

Dislipemia diabética, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

Inés Gómez Otero y José Ramón González-Juanatey

Servicio de Cardiología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela.
A Coruña. España.

Las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus) constituyen uno de los problemas de salud con mayor tasa de crecimiento en los últimos años. Dichas alteraciones suelen coexistir con varios de los factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, etc.), así como con otros determinantes del riesgo cardiovascular (elevación de marcadores de inflamación, hipofibrinólisis, aumento de la trombogenicidad, etc.). Estas alteraciones constituyen lo que en su conjunto conocemos como síndrome metabólico, y su nexo patogenético es la resistencia a la acción periférica de la insulina. La resistencia insulínica tiene un papel determinante en el inicio, la progresión y la inestabilización del proceso aterosclerótico, asociándose con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Se ha observado que el control glucémico constituye una medida insuficiente a la hora de frenar el daño vascular, por lo que se necesita una intervención multidisciplinaria encaminada a controlar los múltiples factores de riesgo desde fases precoces de la enfermedad. En la actualidad son cada vez mayores las evidencias sobre el efecto positivo de algunos fármacos, que modifican la condición subyacente de resistencia insulínica, a la hora de frenar tanto la progresión a diabetes tipo 2 como el desarrollo del daño vascular.

Palabras clave: *Síndrome metabólico. Dislipemia diabética. Riesgo cardiovascular.*

Diabetic Dyslipemia, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk

Glucose metabolism alterations (impaired fasting blood glucose, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus) are one of the major health problems with an increasing incidence and prevalence. A cluster of risk factors (arterial hypertension, dyslipemia, obesity, etc) and other cardiovascular risk determinants (higher inflammation mediators, increased trombogenicity, impaired fibrinolysis, etc) are associated with these glycemic alterations. All these facts are included in the metabolic syndrome with an increased insulin resistance as the mediator. Isolated glucose control has a limited impact on cardiovascular protection; an integrated risk factors correction has a major role in limiting vascular and renal damage. In this sense, new data on drugs that improve insulin resistance suggests beneficial effects on diabetes incidence and vascular damage.

Key words: *Metabolic syndrome. Diabetic dyslipemia. Cardiovascular risk.*

LA DIABETES COMO PROBLEMA DE SALUD

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es la forma más común de diabetes. Su prevalencia es muy variable según la población estudiada y es extraordinariamente frecuente en algunas poblaciones aborígenes como los indios pima de Arizona (40%). En los países occiden-

tales la prevalencia media está en torno al 6-7% en la población general y alcanza el 10% en el grupo de población > 65 años¹. Estas sustanciales diferencias poblacionales ponen de manifiesto un importante componente genético en la etiopatogenia de la enfermedad. En los últimos años estamos asistiendo a un incremento muy importante de las cifras de DM, sobre todo en los países industrializados, donde factores ambientales, como el envejecimiento poblacional, el sedentarismo y la obesidad, son los máximos causantes de este crecimiento. Dadas las cifras actuales de progresión de la enfermedad, se espera que la prevalencia de DM se duplique en el primer cuarto del siglo XXI y que la ma-

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.
Servicio de Cardiología y UCC. Hospital Clínico Universitario.
Travesía de A Choupana. 15706 Santiago de Compostela.
A Coruña. España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

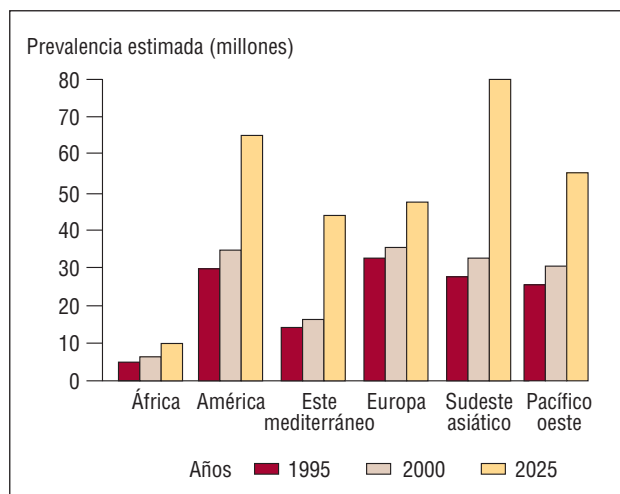


Fig. 1. Tasas mundiales de diabetes mellitus².

yor parte de este incremento se produzca en los países en vías de desarrollo (fig. 1)².

DIABETES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La DM tipo 2 está asociada con un marcado incremento del riesgo cardiovascular, hasta el punto de que el 70-80% de las personas diabéticas muere a causa de complicaciones cardiovasculares y la enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en estos pacientes³. Además, se estima que hasta un 50% de los pacientes con DM presenta datos clínicos de enfermedad cardiovascular o renal en el momento del diagnóstico⁴. Por eso, recientemente, la American Diabetes Association (ADA) ha definido la DM como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico, donde la hiperglucemia es la característica bioquímica predominante¹.

En la actualidad, hasta un tercio de los pacientes ingresados por enfermedad cardiovascular son diabéticos⁵. La presencia de DM incrementa el riesgo de presentar enfermedad coronaria entre 2 y 4 veces^{6,7}. Este aumento del riesgo atribuible a la DM es todavía mayor si consideramos el sector de la población < 45 años, donde el riesgo de enfermedades cardiovasculares supera 11 veces el de la población no diabética⁸. El incremento de riesgo es también considerablemente mayor en las mujeres diabéticas, que tienen un riesgo 5-7 veces más elevado de muerte por enfermedad coronaria que las no diabéticas de su misma edad⁹. La presencia de DM contrarresta los efectos protectores hormonales del sexo femenino para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, de manera que en la población diabética la tasa de eventos cardiovasculares, ajustada para la edad, es similar en ambos sexos.

