where the abdominal obesity, determined by the perimeter of the waist is the main parameter. This cheap and simple measurement changes according to the ethnic groups.

This paper review the natural history of diabetes mellitus type 2, the abdominal obesity as cardiovascular risk factor and its association with others risk factors; and also review some actions for the early detection of metabolic syndrome.

Finally, it described the current diagnostic and treatment of patients with metabolic syndrome and the utility of the new medications for the management of the multiple risk factors presents in those patients

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia.

*(Mendoza F. Metabolic syndrome, risk and treatment of diabetes mellitus. Acta Neurol Colomb 2007;23:77-89).*

---

**Recibido: 16/05/07. Revisado: 28/05/07. Aceptado: 29/05/07.**

Fernán Mendoza Beltrán. Medicina Interna, Universidad de Cartagena. Cardiología, Universidad El Bosque. Diplomado en Diabetes Mellitus Tipo 2, Universidad El Bosque. Coordinador médico de urgencias, Fundación Abood Shaio. Cardiólogo, Departamento de cardiología clínica, Fundación Abood Shaio.

Correspondencia: Fundación A. Shaio Diagonal 110 N° 53-67. Consultorio 18. E-mail: [femenbelok@cable.net.co](mailto:femenbelok@cable.net.co).

---

---

## INTRODUCCIÓN

Se denomina síndrome metabólico (SM) al conjunto de alteraciones constituidas por la obesidad de distribución central, dislipidemia aterogénica (elevación de apolipoproteína B, disminución del colesterol de alta densidad HDLc), elevación de los triglicéridos y de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc pequeñas y densas), el aumento de la presión arterial y la hiperglucemia (1); acompañado de estados protrombóticos (aumento de fibrinógeno, factor VII, incremento del inhibidor - 1 del activador del plasminógeno tisular, alteraciones plaquetarias y disfunción endotelial) y estados proinflamatorios caracterizado por elevaciones de citocinas y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) (1,3).

Los estudios reportan una clara asociación entre el SM y un incremento de cinco veces en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y de dos a tres veces en la enfermedad cardiovascular (ECV) (2).

Este síndrome se considera un elemento importante en la actual epidemiología de la diabetes y la ECV, de manera que actualmente se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo.

Existen diferentes definiciones del SM como las realizadas por el grupo de trabajo de la organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), el III Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y por último la definición propuesta por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (2).

Esta nueva definición de la IDF ha tenido en cuenta los resultados aportados por diferentes estudios, que indican que la obesidad central (abdominal) es común a todos los componentes del SM.

La IDF y la comunidad cardiovascular consideran que este grupo de factores de riesgo se encuentra estrechamente relacionado con la diabetes mellitus tipo 2 y con la enfermedad cardiovascular, constituyéndose en una razón excelente para definir el SM (2).

La IDF considera que la definición del SM persigue un objetivo útil al identificar a las personas tanto en la población general como en el contexto clínico, que presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.

La creciente epidemia de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular, es una razón suficiente para identificar y tratar a las personas con síndrome metabólico, por lo tanto en el presente artículo describiremos los fundamentos existentes que soportan la asociación entre el SM y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, si hay una forma de prevenir o retardar la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y cuales son las recomendaciones actuales para tratar el SM.

## HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Existen cuatro condiciones fisiopatológicas que suelen estar presentes en la diabetes mellitus tipo 2: obesidad, resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo, disfunción en la secreción de insulina por la célula beta y aumento en la producción hepática de glucosa (3,4).

Estudios realizados en la comunidad indígena Pima de Estados Unidos, han encontrado que la secuencia etiopatogénica parece ser la siguiente (4-6):

1. Predisposición genética en la célula beta para no resistir grandes exigencias de secreción de insulina.
2. Un estilo de vida inadecuado que lleva al desarrollo de sobrepeso y obesidad, aunque puede existir una predisposición genética adicional.
3. Ese aumento en la adiposidad abdominal lleva por varios mecanismos a desarrollar resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo.
4. Al haber resistencia a la insulina, en individuos predispuestos, la insulina secretada por la célula beta no es suficiente para estimular la adecuada captación de glucosa. Esto constituye un estímulo para que la célula beta tenga que secretar más insulina.

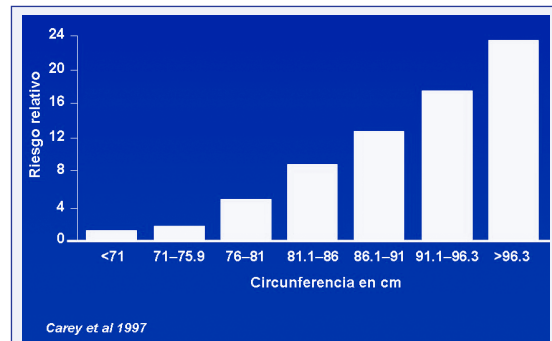
5. Este ciclo de resistencia a la insulina, mayor secreción, continúa durante mucho tiempo, hasta que la célula beta no resiste más y entra en falla, en especial en individuos predispuestos.
6. La falla secretoria se manifiesta inicialmente como pérdida del primer pico secretor de insulina, es decir la insulinemia en ayuno es normal o incluso muchas veces incrementada, pero la insulinemia 30 minutos poscarga es muy baja. Allí es donde suelen aparecer los estados prediabéticos (intolerancia a los hidratos de carbono y alteración de la glucemia en ayuno), los cuales se manifiestan precozmente por una hiperglucemia poscarga y mas tardíamente con una hiperglucemia de ayuno.
7. La obesidad, la resistencia a la insulina y la disfunción secretoria siguen avanzando, hasta que no es posible controlar la producción hepática de glucosa y ésta se ve incrementada.
8. Todos los factores progresan y aparece la diabetes mellitus tipo 2, siendo el factor final determinante la incapacidad de la célula beta para mantener el hiperinsulinismo que el individuo exige.

