

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume **10**

Número
Number **1**




Enero-Marzo
January-March **1999**

Artículo:




Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

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

***Others sections in
this web site:***

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



www.Medigraphic.com

Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico*

Coordinador general: Antonio González Chávez,

Miembros: Elvira G Alexánderson Rosas, Ricardo Alvarado Ruiz, Mónica Ayub Ayala, Jaime Camacho Aguilera, Ernesto Germán Cardona Muñoz, Carlos Cobo Abreu, Guadalupe Fabian Castro, Alberto Frati Munari, Héctor García Alcalá, David González Bárcena, José G González González, Héctor Hernández y Hernández, Martín Alberto Herrera Cornejo, Fernando J Lavalle González, Alberto Lifshitz G, Ricardo Quibrera Infante, Jesús Ríos González, Enrique Romero Romero, Juan Verdejo Paris

El concepto de resistencia a la insulina fue descrito por Himsworth desde hace más de 60 años; ya desde esa época se consideró su posible participación etiopatogénica en el curso clínico de las enfermedades metabólicas.¹

En la actualidad, la resistencia a la insulina se considera como un tronco común fisiopatológico de algunas enfermedades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad central, además de estar presente en individuos intolerantes a la glucosa o incluso en el 25% de sujetos delgados, aparentemente sanos con tolerancia normal a la glucosa.²⁻⁴

La resistencia a la insulina es una condición en la cual, por diferentes factores, la insulina produce una respuesta tisular menor a la esperada y, por consiguiente, condiciona aumento de la insulina sérica "hiperinsulinemia" para compensar la ineficiencia de la hormona. La hiperinsulinemia, por sí misma, es

capaz de producir efectos metabólicos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, activar procesos de crecimiento y expresión génica que producen daño orgánico, o bien, afectar procesos de coagulación y reparación.

El binomio resistencia a la insulina/hiperinsulinemia se asocian a un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular expresada como aterosclerosis, síndromes isquémicos agudos cerebrales, cardiacos o periféricos, así como a otras patologías, que por su coexistencia y corresponsabilidad fisiopatológica se le ha denominado síndrome metabólico.⁵⁻⁷

DEFINICIONES DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO

Conviene diferenciar el concepto fisiopatológico de resistencia a la insulina del de las diferentes enfermedades que se acompañan de esta alteración y del síndrome metabólico.

Para propósitos de este consenso, el síndrome metabólico es un concepto clínico, en tanto que el de resistencia a la insulina es un concepto bioquímico-molecular que traduce una menor eficiencia biológica de la insulina al actuar sobre sus diversos órganos blanco, existiendo varias causas atribuibles a la misma hormona o al comportamiento de su receptor o receptores es-

* **Aval académico:** Asociación de Medicina Interna de México, A.C.; Asociación Latinoamericana de Diabetes; Asociación Nacional de Cardiólogos de México, A.C.; Federación Mexicana de Diabetes; Sociedad Mexicana de Cardiología.

Trabajo apoyado mediante una beca para educación por BAYER-Investigación.

Cuadro I. Enfermedades y otras condiciones con resistencia a la insulina.

-
- Síndrome metabólico
 - Síndrome X microvascular
 - Síndrome de ovarios poliquísticos
 - Hipertensión arterial
 - Embarazo
 - Obesidad central
 - Acanthis nigricans
 - Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2
 - Hiperkortisolismo
 - Cirrosis hepática.
 - Insuficiencia renal aguda
 - Leuprechaunismo
 - Diabetes lipoatrófica
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - Otros
-

pecíficos. El diagnóstico de resistencia a la insulina requiere, entonces, de estudios especializados como la pinza euglicémica, índice glucosa/insulina en ayuno, modelo mínimo o tolerancia a la insulina.^{7, 8}

Existe resistencia a la insulina cuando los efectos biológicos de la hormona se manifiestan con menor magnitud. Este defecto fisiopatológico existe en varias enfermedades como las que se mencionan en el *cuadro I*.⁸⁻¹⁰

Por su parte, el síndrome metabólico debe concebirse como una entidad clínica caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente a través de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Aunque su historia natural no se conoce perfectamente aún, se considera que un cierto genotipo confiere susceptibilidad a la acción de diversos factores ambientales —como ingestión de grasas en la dieta, consumo de alcohol, estrés, tabaquismo, sedentarismo,¹¹ multiparidad y desnutrición intrauterina—¹² para que se desarrolle resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, generándose una respuesta inflamatoria endotelial.^{13, 14} Una susceptibilidad genética adicional propicia que este trastorno se exprese como enfermedades diversas: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y obesidad, entre otras; que, a su vez, condicionan más afectación endotelial la cual, finalmente, acelera y agrava la aterosclerosis, favoreciendo la presencia temprana de complicaciones cardiovasculares.¹³

La hiperinsulinemia relacionada a este síndrome debe concebirse como la producción anormalmente elevada de insulina ante una cantidad determinada de

glucosa. La hiperinsulinemia es, de hecho, la forma indirecta más común con la que se sospecha la existencia de resistencia a la insulina.

El diagnóstico de síndrome metabólico requiere que coexistan al menos intolerancia a la glucosa y/o resistencia a la insulina más otros dos componentes de los enlistados en el *cuadro II*.⁸

Se ha propuesto la asociación con otros trastornos que suelen vincularse con varios de los componentes del síndrome como hipertrofia ventricular izquierda,¹⁶ apnea obstructiva del sueño, litiasis vesicular y cáncer endometrial y mamario,¹⁷⁻¹⁹ pero que estrictamente no forman parte del síndrome metabólico.

Si bien se piensa que el diagnóstico del síndrome es importante, este consenso recomienda que cualquier paciente con alguno de los componentes enlistados previamente se considere como portador del síndrome metabólico y, por lo tanto, sujeto de vigilancia, estudio y tratamiento.

FACTORES PREDISPONENTES

Un factor predisponente es una condición que favorece la producción de un daño determinado a la salud y que se encuentra presente antes que dicho daño se desarrolle. Los factores predisponentes de la resistencia a la insulina son, entonces, todos aquellos que la preceden y que predicen su aparición. Bajo esta perspectiva, existe una falta de precisión en torno al momento en que se inicia el síndrome metabólico, de tal modo que es difícil diferenciar los factores predisponentes de las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Sin embargo, si

Cuadro II. Componentes del síndrome metabólico.

-
1. Diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa.
 2. Hipertensión arterial primaria (TA \geq 140/90 mm Hg)
 3. Obesidad central (índice cintura cadera >0.90 en hombres, en mujeres > 0.85 y/o IMC ≥ 27 kg/m²).
 4. Dislipidemias: hipertrigliceridemia (≥ 200 mg/dL) y disminución de C-HDL (< 35 en hombres y < 45 mg/dL en mujeres).¹⁵
 5. Hiperinsulinemia.
 6. Hiperuricemia.
 7. Microalbuminuria (de 30 mg a 300 mg en orina/24 horas) o (20 μ g/minuto) o (albúmina/creatinina > 20 mg/g).
 8. Hiperfibrinogenemia.
 9. Aterosclerosis.
-

Abreviaturas: IMC = Índice de masa corporal.

C-HDL = Colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

se acepta el concepto clínico de síndrome metabólico, todas las alteraciones que precedan a cualquiera de sus componentes y se asocien estadísticamente con un mayor riesgo de que éstas aparezcan se pueden considerar factores predisponentes.

Se consideran factores predisponentes los antecedentes familiares de algunas de las enfermedades involucradas (diabetes, hipertensión u obesidad).⁵ Estudios epidemiológicos muestran además que este síndrome ocurre frecuentemente en ciertos grupos étnicos, como en indios Pima, micronesios de Nauru, hindúes, chinos, aborígenes australianos y mexiconorteamericanos.^{4,20-22}

Se ha encontrado una correlación entre el bajo peso al nacer y el desarrollo de síndrome metabólico en la edad adulta.^{14, 23, 24}

Otros factores asociados con el riesgo de síndrome metabólico son algunas modificaciones antropométricas o algunos cambios sutiles metabólicos o hemodinámicos que bien podrían ser manifestaciones tempranas de la enfermedad más que factores predisponentes. Aceptando estos términos, se han identificado distintos precursores que incluyen: obesidad de distribución central, aumento ligero de las cifras tensionales, de glucemia e insulinemia en ayuno (aun encontrándose dentro de lo normal), glucemia e insulinemia posprandiales mayores que las de individuos normales (sin que se pueda diagnosticar hiperglucemia o hiperinsulinemia bajo los estándares aceptados).²⁵⁻²⁸

Algo similar puede señalarse de la hipertrigliceridemia aislada, de la disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), de los niveles séricos elevados de leptina y transferrina, en donde no es posible distinguir si es un factor de riesgo o una etapa relativamente temprana de la historia natural de la enfermedad.²⁹⁻³¹

El factor que más predice el desarrollo de las alteraciones características del síndrome metabólico es la edad,³² pues hay una clara correlación entre ésta y la incidencia del trastorno; los embarazos también incrementan la resistencia a la insulina, de tal modo que la multiparidad se convierte en un factor de riesgo.³³

El que en un individuo la disposición genética se traduzca en alteraciones susceptibles de identificarse clínicamente puede depender de ciertos factores ambientales. Los más estudiados han sido los conductuales y, entre ellos, sólo las conductas alimentarias (dieta con exceso de grasa), sedentarismo, tabaquismo y estrés, han mostrado un carácter predictor. En un estudio de observación de 10 años se encontró que los pacientes que evolucionaron al síndrome metabólico ha-

cían menos ejercicio, consumían más calorías por kilogramo de peso corporal y más grasa que los que no lo desarrollan. El consumo crónico de alcohol conduce a un estado de disminución de la reesterificación de ácidos grasos libres, los cuales actúan como promotores de resistencia a la insulina, contribuyendo al síndrome metabólico.