En un conocido estudio poblacional (Haffner et al¹⁰) llevado a cabo en Finlandia se realizó un seguimiento

a 7 años de pacientes diabéticos y no diabéticos, con y sin infarto previo, seleccionados de forma aleatoria. Tras este período se observa que la tasa de infarto de miocardio y muerte por enfermedad coronaria es similar en pacientes diabéticos sin cardiopatía isquémica previa que en pacientes con cardiopatía isquémica previa no diabéticos. Sin embargo, los resultados del estudio de Haffner (obtenidos en una población con una alta tasa de enfermedad coronaria) no fueron confirmados por otros autores. En un estudio escocés¹¹ con un diseño similar y un número más elevado de participantes se demostró que los diabéticos tenían un riesgo menor de presentar eventos coronarios que los no diabéticos con enfermedad coronaria establecida. Tampoco se corroboraron esos resultados en los datos extraídos del registro ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)¹², recientemente publicado, en el que se comparan los eventos cardiovasculares entre diabéticos y no diabéticos, con y sin infarto previo, en una población de 13.790 individuos de 45-64 años de edad durante un seguimiento medio de 9 años (fig. 2).

Hoy día sabemos que el riesgo cardiovascular específico de los factores de riesgo clásicos, como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo, se incrementa considerablemente en presencia de diabetes asociada. En el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)⁶, en el que se evaluó el pronóstico a 12 años de más de 300.000 varones de mediana edad con y sin DM, se demostró que el riesgo absoluto de muerte por enfermedad cardiovascular era 3 veces mayor en los pacientes diabéticos, para cualquier grupo de edad o cualquier nivel de riesgo cardiovascular (3,2 para enfermedad coronaria, 2,8 para enfermedad cerebrovascular y 2,5 para muerte por cualquier causa). Asimismo, este estudio confirmó una vez más que los valores de colesterol, la presión arterial (PA) y el tabaquismo eran factores de riesgo independientes en la enfermedad cardiovascular, tanto en varones diabéticos como no diabéticos. La presencia de DM confería, sin embargo, un significativo aumento de mortalidad, tanto mayor cuanto más alto fuese el número de factores de riesgo cardiovascular asociados o la gravedad de las alteraciones.

De igual modo, en el estudio PROCAM¹³ se observó que la incidencia de episodios coronarios en el grupo de sujetos diabéticos, no hipertensos y no dislipémicos era similar a la del subgrupo de sujetos no diabéticos con dislipemia e hipertensión, considerando que la DM tenía un peso similar a los dos principales factores de riesgo clásicos juntos (hiperlipemia e HTA).

Estos hallazgos destacan la importancia de considerar medidas higiénico-dietéticas a gran escala para prevenir el desarrollo de DM en la población, así como la necesidad de un tratamiento riguroso de la PA, el colesterol plasmático y el tabaquismo en los pacientes diabéticos.

Hoy día se acepta universalmente que la presencia de DM es un equivalente de riesgo de enfermedad co-

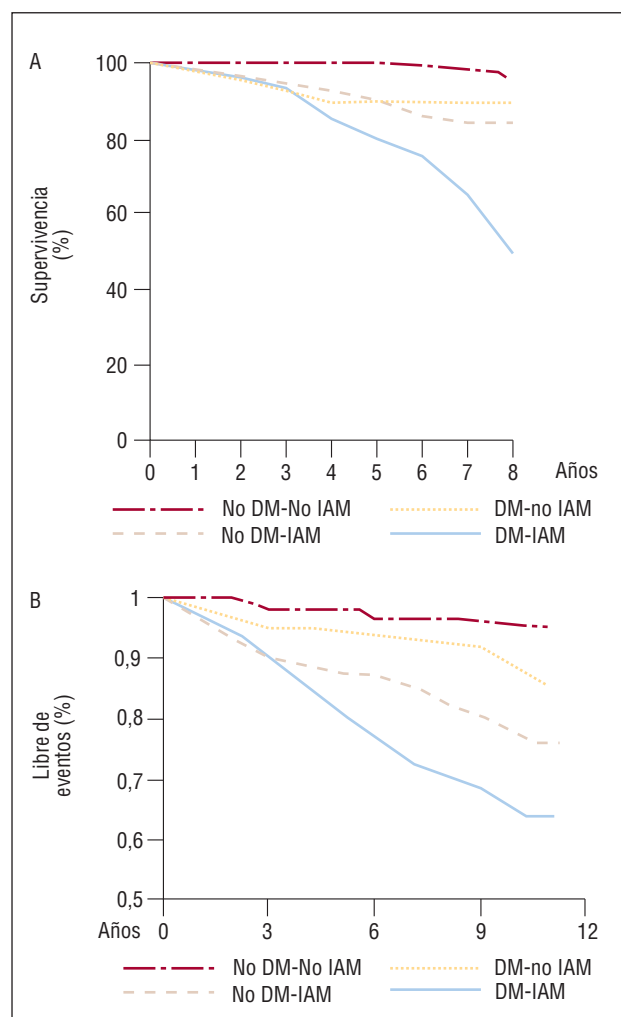


Fig. 2. A: curvas Kaplan-Meier de supervivencia en el estudio de Haffner et al¹⁰, donde se observa una mortalidad similar entre pacientes diabéticos sin infarto previo y pacientes con infarto previo no diabéticos. B: curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos en el estudio de Lee et al¹², donde el número de eventos es mayor en pacientes con infarto previo no diabéticos que en diabéticos sin infarto previo.

DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio.

ronaria, por lo que diferentes sociedades científicas, como la ADA¹⁴ y el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)¹⁵, han establecido para la DM objetivos terapéuticos equiparables a los de prevención secundaria en cardiopatía isquémica (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] < 100 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL] > 45 mg/dl y PA < 130/80 mmHg) (tabla 1). Asimismo, la American Heart Association recomienda, como método de detección precoz de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos, la realización de una prueba de esfuerzo clásica o una gammagrafía con isótopos radiactivos en los siguientes supuestos: a) síntomas cardíacos típicos o atípicos; b) presencia de signos indicativos de isque-

TABLA 1. Objetivos de control de factores de riesgo en adultos con diabetes

Control glucémico	Glucosa preprandial en sangre capilar 80-120 (mg/dl) HbA _{1c} < 7%
Presión arterial	< 130/80 mmHg
cLDL	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
cHDL	Varones > 45 mg/dl (1,15 mmol/l) Mujeres > 55 mg/dl (1,40 mmol/l)
Triglicéridos	< 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada. Tomada de American Diabetes Association 2002¹⁴.

mia o infarto en el electrocardiograma de reposo; c) enfermedad arterial oclusiva en los miembros inferiores o las arterias carótidas; d) DM en un paciente sedentario que va a iniciar un trabajo o un programa de ejercicio físico intenso, y e) presencia de 2 o más de los siguientes factores: colesterol total > 240 mg/dl, cLDL > 160 mg/dl, cHDL < 35 mg/dl, PA > 140/90 mmHg, tabaquismo, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura o presencia de albuminuria.

IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA DIABETES EN LA REDUCCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

La hiperglucemia constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de las complicaciones microvasculares en la DM, como quedó demostrado en el estudio DCCT en pacientes con DM tipo 1¹⁶. Posteriormente se publicó el estudio UKPDS, diseñado para evaluar el impacto que tenía el control intensivo de la glucemia en las complicaciones microvasculares y macrovasculares de los pacientes con DM tipo 2¹⁷. Este estudio puso también de manifiesto que la hiperglucemia es la principal causa de complicaciones microangiopáticas y que su control estricto retrasa o evita la aparición de dichas complicaciones. Así, un descenso del 1% en las cifras de HbA_{1c} reducía en un 25% la tasa de complicaciones microvasculares. Sin embargo, no pudo demostrarse una relación directa entre el control glucémico y la reducción de las complicaciones macrovasculares: la disminución en la tasa de infarto agudo de miocardio (IAM) (16%) estaba en el límite de la significación estadística ($p = 0,052$) y la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) era insignificante (tabla 2). Estos datos sugieren que en la DM tipo 2 el control glucémico estricto evita la aparición de complicaciones macrovasculares en una menor proporción que las complicaciones microvasculares.

Algunos estudios han demostrado que la optimización del control glucémico con insulina mejora, a su vez, el perfil lipídico en pacientes con insulinoresistencia¹⁸; sin embargo, un control glucémico estricto no

TABLA 2. Objetivos finales según el grupo de control glucémico en el estudio UKPDS

Objetivo final	Tratamiento intensivo eventos/ 1.000 pacientes/año	Tratamiento convencional eventos/ 1.000 pacientes/año	p	Reducción del riesgo (%)
Cualquier evento relacionado con la diabetes	40,9	46,0	0,029	12
IAM	14,7	17,4	0,052	16
ACV	5,6	5	0,52	—
EVP	1,1	1,6	0,15	—
Eventos microvasculares	8,6	11,4	0,0099	25

ACV: accidente cerebrovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; IAM: infarto agudo de miocardio. Tomada de UKPDS¹⁷.

se acompaña, en general, de la reducción esperada en las complicaciones cardiovasculares¹⁷. En la actualidad hay un interés creciente por fármacos que disminuyan la resistencia insulínica, lo que retrasaría la aparición de DM tipo 2 y reduciría el riesgo de enfermedad cardiovascular en presencia de síndrome metabólico. En este sentido, varios fármacos, como la metformina o las glitazonas, han demostrado prevenir o retrasar la aparición de DM en sujetos con prediabetes; sin embargo, no se ha demostrado que reduzcan el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico, prediabetes o DM.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR EN LA DIABETES

La hiperglucemia mantenida provoca efectos deletéreos en distintas localizaciones, de las cuales el endotelio vascular es el principal afectado. El exceso de glucosa facilita en primer lugar la glucosilación no enzimática de diversas proteínas, con la consiguiente formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE, *advance glycosilation end-products*). Estos AGE de la pared vascular modifican las señales de transmisión celular y la expresión de determinados genes endoteliales, dando lugar a cambios bioquímicos que facilitan la permeabilidad endotelial a distintas sustancias proaterogénicas, como el cLDL, los radicales libres, las citocinas proinflamatorias, los macrófagos, etc.¹⁹. Por otro lado, en presencia de resistencia insulínica, se activa otra vía alternativa de metabolización de la glucosa que es la vía de la aldosa reductasa o de los polioles, la cual genera sorbitol. La presencia de este metabolito en las células endoteliales provoca una reducción en la producción de la adenosintrifosfatasa (ATPasa) dependiente de Na y K, con la consiguiente disminución del potencial redox²⁰. Otra de las consecuencias de la hiperglucemia es el aumento intracelular de diacilglicerol que, a través de la acción de la proteincinasa C, conlleva la disminución de la producción de óxido nítrico (NO) y de otras prostaciclinas vasodilatadoras, potenciando la secreción de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina o la angiotensina II. Así pues, la menor disponibilidad de NO, junto con el conside-

rable incremento del estrés oxidativo, promueven y perpetúan la inflamación y el estado protrombótico. Todos estos mecanismos participan de forma directa en el inicio y la progresión del proceso aterosclerótico, y explican la aterogénesis acelerada que afecta a los pacientes con DM tipo 2.

A todas las modificaciones proaterogénicas citadas anteriormente hay que añadir las alteraciones en el sistema de coagulación que facilitan la trombosis vascular, proceso íntimamente ligado a la progresión e inestabilización de la placa aterosclerótica. Así, la adhesividad y la agregabilidad plaquetarias se encuentran aumentadas en presencia de DM, como consecuencia de un incremento en la actividad del tromboxano A₂, de la mayor liberación de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del aumento de la expresión de receptores IIb/IIIa para el fibrinógeno²¹. Además, en la DM tipo 2 se observa una tendencia marcada a la hipercoagulabilidad como consecuencia de la reducción en la expresión de antitrombina y proteína C, dos sustancias bloqueadoras de la coagulación. Todo esto, sumado a una disminución de los factores fibrinolíticos, conlleva un incremento de los procesos trombóticos y explica la predominante morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con DM²².

DISLIPEMIA DIABÉTICA

La situación de aterogénesis acelerada asociada a la diabetes se debe no sólo a la hiperglucemia sino, sobre todo, a la asociación de varios factores de riesgo en un mismo individuo, esto es: dislipemia, hipertensión, hiperinsulinemia/insulinorresistencia, alteraciones de la coagulación, productos finales de glucosilación avanzada y aumento del estrés oxidativo.