## OBESIDAD ABDOMINAL Y DIABETES TIPO 2

Con datos tomados del *Nurses' Health Study*, un estudio observacional realizado en Estados Unidos que siguió una cohorte de 43581 mujeres entre 1986 y 1994 en Estados Unidos; se definió la asociación entre circunferencia abdominal y riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (7, 8,12) (Figura 1).

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 se incrementó de manera lineal con el aumento de la circunferencia abdominal. El riesgo relativo de las mujeres en el percentil 90 de circunferencia (equivalente a 92 cm. fue de 5.1 95% IC 2.9-8.9) comparado con mujeres en el percentil 10 (circunferencia de 67 cm).

Se conoce además que la circunferencia abdominal predice mejor la incidencia de síndrome metabólico, independiente del índice de masa corporal (9).



**FIGURA 1. LA OBESIDAD ABDOMINAL INCREMENTA EL RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES TIPO 2.**

Recientemente el estudio INTERHEART (10,11) desarrollado para evaluar la importancia en el mundo de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, que incluyó 12461 pacientes de 52 países, con un nuevo infarto del miocardio, demostró en el análisis multivariado, ajustado con otros factores de riesgo que los factores de riesgo más importantes fueron: relación aumentada de apo B/apo A1, tabaquismo, obesidad abdominal, factores psicosociales, hipertensión y diabetes.

El riesgo asociado con obesidad abdominal permanece, independiente de la edad, sexo, grupo étnico y localización geográfica. Sin embargo la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) con el incremento del riesgo de infarto fue más débil que la obesidad abdominal, y la asociación entre IMC y riesgo cardiovascular llegó a ser no significativa cuando se incluyó la obesidad abdominal en el análisis multivariado. Por lo tanto la obesidad abdominal fue un mejor predictor que el IMC para el incremento del riesgo cardiovascular (10,11).

El tejido adiposo se divide en tejido adiposo subcutáneo y el intrabdominal (visceral), esta obesidad visceral se relaciona con múltiples factores de riesgo. Este tejido secreta un exceso de ácidos grasos libres y adipocinas inflamatorias y disminuye la secreción de adiponectina. La obesidad abdominal se asocia con diabetes mellitus tipo 2 y con enfermedades cardiovasculares. La evidencia sugiere que las adipocinas y los ácidos grasos libres liberados de los adipocitos se encuentran involucrados

en la patogénesis de estas comorbilidades. La adiposidad intrabdominal promueve la resistencia a la insulina e incrementa el riesgo cardiovascular (12- 14).

Existen dos hipótesis: la hipótesis portal en donde hay un incremento en la secreción de ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis de los triglicéridos de los adipocitos, a la vena porta. En el hígado los ácidos grasos libres inhiben la degradación y la unión de la insulina, esto induce resistencia hepática a la insulina, incrementando la producción hepática de glucosa y la hiperinsulinemia, además los niveles de ácidos grasos libres circulantes tienen un efecto deletéreo sobre el páncreas.

Normalmente una exposición aguda de la célula beta a los ácidos grasos conduce a un incremento en la liberación de insulina, mientras que una exposición crónica produce una desensibilización y supresión de la secreción de insulina. Estos mismos ácidos grasos libres en la circulación sistémica incrementan la resistencia a la insulina en el músculo (13-15).

La otra hipótesis se relaciona con el adipocito como órgano endocrino. La producción de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y la interleucina-6 (IL-6) está aumentada en la grasa intra-abdominal, comparada con la grasa subcutánea. La IL-6 es una hormona inflamatoria sistémica que tiene efectos adversos pro-aterogénicos en los vasos, además empeora la resistencia a la insulina convirtiéndose en pro-aterogénica y pro-diabética.

El FNT-alfa es un regulador paracrino en los adipocitos, induce reducciones en la sensibilidad a la insulina en los adipocitos y es responsable del incremento en la producción de ácidos grasos libres y de hipertrigliceridemia característica de la obesidad abdominal.

Estos y otros marcadores de inflamación como la proteína C reactiva se ha asociado con diabetes mellitus tipo 2 e inflamación en numerosos estudios (16).

En el paciente con obesidad intra-abdominal y en el diabético tipo 2 hay una reducción en la producción de algunos factores sintetizados por el adiposito, como la adiponectina, mientras que se aumenta la liberación de otras adipocinas como la resistina, el angiotensinógeno, la leptina,

el inhibidor-1 del activador del plasminógeno entre otras.

Los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La adiponectina tiene propiedades anti-aterogénicas, al disminuir la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, disminuye la conversión de macrófagos a células espumosas y disminuye la proliferación y migración de células musculares lisas.

La adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina por un mecanismo relacionado con un incremento en la oxidación de los ácidos grasos libres en el hígado y en el músculo esquelético con disminución en la producción hepática de glucosa y un incremento en la captación de glucosa por el músculo, por lo tanto es una hormona antidiabética y anti-aterogénica (7, 17) (Tablas 1 y 2). Los niveles bajos de adiponectina se asocian con colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia y partículas LDL pequeñas y densas.