Con estas consideraciones, resulta necesario el poder identificar en forma temprana a aquellos individuos que presenten alguno de los factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y de las complicaciones que ésta conlleva. Al identificarse esta situación, deberá efectuarse vigilancia epidemiológica de los sujetos susceptibles, mejorando los factores que puedan ser modificados y de ésta manera evitar o retardar la aparición de enfermedades como hipertensión arterial, obesidad central, diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis, entre otras.³⁴

Como aportación de este consenso, se propone una lista de factores que se denominarán en adelante "marcadores tempranos" para la detección del síndrome metabólico, la presencia de uno o más de ellos obligará a la vigilancia clínica y tratamiento del sujeto afectado.

Se proponen como marcadores tempranos del síndrome metabólico los siguientes:

1. Glucemia en ayuno de 110 a 125 mg/dL.
2. Hipertrigliceridemia aislada, con 12 horas de ayuno, ≥ 150 mg/dL y posprandial de dos horas mayor de 180 mg/dL.
3. Relación cintura/cadera en hombres mayor de 0.90 o en mujeres mayor de 0.85.
4. Índice de masa corporal ≥ 27 .
5. Hiperglucemia posprandial de dos horas ≥ 140 mg/dL.
6. Niveles séricos de insulina elevados en ayuno.
7. Hijo con peso al nacer ≥ 4 kg.
8. Antecedentes de:
 - a) diabetes gestacional
 - b) bajo peso al nacer
 - c) familiares de primer grado (padres, hijos o hermanos) con las enfermedades enlistadas o enfermedad vascular en menores de 45 años.
9. Edad mayor de 30 años
10. Antecedente personal de cáncer de mama o endometrio.
11. Multiparidad
12. Tensión arterial normal alta (130-139 / 85-89 mm Hg).
13. Anovulación crónica y/o hiperandrogenismo.

FISIOPATOLOGÍA

La teoría metabólica pretende explicar la fisiopatología parcialmente conocida de este síndrome. Postula que existe un defecto genético en la información responsable de modular el metabolismo de lípidos, carbohidratos y ácido úrico, entre otros, y se manifiesta como un tronco fisiopatológico común, inicialmente con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, como primer paso hacia el desequilibrio metabólico de todo el organismo (*Figura 1*).

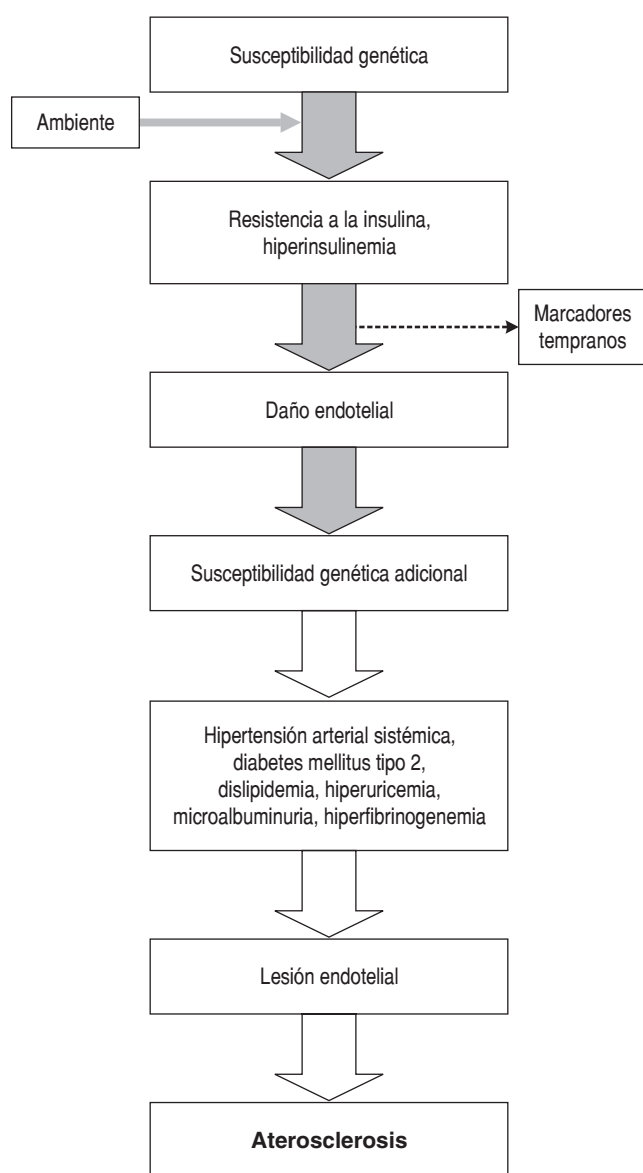


Figura 1. Resistencia a la insulina–síndrome metabólico.

Deberá considerarse que debido al conocimiento parcial de los mecanismos fisiopatológicos de este síndrome los conceptos aquí expresados son temporales, en tanto las investigaciones en este campo nos aporten nuevos conocimientos sobre fisiopatología o complementen los actuales.

I. Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2

Uno de los trastornos implicados en la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia es la alteración del metabolismo de la glucosa, la cual depende de tres factores: 1) de la capacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida 2) de la capacidad de la insulina, para inhibir la producción de glucosa hepática y promover el aprovechamiento periférico de la glucosa (sensibilidad a la insulina) y 3) de la capacidad de la glucosa para entrar en las células aún en ausencia de la insulina. En la diabetes mellitus tipo 2 se han identificado alteraciones en los primeros dos factores, lo que se conoce como agotamiento de la reserva pancreática y resistencia a la insulina, respectivamente. La aparición de estas alteraciones depende de factores genéticos y ambientales que conducen a la progresión de la disfunción metabólica.¹⁸

En la diabetes mellitus tipo 2 hay una combinación de resistencia y deficiencia a la insulina, su secreción inicialmente es suficiente para compensar los efectos de la resistencia, situación difícil de mantener en forma indefinida, y finalmente las células beta pancreáticas disminuyen su capacidad para mantener un nivel elevado de síntesis y secreción de insulina, apareciendo hiperglucemia posprandial, alteraciones de la tolerancia a la glucosa en ayuno³⁵ y posteriormente el desarrollo de diabetes mellitus con la presencia de hiperglucemia crónica, que por sí misma reduce la sensibilidad y la secreción de la insulina (glucotoxicidad) a través de mecanismos aún no bien conocidos, pero que parte de ellos involucran a las células β con cambios quizá en la expresión de genes que codifican proteínas clave en la secreción de insulina.

La resistencia a la insulina está básicamente sustentada en alteraciones de su receptor y los defectos intracelulares posteriores a la estimulación de éste. Se han dividido para su estudio en tres grupos: 1) Las relacionadas con la actividad del receptor (tirosincinasa y proteincinasa). 2) Las involucradas en la cascada de fosforilación y desfosforilación intracelular de la serina, conocidas como MAPcinasa. 3) Las responsables del

efecto biológico final de la insulina, que involucra las moléculas transportadoras de glucosa.

Al parecer, existe más de un defecto intracelular responsable de la resistencia a la insulina. Hasta ahora, la mayor parte de las evidencias apoyan, como los sitios involucrados en la resistencia a la insulina al receptor, a las proteínas sustrato del receptor (IRS-1, SHD), al transportador de glucosa (GLUT4) y a las enzimas de la vía de síntesis del glucógeno.³⁶⁻³⁸

La eficiencia reducida de la traslocación del GLUT 4 implica la alteración del mecanismo más importante de captación de glucosa posprandial.

Una teoría en investigación sobre la resistencia a la insulina es la relación con el incremento en los niveles plasmáticos de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Esta teoría se refuerza con la observación de que los inhibidores de ECA, independientemente de su efecto sobre el control de la presión arterial, mejoran el control de la glucemia en pacientes diabéticos e incrementan la sensibilidad a la insulina; adicionalmente, en los pacientes diabéticos se han observado

concentraciones sanguíneas mayores de ECA que en sujetos normales.^{39,40} Existen tres probables mecanismos por los cuales la ECA regula el metabolismo de los carbohidratos: 1) A través del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus efectos en la homeostasis del potasio; 2) a través de la vía de las bradicinas y 3) por efectos hemodinámicos de vasodilatación y vasoconstricción.