Al contrario de lo que se podría pensar, las concentraciones de cLDL son similares en individuos diabéticos y no diabéticos; lo que caracteriza clínicamente a la dislipemia en el paciente diabético es la elevación de las concentraciones de triglicéridos (TG) y la reducción de los valores de cHDL²³ (fig. 3). Sin embargo, aunque la dislipemia diabética no se asocia con una alteración cuantitativa en las concentraciones de cLDL, estas moléculas sí presentan importantes altera-

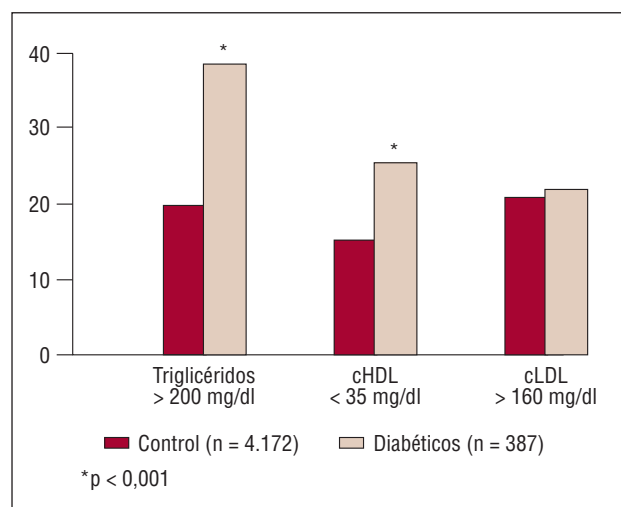


Fig. 3. Dislipemia diabética: diferencias en el perfil lipídico entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Resultados del estudio PROCAM²³. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

ciones cualitativas que redundan en un marcado incremento de su aterogenicidad. En primer lugar, la tasa de glucación de apolipoproteína B (apo B) está incrementada en los individuos con diabetes. Como resultado de la glucación, estas partículas LDL se ligan menos eficazmente a su receptor, lo que retrasa su aclaramiento plasmático e incrementa la probabilidad de que sean captadas por macrófagos y den lugar a la formación de células espumosas. Por otra parte, las partículas cLDL glucadas muestran una susceptibilidad incrementada a la oxidación, proceso que desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la placa aterosclerótica.

Además, en pacientes diabéticos hay un predominio de partículas LDL pequeñas y densas. La electroforesis en gel de las partículas LDL permite diferenciar dos fenotipos que se conocen como A y B. El patrón A se compone predominantemente de partículas LDL grandes, mientras que en el patrón B estas partículas son más pequeñas y densas. Estas últimas son más susceptibles a la oxidación y, por lo tanto, potencialmente más aterogénicas que las partículas grandes²⁴. Desde el punto de vista clínico se puede detectar esta situación metabólica al determinar las concentraciones plasmáticas de apo B100. Un aumento de los valores de apo B100 sobre sus valores normales de 120 mg/dl refleja un incremento del número de partículas portadoras de esta molécula, ya que tanto las partículas LDL como IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) son portadoras de una sola molécula apo B100. Las partículas portadoras de apo B100 predominantes en el plasma son las LDL, dado que su vida media es unas 8 veces superior a la de las VLDL. El aumento de estas partículas sin ir acompañado de un incremento claro del

colesterol refleja un tamaño más pequeño de las lipoproteínas.

El fenotipo tipo B está también asociado con elevaciones moderadas de los TG plasmáticos y reducciones de las concentraciones de cHDL, combinación que ha sido denominada como fenotipo de lipoproteínas aterogénicas. Estas anomalías ponen de manifiesto el alcance de la dislipemia en la diabetes y recalcan la importancia de su tratamiento en la reducción del riesgo cardiovascular.

En cuanto a la importancia de la hipertrigliceridemia en el riesgo cardiovascular, cabe destacar que los valores basales de TG determinan, junto con las cifras de cHDL, aproximadamente el 70% de la variabilidad en la densidad de las partículas LDL²⁵. Así, la proporción de partículas LDL pequeñas y densas se incrementa proporcionalmente con el valor de TG, sobre todo cuando estos últimos sobrepasan la cifra de 200 mg/dl.

La insulina influye en varios puntos clave del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas, de manera que los distintos componentes de la dislipemia diabética muestran una fuerte correlación, tanto con el grado de resistencia insulínica como con la cantidad de moléculas precursoras de insulina. Una de las hipótesis más plausibles que explican la fisiopatología de la dislipemia diabética sostiene que, el hiperaflujo de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, propio de los estados de resistencia a la insulina, se convierte en un estímulo directo para la producción de VLDL. Las partículas VLDL resultantes de esta situación metabólica suelen ser grandes y ricas en TG. En el período posprandial, la síntesis hepática de estas lipoproteínas continúa, compitiendo así con los quilomicrones exógenos por la actividad hidrolítica de la lipoproteinlipasa. De este modo, la lipemia posprandial se prolonga, dando lugar a un incremento de los remanentes con un efecto aterogénico directo, ya que penetran en la pared arterial y estimulan la síntesis y la secreción de moléculas proinflamatorias²⁶. Esta situación tiene su traducción en toda la cadena metabólica de las lipoproteínas, ya que mientras permanecen en el plasma tienen un importante intercambio metabólico entre ellas. Las VLDL y las LDL intercambian TG por ésteres de colesterol (EC), proceso mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), de tal manera que por cada molécula de TG que las VLDL ceden a las LDL, estas últimas ceden una molécula de EC a las primeras. El equilibrio de este intercambio está regulado por la concentración de TG en las partículas VLDL, por lo que en situaciones de aumento de TG resultan unas partículas LDL enriquecidas en TG y empobrecidas relativamente en colesterol. Estas partículas LDL, después de la acción de diversas lipasas (lipoproteinlipasa, lipasa hepática), pierden el exceso de TG convirtiéndose en partículas más pequeñas y densas, dado que contienen un menor número de moléculas lipídi-

TABLA 3. Dislipemia diabética: alteraciones lipoproteínicas propias de los estados de resistencia insulínica

1. cLDL normal o aumentado
2. Aumento de partículas LDL densas y pequeñas
3. Aumento de apo B
4. Aumento del cociente LDL/HDL
5. Oxidación de partículas LDL
6. Aumento de ácidos grasos libres
7. Aumento de remanentes posprandiales
8. Aumento de triglicéridos
9. cHDL disminuido
10. Partículas HDL pequeñas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

cas. Este mismo mecanismo metabólico afecta de igual manera a las partículas HDL, resultando en un incremento de partículas HDL pequeñas y densas, con un aumento de la subfracción 3, a expensas de una reducción de las HDL2 que, además de asociarse con una menor protección vascular, son catabolizadas con mayor rapidez y dan lugar a concentraciones de HDL bajas²⁷ (tabla 3).