La evidencia actual liga la inflamación crónica, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la aterosclerosis.

TABLA 1. PROPIEDADES DE LAS ADIPOCINAS.

Adiponectina: disminuida en obesidad abdominal.	Propiedades anti-aterogénicas y anti-diabéticas.  Mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la producción hepática de glucosa, disminuye células espumosas y disminuye la remodelación vascular.
Interleucina -6: aumentada en obesidad abdominal.	Pro-aterogénica y pro-diabética.  Aumenta la inflamación vascular y disminuye la sensibilidad a la insulina.
Factor de necrosis tumoral - alfa: aumentado.	Pro-aterogénico y pro-diabético.  Disminuye la sensibilidad a la insulina en adipocitos.
Inhibidor-1 del activador del plasminogeno: aumentado.	Pro-aterogénico.  Aumenta el riesgo aterotrombótico.

**TABLA 2.** PROPIEDADES DE LA ADIPONECTINA.

<p><b>Propiedades anti-diabéticas.</b></p> <p>Aumenta la sensibilidad a la insulina.</p> <p>Disminuye la producción hepática de glucosa.</p> <p>Disminuye los triglicéridos intracelulares.</p> <p>Aumenta la captación en el músculo esquelético de glucosa y la oxidación de ácidos grasos libres.</p> <p><b>Propiedades anti-aterogénicas.</b></p> <p>Disminuye la expresión de moléculas de adhesión.</p> <p>Disminuye la adhesión de monocitos a células endoteliales.</p> <p>Disminuye la formación de células espumosas.</p> <p>Disminuye la proliferación y migración de células musculares lisas.</p> <p>Disminuye la recaptación del LDL oxidado.</p>
---

La célula grasa disfuncionante puede ser lo que relaciona el desorden metabólico y la enfermedad cardiovascular.

Los mecanismos por los cuales una inflamación crónica produce resistencia a la insulina en diversos tejidos como el hígado, el músculo esquelético, la grasa y las células musculares lisas vasculares se encuentran en estudio.

Una posibilidad parece relacionada con la activación de cascadas de fosforilación serina/treonina que conduce por un lado a la

activación del factor nuclear  $\kappa\beta$  que interviene en la transcripción de diversos genes involucrados en la respuesta inflamatoria y por otro lado la fosforilación del sustrato del receptor 1 de insulina (SRI-1) que altera el receptor de insulina e inhibe el acoplamiento (7,18).

La célula grasa disfuncionante produce una cantidad excesiva de adipoquinas que causan resistencia a la insulina, inflamación, hipercoagulabilidad, dislipidemia e hipertensión. La mayoría de los pacientes con síndrome metabólico y diabéticos con síndrome metabólico poseen mucha grasa, esta grasa tiene una distribución anormal con unos mayores depósitos en hígado, músculo, adipocitos viscerales y células grasas resistentes a la acción de la insulina.

## HISTORIA NATURAL DEL SÍNDROME METABÓLICO

La historia natural y sus complicaciones se describen en la figura 2 (3).

Muchos individuos que desarrollan el síndrome, primero adquieren obesidad abdominal sin factores de riesgo, pero con el tiempo empiezan a aparecer múltiples factores de riesgo, hasta que finalmente debuta la diabetes mellitus tipo 2.

Sitio de Acción	Mecanismo(s)	Trata
 Hipotálamo / Nucleus accumbens	↓ Ingesta	Peso Corporal Adiposidad Intra-abdominal
 Tejido Adiposo	↑ Adiponectina ↓ Lipogénesis	Dislipidemia Resistencia a la Insulina
 Músculo	↑ Captación Glucosa	Resistencia a la Insulina
 Hígado	↓ Lipogénesis	Dislipidemia Resistencia a la Insulina
 Tracto GI	↑ Señalización Saciedad	Peso Corporal Adiposidad Intra-Abdominal

**FIGURA 2.** MECANISMOS DE ACCIÓN POTENCIALES EN EL BLOQUEO CB1 CON RIMONABANT.

---

Los pacientes con síndrome metabólico pueden presentar otras condiciones que complican su manejo: hígado graso, cálculos biliares de colesterol, gota y apnea del sueño (3).

Actualmente no hay duda que la resistencia a la insulina predispone a la hiperglucemia de la diabetes mellitus tipo 2.

A pesar que hay pacientes con resistencia a la insulina, que no son obesos teniendo en cuenta la clasificación de índice de masa corporal, ellos tienen una distribución anormal de la grasa, caracterizada por un aumento de la grasa abdominal. Este exceso de grasa localizada en el abdomen juega un papel importante en la etiología del SM; ésta se acumula intraperitoneal (grasa visceral) o subcutánea. Muchos investigadores han descrito que la grasa visceral es la que más se correlaciona con la resistencia a la insulina, y no tanto la grasa acumulada en otra parte del cuerpo (5,6).

Otro grupo de pacientes con incremento moderado del diámetro de la circunferencia abdominal (por ejemplo 94 y 101 cm. para el hombre y 80 y 87 cm. en mujeres) pueden tener riesgo de SM si presentan: diabetes mellitus tipo 2 en familiares en primer grado antes de los 60 años, enfermedad poliquística del ovario, hígado graso, proteína C reactiva superior a 3 mg/dl, microalbuminuria, tolerancia a la glucosa alterada, apo B total elevada y pertenecen a algunas poblaciones especiales.