II. Resistencia a la insulina e hipertensión arterial sistémica

En el caso de la relación entre resistencia a la insulina e hipertensión arterial sistémica (HTAS), las evidencias sugieren una alteración en la información genética que, al coexistir con estímulos ambientales propicios, permite su expresión fenotípica y la manifestación de la enfermedad. La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina ejerce efectos múltiples potencialmente deletéreos, como retención de Na⁺, acumulo de Ca⁺⁺ libre intracitoplasmático,

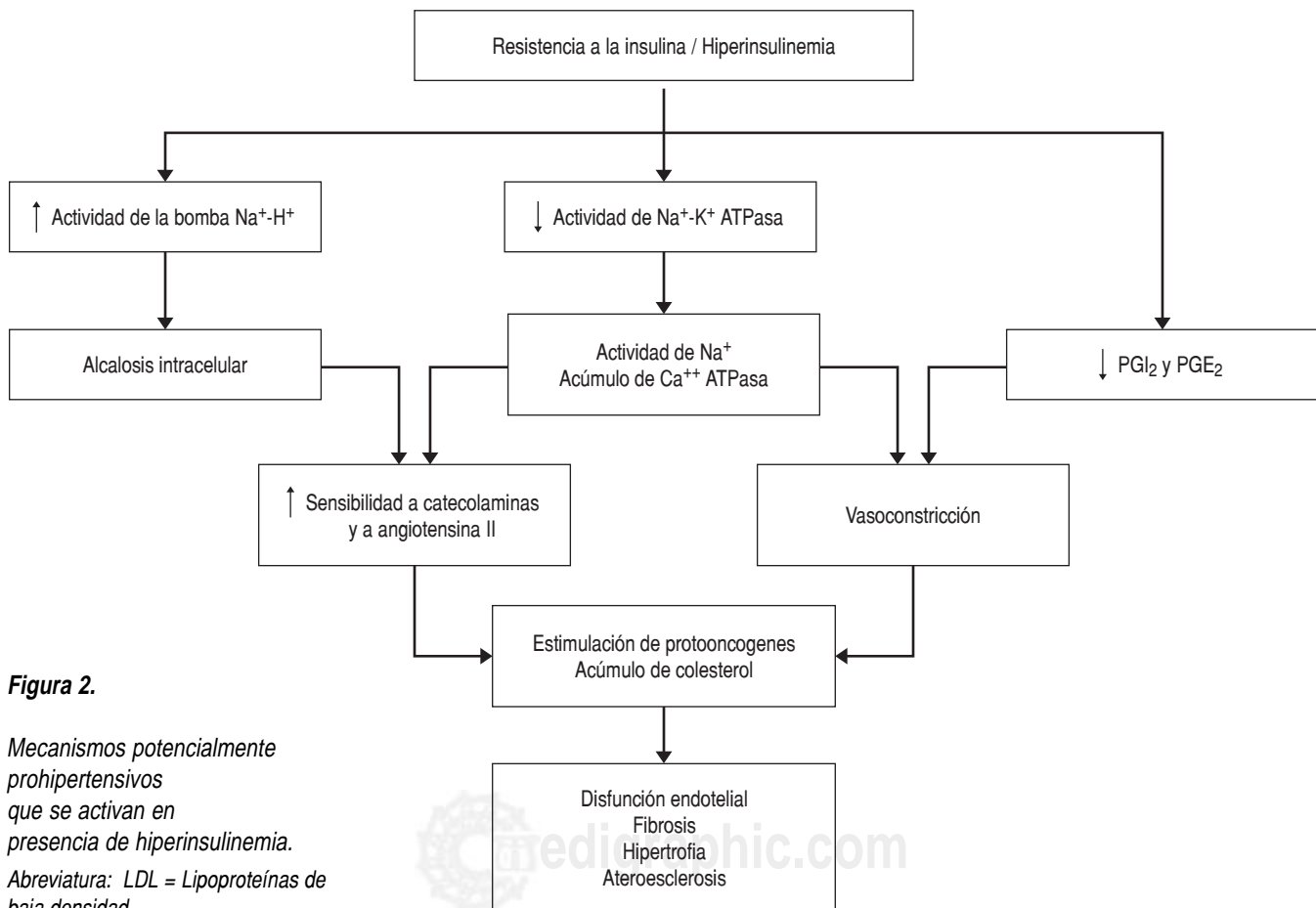


Figura 2.

Mecanismos potencialmente prohipertensivos que se activan en presencia de hiperinsulinemia.

Abreviatura: LDL = Lipoproteínas de baja densidad.

aumento de la actividad simpática y expresión de protooncogenes. Estos efectos probablemente condicionan disfunción endotelial, hipertensión arterial, hipertrofia y fibrosis.³⁷ La expresión anormal del gen del angiotensinógeno y el polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina podrían explicar parte del fenómeno hipertensivo.³⁹

En presencia de hiperinsulinemia se activan varios mecanismos potencialmente prohipertensivos que a continuación se detallan (*Figura 2*):

- Aumenta la reabsorción de Na⁺ en los túbulos contorneados proximal y distal del riñón, con el consiguiente aumento del volumen circulante.⁴¹
- Estimula la actividad de la bomba Na⁺-H⁺, que ocasiona alcalosis intracelular, lo que activa factores de crecimiento y aumenta la síntesis de colágena y el acumulo del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), alterando la función endotelial y contribuyendo a la formación de la placa lipídica.⁴²
- Disminuye la actividad de la Na⁺-K⁺ ATPasa dependiente de calcio, lo que incrementa el calcio intracelular y aumenta la sensibilidad a las catecolaminas y a la angiotensina II.
- Aumenta la expresión del gen de la endotelina 1,⁴³ elevando la producción y secreción de ésta en las células endoteliales.
- Aumenta la síntesis del factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1) y la densidad de sus receptores con lo que aumenta la síntesis de ADN, ARN y proteínas, que induce hipertrofia miocárdica y vascular que favorecen el desarrollo de aterosclerosis.

Además de los efectos metabólicos, la insulina tiene importantes acciones cardiovasculares mediadas por el sistema nervioso simpático y por la vía de la L arginina-óxido nítrico. Los sujetos con resistencia a la insulina tienen alteraciones en la respuesta vascular porque se ha observado una disminución de asociación entre la síntesis y la liberación del óxido nítrico.⁴⁴⁻⁴⁶

La sobreactividad simpática puede aumentar la resistencia a la insulina por tres distintos mecanismos. La infusión de adrenalina en humanos causa resistencia aguda a la insulina que puede bloquearse con propranolol; mientras que la estimulación adrenérgica crónica involucra otros mecanismos, como el aumento en la proporción de fibras musculares de acción rápida; además el estímulo α adrenérgico produce vaso-

constricción crónica, comprometiendo la perfusión del músculo esquelético con la consecuente disminución de la accesibilidad de glucosa e insulina al espacio intracelular, disminuyendo la utilización de la glucosa.⁴⁷ En pacientes con hipertensión hay disminución de capilares en el músculo esquelético y el tratamiento con bloqueadores α 1 mejora la sensibilidad a la insulina.⁴⁸

III. Resistencia a la insulina y obesidad

Otro componente fuertemente relacionado con la HAS y con resistencia a la insulina es la obesidad, misma que puede considerarse como enfermedad independiente o parte del síndrome. En la *figura 3* se muestra la probable interrelación entre estas entidades nosológicas. Se ha descrito un “gen ahorrador” que se expresa principalmente con el sedentarismo, produciendo resistencia a la insulina y obesidad en personas mal alimentadas durante su infancia.

El tejido adiposo es altamente sensible a los efectos de la insulina, en donde promueve la captación de triglicéridos. En los pacientes obesos la producción de ácidos grasos libres aumenta; esto origina que disminuya la utilización de glucosa como fuente primaria de energía, provocando disminución en su captación periférica, lo que condiciona resistencia a la insulina e hiperinsulinismo secundario.

La resistencia a la insulina correlaciona mejor con obesidad central⁴⁹ que con el grado de ésta. Posiblemente los factores genéticos y ambientales que conducen a este tipo de obesidad desempeña un papel importante en la resistencia a la insulina.

El hiperinsulinismo crónico disminuye el número de receptores a la insulina en los órganos blanco, principalmente en los tejidos adiposo y muscular. Los nutrientes llegan al tejido adiposo para su almacenamiento y el músculo utiliza más grasa y menos glucosa como fuente energética, originando disminución en la captación y utilización de la glucosa estimulada por la insulina.^{45, 47}

En el tejido muscular del obeso existe una alteración en la síntesis de glucógeno debida a una modificación regulatoria que condiciona menor actividad de la glucógeno sintetasa.

La insulina promueve el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos al:

- Inducir la producción de lipoproteínlipasa, que origina hidrólisis de triacilglicéridos de las lipoproteínas circulantes.

- Favorecer el transporte de glucosa hacia los adipocitos, aumenta la disponibilidad de α glicerofosfato que se utiliza en la esterificación de ácidos grasos libres a triacilglicéridos.
- Inhibir la lipólisis intracelular de los triacilglicéridos almacenados.

La expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) está aumentada en el tejido adiposo de animales de experimentación obesos y su neutralización produce mejoría de la sensibilidad a la insulina al aumentar la actividad de los receptores en los tejidos hepático y muscular.⁵⁰

IV. Resistencia a la insulina y dislipidemia

La hipertrigliceridemia en ayuno es una anomalía que por lo común se encuentra en los sujetos resistentes a la insulina y se asocia frecuentemente con otros elementos de la dislipidemia insulino resistente,⁵¹ tales como disminución del C-HDL, incremento de los ácidos grasos no esterificados, aumento de LDL pequeñas y densas, así como incremento en la oxidación de las LDL (lipoproteínas modificadas). Las HDL contienen más triglicéridos y menos apolipoproteína A-1 (APO A-1). Hay incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el espectro del tamaño de estas partículas cambia, existiendo una mayor proporción de

partículas más grandes o lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Los niveles de triglicéridos se elevan por el aumento de la producción hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, junto con la reducción del metabolismo periférico de las VLDL. Casi el 50% de las VLDL son metabolizados en remanentes de VLDL que son depurados de la circulación por los receptores hepáticos APO B/E; mientras que el 50% restante se convierte en LDL. Cuando existe resistencia a la insulina, disminuye la conversión de VLDL hacia remanentes de VLDL, con lo que se condiciona el aumento de LDL pequeñas y densas ("LDL clase B") más susceptibles de ser oxidadas y, por lo tanto, más aterogénicas.^{13,47}

El incremento de triglicéridos séricos condiciona, a su vez, el depósito de grasa en tejido adiposo, sobre todo a nivel vísceras intraabdominales, con disminución en la reesterificación de ácidos grasos libres, favoreciendo un aumento en el nivel sérico de los mismos, especialmente los de cadena larga; la exposición crónica a niveles de ácidos grasos libres pueden inhibir completamente la secreción de insulina debido a que el aumento de la β -oxidación aumenta las concentraciones intracelulares de acetil CoA, que inhibe la fosfofructocinasa y la glucólisis subsecuente (lipotoxicidad). A nivel muscular, existe mayor depósito de triglicéridos y de ácidos grasos, lo que condiciona disminución de la síntesis de glucógeno y de la oxidación de la glucosa, y provoca mayor resistencia a la insulina. Se describe un

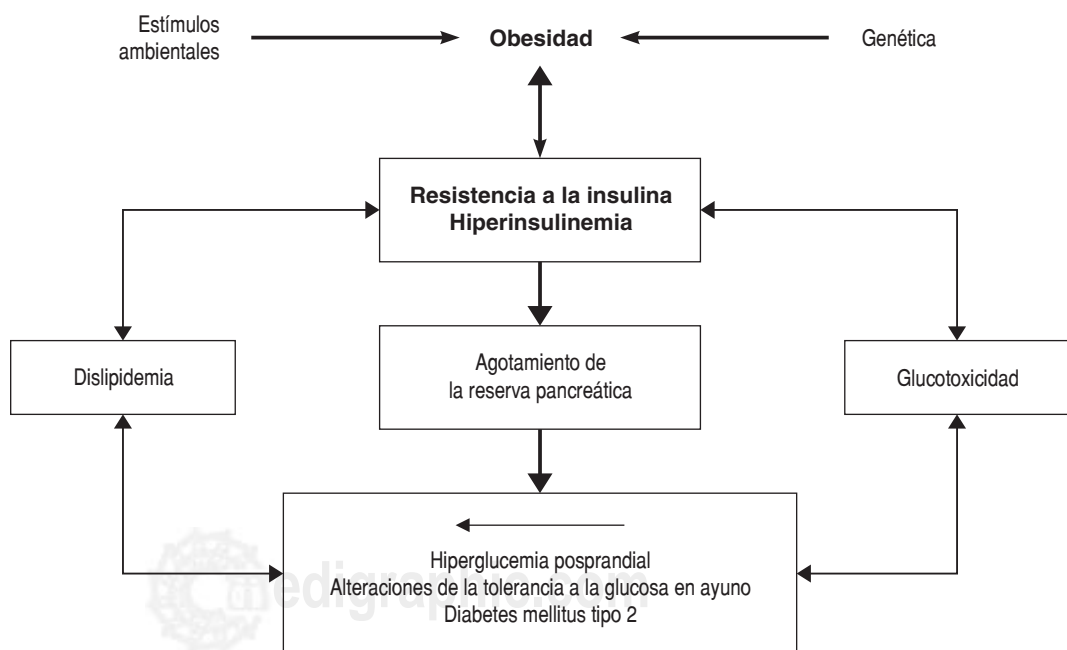


Figura 3.
Resistencia a la insulina y obesidad.

fenómeno de respuesta alta postprandial de triglicéridos, cuya medición puede discriminar entre resistencia y sensibilidad normal a la insulina.^{52, 53} La disminución de las HDL puede ser efecto de los altos niveles de triglicéridos. Esta relación inversa puede considerarse como un análogo entre la hemoglobina glucosilada y los niveles plasmáticos de glucosa, de tal forma que es difícil separar cuál es la responsable del desarrollo de aterosclerosis. Se sabe que la dislipidemia causa disfunción endotelial con disminución de la síntesis de óxido nítrico, produciendo una disminución en la capacidad de vasodilatación.

La anomalía principal durante la dislipidemia posprandial es el incremento de los triglicéridos plasmáticos, los cuales están contenidos tanto en los quilomicrones como en las VLDL (colectivamente conocidos como lipoproteínas ricas en triglicéridos).

Los mecanismos posibles que contribuyen al aumento de la lipemia postprandial son: a) falla para suprimir la producción postprandial de VLDL debido fundamentalmente a resistencia a la insulina en el hígado; b) transferencia de apolipoproteínas a lipoproteínas ricas en triglicéridos; c) reducción posprandial de la actividad de la lipoproteína lipasa; d) incremento en la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol y e) disminución de la depuración de ésteres de colesterol.⁵⁴

V. Resistencia a insulina e hiperuricemia

Se ha demostrado una correlación significativa entre la resistencia a la insulina y la concentración sérica de ácido úrico, así como una relación inversa con su depuración renal.⁵⁵

El mecanismo fisiopatológico de la hiperuricemia en el síndrome metabólico no es preciso; sin embargo, la hiperuricemia altera la vía glucolítica. Existen evidencias de que la hiperinsulinemia causa disminución de la fracción de excreción de urato simultánea a la disminución de excreción de sodio.^{56,57} La mayoría de los pacientes con gota tienen disminución de la eliminación urinaria de ácido úrico, más que aumento de su producción.⁵⁸ Un defecto intrínseco en la actividad enzimática de la gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa regulada por insulina condiciona la falta de respuesta a la misma, produciéndose acumulación de metabolitos intermedios, entre los cuales está el ácido úrico. La concentración de triglicéridos se eleva simultáneamente, ya que la disminución de la actividad de dicha enzima favorece la acumulación de glicerol 3 fosfato.⁵⁹

VI. Resistencia a la insulina e hiperandrogenismo

También se ha discutido si el hiperandrogenismo y la anovulación crónica son componentes del síndrome metabólico. La insulina contribuye al hiperandrogenismo por estimulación ovárica y producción de andrógenos, disminuyendo las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales además de un efecto directo sobre la foliculogénesis.

Algunas mujeres con hiperandrogenismo y resistencia a la insulina progresan hacia intolerancia a la glucosa y desarrollan diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, con mayor frecuencia que la población general. La resistencia a la insulina en esta condición es mayor a la que correspondería para el grado de hiperglucemia, obesidad, índice de masa corporal elevado, distribución de grasa o concentración de hormonas sexuales cuando se comparan con mujeres sin estas anomalías.

Se han identificado receptores para la insulina y para el factor de crecimiento tipo 1 semejante a la insulina (IGF-1) en las células de la granulosa y de la teca interna de los ovarios. La insulina influye en la función ovárica estimulando la esteroidogénesis de manera directa o de manera sinérgica con la hormona luteinizante (LH) o bien ejerciendo efectos estimulatorios o inhibitorios sobre las enzimas de las vías esteroidogénicas. El receptor para IGF-1 es muy similar al receptor de la insulina y se estimula por hiperinsulinemia crónica. En el ovario, activa la esteroidogénesis y ocasiona sobreproducción de andrógenos ováricos.⁶⁰

La hiperinsulinemia, además de estimular la producción de andrógenos ováricos, regula en el hígado la síntesis del receptor para IGF-1 y reduce su proteína transportadora, lo que produce mayor disponibilidad de la fracción libre del factor de crecimiento y aumento en la producción de andrógenos ováricos. Aparentemente, la insulina inhibe la expresión del gen de la proteína transportadora de IGF-1 y sobreestimula la producción tecal de andrógenos. La hiperinsulinemia o el IGF-1 en los mecanismos de ovulación puede llegar a producir oligomenorrea o amenorrea.⁶¹⁻⁶⁸

Por otra parte, la síntesis de la globulina transportadora de hormonas sexuales, además de regularse por hormonas sexuales, se reduce debido a la hiperinsulinemia ocasionando mayor cantidad libre de hormonas sexuales, sobre todo testosterona, lo que explica el fuerte efecto androgénico en los tejidos.

VII. Resistencia a la insulina, daño endotelial, estado de hipercoagulabilidad y aterosclerosis

Los factores específicos que desencadenan la aterosclerosis aún no han sido totalmente definidos, en la teoría metabólica son varios los mecanismos implicados; unos directos, como la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, y otros indirectos producto de los trastornos metabólicos de la hemostasia y hemodinámicos que se observan en este síndrome como consecuencia de la hiperinsulinemia.^{34,43,44,47,69}

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia acompañante promueven disfunción del endotelio, como paso inicial de las lesiones ateroscleróticas.

La hiperinsulinemia aumenta algunos procesos implicados en la aterogénesis, tales como la proliferación de las células del músculo liso, la captación y esterificación del C-LDL,⁴² la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas, la sensibilidad del músculo liso al efecto vasoconstrictor de la angiotensina y altera la regulación de los macrófagos, precursores de las células espumosas y favorece la presencia de un estado de hipercoagulabilidad ya que condiciona disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno (tPA), incremento de los niveles séricos del inhibidor tipo I del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) e inhibición de la fibrinólisis.

Todos estos procesos, en el continuum se agravan por la participación de mecanismos indirectos, producto del daño provocado por la dislipidemia (lipotoxicidad), hipertensión arterial, que ya han sido men-

cionados, y por la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) que en forma sinérgica incrementan el daño endotelial favoreciendo la progresión de la aterosclerosis^{51,70} (Figura 4).