Por otra parte, las situaciones de resistencia a la insulina se acompañan de un defecto en la lipólisis de VLDL, por una alteración funcional de la lipoproteinlipasa, que es una enzima insulinosensible. Tanto el déficit catabólico como la hipersecreción ya comentada son los causantes de la hipertrigliceridemia observada en los pacientes con insulinoresistencia.

SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La alta incidencia de aterosclerosis asociada a la DM, así como su curso clínico particularmente acelerado, ponen de relieve las múltiples anomalías del estado metabólico que acompañan a la enfermedad. Estas anomalías metabólicas se manifiestan clínicamente por lo que conocemos como síndrome metabólico, que comprende la presencia de obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia, disminución del cHDL e hipertrigliceridemia¹⁵ (tabla 4). Otros de los componentes fisiopatológicos del síndrome metabólico son la hipofibrinólisis y la disfunción endotelial. Bioquímicamente se caracteriza, además, por la elevación de las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) e inhibidor del factor activador del plasminógeno (PAI-1). En el centro de la patogenia de este síndrome, y probablemente también en el origen, está la resistencia a la insulina, por lo que también ha sido denominado como síndrome de resistencia insulínica.

Hay una evidencia creciente de que el riesgo cardiovascular comienza a incrementarse mucho tiempo antes de la aparición de la diabetes clínica. En el San An-

TABLA 4. Definición de síndrome metabólico según los criterios del ATP III

Factor de riesgo	Nivel de definición
Obesidad abdominal (perímetro de cintura)	
Varones	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	> 150 mg/dl
cHDL	
Varones	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucosa en ayunas	≥ 110 mg/dl

Criterios del ATP III: tres o más factores de riesgo definen el síndrome metabólico; ATP III: Adult Treatment Panel III; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Tomada de ATP III¹⁵.

tonio Heart Study²⁸, los individuos que inicialmente no eran diabéticos y que luego desarrollaron DM partían de valores basales más elevados de colesterol total, cLDL, TG y PA, así como de valores de cHDL más bajos que los que no desarrollaron la enfermedad. Posteriormente, en otros estudios se ha corroborado el mayor perfil de riesgo aterogénico existente ya desde estadios prediabéticos²⁹. Recientemente, el estudio The Nurses' Health Study (NHS)³⁰, que incluye a una población de más de 17.000 mujeres con un seguimiento a 20 años, pone de manifiesto el significativo incremento del riesgo de IAM y ACV desde mucho tiempo antes del desarrollo de diabetes clínica. El riesgo de enfermedades cardiovasculares comenzaba a aumentar significativamente hasta 15 años antes de desarrollar la DM, aunque era mayor tras su aparición y tanto mayor cuanto más larga fuese la evolución desde su diagnóstico. De forma consistente con estudios previos, los individuos que durante el seguimiento se convertían en diabéticos presentaban previamente un perfil de riesgo aterogénico mayor.

La mayor parte de los estudios que han evaluado la asociación entre síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular han encontrado un riesgo de 1,5 a 2 veces mayor de desarrollar complicaciones que en los individuos sin este síndrome. En el estudio ARIC³¹ se observó que cuantos más componentes del síndrome metabólico estén presentes, mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares. Esto es así tanto para varones como para mujeres, aunque para un mismo número de factores de riesgo, el riesgo es mayor en las mujeres (fig. 4). Esta situación altamente aterogénica, previa al desarrollo de diabetes clínica, podría explicar la falta relativa de efecto que el control de la glucemia ha demostrado en la prevención de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM tipo 2.

De lo expuesto hasta el momento se concluye que cualquier medida basada en la prevención secundaria no será, con probabilidad, lo suficientemente efectiva, lo que enfatiza una vez más la necesidad de un trata-

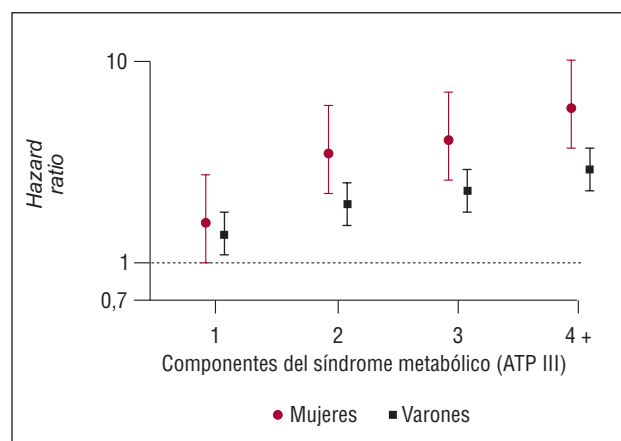


Fig. 4. Probabilidad de enfermedad coronaria asociada a la presencia de uno, dos, tres y cuatro o más componentes del síndrome metabólico, ajustada para la edad, la raza, el cLDL y el tabaquismo. ATP III: Adult Treatment Panel III; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Tomada de McNeill et al³¹.

miento agresivo de los pacientes con múltiples factores de riesgo desde fases precoces de la enfermedad. Además, sería interesante conocer si el tratamiento de la condición subyacente al síndrome metabólico —la resistencia insulínica— podría ofrecer beneficios en cuanto a reducción de riesgo cardiovascular, más allá del tratamiento convencional de cada uno de sus componentes por separado.

En este sentido, el estudio PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events)³², recientemente publicado, analizó en 5.238 pacientes con DM tipo 2 de alto riesgo el efecto del tratamiento con pioglitazona, añadida al tratamiento hipoglucemiante habitual, en cuanto a la reducción de complicaciones macrovasculares. Tras un seguimiento medio de 34,5 meses se observó un descenso significativo en el objetivo final combinado de mortalidad total, infarto de miocardio no mortal y ACV, en el grupo de tratamiento con pioglitazona frente a placebo (*hazard ratio* [HR] = 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,72-0,98; $p = 0,027$).

INSULINORRESISTENCIA E INFLAMACIÓN

La inflamación desempeña un papel clave en el desarrollo de la diabetes y está íntimamente relacionada con muchos de los componentes del síndrome metabólico. En estudios transversales se ha objetivado una correlación positiva entre los valores de PCR y varios de los componentes clínicos del síndrome metabólico, como la hipertrigliceridemia, los valores bajos de HDL, la obesidad abdominal, la hipertensión arterial y la glucemia basal alterada³³. Asimismo, las concentraciones de PCR se han relacionado también con otros componentes fisiopatológicos del síndrome metabólico, como el grado de resistencia insulínica o la disfunción

endotelial, así como con los valores de PAI-1, indicando esto último una relación positiva entre la inflamación y la alteración de la fibrinólisis.