La obesidad visceral predispone a una alta liberación de ácidos grasos no esterificados por parte del tejido graso, esto conlleva a una acumulación ectópica de grasa en el músculo y en el hígado, produciendo resistencia periférica a la insulina y dislipidemia (5).

Este tejido adiposo visceral produce varias adipocinas que afectan la resistencia a la insulina y aumentan el riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Se incrementan la producción de citocinas inflamatorias, inhibidor-1 del activador del plasminógeno y otros, y al mismo tiempo se disminuyen las protectoras como la adiponectina.

El SM se ha asociado con un estado crónico de inflamación de bajo grado, estas citoquinas inflamatorias inducen resistencia en el tejido adiposo y en el músculo.

Aunque el SM predispone inequívocamente a la diabetes mellitus tipo 2, muchos investigadores de enfermedades cardiovasculares, consideran este síndrome como un factor de riesgo multidimensional para enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Varios reportes muestran la asociación entre el síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, pero una vez la diabetes emerge, este riesgo se incrementa de manera importante, de donde se desprende la importancia del tratamiento temprano y óptimo (5).

### COMO DETECTAR PACIENTES CON RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

La Asociación Americana de Diabetes ha introducido el término “prediabetes” para aplicarlo a pacientes con glucosa anormal en ayunas e intolerancia a los hidratos de carbono. Aproximadamente 70-75 por ciento de personas con prediabetes reúnen criterios para SM (3).

De otra parte 86 por ciento de las personas mayores de 50 años que viven en Estados Unidos y son diabéticos tipo 2, clasifican para los criterios de SM.

Comparado con otros factores de riesgo metabólico la glucosa anormal (100 - 125 mg/dl) en ayunas y la tolerancia anormal a la glucosa (definida como una glucosa a las dos horas mayor o igual a 140 mg/dl y menor de 200 mg /dl luego de una prueba de tolerancia oral a la glucosa), predicen la aparición de diabetes. Se han descrito mayor riesgo cardiovascular y mayor riesgo de diabetes mellitus en el paciente con intolerancia oral a los hidratos de carbono.

Algunos investigadores recomiendan la prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes normoglucémicos, que tienen síndrome metabólico, para detectar pacientes que ya son diabéticos (prueba oral con glucemia a las dos horas mayor o igual a 200 mg / dl) o tienen intolerancia (5).

Cuando se consideran la glucemia en ayuno y la prueba de tolerancia oral a la glucosa, la probabilidad de detectar alguien que vá a progresar a diabetes mellitus tipo 2 se aumenta a 61 por ciento.

Las concentraciones plasmáticas de glucosa son significativamente más altas en personas

---

obesas con alta adiposidad intra-abdominal, cuando se comparan con controles. Además se requiere mayor hiperinsulinemia para mantener los niveles de glucosa en las personas obesas a expensas de la grasa intra-abdominal. Estos resultados muestran que la obesidad intra-abdominal causa resistencia a la insulina que la obesidad misma (15).

Existen individuos de alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 que deben ser identificados (19):

1. Todas las personas mayores de 45 años con un índice de masa corporal mayor o igual a 25 Kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso).
2. Personas menores a 45 años, que tienen sobrepeso, o algún otro factor de riesgo como:
  - Familiares en primer grado con diabetes.
  - Estilo de vida sedentario (sedentarismo).
  - Miembro de una población étnica de alto riesgo (Latinos, afro-americanos).
  - Prediabetes conocida (glucemia anormal en ayunas e intolerancia a la glucosa).
  - Historia de diabetes gestacional o parto con bebé de peso mayor a nueve libras.
  - Hipertensión arterial (igual o mayor de 140 / 90).
  - Colesterol de HDL menor o igual a 35 mg/dl y /o triglicéridos iguales o mayores a 250 mg/dl.
  - Síndrome de ovario poliquístico, *acantosis nigricans*.
  - Historia de enfermedad vascular.

#### COMO PREVENIR LA APARICIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Definitivamente es más deseable y costo efectivo, prevenir la diabetes que evitar las complicaciones cuando la diabetes ya está presente.

Dadas las proporciones de la epidemia y la cantidad limitada de recursos para invertir en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones, resulta urgente desarrollar estrategias que permitan prevenir o retrasar la aparición de diabetes mellitus tipo 2, especialmente en individuos con

alto riesgo de desarrollarla como los pacientes con síndrome metabólico (4,19).

Se han realizado diferentes estudios no específicamente en pacientes con síndrome metabólico pero con algunos componentes de este como: el estudio Finlandés de prevención de diabetes (19,20), que incluyó pacientes obesos (promedio 31 Kg/m<sup>2</sup>) con intolerancia a los carbohidratos; luego de un seguimiento de 3.2 años hubo una reducción del 58% en la incidencia de diabetes en el grupo de intervención intensiva comparado con el grupo control.

Esta intervención intensiva incluía: reducción de peso corporal de 5 por ciento o mayor, ingesta de grasas menor al 30 por ciento del valor calórico total, ingesta de grasas saturadas menor al 10 por ciento, ingesta de fibra y ejercicio de intensidad moderada.

Otro estudio el DPP (*Diabetes Prevention Program*) (19,21) incluyó pacientes con un IMC promedio de 34 Kg/m<sup>2</sup>, con glucemia anormal en ayunas e intolerancia a los carbohidratos; luego de un seguimiento de 2.8 años se encontró una reducción en el riesgo de desarrollar diabetes de 58 por ciento en el grupo de cambios terapéuticos en el estilo de vida, y de 31 por ciento en el grupo de metformina.