La hiperglucemia crónica altera varios de los procesos que también están implicados en la aterogénesis, por ejemplo, una mayor liberación de sustancias vasoconstrictoras, tales como la endotelina y el tromboxano A₂; disminuye la producción de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina; aumenta la síntesis de proteínas de la membrana basal, como fibronectina y colágena IV; incrementa la permeabilidad del endotelio para proteínas, monocitos y macrófagos; incrementa la adhesividad del endotelio debido a mayor expresión de las moléculas de adhesión de la célula vascular (VLAM-1); disminuye la división celular y el acúmulo de los productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) que promueven mayor adherencia de los macrófagos, con la subsecuente liberación de FNTα, interleucina-1 (IL-1) y del factor de crecimiento similar a la insulina.

Hay evidencia de que la hiperglucemia posprandial acelera la aterosclerosis en forma más temprana que la hiperglucemia en ayuno, y que además favorece su progresión.⁴²

El daño endotelial favorecido por estos mecanismos tiende a un mayor estado de procoagulación, ya que hay además incremento de la adhesividad plaquetaria, del fibrinógeno, del factor de Von Willebrand y de la actividad del factor VIII, así como aumento de la síntesis de factor de crecimiento epidérmico, del tromboxano A2 y de factor de crecimiento de fibroblastos por las células endoteliales.

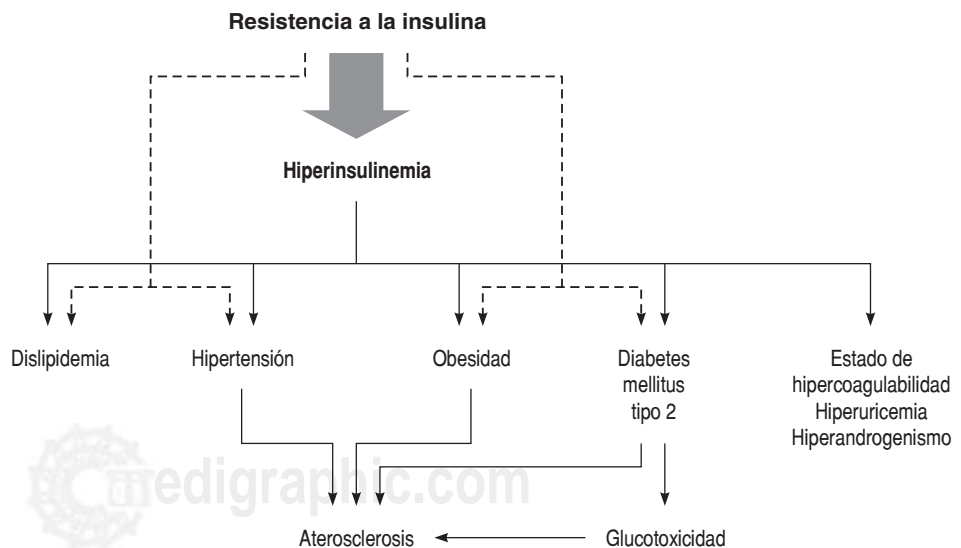


Figura 4.

Resistencia a la insulina, daño endotelial, estado de hipercoagulabilidad y aterosclerosis.

Todas estas alteraciones, en conjunto con factores locales tales como el flujo sanguíneo y el sitio anatómico, favorecen el desarrollo de aterotrombosis.

Estas anomalías, que forman parte del síndrome metabólico, podrían explicar los casos de pacientes con aterosclerosis en aparente ausencia de sobreposición de otros factores de riesgo.^{71,72}

TRATAMIENTO

Al iniciar el capítulo de tratamiento, los integrantes del consenso nos preguntamos si el tratamiento debe hacerse a nivel de las consecuencias de la resistencia a la insulina o debemos buscar diversas medidas para prevenir o disminuir la resistencia a la insulina antes de que aparezca la expresión clínica del síndrome metabólico.

No existen evidencias concretas de acuerdo a los conocimientos actuales para dar una respuesta definitiva; sin embargo, el hecho de que si bien la resistencia a la insulina está asociada con la morbilidad y mortalidad de varias enfermedades crónico-degenerativas, no prueba que sea la causa de éstas o que la disminución de la resistencia a la insulina las prevenga.⁷³ A pesar de lo anterior, en este consenso consideramos que las medidas existentes y que se mencionan a continuación (modificación en el estilo de vida y farmacológicas) para prevenir o disminuir la resistencia a la insulina y cualquiera de los componentes del síndrome metabólico deben enfocarse desde un punto de vista integral,⁷⁴ por lo que hemos considerado dividirlas en:

I. Prevención primaria de la resistencia a la insulina

Aunque es difícil tener datos claros acerca de la prevención primaria de la resistencia a la insulina, las observaciones epidemiológicas de una baja frecuencia de ciertas manifestaciones del síndrome metabólico (aterosclerosis, obesidad, diabetes) en sociedades en las que el ejercicio físico es habitual y/o la dieta suele contener pocas grasas y pocos carbohidratos simples, sugieren que el "estilo de vida" puede ser importante en la no aparición de la resistencia a la insulina.

La importancia de la dieta en la prevención se apoya en diversas investigaciones; por ejemplo, en una de ellas que involucró más de 42,000 individuos adultos, se observó que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus en los sujetos que ingerían dietas con bajo índice glucémico y alta en fibras, era de la mitad que entre aquéllos con dietas de alto índice glucémico y baja en fibras dietarias.⁷⁵ A la luz de los conocimientos actua-

les y al no poder incidir por el momento sobre los factores genéticos, para prevenir la resistencia a la insulina parece recomendable:

- 1) Un estilo de vida físicamente activo, o bien realizar ejercicio físico adicional.
- 2) Comer una moderada cantidad de energéticos, con pocos carbohidratos simples y alta en fibras y poca grasa saturada.
- 3) Vigilar el peso corporal para prevenir el sobrepeso, a través de las medidas anteriores.
- 4) Evitar el tabaquismo, ya que se ha demostrado que disminuye la sensibilidad a la insulina.⁷⁶
- 5) Si es posible, evitar los medicamentos que pueden causar la resistencia a la acción de la insulina.

II. Tratamiento de la resistencia a la insulina

Las medidas para disminuir la resistencia a la insulina se basan fundamentalmente en:

1. Modificaciones al estilo de vida

Es la parte esencial y son recomendaciones semejantes a las que se describen en la prevención; sin embargo, se señalan, ya que se amplían algunos conceptos.

A) Reducción de peso

En el paciente obeso, la disminución de peso previene la progresión de normoglucemia a intolerancia a la glucosa y de ésta a diabetes.^{77,78} La mejoría en la sensibilidad a la insulina por la reducción de peso parece estar en relación con la disminución del exceso de grasa visceral.⁷⁹ Una reducción del índice de masa corporal de 4% mejora la resistencia a la insulina.^{77,78}

El régimen dietético hipocalórico es la base del tratamiento para la reducción de peso; la resistencia a la insulina se reduce a los pocos días de iniciar una dieta hipocalórica, aun antes que se presente pérdida de peso. Las siguientes recomendaciones dietéticas tienen como objetivo principal la reducción de peso y algunas de ellas reducen la resistencia a la insulina.⁸⁰ Se debe recordar que es la cantidad total de calorías lo que influye en la disminución de la resistencia a la insulina, más que el tipo de alimento que se ingiera.⁷³

- a) Evitar carbohidratos simples (azúcar, dulces, miel, etc.)
- b) Preferir carbohidratos complejos (pan integral, vegetales altos en fibra).

- c) Agregar fibra soluble a la dieta (cereales con fibra soluble).
- d) Evitar grasas saturadas (origen animal).
- e) Preferir alimentos cocidos o asados, en lugar de fritos.

B) Actividad física

El ejercicio regular *per se* ha demostrado que disminuye la resistencia a la insulina, incluso en ancianos.⁸¹ En el paciente obeso, además de los efectos benéficos del ejercicio, la pérdida ponderal mejora aún más la sensibilidad a la insulina.

En el paciente hipertenso la actividad física regular reduce la actividad simpática, incrementa los niveles de transportación de glucosa hacia el músculo, aumenta la utilización de glucosa independiente de la acción de la insulina, incrementa la sensibilidad a la insulina y disminuye la secreción de la misma.

Con el ejercicio regular, la presión arterial disminuye 5 y 7 mm Hg para la sistólica y diastólica, en forma respectiva, independientemente de la pérdida de peso. Se recomienda que el ejercicio sea regular (tres a cinco veces por semana, con duración de 20 a 30 minutos diarios, de preferencia de tipo aeróbico). En pacientes que nunca han practicado ejercicio físico se recomienda la caminata de 20 a 30 minutos diarios.

El ejercicio debe iniciarse a una intensidad leve, e incrementarse en forma gradual de acuerdo a la capacidad del individuo.⁸²

El paciente mayor de 40 años debe tener una valoración cardiovascular previa al ejercicio físico por su médico tratante.

2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la resistencia a la insulina se basa fundamentalmente en tres grupos de medicamentos. Se debe recordar que éstos se han utilizado en estudios a corto plazo en los que se demuestra que disminuyen la hiperglucemia posprandial y la hiperinsulinemia, pero que su efectividad para prevenir enfermedades asociadas a resistencia a la insulina aún está por definirse.