En el Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)³⁴, un estudio poblacional multicéntrico, se determinó la relación entre PCR, fibrinógeno y leucocitos con los componentes del síndrome metabólico en sujetos no diabéticos ($n = 1.008$; edad 40-69 años; un 33% con intolerancia a la glucosa). Los 3 marcadores inflamatorios se correlacionaban con varios de los componentes del síndrome metabólico, encontrándose una fuerte asociación entre la PCR y los índices de grasa corporal, la sensibilidad a la insulina y los valores de proinsulina (los 3 coeficientes de correlación $> 0,3$; $p > 0,0001$). Asimismo, cuanto mayor era el número de alteraciones metabólicas presentes se observaba un incremento lineal de los valores de PCR.

Así pues, teniendo en cuenta que la inflamación subclínica es otro de los componentes del síndrome metabólico, el tratamiento antiinflamatorio podría resultar beneficioso. De hecho, se ha señalado que los efectos positivos de la aspirina podrían tener más relación con sus propiedades antiinflamatorias que con las antiagregantes³⁵.

Por otra parte, diversos autores defienden que la determinación de la PCR añade importante información pronóstica y debería formar parte de la batería diagnóstica del síndrome metabólico³⁶. En esta línea, el Women Health Study (WHS)³⁷ encontró que valores de PCR > 3 mg/l tenían casi idéntico valor pronóstico, en cuanto a supervivencia libre de eventos cardiovasculares, que reunir 3 de los 5 criterios de síndrome metabólico según la definición del ATP III¹⁵. Asimismo, las 3.597 mujeres con diagnóstico clínico de síndrome metabólico (según los criterios del ATP III) tenían una supervivencia libre de eventos marcadamente diferente según las concentraciones de PCR en el momento basal, permitiendo diferenciar entre riesgo bajo, moderado o alto según los valores de PCR fuesen < 1 , 1-3 y > 3 mg/l, respectivamente. Las mujeres con síndrome metabólico y valores de PCR > 3 mg/l tenían un riesgo relativo de eventos cardiovasculares 2 veces superior al de las mujeres con síndrome metabólico y valores de PCR < 1 mg/l (fig. 5).

Casi idénticos resultados, en cuanto a la interacción entre síndrome metabólico, valores de PCR y eventos cardiovasculares, fueron observados en el estudio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)³⁸, un ensayo clínico con pravastatina en el que se realizó un seguimiento de 6.447 varones de mediana edad durante un período de 5 años.

Por otra parte, en ambos estudios se evidenció la relación entre inflamación y el desarrollo de DM tipo 2, de manera que los pacientes con los valores más altos de PCR en el momento de la inclusión tenían entre 3 y 4 veces más riesgo de desarrollar DM tipo 2 durante el seguimiento.

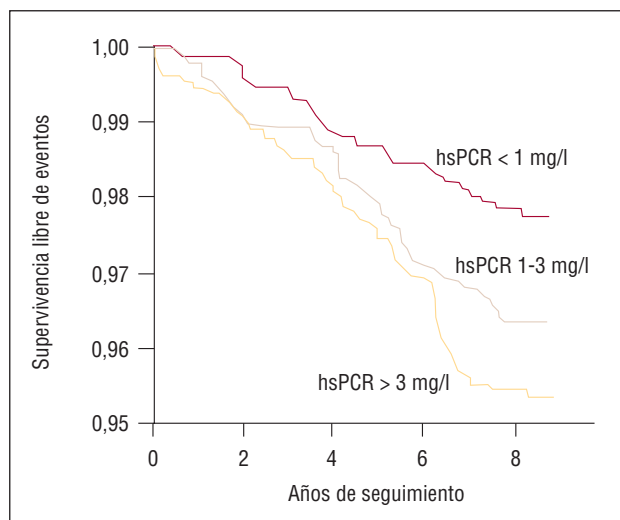


Fig. 5. Supervivencia libre de eventos cardiovasculares en presencia de síndrome metabólico según los valores de proteína C reactiva (PCR). Datos del estudio WHS (hsCRP: PCR ultrasensible). Tomada de Ridker et al³⁷.

Más recientemente, otros trabajos han puesto de manifiesto la relación entre los valores de PCR y la incidencia de hipertensión arterial, recalando también así la importancia de la PA en el síndrome metabólico³⁹.

PREVENCIÓN EN LA PROGRESIÓN DE LA DIABETES

La DM tipo 2 constituye un serio problema de salud pública cuya prevención debe ser considerada un objetivo clave en el futuro inmediato. Hay múltiples situaciones que se han asociado con un incremento del riesgo de desarrollar DM tipo 2, entre ellas están: la intolerancia a la glucosa, la glucosa basal alterada, la obesidad, la diabetes gestacional, la hipertensión arterial, la hiperlipemia y la menopausia⁴⁰. Al mismo tiempo, hay una evidencia creciente de diferentes estrategias encaminadas a prevenir el desarrollo de DM en pacientes portadores de estas condiciones.

La evidencia más potente, en cuanto a reducción de la incidencia de DM tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa, la ofrecen los cambios en el estilo de vida, consistentes en medidas nutricionales, actividad física regular y pérdida de peso. Así, el estudio DPP (Diabetes Prevention Program)⁴¹ incluyó a 3.234 personas con intolerancia a la glucosa y las aleatorizó a un grupo de intervención, con un programa intensivo de modificación de hábitos de vida (dieta, ejercicio físico al menos 150 min por semana y pérdida de peso al menos del 7%), frente a un grupo control donde no se aplicaron dichas medidas de forma intensiva. La incidencia de DM fue del 4,8% en el grupo de intervención frente al 11% en el grupo control. Esto significa que los cambios en el estilo de vida suponen una re-

ducción en la incidencia de DM del 58% frente a placebo (IC del 95%, 48-66) o, dicho de otra manera, se necesita tratar a 7 personas durante 3 años para prevenir 1 caso de DM. En otro grupo de este mismo estudio se comparaban los efectos de 850 mg de metformina, 2 veces al día, frente a placebo, con una incidencia de DM en el grupo tratado con metformina del 7,8% frente al 11% en el grupo placebo, lo que supone una reducción del 31% (IC del 95%, 17-43%). Sin embargo, cabe destacar que la metformina no fue superior a placebo en determinados subgrupos: pacientes con índice de masa corporal (IMC) < 30, > 60 años y con glucosa plasmática basal < 110 mg/dl. Como vemos, tanto las modificaciones en el estilo de vida como el tratamiento con metformina son eficaces en la prevención del desarrollo de DM en pacientes de riesgo, aunque las primeras son significativamente más efectivas.