Otros estudios utilizando intervención farmacológica fueron: el estudio STOP - NIDDM (22) hecho con acarbose con una reducción del riesgo del 25 por ciento en pacientes con un IMC promedio de 31 Kg/m<sup>2</sup> e intolerancia a la glucosa; el estudio TRIPOD (23) en mujeres hispanas que habían tenido diabetes gestacional y usaban troglitazona (retirada del mercado), encontró una reducción del 56 por ciento para progresar a diabetes.

En el estudio XENDOS (24) se valoró el orlistat en pacientes obesos, en el 21 por ciento tenían intolerancia a la glucosa, encontrando una reducción estadística y clínicamente significativa en la aparición de diabetes mellitus tipo 2, pero la reducción sólo se observó en el subgrupo de pacientes con intolerancia a la glucosa.

Las estatinas en el estudio WOSCOPS (prevención primaria) mostraron una incidencia 30% menor de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de pravastatina.

---

Estudios con fibratos (agonistas PPAR - alfa) han mostrado mejoría en la sensibilidad a la insulina.

Recientes investigaciones han sugerido que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRAII) juegan un papel importante en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (25).

Un meta-análisis que involucró 72333 pacientes no diabéticos (aproximadamente 338000 pacientes año de seguimiento), mostró que los IECAs y los ARAII producen una reducción significativa del 25 por ciento en la incidencia de diabetes *de novo* (25).

Dentro de este análisis se incluyeron los siguientes estudios: CAPPP (captopril), STOP-2 (IECAs), HOPE (ramipril), ALLHAT (lisinopril), ANBP2 (enalapril), SOLVD (enalapril), PEACE (trandolapril), LIFE (losartán), SCOPE (candesartán), ALPINE (candesartán), CHARM (candesartán), VALUE (valsartán).

Los mecanismos propuestos son los siguientes:

1. Los IECAs incrementan los niveles de bradicininas, óxido nítrico y prostaglandinas que mejoran el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad del músculo a la insulina.
2. La acción vasodilatadora periférica de los IECAs y ARAII mejora el flujo sanguíneo al músculo esquelético.
3. La angiotensina II inhibe la diferenciación de pre-adipocito (inmaduro y resistente a la insulina) a adipocito maduro, esto hace que se acumule grasa en el hígado, músculo esquelético, páncreas, lo cual deteriora la resistencia a la insulina (25). Lo anterior se mejora con los IECAs y los ARAII.
4. Los IECAs Y ARAII inhiben el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II en el páncreas, lo cual mejora el flujo en la célula beta, mejorando la liberación de insulina.
5. El telmisartan y el irbesartan actúan de manera agonista sobre el receptor PPAR gamma de manera similar como la rosiglitazona y la pioglitazona preservando la función de la célula beta.

6. Lo anterior involucra la señalización intracelular del receptor de la insulina, ya que la actividad de varias enzimas claves de la vía (fosfatidilinositol 3 cinasa, proteincinasa B) está alterada por la angiotensina II. Así, disminuir la actividad del sistema renina - angiotensina puede mejorar la sensibilidad de la insulina y disminuir los requerimientos para la célula beta, previniendo o postergando la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (4, 25).

Por lo tanto en pacientes con condiciones asociadas con resistencia a la insulina como síndrome metabólico, hipertensión, glucosa en ayuno anormal, o intolerancia a la glucosa, historia familiar de diabetes, obesidad, falla cardíaca congestiva u otros factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 el uso de un IECA o un ARAII debe considerarse.

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Una vez se realiza el diagnóstico de SM, el manejo va dirigido a disminuir el riesgo de enfermedad aterosclerótica clínica y a la prevención de la diabetes mellitus tipo 2.

En personas con el SM la terapia de primera línea va dirigida hacia los factores de mayor riesgo como: LDL-C, hipertensión, tabaquismo y diabetes mellitus cuando está presente.

Usando datos del UKPDS, se creó un modelo para evaluar el riesgo de ataque cerebrovascular (ACV) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las variables que más se correlacionaron fueron: presión arterial sistólica ( $p = 0.0025$ ), la relación colesterol total/ HDL colesterol ( $p = 0.0025$ ), duración de la diabetes, edad del diagnóstico, género femenino, tabaquismo y presencia de fibrilación auricular; por lo tanto las intervenciones para estos pacientes deben incluir el manejo global de los múltiples factores de riesgo (26).

El estudio Steno-2 mostró que la intervención intensiva de múltiples factores de riesgo como hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión y microalbuminuria produjo una reducción del 53 por ciento en el riesgo de enfermedad cardiovascular durante ocho años (27).



Los pacientes deben ser valorados para su riesgo cardiovascular en conjunto con (5):

**Intervención primaria:** la IDF recomienda como manejo primario para el SM la promoción de un estilo de vida saludable que incluye: restricción calórica moderada (obtener una pérdida de peso de un 5-10 por ciento en el primer año), incremento moderado de la actividad física y cambio en la dieta. Los resultados de estudios han mostrado los beneficios de los cambios en el estilo de vida, para retardar por años la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa.