A) Inhibidores de α glucosidasa

De este grupo principalmente se ha estudiado a la acarbosa, la cual, en estudios prospectivos, disminuye efectivamente la resistencia a la insulina, por su efecto de bloqueo en la absorción de carbohidratos a nivel intestinal.⁸³

B) Biguanidas

Representadas por metformina y fenformina; ambas han demostrado su efectividad en disminuir la resistencia a la insulina, probablemente actuando a nivel postreceptor de insulina, disminuyendo la absorción de glucosa y la producción hepática de la misma.^{84,85}

C) Tiazolidinedionas

De este grupo, el fármaco que más se ha estudiado es la troglitazona, la cual de manera directa aumenta la sensibilidad a la insulina, aparentemente por incremento de los glucotransportadores.⁸⁶ Los otros dos fármacos de este grupo son la rosiglitazona y la pioglitazona.

III. Tratamiento de los componentes del síndrome metabólico y su efecto sobre la resistencia a la insulina

1. Obesidad central

Además de la dieta hipocalórica y el ejercicio regular, se han utilizado fármacos para la reducción de peso, como biguanidas,⁸⁵ anorexigénicos y algunos antidepresivos. Sin embargo, en estudios a largo plazo, los resultados muestran que su efecto principal se presenta durante los primeros meses y que con el tiempo tienen una disminución en su efectividad, haciéndolos mínimamente superiores a la dieta y el ejercicio. Por otro lado, no han demostrado su efectividad en la prevención de las complicaciones asociadas a la obesidad.^{86,87} Recientemente han surgido los denominados bloqueadores de la lipasa, pero aún faltan estudios para precisar su efectividad.

2. Dislipidemia

El tratamiento hipolipemiente ha demostrado que reduce la tasa de eventos cardiovasculares y la mortalidad; sin embargo, no existe evidencia que dicho tratamiento mejore la resistencia a la insulina.

Se ha sugerido que la disminución de los niveles de triglicéridos, especialmente posprandiales, puede mejorar el metabolismo de la glucosa y disminuir el riesgo aterogénico.⁵¹ Se ha demostrado que el uso de fibratos disminuye los niveles de triglicéridos y de fibrinógeno, mientras que aumenta el C-HDL.⁸⁸ Por otro lado, la disminución de la resistencia a la insulina incrementa los niveles de C-HDL y con esto disminuye el riesgo aterogénico.⁷³

Recientemente se ha descrito que los inhibidores de HMG CoA reductasa como la atorvastatina y la cerivastatina son capaces de disminuir los niveles de triglicéridos hasta en un 45%.^{89,90}

3. Hipertensión arterial

A continuación se enuncian los principales antihipertensivos (*Cuadro 3*) y su efecto sobre la resistencia a la insulina.

A) Diuréticos

Las dosis altas de tiazidas producen alteraciones metabólicas importantes, como precipitar diabetes mellitus tipo 2 en pacientes predispuestos, probablemente secundaria a hipokalemia intermitente. Aumentan la glucosa en ayunas en un 11%, la insulina plasmática 31% y el colesterol total 15 a 20 mg/dL.⁹¹⁻⁹⁴ La indapamida tiene una acción neutra sobre la resistencia a la insulina.⁹⁵

B) β -bloqueadores

Estos fármacos aumentan la glucemia, alteran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, elevan los niveles de triglicéridos, disminuyen el C-HDL y tienen un mínimo efecto sobre el C-LDL. El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es cuatro a seis veces mayor que en pacientes tratados con otros fármacos; este efecto refleja resistencia a la insulina.^{93,96}

C) Calcioantagonistas

Son empleados como medicamentos de primera línea en presencia de resistencia a la insulina, no alteran el metabolismo de la glucosa ni de los lípidos. Reducen los niveles de insulina y mejoran la sensibilidad de la misma.^{93,97,98}

D) Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Reducen la resistencia y aumenta la sensibilidad a la insulina, ya que al producir hiperkalemia por inhibición de la aldosterona, equilibra la hipokalemia de los picos posprandiales de la insulina ayudando a conservar la captación de glucosa por el músculo. Con relación al perfil de lípidos, su efecto es neutro.^{97,99,100}

E) Antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II (AT II)

Tampoco alteran el metabolismo de la glucosa ni de los lípidos. Faltan estudios para demostrar su acción sobre la sensibilidad a la insulina.¹⁰¹

G) Bloqueadores α 1

Reducen los niveles de colesterol total, de C-LDL, de triglicéridos y aumentan el C-HDL; no alteran la tolerancia a la glucosa. El tratamiento con prazosin incrementa la sensibilidad a la insulina.⁴⁶ El doxazosin ha mostrado un incremento en la sensibilidad de la insulina del 21% y reducción de los niveles de triglicéridos del 23%, lo que se acompaña de un incremento en la actividad plasmática

Cuadro III. Principales antihipertensivos y su efecto sobre la resistencia a la insulina.

Fármaco	Glucosa	Colesterol	LDL	HDL	Triglicéridos	Ácido úrico
Tiazidas	↑↑	↑	↑	↓	↑	↑
β bloqueadores	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↑	↔
β y α bloqueadores	↔	↔	↔	↔	↔	↔
α bloqueadores	↔	↓	↓	↑	↓	↔
Calcio antagonistas	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IECA	↓	↔	↔	↔	↔	↔
AT II	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Abreviaturas y simbología: LDL = Colesterol de lipoproteínas de baja densidad. HDL = Colesterol de lipoproteínas de alta densidad. IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. AT II = Antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II.

↑ Elevan. ↓ Disminuyen. ↔ Neutro.

Cuadro IV. Tratamiento de la intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2.¹⁰⁷

Tratamiento	Secreción de insulina	Sensibilidad a la insulina	Diabetes mellitus 2	Intolerancia a la glucosa
1. Dieta	2 ^B	1 ^A	Sí	Sí
2. Ejercicio	2	1	Sí	Sí
3. Acarbosa	1	2	Sí	Sí
4. Metformina	2	1	Sí	Sí
5. Sulfonilurea	1	2*	Sí	Sí*
6. Tiazolidinedionas	2	1	Sí	Sí

A: 1 = Efecto primario. B: 2 = Efecto secundario. * = Efecto probable

de la lipoproteínlipasa; sin embargo, estos productos se emplean poco por la frecuencia con que ocasionan efectos adversos.¹⁰²

H) Antagonistas centrales adrenérgicos

Tienen efectos neutros sobre el perfil de lípidos y la glucosa.¹⁰³

I) Antihiperglucemiantes

Algunos de ellos, como la metformina, han demostrado reducción de las cifras tensionales en pacientes diabéticos a consecuencia de una disminución de la resistencia a la insulina, así como disminución de la hipertrofia ventricular izquierda. En este momento, faltan estudios para determinar los efectos de otros antihiperglucemiantes.

4. Intolerancia a la glucosa

Además de las medidas higiénico dietéticas se ha sugerido el uso de antihiperglucemiantes y otros medicamentos (*Cuadro IV*).^{83,84,86,87}

5. Diabetes mellitus tipo 2

El tratamiento de esta entidad se basa en las medidas higiénico dietéticas señaladas, antihiperglucemiantes, hipogluceantes (*Cuadro IV*) e insulina.⁸³⁻⁸⁶

Un aspecto especial de esta entidad lo constituye el tratamiento de la llamada glucotoxicidad que se refiere tanto a la disminución en la secreción como de la sensibilidad a la insulina como una consecuencia de la hiperglucemia. Por lo tanto, el control metabólico estricto, con cualquiera de los fármacos antes mencionados, mejora tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina.

6. Enfermedad aterosclerosa coronaria

Los pacientes que han presentado un evento coronario ateroscleroso tienen resistencia a la insulina; sin embargo, no se ha demostrado que los tratamientos dirigidos a la corrección de la aterosclerosis mejoran la resistencia a la insulina, pero sí se sabe que el tratamiento de la resistencia a la insulina previene la aterosclerosis.¹⁰⁴

7. Hiperandrogenismo

Se ha demostrado que la reducción en la resistencia a la insulina, por ejemplo con metformina, o troglitazona en pacientes con anovulación crónica, ha contribuido a regular los ciclos menstruales y favorecer la fertilidad. Este efecto está mediado por disminución en la resistencia al efecto de la insulina y una disminución en la secreción de la misma.^{105,106} La evidencia científica actual orienta a utilizar este tipo de medicamentos ante oligomenorrea y anovulación crónica. Por otro lado, evitar el uso de medicamentos que incrementen el estado de resistencia y, en consecuencia, el hiperandrogenismo tal como lo es el caso de los anticonceptivos orales.^{105,106}

8. Hiperuricemia

Los niveles elevados de ácido úrico han sido considerados parte del síndrome metabólico; sin embargo, hasta el momento no hay estudios que demuestren que su normalización mejora el ambiente metabólico en estos pacientes. Las modificaciones en la dieta, un programa de ejercicio, un buen control de la diabetes y de los lípidos, así como el uso correcto de medicamentos, pueden favorecer la normalización o disminución en las cifras de ácido úrico en los pacientes con síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

La resistencia a la insulina y el llamado síndrome metabólico se constituyen como dos entidades patológicas complejas, las cuales representan un verdadero reto para los clínicos y especialistas, en función de su definición y diagnóstico adecuados. Aún hoy, cuando se cuenta con recursos tecnológicos de avanzada, así como con principios clínicos bien establecidos, es necesario continuar investigando sobre los mecanismos fisiopatológicos y de cuáles son los más eficaces y seguros abordajes terapéuticos de estas entidades. Ante este panorama controversial, un grupo de especialistas en la materia tomó la decisión de reunirse, formal y periódicamente, con el fin de establecer el primer Grupo Nacional de Consenso de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico.