Otro de los fármacos que ha sido evaluado en cuanto a su capacidad para prevenir el desarrollo de DM es la acarbosa, un inhibidor de la alfa-glucosidasa. El estudio STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)⁴² incluyó a pacientes con sobrepeso y obesidad que presentaban intolerancia a la glucosa oral y los aleatorizó para recibir acarbosa en dosis progresivas de hasta 100 mg 3 veces al día frente a placebo. El grupo de intervención presentó una incidencia de diabetes del 17,7% frente a un 26% en el grupo placebo; el beneficio del tratamiento con acarbosa se observó para todo el rango de edad y peso incluido en el estudio. El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) en este estudio fue de 11,5 personas durante 3,3 años.

La pérdida de peso con medicamentos inhibidores de la lipasa intestinal, como el orlistat, ha demostrado ser también efectiva para prevenir el desarrollo de DM tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa. En un metaanálisis de 3 estudios de pérdida de peso con orlistat⁴³ en el que se incluía a pacientes obesos (IMC ≥ 30) con intolerancia a la glucosa se observó una incidencia de diabetes del 3%, frente a una incidencia del 7,6% en el grupo placebo ($p = 0,04$). En este mismo metaanálisis se observó, en los pacientes euglicémicos, una reducción en la incidencia de DM e intolerancia a la glucosa durante el seguimiento. Los pacientes aleatorizados a placebo presentaban una incidencia del 10,8% de intolerancia a la glucosa oral y del 1,2% de DM en un seguimiento de 2 años, mientras que los que recibían orlistat presentaban una incidencia de intolerancia a la glucosa del 6,6% y ninguno desarrolló DM.

El hecho de que la hipertensión arterial esté frecuentemente asociada con la diabetes tipo 2, pudiendo incluso precederla varios años, y que ambas entidades vayan a menudo ligadas a una situación de resistencia insulínica, ha motivado un gran interés por los efectos metabólicos de los nuevos fármacos antihipertensivos. En este sentido, mientras que los antihipertensivos clásicos, como los diuréticos y los bloqueadores beta,

pueden empeorar la situación de resistencia insulínica y alterar la tolerancia a la glucosa, los nuevos agentes antihipertensivos ejercen un efecto neutral o incluso positivo en cuanto a efectos metabólicos. Los estudios que han investigado los fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA) en cuanto a su efecto sobre la sensibilidad a la insulina en pacientes hipertensos, con o sin DM, presentan resultados inconsistentes. Casi en la mitad de los ensayos con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) se demostró un ligero pero significativo incremento de la sensibilidad a la insulina, valorada mediante la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico; sin embargo, en la otra mitad no se observaron diferencias significativas en este parámetro. En cuanto a los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II), sus efectos sobre la sensibilidad a la insulina parecen ser neutrales en la mayor parte de los estudios. Recientemente, varios ensayos clínicos a gran escala, con un período de seguimiento entre 3 y 6 años, han demostrado de forma consistente una reducción en la incidencia de DM tipo 2 en pacientes hipertensos tratados con IECA o ARA-II en comparación con los tratados con los antihipertensivos clásicos o placebo. El estudio CAPP (Captopril Prevention Project)⁴⁴, que comparaba captopril con una tiazida o un bloqueador beta, demostró una reducción del riesgo relativo (RRR) del 14% en la incidencia de DM tipo 2 ($p = 0,034$). En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁴⁵, con ramipril frente a placebo, se objetivó una RRR del 34% ($p < 0,001$), cifras muy parecidas al 30% de RRR ($p < 0,001$) en el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)⁴⁶ que comparaba lisinopril con clortalidona. Por otra parte, en estudios recientes con ARA-II se han demostrado también de forma consistente reducciones significativas en la incidencia de DM tipo 2. Así, el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)⁴⁷, que comparaba losartán con atenolol, objetivó una reducción del 25% en la aparición de nuevos casos de DM ($p < 0,001$). La misma RRR (25%; $p = 0,09$) resultó del estudio SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)⁴⁸ con candesartán frente a placebo, y también una reducción similar (23%; $p < 0,0001$) se encontró en el VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)⁴⁹, con valsartán comparado con amlodipino. Todos estos estudios consideraron el desarrollo de DM como un objetivo secundario, a excepción del estudio HOPE, donde este aspecto se evaluó en un análisis post hoc.

También fármacos como las estatinas se han relacionado con un efecto positivo en las alteraciones de la glucosa. Así, en el estudio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)⁵⁰, realizado en pacientes dislipémicos tratados con pravastatina, se observó una reducción del 30% en la aparición de nuevos casos de DM ($p = 0,042$).

También en mujeres posmenopáusicas, el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos/progestágenos se ha asociado con una disminución en la incidencia de DM y, así, en el estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)⁵¹ se evidenció una reducción del 35% en este parámetro.

En la actualidad hay un interés creciente por una familia de fármacos de reciente introducción en la práctica clínica para el tratamiento de la DM tipo 2: las tiazolidinonas o tiazolidinas. Estos fármacos incrementan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, reduciendo los valores plasmáticos de insulina y protegiendo del deterioro progresivo a la célula betapancreática. Son agonistas altamente selectivos y potentes activadores de los receptores nucleares gamma de proliferación de peroxisomas (PPAR- γ). En humanos, dichos receptores se encuentran distribuidos en los tejidos sobre los que la insulina ejerce de forma preferente su acción (tejido adiposo, hígado y músculo esquelético) y su activación modifica la expresión de genes que regulan tanto el metabolismo de la glucosa como de los ácidos grasos libres⁵². Estos fármacos han demostrado mejorar de forma significativa tanto el control glucémico en pacientes diabéticos, como la resistencia insulínica, medida ésta con la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico⁵³. Además, el tratamiento con glitazonas mejora las alteraciones lipídicas asociadas al síndrome de resistencia insulínica, con una reducción de las partículas LDL pequeñas y densas y con un incremento del tamaño de las HDL⁵⁴. Por otro lado, se han observado, en relación con la rosiglitazona, reducciones significativas de la PA, tanto en pacientes diabéticos como en pacientes con intolerancia a la glucosa⁵⁵. Este hecho tiene una especial relevancia clínica, dada la estrecha relación entre las cifras de PA y el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos, y puede contribuir, en asociación con los fármacos antihipertensivos, a lograr los objetivos de PA recomendados.