**Intervención secundaria:** en este momento se recomienda tratar todos los componentes del síndrome metabólico.

- **Obesidad abdominal:** es fundamental la dieta, disminuyendo la ingesta calórica en 500 - 1000 calorías por día y actividad física, para llegar a la meta de disminuir entre un 7 y 10 por ciento del peso corporal en un período de seis a 12 meses. El IMC deseable es menor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>. En caso de

no lograrse con lo anterior se han aprobado dos medicamentos por la FDA (*Food and Drug Administration*), la sibutramina y el orlistat. En casos especiales con severa obesidad puede utilizarse cirugía bariátrica. Se espera la aprobación de medicamentos como el rimonabant un bloqueador selectivo del receptor CB1 del sistema endocanabinoide que ha logrado una reducción en el peso y en la circunferencia de la cintura.

- **Actividad física:** se recomienda una actividad física aeróbica de moderada intensidad por lo menos 30 minutos (preferiblemente mayor o igual a 60 minutos), cinco días a la semana o preferiblemente diario. En pacientes con enfermedad cardiovascular o de alto riesgo se debe realizar una valoración cardiológica, con prueba de esfuerzo antes de iniciar el ejercicio.
- **Dieta:** reducir la ingesta de grasas saturadas, trans, colesterol, sal y azúcares simples. Las grasas saturadas deben ser menor de 7 por ciento de las calorías totales, colesterol menor

**TABLA 3. METAS DE LDL Y COLESTEROL NO HDL DE ACUERDO AL RIESGO.**

Estratificación de riesgo	Meta de LDL	Meta de colesterol no HDL	Recomendaciones de tratamiento
Pacientes de muy alto riesgo: SCA reciente y enfermedad coronaria establecida y alguno de los siguientes factores mayores de riesgo (Ej: diabetes), factores de riesgo pobremente controlados (fumar) y múltiples factores de riesgo del SM.	< a 70 mg/dl	< a 100 mg /dl	Cambios en el estilo de vida y estatinas.
Pacientes de alto riesgo: enfermedad cardiovascular aterosclerótica, diabetes, riesgo coronario a 10 años > 20%. Para enfermedad cerebrovascular, condición de alto riesgo incluye ataque isquémico transitorio, ACV de origen carotídeo o estenosis carotídea > del 50%.	< a 100 mg/dl	< a 130 mg/dl	Cambios en el estilo de vida y estatinas.
Pacientes de moderado alto riesgo: riesgo a 10 años entre el 10% a 20%, además factores de riesgo mayores múltiples, factores de riesgo pobremente controlados (especialmente cigarrillo), síndrome metabólico y enfermedad aterosclerótica subclínica avanzada documentada (Ej. Calcio coronario engrosamiento íntima - media en la carótida > al percentil 75 para edad y sexo.	< a 100 mg/dl	< a 130 mg/dl.	Cambios en el estilo de vida y estatinas.
Pacientes de riesgo moderado: 2 o más factores de riesgo mayor y riesgo a 10 años < 10%.	< a 130 mg/dl	< a 160 mg /dl	Estatinas si LDL mayor o = 160 mg/dl.
Pacientes de bajo riesgo: 0 o 1 factor de riesgo mayor y riesgo a 10 años < a 10%.	< a 160 mg/dl	< a 190 mg/dl	Estatinas si LDL mayor o = a 190 mg/dl.
SCA: síndrome coronario agudo, ACV: ataque cerebro vascular. SM: síndrome metabólico.			

---

a 200 mg/dl, las grasas deben ser el 25-35 por ciento de las calorías totales.

- **Dislipidemia aterogénica:** esta dislipidemia esta constituida por niveles elevados de triglicéridos y apoB, LDL pequeñas y densas y bajos niveles de HDL colesterol. En el SM sigue siendo el LDL colesterol el blanco primario. Para decidir a cual nivel de LDL se debe llegar es útil la estratificación de riesgo (Tabla 3). La meta secundaria es el colesterol no HDL, principalmente cuando los niveles de triglicéridos están por encima o son iguales a 200 mg/dl, esta meta de nivel de colesterol no HDL es 30 mg/dl más que la meta de LDL. Cuando los triglicéridos son superiores o iguales a 500 mg/dl, se debe iniciar fibrato para prevenir el desarrollo de pancreatitis. Las estatinas disminuyen el colesterol LDL, el colesterol no HDL y el contenido de apoB, varios estudios han confirmado el beneficio de la terapia con estatinas (5,28,29). Los fibratos (PPAR alfa agonistas) mejoran los componentes de la dislipidemia aterogénica, el estudio VA-HIT mostró que el aumento de los niveles de HDL en pacientes con enfermedad coronaria establecida y con niveles bajos de HDL y niveles bajos de LDL colesterol se reducen de manera significativa utilizando fibratos la incidencia de eventos coronarios mayores (30). No se recomienda la combinación de fibratos con estatinas. Se siguen las recomendaciones del ATP III (31).
- **Manejo de la presión elevada:** cuando la hipertensión está presente sin diabetes ni enfermedad renal crónica la meta del tratamiento es una presión arterial menor de 140/90 mmHg. En presencia de diabetes o enfermedad renal crónica la meta de la presión sanguínea es menor de 130/80 mmHg. Debemos iniciar para todos los pacientes cambios en el estilo de vida que incluyan: control de peso, incrementar la actividad física, moderación de alcohol, reducción de la ingesta de sodio e incremento en el consumo de frutas frescas y vegetales y productos bajos en grasa de acuerdo con la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hipertensión*) (32). Algunas investigaciones soportan el uso de los IECAs y ARAII como terapia de primera línea para la hipertensión en el paciente con

SM y especialmente cuando están presentes la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad renal. Se recomienda seguir las recomendaciones del VII comité (32).

- **Resistencia a la insulina e hiperglucemia:** como se comentó los pacientes con síndrome metabólico y glucosa anormal en ayunas o tolerancia anormal a los carbohidratos, deben iniciar un programa de ejercicio, dieta y reducción de peso para demorar o prevenir la aparición de diabetes mellitus tipo 2. En este momento no se recomienda ni la metformina ni las tiazolidinedionas, para prevenir la diabetes, porque su costo-efectividad y seguridad a largo plazo no se han documentado. Para los pacientes con diabetes mellitus los estudios soportan la reducción del riesgo cardiovascular al tratar de manera integral la dislipidemia y la hipertensión arterial. Mantener una hemoglobina A1c menor a 7 por ciento reduce las complicaciones microvasculares y puede disminuir el riesgo de enfermedad macrovascular (33).
- **Estado protrombótico:** los pacientes con SM típicamente manifiestan elevaciones del fibrinógeno, inhibidor 1 del activador del plasminógeno tisular y de los factores de coagulación. Se recomienda la aspirina en pacientes diabéticos y con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. En los pacientes con SM calificados como de moderado a alto riesgo para eventos cardiovasculares, la profilaxis con aspirina es una buena opción terapéutica (34).
- **Estado proinflamatorio:** las personas con SM frecuentemente tienen un estado proinflamatorio documentado por elevación de citocinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6) y reactantes de fase aguda (PCR y fibrinógeno). Cuando la PCR tiene niveles mayores a 3 mg/dl sin otras causas detectables, reducir de peso puede disminuir los niveles de PCR y posiblemente mitigar el estímulo inflamatorio. Varios medicamentos utilizados para tratar otros componentes del SM pueden reducir los niveles de PCR (estatinas, ácido nicotínico, fibratos, IECA, tiazolidinedionas). Hasta el momento estos medicamentos no pueden recomendarse específicamente para reducir el estado proinflamatorio, independiente de

sus indicaciones para el tratamiento de otros factores de riesgo (35).

Actualmente hay estudios en curso con tiazolidinedionas (agonistas PPAR gamma), fibratos (agonistas PPAR alfa) y la combinación de agonistas duales PPAR gamma y alfa.

Otros tratamientos emergentes incluyen los relacionados con las incretinas como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, inhibidores de la protein tirosina fosfatasa 1B y los agentes bloqueantes del receptor endocanabinoide.

El sistema endocanabinoide, es un sistema fisiológico endógeno que regula la homeostasis de la energía, la acumulación de grasa, lípidos y el metabolismo de la glucosa (36).

La expresión de los receptores CB1 se encuentra ampliamente diseminada en el cerebro y los tejidos periféricos como el adiposo, el músculo y el hígado.

Por lo tanto el bloqueo de los receptores CB1 con medicamentos como el rimonabant constituye un nuevo abordaje para reducir múltiples factores de riesgo cardiometabólico al tratar la obesidad abdominal y mejorar el metabolismo de los lípidos, la glucosa y la resistencia a la insulina (Tabla 4) (36).

Los estudios RIO (RIO - Lipids, RIO - Europe, RIO - North America y RIO Diabetes) que reúnen 6600 pacientes con una edad media de 45 a 55 años, peso corporal entre 94 Kg y 104 Kg y un IMC entre 33 y 38 Kg /m<sup>2</sup>, han mostrado que 20 mg de rimonabant al día producen una disminución

significativa del peso y de la circunferencia de la cintura. Mejora el perfil lipídico al incrementar el colesterol HDL, disminuir el nivel de triglicéridos y de las LDL pequeñas aterogénicas, aumenta los niveles de adiponectina, mejora la sensibilidad a la insulina y los niveles de hemoglobina A1c en los diabéticos tipo 2. Hay un efecto independiente de la reducción del peso en varios perfiles metabólicos que sugieren un beneficio farmacológico directo; la eficacia lograda al año se mantiene en el segundo año con terapia crónica. Otros beneficios adicionales incluye la disminución de los niveles de PCR.

Por lo tanto el rimonabant es el primer bloqueador selectivo de los receptores CB1 que ofrece un nuevo abordaje terapéutico para la reducción de múltiples factores de riesgo cardiometabólico en poblaciones de alto riesgo cardiovascular (37-39).

## CONCLUSIONES

Existe suficiente evidencia de que la diabetes mellitus tipo 2 puede prevenirse o retardarse. Los individuos de alto riesgo para diabetes mellitus, como los pacientes con síndrome metabólico y prediabéticos (glucemia anormal en ayunas e intolerancia a la glucosa deben indentificarse). Este reconocimiento debe identificarse incluye un examen físico completo, la medición del perímetro de la cintura y exámenes de laboratorio como: perfil lipídico, glucemia en ayunas y en ocasiones prueba de tolerancia oral a la glucosa (19).

**TABLA 4. MECANISMOS DE ACCIÓN AL BLOQUEAR LOS RECEPTORES CB1 CON RIMONABANT.**

Sitio de acción	Mecanismos	Resultado
Cerebro-hipotálamo. intra-abdominal.	Disminuye la ingesta.	Disminuye el peso corporal y la adiposidad
Tejido adiposo.	Aumenta la Adiponectina, disminuye la lipogénesis.	Mejora la dislipidemia y la resistencia a la insulina.
Músculo.	Aumenta la captación de glucosa.	Mejora la resistencia a la insulina.
Hígado.	Disminuye la lipogénesis.	Mejora la resistencia a la insulina y la dislipidemia
Tracto gastrointestinal.	Aumenta la sensación de saciedad.	Disminuye el peso corporal y la adiposidad intra-abdominal.

---

Todo manejo debe comenzar con cambios en el estilo de vida especialmente la dieta, pérdida de peso y ejercicio como la piedra angular para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2.

Desde el punto de vista fisiopatológico, sabemos que el síndrome metabólico antecede y parece relacionarse no sólo con la diabetes mellitus tipo 2, sino con la enfermedad macrovascular. La relación de este síndrome con la disregulación del sistema proteína-cinasa malonil coenzima A y la evidencia de que tanto el ejercicio como los medicamentos de los grupos metformina, tiazolidinedionas, adiponectina, activan éste sistema abre el campo de la prevención de la diabetes y de su antecesor el síndrome metabólico (4,19).

Todavía no existe una recomendación de consenso para utilizar fármacos, pero hay situaciones especiales como pacientes con problemas articulares que dificultan la actividad física, hábitos alimentarios socioculturales que son difíciles de cambiar o la presencia de una gran carga genética.

Se encuentran en proceso estudios para prevenir o retardar la progresión de la diabetes mellitus tipo 2 como los siguientes: DREAM (Rosiglitazona/Ramipril), ACT NOW (Pioglitazona) y NAVIGATOR (Nateglinida / Valsartán), finalmente el ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) evaluará como punto secundario si es posible prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2, utilizando un IECA, un ARAII o la combinación de ambos, utilizando los mismos puntos se esperan los resultados del estudio TRANSCEND (25).

La medición de la circunferencia abdominal es una técnica simple y práctica para diagnosticar pacientes con alto riesgo cardiovascular, esta debe implementarse ampliamente en la práctica clínica diaria.

En los pacientes con síndrome metabólico no solo se piensa en los factores de riesgo clásicos como: hipertensión, tabaquismo, LDL colesterol elevado, sino en los nuevos como: hipertrigliceridemia, disminución del HDL, resistencia a la insulina, hiperglucemia, aumento de la IL-6 y del FNT alfa y el aumento del inhibidor 1 del activador tisular del plasminógeno,

todo ello sobre un común denominador que es la obesidad abdominal.

Nuevos medicamentos como el rimonabant ofrecen un novedoso abordaje terapéutico para la reducción de estos múltiples factores de riesgo cardiometabólico.

## REFERENCIAS

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
2. Zimmet P, Alberti GMM, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(12): 1371-6.
3. Grundy SM. Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1093 -100.
4. Sierra ID, Mendivil CO. Hacia el manejo práctico de la diabetes mellitus tipo 2. 2da edición. Bogotá: Editorial Kimpres LTDA; 2004.p. 3 - 218.
5. Grundy S, Cleeman J, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 1- 18.
6. Lastra G, Manrique C, Lastra G. Síndrome cardiometabólico. Inflamación, tejido adiposo, resistencia a la insulina y aterogénesis - se expande el rompecabezas. *Acta Med Colomb* 2005; 30: 100 - 111.
7. Bays H, Mandarin L, Defronzo R. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator- activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 463 -478.
8. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA et al. Body fat distribution and risk of non- insulin dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614 -9.
9. Han TS, Williams K, Sattar N, Hunt KJ, Lean ME, Haffner SM. Analysis of obesity and hiperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002; 10: 923 - 31.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART Study): case - control study. *Lancet* 2004; 364 - 937 - 52.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries : a case -control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-1649.
12. Stern MP, Williams K, Gonzalez Villalpando C, Hunt K, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and / or cardiovascular disease? *Diabetes care* 2004; 27: 2676 -81.
13. Lam TK, Carpentier A, Lewis GF et al. Mechanisms of the free fatty acid - induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E 863 - 73.

14. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2601 - 7.
15. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826 -34.
16. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813- 823.
17. Marette A. Mediators of cytokine - induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 377- 83.
18. Stumvoll M, Goldstein B, W van Haefen T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333 - 46.
19. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: S47 - S 54.
20. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne - Parikka P, Keinanen - Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343 - 1350.
21. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life - style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393 - 403.
22. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP - NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP - NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
23. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic B -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high - risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796 - 2803.
24. Togerson J, Hauptman J, Boldrin MN et al. A randomized study of Orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155 - 161.
25. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes. A meta- analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:821-6.
26. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002; 33:1776-81.
27. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.
28. Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol - lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo - controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005 -16.
29. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. For the CARE investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant, myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98:2513 -9.
30. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1513-7.
31. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 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) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 38: S4-S36.
34. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart association science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388-391.
35. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109: 2818-2825.
36. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:771-84.
37. Després JP, Golay A, Sjostrom L, for the Rimonabant in Obesity - Lipids Study Group (RIO - Lipids). Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353:2121 -34.
38. Pi-Sunyer X, Aronneb LJ, Heshmati HM, Rosenstock J, for the RIO -North America Study Group. Effect of Rimonabant, a Cannabinoid -1 Receptor Blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients, RIO- North America: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:761-775.
39. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, for the RIO- Europe Study Group. Effects of the cannabinoid - 1 receptor blocker Rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1- year experience from the RIO - Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389 - 1397.