A la luz de lo anterior, el Grupo Mexicano de Consenso de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico, se formó ante la necesidad de establecer una percepción uniforme en cuanto a la definición y criterios para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, así como de los lineamientos para su tratamiento y prevención. Ahora bien, al contar con dichos criterios diagnósticos, surge ineludiblemente la necesidad de iniciar nuevos y mejores estudios epidemiológicos con el fin de establecer con toda objetividad la prevalencia del padecimiento en nuestra población general, así como de continuar con las investigaciones orientadas a precisar aún más los mecanismos moleculares involucrados en la etiología y desarrollo del padecimiento, con el propósito de favorecer el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y farmacológicas.

Las medidas para prevenir y disminuir la resistencia a la insulina están dirigidas principalmente a la prevención del síndrome metabólico y a las complicaciones de éste. Las bases de estas medidas de prevención primaria, hasta el momento, continúan siendo las modificaciones en el estilo de vida, (disminución de peso, dieta hipocalórica y ejercicio); además, se deberá hacer una valoración individual del tratamiento farmacológico en pacientes que por su mayor riesgo (historia familiar de diabetes, producto macrosómico, obesidad central, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa e hipertrigliceridemia y algún otro marcador temprano) puedan presentar hiperinsulinemia y síndrome metabólico.

El tratamiento de los diversos componentes del síndrome metabólico debe encaminarse tanto a la expresión clínica (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, etcétera), como a la resis-

tencia a la insulina y comprende igualmente estrategias sobre la modificación del estilo de vida; de manera que, por ejemplo, en un paciente hipertenso, la reducción de peso, el ejercicio, la dieta, tiene efectos evidentes sobre el resto de los trastornos asociados y sobre la disminución de la resistencia a la insulina. En el caso de hipertensión, sólo deben usarse medicamentos que sean neutros metabólicamente y que disminuyan la resistencia a la insulina y el tratamiento de esta última tiende a disminuir las cifras tensionales.

Por el contrario, la pérdida de peso disminuye la resistencia a la insulina, pero el tratamiento de esta última no propicia disminución de peso.¹⁰⁸

El efecto sobre la resistencia a la insulina del tratamiento farmacológico de los diversos padecimientos que integran el síndrome metabólico es mencionado y se dan recomendaciones específicas de su indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Mayer B, Davidson MD. Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 1995; 99: 420-426.
3. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 715-722.
4. Colagiuri S, Brand Miller JC. The metabolic syndrome: from inherited survival trait to health care problem. *Exp Clin End Diabetes* 1997; 105(suppl 2): 54-60.
5. Lifshitz A. El estado prediabético. *Rev Med IMSS (Méx)* 1993; 33: 197-205.
6. Gulli G, Ferrannini E, Stern S, De Fronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two mexican-american NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41: 1575-1586.
7. Natali A, Buzzigoli G, Taddei S, Santoro D, Cri M et al. Effects of insulin on hemodynamics and metabolism in human forearm. *Diabetes* 1990; 39: 490-500.
8. Albert KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a who consultation. *Diabetes Med* 1998; 15: 539-553.
9. Sanchez L JJ, Ortiz GC, Rojano MJC et al. Chronic metabolic syndrome: A predictive model of risk of macrovascular events? *Aten Primaria* 1997; 20(4): 168-172.
10. Tschoepe D, Roesen P. Heart disease in diabetes mellitus: a challenge for early diagnosis and intervention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 (1): 16-24.
11. Hanefeld M. The metabolic syndrome: Roots, myths, and facts. Hanefeld M, Leonnardt HW (eds). *The metabolic syndrome*. Germany: Gustav Fischer, 1997; 13-24.
12. Hales CN. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 1997; 423 (suppl): 189-197.
13. Hanefeld M, Temelkova Kurkschiev. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic Med* 1997; 14: S6-S11.
14. Vallance P, Calver A, Collier J. The vascular endothelium in diabetes and hypertens. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl): 525-529.

15. Segunda Reunión de Expertos en Dislipidemias organizada por la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, AC. Lineamientos sobre la detección, el manejo diagnóstico y el tratamiento dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. *Rev Mex Cardiol* 1996; 7 (1):7-24
16. Vetta F, Cicconetti S, Ronzoni V, Rizzo L. Hyperinsulinemia, regional adipose tissue distribution and left ventricular mass in normotensive, elderly, obese subjects. *Eur Heart J* 1998; 19:326-331.
17. Stoll Ba. Impaired ovulation and breast cancer risk. *Europ J Cancer* 1997; 333 (10): 1532-1535.
18. Bergman RN. New concepts in extracellular signaling for insulin action: the single gate way hypothesis. *Recent Progr Horm Res* 1997; 52: 359-385.
19. McCarty MF. Up-regulation of IGF binding protein-1 as an anticarcinogenic strategy: relevance to caloric restriction, exercise and insulin sensitivity. *Med Hypothesis* 1997; 48 (4): 297-305.
20. Flack JM. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hiperinsulinemia. *Am J Med* 1991; (suppl 1A): 115-205.
21. Mitchell BD, Stern MP, Haffner SM. Risk factors for factors for cardiovascular mortality in mexican americans and non hispanic whites: the San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 423-433.
22. Charles MA, Eschwege E, Bennett PH. Non insulin-dependent diabetes in populations at risk: The Pima indians. *Diabetes Metabol* 1997; 23 (supp 4); 4: 6-9.
23. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. a review of the evidence. *Diabetes Care* 1998; supp 12: b150-b155.
24. Barker DJ. The fetal origins of coronary heart disease. *Acta Paediatr* 1997; 422 (suppl 1): 78-82.
25. Stern M. Kelly west lecture primary prevention of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 399-410.
26. Kissebah AH. Insulin resistance in visceral obesity. *Int J Obes* 1991; 15: 109-115.
27. Hsueh W, Buchanan T. Obesity and hypertension. *Endocrinol Clin N Am* 1994; 23: 405.
28. Mino D, Wacher N, Amato D et al. Insulins resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertension* 1996; 14: 1189-1193.
29. Sane T, Tskinen MR. Does familial hypertriglyceridemia predispose to NIDDM? *Diabetes Care* 1993; 16: 1494-1501.
30. Leyva F, Gosland IF, Ghatei M, Proudler AJ et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (6): 928-933.
31. Fernández-Real JM, Ricart-Eugel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjaja-Abella R et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21 (1): 62-68.
32. Preuss HG. Effects of glucose insulin perturbations on aging and chronic disorders of aging: The evidence. *J Am Coll Nutr* 1997; 16 (5): 397-403.
33. Catalano PM, Tysbir DE, Roman NM, Amini SB, Sims EAB. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-1672.
34. DeFronzo R and Ferranini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
35. Dinneen SF. The postprandial state: mechanisms of glucose intolerance. *Diabetic Med* 1997; 14: 519-524.
36. DeFronzo RA. Insulin resistance and hyperinsulinemia: the link between NIDDM, cad, hypertension and dyslipidemia. In: Schwartz CJ, Bom GV (eds). *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. London, UK: Current Science, 1995.
37. Khan CR. The insulin receptor, insulin action and the mechanisms of insulin resistance in diabetes and atherosclerosis. In: Schwartz CJ, Bom GV (eds). *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. London, UK: Current Science 1995.
38. Ezaki O. Regulatory elements in the insulin-responsive glucose transporter (GLUT 4) gene. *Bio Chem Biophys Res Comm* 1997; 241 (1): 1-6.
39. Lieberman J, Sastre A. Serum angiotensin-converting enzyme: elevations in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 93: 825-826.
40. Torlone E, Rambotti AM, Perriello G et al. ACE-inhibition increases hepatic and extrahepatic sensitivity to insulin in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and arterial hypertension. *Diabetologia* 1991; 34: 119-125.
41. Axelrod L. Insulin, prostaglandins and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes* 1991; 40: 1223-1227.
42. Haller H. Introduction. The postprandial state: how glucose and lipids may affect atherosclerosis and cardiovascular disease. *Diabetic Med* 1997; 14: S5.
43. Oliver FJ, De la Rubia G, Feener EP, Lee ME. Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 23251-23256.
44. Hue-M, Levin ER, Pedram A. Insulin stimulates production and secretion of endothelin cells. *Diabetes* 1993; 42: 351-358.
45. Scherrer U, Owlya R, Lepori M. Body fat and sympathetic nerve activity. *Card Drug Ther* 1996; 10: 215-222.
46. Scherrer V, Sarturi C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997; 96 (11): 4104-4113.
47. Juhlin-Dannfelt A, Frisk-Holmberg F. Central and peripheral circulation in relation to muscle-fibre composition in normo and hypertensive man. *Clin Sci* 1979; 56: 335-340.
48. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988; 31: 415-420.
49. Bjorntorp P. Body Fat Distribution, Insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition* 1997; 13 (9): 795-803.
50. Kern PA. Potential role of TNF-alpha and lipoprotein lipase as candidate genes for obesity. *J Nutr* 1997; 127 (9): 1917S-1922S.
51. Steiner G. Diabetes and atherosclerosis a lipoprotein perspective. *Diabetic Med* 1997; 14: S38-S44.
52. Laakso M, Sarlund H, Mkkänenl. Insulin resistance is associates with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with various degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 227-231.
53. Karpe F. Mechanisms of postprandial hyperlipidaemia- remnants and coronary artery disease. *Diabetic Med* 1997; 14: S60-S66.
54. Coppack SW. Postprandial lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1997; 14: S67-S74.
55. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM: Relationship between resistance to insulin- mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-3011.