Así pues, las tiazolidinas presentan efectos beneficiosos sobre el perfil de riesgo cardiovascular que van más allá del control de la hiperglucemia. Aparte de los efectos clínicos comentados, estos fármacos han demostrado mejorar la reactividad vascular y la función endotelial, medidas como cambios del flujo sanguíneo en el antebrazo en respuesta a la acetilcolina. Asimismo, su uso se ha asociado con una reducción de los valores de PCR y de PAI-1, ambos componentes del síndrome de resistencia a la insulina⁵⁶. Cabe destacar que la elevación de ambos marcadores se relaciona con una mayor gravedad de la enfermedad vascular y con una mayor aparición de complicaciones cardiovasculares. Por tanto, cabría esperar que cualquier medida capaz de reducir los valores de estos marcadores se asociara con una mejora significativa del pronóstico.

Cabe esperar que, dado el efecto beneficioso de las tiazolidinas y más concretamente de la rosiglitazona en

la función de las células betapancreáticas y en la reducción de la resistencia a la acción tisular de la insulina, estos fármacos puedan retrasar o incluso prevenir el desarrollo de DM desde el síndrome de resistencia insulínica. De hecho, hay estudios que demuestran que el tratamiento con glitazonas (troglitazona y rosiglitazona) en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada normaliza los valores de ésta en el 85% de los pacientes⁵². Asimismo, en el estudio TRIPOD (The Troglitazone in Prevention of Diabetes)⁵⁷ se demostró que la administración de troglitazona a mujeres no diabéticas, con historia previa de diabetes gestacional, reduce la incidencia de DM en un 56% durante un período de seguimiento de 30 meses. Estos hallazgos suponen nuevas evidencias acerca del papel de la resistencia insulínica en la génesis del deterioro progresivo de la función de las células beta en la progresión a diabetes tipo 2.

En la actualidad están en marcha dos grandes estudios prospectivos, aleatorizados y controlados frente a placebo, cuyo objetivo primario es evaluar la progresión a DM tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa: el estudio DREAM (Diabetes REDuction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications), con ramipril y rosiglitazona, y el estudio NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), con valsartán y nateglinida. Otros 3 estudios evaluarán la prevención de DM tipo 2 como objetivo secundario: el ONTARGET-TRANSCEND (The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), que evalúa telmisartán con o sin ramipril, y el estudio ORIGIN, que evalúa el efecto de la insulina glargina junto con omega 3. La información que esperamos obtener de todos estos estudios nos permitirá definir mejores estrategias de prevención que nos ayuden a frenar la creciente expansión epidémica de la DM tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24:S5-20.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-31.
- Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 1997;20:1501-2.
- Gray RP, Yudkin JS. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. En: Pickup J, William G, editors. *Textbook of diabetes*. Oxford: Blackwell Science; 1997.
- Paluzie G, Sans S, por el grupo español del estudio EUROASPIRE. Control de factores de riesgo en pacientes coronarios: estudio EUROASPIRE. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54 Supl 2:167.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*. 1990;120:672-6.
- American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care*. 1998;21:296-309.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: ten years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717-23.
- Haffner S, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939-42.
- Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855-60.
- Cullen P, Assmann G. High risk strategies for atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 1999;286:31-45.
- American Diabetes Association. Management of dyslipemia in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2002;25:74-7.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- The Diabetes Control and Complications Trial research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Caixas A, Ordoñez-Llanos J, De Leiva A, Payes A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes*. 1997;46:1207-13.
- Lyons TJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Diabetes*. 1992;41 Suppl 2:67-73.
- Palma Gámez JL, Hernández Madrid A, Calderón Montero A. Fisiopatología del daño vascular en la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2004;4:F6-13.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1476-85.
- Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes*. 1993;42:1-7.
- Assmann G, Schulte H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1994;110:S11-21.
- Betteridge DJ. LDL heterogeneity: implications for atherogenesis in insulin resistance and NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40: S149-51.
- McNamara JR, Campos H, Ordovas JM, Peterson J, Wilson PW, Schaefer EJ. Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis*. 1987;7:483-90.
- Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77:1179-84.
- Masana L. Mecanismos de la dislipemia en la diabetes mellitus tipo 2. *Clin Invest Arterioscl*. 2002;14 Supl 1:24-9.

28. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. 1990;263:2893-8.
29. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia*. 1993;36:553-9.
30. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1129-34.
31. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005;28:385-90.
32. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
33. Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004;109:2818-25.
34. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation*. 2000;102:42.
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
36. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003;108:1546-51.
37. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-7.
38. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
39. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA*. 2003;290:3000-2.
40. Curtis J, Wilson C. Preventing type 2 diabetes mellitus. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18:37-43.
41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
42. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.
43. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*. 2000;160:1321-6.
44. Captopril Prevention Project study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
45. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286:1882-5.
46. Punzi HA, Punzi CF; Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Trial Study; Trinity Hypertension Research Institute. Metabolic issues in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Trial Study. *Curr Hypertens Rep*. 2004;6:106-10.
47. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertension*. 2002;20:1879-86.
48. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*. 2004;64:2537-65.
49. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004;363:2049-51.
50. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103:357-62.
51. Naleway AL, Belongia EA, Greenlee RT, Kieke BA Jr, Chen RT, Shay DK. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med*. 2003;139:1-9.
52. González Juanatey JR, Grigorian Shamagian L. Rosiglitazone y reducción del riesgo cardiovascular en diabéticos. Situación actual y perspectivas de futuro. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2004;4:F83-90.
53. Zinman B. PPAR gamma agonists in type 2 diabetes: how far have we come in «preventing the inevitable»? A review of the metabolic effects of rosiglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3 Suppl 1:S34-43.
54. Cheng-Lai A, Levine A. Rosiglitazone: an agent from the thiazolidinedione class for the treatment of type 2 diabetes. *Heart Dis*. 2000;2:326-33.
55. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2058-64.
56. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002;106:679-84.
57. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. 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;51:2769-803.