56. Termaaten JC, Voorburg A, Heine RJ, Terwee PM, Donker AJM, Gans ROB. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinemia in healthy subjects. *Clin Sci* 1997; 92: 51-58.
57. Muscally E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi X, Galvan AQ et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 746-752.
58. Puig JG, Mateos PA, Miranda ME, Torres RJ, Demiguel E et al. Purine metabolism in women with primary gant. *Am J Med* 1994; 97: 332-338.
59. Rathmann W. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: The Cardie Study. Coronary artery risk development in young adults. *Ann Epidemiology* 1998; 8 (4): 250-261.
60. Meirou D, Yossepowitch O, Rösler A, Brzezinski A, Schenker JG et al. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod* 1995; 10 (8): 1951-1956.
61. Homburg R, Giudice LC, Chang RJ. Polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11 (3): 465-466.
62. Prelevic GM. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Curr Op Obstet Gynecol* 1997; 9 (3): 193-201.
63. Laughlin-GA, Morales-AJ, Yenn-SS. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: The role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (6): 1692-1696.
64. Wild-RA. Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15 (2): 105-110.
65. Davison RM. New approaches to insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10 (3): 193-198.
66. Nestler-JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15 (2): 111-122.
67. Kazer-RR. Lecturing on polycystic ovary syndrome (pcos). *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15(2): 193-194.
68. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Human Reproduction* 1997; (suppl 1): 53-62.
69. Moller De, Flier JJS. Insulin resistance: Mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-948.
70. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4a): 18b-25b.
71. Despres JP, Larmarche B, Mauriege MSP et al. Hiperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
72. Ariza CR, Frati AC, Gomez G, Almazan A: Hyperinsulinemia in patients with coronary heart disease in absence of overt risk factors. *Arch Med Res* 1997; 28: 119-155.
73. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314.
74. Scheen AJ. Perspective in the treatment of insulin resistance. *Human Reproduction* 1997; 12 (suppl 1): 63-71.
75. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 29: 545-550.
76. Frati A, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factor. *Diabetes Care* 1996; L 9: 112-118.
77. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose intolerance. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
78. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891-898.
79. Arner P. Regulation of lipolysis in fat cells. *Diabetes Rev* 1996; 4: 450-463.
80. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 1998; 21: S32-S35.
81. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314.
82. Paffenbarger RS Jr, Hy RT, Wing AL, Lee MI, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other life style characteristic with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-545.
83. Chaisson JL, Nathan DM, Josse RG et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996; 19: 1190.
84. Bell PM, Hadden DR. Metformin. *Endocrinol Metab. Clin North Am* 1997; 26: 523-537.
85. Fontbonne A, Charles MA, Juahan-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; 19: 920-926.
86. Henry RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 553-573.
87. Rosenbaum M, Leibel RL. Hirsch. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396-407.
88. Durrington PW, Mackness MI, Bhatnagar D, Julier K, Prais H et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1998; 138: 217-225.
89. Farnier M. Cerivastatin in the treatment of mixed hyperlipidemia: The RIGTH study. The Cerivastatin study group. Cerivastatin Gemfibrozil hyperlipidemia treatment. *Am J Cardiol* 1998; 82 (4B): 471-51J.
90. Yee HS, Pong NT. Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. *Ann Pharmacother* 1998; 32 (10): 1030-1043.
91. Ames RP, Hill P. Elevation of serum lipids during diuretic treatment of hypertension. *Am J Med* 1976; 61: 748-752.
92. Lithell HO, Weiner L, Selinus I, Vessby B. A comparison of the effects of Bisoprolol and aterolol on lipoprotein concentrations and blood pressure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 13: (8): 5128-5133.
93. Schneider M, Lerch M, Papiri M, Buchel P, Bohlen L et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlortalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes. *J Hypertens* 1996; 14: 669-677.
94. Murphy MB, Lewis PJ, Kohner E, Shummer B, Dollery CT. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics: a 14 year follow-up. *Lancet* 1982; 2: 1293-1295.
95. Janka HV, Weitz TH, Blümmer, Van Michel A, Mehnert H. Hypertension and microalbuminuria in diabetic patients taking indapamide. *J Hypertens* 1989; 7 (suppl 6): 5316-5317.
96. Miettinen TA, Vanhaven H, Huttunen JK, Naukkarinen V, Mattila S et al. HDL cholesterol and beta-adrenoceptor blocking agents in a year multifactorial primary prevention trial. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 431-445.
97. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. *Kidn Int* 1992, 41: 912-919.

98. Parving HA. The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. *J Hypertension* 1990; 8: 5187-5191.
99. Bohlen L, De Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ace-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7 (suppl): 39-45.
100. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment of insulin sensitivity with special reference to ace inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (suppl 4): 39-47.
101. *The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure.* USA: National Institutes of Health No. 98 - 4080, 1997: 47-50.
102. Pollare T, Lithell H, Berne C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-887.
103. Dzav VJ. Atherosclerosis and Hypertension: Mechanisms and interrelationships. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (S5): S59-S64.
104. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16 (4): 621-629.
105. Vazquez EM, Mendoza S, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43 (5): 647-654.
106. Nestler JE, Jakubowics. Decreases in ovarian cytochrome p450c17 (alpha) activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-623.
107. Jean-Louis Chiason. Concepts for primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Hanefeld M, Leonnardt HW (eds). *The metabolic syndrome.* Gustav Fischer 1997: 133-139.
108. Eckel RH. Insulin Resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet* 1992; 340: 1452-1453.

GRUPO DE TRABAJO DEL CONSENSO

COORDINADOR GENERAL

Dr. Antonio González Chávez. Especialista en Medicina Interna. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. y de la Asociación Latinoamericana de Medicina Interna. Fellow of American College of Physicians. Jefe de la Unidad 108 de Medicina Interna del Hospital General de México, O.D.

MIEMBROS

Dr. Elvira G. Alexánder Rosas. Especialista en Medicina Interna. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. y de la Asociación Latinoamericana de Medicina Interna. Member The American College of Physicians. Médico Adjunto Servicio de Medicina Interna Unidad 108 del Hospital General de México, O.D.

Dr. Ricardo Alvarado Ruiz. Especialista en Cardiología. Miembro de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Jefe de la Unidad Coronaria del Hospital General de Durango, Durango.

Dr. Mónica Ayub Ayala. Especialista en Cardiología. Profesor Investigador de la Unidad de Investigación Cardiovascular del C.U.C.S. de la Universidad de Guadalajara.

Dr. Jaime Camacho Aguilera. Especialista en Medicina Interna. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. Médico de base del Servicio de Medicina Interna Unidad 108, Hospital General de México, O.D.

Dr. Ernesto Germán Cardona Muñoz. Especialista en Cardiología. Presidente de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México, A.C. Jefe de la Unidad de Investigación Cardiovascular del C.U.C.S. de la Universidad de Guadalajara.

Dr. Carlos Cobo Abreu. Especialista en Cardiología. Miembro de la Sociedad Mexicana de Cardiología; de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México y de la Asociación Americana de Hipertensión. Servicio de Cardiología, Hospital General de México, O.D.

Dr. Guadalupe Fabian Castro. Especialista en Medicina Interna, Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C., Subdirectora del Hospital General Manuel Gea González, S.S.

Dr. Alberto Frati Munari. Especialista en Medicina Interna. Expresidente y Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. Jefe Delegacional de Prestaciones Médicas Deleg. No. 2 Noreste, Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS.

Dr. Héctor García Alcalá. Especialista en Medicina Interna-Endocrinología. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. Jefe de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Eduardo Vázquez Navarro", Puebla, Puebla.

Dr. David González Bárcena. Especialista en Endocrinología. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. Jefe de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS.

Dr. José G. González González. Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Secretario de Posgrado de la Facultad de Medicina, UANL. Monterrey, Nuevo León.

Dr. Héctor Hernández y Hernández. Especialista en Cardiología. Representante en la Sociedad Mexicana de Cardiología. Jefe de Rehabilitación Cardíaca Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dr. Martín Alberto Herrera Cornejo. Especialista en Medicina Interna. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. Member The American College of Physicians, American Society of Internal Medicine. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

Dr. Fernando J. Lavallo González. Especialista en Endocrinología. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. Presidente del Comité Organizador 17o Congreso de la Federación Mexicana de Diabetes, Monterrey, N.L. Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna Hospital Universitario "Dr. José E. González" Universidad Autónoma de Nuevo León.

Dr. Alberto Lifshitz G. Especialista en Medicina Interna. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. Fellow American College of Physicians. Expresidente del Consejo de Medicina Interna y Exgobernador del Capítulo Mexicano *The American College of Physicians*. Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina. Titular de la Coordinación de Educación Médica del IMSS.

Dr. Ricardo Quibarrera Infante. Especialista en Endocrinología. Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí.

Dr. Jesús Ríos González. Especialista en Endocrinología. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. Servicio de Endocrinología, Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

Dr. Enrique Romero Romero. Especialista en Medicina Interna. Miembro de la Asociación de Medicina Interna de México, A.C. *Fellow American College of Physicians*. Coordinación de Educación Médica del IMSS.

Dr. Juan Verdejo Paris. Especialista en Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología.