

Detección del síndrome metabólico. Relación con el nivel socioeconómico.

Dr. Raúl Ignacio Coniglio (1,2,3)

(1) Investigador asociado del Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Universidad de Buenos Aires. Argentina

(2) Director del Estudio IFRALAC 0001 – Fundación ALAC (Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad de Argentina)

(3) Co-Director del Instituto Bioquímico Clínico Integral - IBCI

E- mail: rconiglio@speedy.com.ar

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones metabólicas que puede incluir: obesidad central, insulino-resistencia, intolerancia a la glucosa (diabetes mellitus tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa o glucosa alterada en ayunas), dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia, C-HDL disminuido y presencia de LDL pequeñas y densas), hipertensión arterial, inflamación vascular y un estado protrombótico, aunque estos componentes pueden no estar simultáneamente presentes. SM está asociado con un riesgo incrementado cinco veces para la diabetes mellitus tipo 2 y dos a tres veces para las enfermedades cardiovasculares (1).

Respecto de la historia de SM, en 1920 Kylin E. asoció hipertensión arterial, hiperglucemia y gota. Más tarde, Vague J. señaló que la adiposidad en la zona central del cuerpo (obesidad androide) estaba relacionada con estas anomalías metabólicas. Desde entonces ha recibido diferentes denominaciones: cuarteto de la muerte, síndrome de insulino-resistencia, síndrome metabólico, Síndrome X y cintura hipertrigliceridémica entre otros. La resistencia al consumo de glucosa mediado por insulina podría ser la base fisiopatológica para explicar muchas de las alteraciones clínicas presentes en SM (2,3).

Síndrome metabólico e insulino-resistencia

SM e insulino-resistencia (IR) no son sinónimos pero IR aumenta la probabilidad de desarrollarlo. IR puede estar presente en sujetos obesos y no-obesos y no es una enfermedad sino un cambio fisiológico que incrementa el riesgo de desarrollar SM. Además, no todos los sujetos con IR desarrollan SM, ni SM está presente sólo en los insulino-resistentes (4).

Se han propuesto diferentes mecanismos para el origen de IR. En condiciones “normales” cuando la insulina se une al receptor se produce una cascada de fosforilaciones sucesivas con la consiguiente activación de la subunidad P85 de la fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K), promoviendo la transducción de la señal y por lo tanto la síntesis de proteínas, lípidos, glucógeno y la translocación del GLUT 4 a la membrana celular para posibilitar el ingreso de glucosa a la célula. En muchos individuos con IR el defecto se encuentra a nivel de la subunidad P85, encontrándose intacta la subunidad catalítica P110 de la PI3K (5).

Otra hipótesis adjudica un rol central al tejido adiposo visceral. Señala que puede actuar como tejido endocrino y secretar péptidos que actúen a nivel del hígado y el músculo generando un estado de IR a través de una desensibilización de la señal insulínica a nivel de la fosforilación posreceptor. En el músculo disminuye la síntesis de glucógeno y el consumo de glucosa, mientras en el hígado y el tejido adiposo disminuye el consumo de glucosa. Además, un conjunto de evidencias le adjudican al tejido adiposo visceral su asociación con la inflamación, coagulación y fibrinólisis (6). Con el aumento del tejido adiposo visceral se ha reportado un aumento de los marcadores de inflamación como proteína C reactiva, IL-6 y TNF-alfa, una fuerte correlación con los marcadores de disfunción endotelial (factor de Von Willebrand, activador del plasminógeno tisular, y fibronectina) y secreción de reguladores fibrinolíticos como el PAI-1 (7). También secreta la adiponectina, la cual tiene funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas; mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la masa adiposa visceral, reduce los triglicéridos, aumenta C-HDL, actúa sobre enzimas lipolíticas como la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática, responsables del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos y alfa lipoproteínas. Disminuciones de la adiponectina están relacionadas con el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la aterosclerosis (8).

Otro mecanismo para explicar la IR se apoya en el conocimiento que la obesidad central (omental y mesentérica) es capaz de secretar ácidos grasos libres y producir IR por una menor actividad de los transportadores GLUT-4. Esto sería producido por una inhibición en el señalamiento de la insulina por estimulación de kinasas que fosforilan en serina en lugar de tirosina y generan una menor actividad del receptor IRS-1 (sustrato receptor de insulina-1) asociado a la PI3K (9,10). Sin



embargo, la fosforilación en serina no disminuye la actividad de la vía de las MAP kinasas, pro-mitogénica y pro-aterosclerótica. El aporte de ácidos grasos a la célula está asociado a un incremento del diacilglicerol, conduciendo a una activación de la proteína C quinasa con disminución de la actividad de PI3K. Además, los ácidos grasos unidos a CoA son activadores del transcriptor nuclear NF-kappa B, el cual promueve la síntesis de serina kinasas, factor de necrosis tumoral alfa, citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento. El aumento de la lipólisis se puede producir por una mayor sensibilidad de los adipocitos a los estímulos de los receptores beta-adrenérgicos y la baja sensibilidad de los alfa-adrenérgicos. El aumento del aporte de ácidos grasos libres al hígado estimula la gluconeogenesis, mayor secreción de TG-VLDL, aumento en la síntesis de apolipoproteína B, presencia de LDL pequeñas y densas y disminución de C-HDL, todos ellos componentes del SM y asociados con la aterogénesis.

Otra hipótesis propuesta para la IR se basa en una mayor actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) el cual podría generar obesidad central e insulino-resistencia a través de un hiper cortisolismo con disminución de los niveles de las hormonas sexuales y de la hormona de crecimiento (11). En el estado de estrés se produce un aumento de cortisol en circulación y aumenta la deposición de grasa visceral, la cual tiene altas concentraciones de receptores para los glucocorticoides y produciría la IR. Sobre la base de la evidencia de múltiples estudios se puede pensar que algunos factores medioambientales pueden actuar sobre un sujeto y producir estados de estrés, que cuando son prolongados y no resueltos, activan simultáneamente el eje HHA y el sistema nervioso simpático y producen consecuencias endocrino-metabólicas y hemodinámicas (12).

También se ha relacionado la presencia de IR con el bajo peso al nacer (menos de 2500 g). En un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido se observó que una alta proporción de sujetos de 59 a 70 años que presentaban IR (intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2) habían pesado al nacer menor de 2.500 g independientemente de la edad gestacional del bebé. Se ha hipotetizado que la mala

nutrición materna, trastornos placentarios o anomalías metabólicas fetales pueden traducirse en desnutrición fetal y podrían alterar el SNC del feto modificando las vías metabólicas. Cuando ese sujeto alcanza la edad adulta y por su estilo de vida ingiere más calorías que las que consume con bajo nivel de actividad física, podría desarrollar obesidad central e IR (13).

También en el complicado fenómeno bioquímico de la IR pueden estar incluidos numerosos defectos genéticos. En el almacenamiento de la energía como grasas intervienen genes que regulan el peso corporal, la distribución grasa, la lipólisis, la oxidación de las grasas y el metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético; fallas en ellos podrían predisponer al SM (14). Se estima que aproximadamente un 40 % de la grasa corporal estaría regulada por los genes (15).

Efecto de la obesidad central y la insulino-resistencia sobre la disfunción endotelial

La IR y el desarrollo de SM pueden conducir a la disfunción endotelial y suelen estar presente cinco y seis años antes de la presencia de diabetes tipo 2, involucrando cambios metabólicos, hormonales y hemodinámicos.

La injuria endotelial, que conduce luego a la disfunción endotelial, se cree es el primer paso del complejo proceso de aterogénesis y está aumentado en sujetos con IR (16). La insulina tiene un rol vasodilatador y antiaterogénico y mantiene el tono vascular. En la obesidad e IR la disfunción endotelial se produce como consecuencia de una dificultad de la insulina para producir la vasodilatación (17). En condiciones normales su acción está mediada por la liberación de óxido nítrico (NO), lo cual ocurre a través de la activación de la óxido nítrico sintasa; esto tendría lugar por la activación de la vía PI3K, la cual libera tetrahidrobiopterina, un cofactor de la NO sintasa, incrementando la transcripción y actividad de esta enzima (18). Fallas en esta vía de activación podrían contribuir a generar la aterogénesis por una menor acción de la insulina sobre la pared vascular (19). Además, el estrés oxidativo generado por la menor producción de NO, en estado de IR, contribuye para causar la disfunción endotelial



**La detección de ESTREPTOCOCO B
en la mujer embarazada
es obligatoria por ley**

PHADEBACT STREP B TEST

**BAC
TUS**

Prueba rápida de coagulación en placa, destinada a la identificación confirmatoria de *Streptococcus agalactiae* a partir de colonias.

Debe realizarse entre las semanas 35 y 37 de la gestación.

Presentación: Equipo por 100 determinaciones. Origen Suecia



www.etcint.com.ar

ETC Internacional S.A. - (54 11) 4639 3408 (rot.) - etcoventa@etcint.com.ar

(20). Por otra parte, la hiperinsulinemia, observada en sujetos con IR, puede ejercer sus efectos deletéreos sobre el endotelio en forma indirecta a través de alteraciones en el metabolismo lipoproteico (21) y / o del sistema fibrinolítico (22).

Criterios para el diagnóstico clínico del síndrome metabólico

Aunque los mecanismos fisiopatológicos para SM no han sido dilucidados y quizás la generación de sus componentes podría tener más de una causa, teniendo en cuenta que los sujetos que lo presentan tienen significativamente más riesgo para las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2, se han propuesto diferentes criterios de definición para su diagnóstico clínico.

En 1998 la World Health Organization (WHO) (23) enfatizó la presencia de IR como el factor subyacente para SM y requirieron su presencia para el diagnóstico más dos de factores adicionales. La IR es difícil de medir directamente con fines clínicos pues debería utilizarse el clamp euglicémico hiperinsulinémico pero es difícil de implementar porque requiere internación del sujeto y especialistas para su realización. En su lugar puede utilizarse la tolerancia alterada a la glucosa, glucosa alterada en ayunas o la presencia de diabetes mellitus tipo 2. Los otros factores adicionales incluidos fueron: obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, C-HDL bajo o presencia de microalbuminuria y surgieron los puntos de corte correspondiente para cada uno.

En 1999 el European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR) (24) modificó los criterios de WHO. Ellos utilizaron el término síndrome de insulino-resistencia y requirieron su presencia para el diagnóstico. Para ello, los niveles de insulina plasmática debían estar en el cuartil superior de la población más otros dos factores tomados de los siguientes: obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, C-HDL bajo y glucemia elevada. En esta definición se le dio mayor énfasis al concepto de obesidad

central.

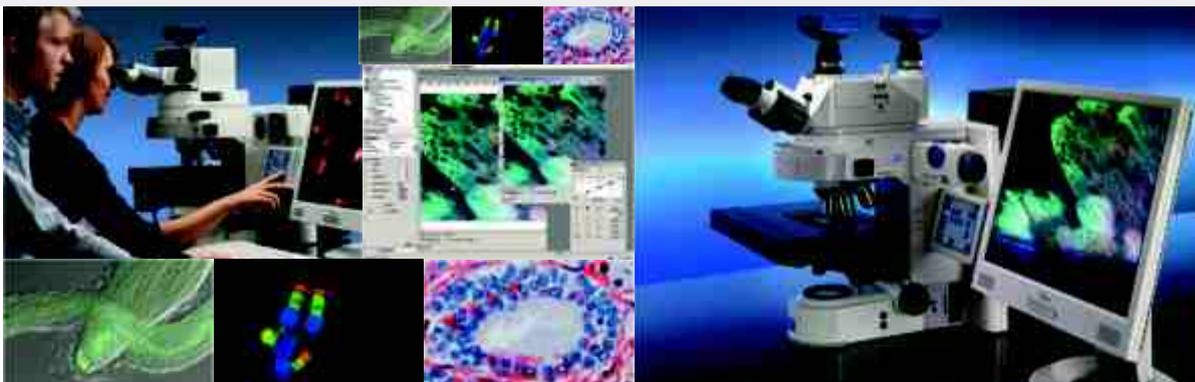
En el 2001, el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) introdujo un criterio diferente (3). No requirió demostrar la presencia de IR. Para identificar sujetos con SM se necesitaba la presencia de 3 o más de los 5 factores siguientes: obesidad abdominal (circunferencia de la cintura 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres), triglicéridos 150 mg/dL, presión arterial 130/85 mm Hg, C-HDL < 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres y glucosa en ayunas 110 mg/dL.

En el 2003 la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) modificó el criterio de ATP III y volvió a poner énfasis en la presencia de IR (25) a través de la tolerancia alterada a la glucosa, triglicéridos elevados, C-HDL bajo, presión arterial elevada y obesidad. Sin embargo, no especificaron el número de factores presentes para el diagnóstico y lo dejaron a criterio clínico.

En el 2005, la International Diabetes Federation (IDF) (26) presentó un nuevo criterio de definición de SM sosteniendo que la obesidad central está altamente correlacionada con IR pero su determinación es muy laboriosa. Propusieron que para el diagnóstico de SM el sujeto necesariamente debe tener presente la obesidad central (definieron diferentes valores de corte según las etnias) siendo para la población europea: circunferencia 94 cm en varones y 80 cm en mujeres, más dos de los siguientes factores: triglicéridos 150 mg/dL o tratados, C-HDL < 40 en varones o < 50 en mujeres o tratados, presión arterial sistólica 130 mmHg o diastólica 85 mmHg o tratados; glucosa en ayunas 100 mg/dl. Como se observa se bajó el punto de corte para la determinación de la obesidad central y también para la glucosa alterada en ayunas.

Sin embargo, en EE.UU., la American Heart Association y el National Heart, Lung, Blood Institute (1) mantuvo el criterio del ATP III aunque aceptando algunas modificaciones menores como la glucosa 100 mg/dL en lugar de glucosa 110 mg/dL.

Carl Zeiss Argentina S.A. - Division Microscopia



We make it visible.



Prevalencia del síndrome metabólico en trabajadores de Argentina

El conocimiento de la prevalencia en la región donde se vive tiene interés para valorar la magnitud del problema y compararlo con otras realidades epidemiológicas internacionales, sobretodo teniendo en cuenta que se han utilizado varias definiciones para SM. La prevalencia de SM en EEUU (Estudio NHANES III) (27) utilizando el criterio NCEP-ATP III (3) fue casi 24 % en sujetos de 20 años y más. Utilizando este mismo criterio, en la ciudad de Posadas (Argentina) (28) sobre 448 empleados de 42 ± 10 años, la frecuencia de SM fue 22,1 % (27,3 % en varones y 20,2 % en mujeres).

Recientemente en Argentina se finalizó un estudio observacional, transversal y multicéntrico sobre una muestra poblacional de 2806 trabajadores (1603 varones y 1203 mujeres) de 40 a 65 años de edad, obtenida entre abril de 2004 y diciembre de 2005. El Estudio IFRALAC 0001 (29) fue organizado por la Fundación ALAC con el patrocinio de la Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC) mientras que la calidad analítica fue controlada a través del Programa Buenos Aires del CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas). Participaron 35 laboratorios y 124 bioquímicos y médicos de diferentes regiones del país (Cuyo, Noroeste, Noreste, Centro y Patagonia). Entre los objetivos se encontraban describir la prevalencia de SM y analizar la relación entre SM y sus componentes con el nivel de educación formal teniendo en cuenta el sexo.

Cuando SM fue definido con el criterio de la Federación Internacional de Diabetes para población europea, la prevalencia de SM fue 30,9 % para la población total; fue más frecuente en varones, 34,1 %, que mujeres, 26,6 % ($P < 0.001$), Figura 1. Cuando se tuvo en cuenta la edad, en varones no se observaron cambios significativos pero en mujeres aumentó progresivamente y mientras en el tramo 40-49 años la prevalencia fue 22,6 %, en el tramo 60-65 años fue 34,1 % ($P < 0.05$), sin diferencias significativas en la prevalencia de SM entre varones y mujeres en este grupo de

edades.

Figura 1



Relación de SM con el nivel socioeconómico

Las medidas del nivel socio-económico en estudios de población han sido generalmente evaluadas a través de la ocupación, la educación e ingresos. Sin embargo, la educación formal es muy útil por su asociación con las características en el estilo de vida del sujeto, porque precede a otros indicadores como ocupación o nivel de ingresos, por la simplicidad para obtener los datos y porque el sujeto responde habitualmente con sinceridad. En este trabajo se compararon sujetos con estudios menores que la secundaria respecto de aquellos con estudios secundarios o mayores.

La edad, el sexo, la actividad física, la historia familiar de diabetes, la menopausia y nivel educacional estaban asociados con SM y fueron incluidos en un análisis de regresión logística múltiple utilizando SM como variable dependiente a fin de determinar el rol predictor de cada uno de ellos. En la Figura 2 se observa el porcentaje de riesgo aportado por cada variable respecto de SM. La edad fue un débil predictor en estos sujetos de 40 a 65 años luego del ajuste para las demás covariables, pero el sexo masculino, la historia familiar de diabetes, la posmenopausia, el sedentarismo y el nivel educacional menor que la secundaria

ACTIM™ FECAL BLOOD

Detección de sangre oculta en materia fecal



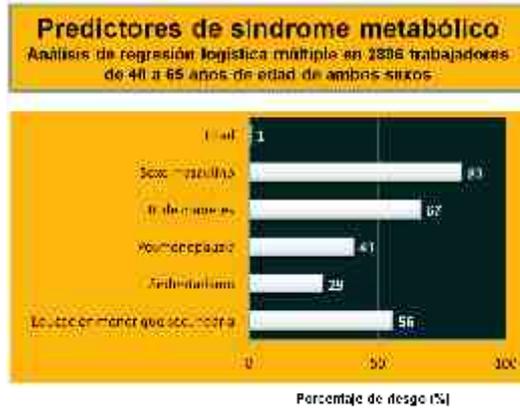
ETC Internacional S.A. Tel (54 11) 4639 3488
etcventa@etcint.com.ar etcinfo@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar Autorizado por ANMAT
Certificado N° 4106/00



- No requiere dieta previa
- Higienico y limpio
- Sencillo
- Rápido
- Presentación: Equipo por 20 determinaciones

fueron fuertes predictores de SM.

Figura 2:



Fue de interés determinar si el bajo nivel de educación, como predictor de SM, se asociaba en forma diferente en varones y mujeres luego de ajustar para las covariables mencionadas. Se halló que SM estaba presente en 35,8% de mujeres con educación menor que la secundaria versus 20,9% con nivel de educación secundario o mayor, OR = 1,95

(1,49-2,55) $P < 0,001$. En cambio en los varones, SM estaba presente en 38,5 % con educación menor que la secundaria versus 30,9 % con alto nivel secundario o mayor OR = 1,36 (1,10 – 1,69) $P = 0,005$. No se observó diferencia estadística en la frecuencia de SM entre varones y mujeres con nivel de educación menor que secundaria en esta muestra poblacional. Es decir, el bajo nivel educacional afectó más a las mujeres que a los varones respecto del riesgo para SM cuando se comparó con sujetos con educación secundaria o mayor.

También se analizó cuáles componentes de SM estaban asociados con el bajo nivel de educación teniendo en cuenta el sexo y luego de ajustar para covariables. En varones el bajo nivel educacional fue predictor de la hipertrigliceridemia mientras que en mujeres fue predictor de obesidad central, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y glucemia alterada en ayunas. Es decir, mientras en varones el bajo nivel educacional se asoció con un componente de SM, en mujeres lo hizo con cuatro componentes comparado con sujetos con nivel de educación secundaria o mayor, evidenciando un mayor riesgo de las mujeres con bajo nivel educacional respecto de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2.



Test rápidos para la detección de Drogas de Abuso y sus metabolitos en orina.

Código	Prueba	Sensibilidad
72589000	QuickTest AMP Urine Cassette Prueba rápida para Anfetaminas	1000 ng/ml
72598000	QuickTest BAR Urine Cassette Prueba rápida para Barbitúricos	300 ng/ml
72599000	QuickTest BZO Urine Cassette Prueba rápida para Benzodiazepinas	300 ng/ml
72597000	QuickTest THC Urine Cassette Prueba rápida para Marihuana	50 ng/ml
72592000	QuickTest COC Urine Cassette Prueba rápida para Cocaína	300 ng/ml
72591000	QuickTest MDMA Urine Cassette Prueba rápida para Éxtasis	500 ng/ml
72595000	QuickTest MOP Urine Cassette Prueba rápida para Morfina, Opiáceos, Heroína	300 ng/ml
72612001	QuickTest THC+ COC Urine Cassette	
72613003	QuickTest THC+ COC + BZO Urine Cassette	
72616001	QuickTest THC+COC+BZO+AMP+BAR+MOP Urine Cassette	
72616004	QuickTest THC+COC+BZO+AMP+BAR+MDMA Urine Cassette	
72620002	QuickTest THC+COC+BZO+AMP+BAR+MDMA+OPI+TCA+MOP+PCP Urine Cassette	

- Inmunoensayos cualitativos en cassette
- Prueba directa sobre orina sin necesidad de otros elementos
- Resultados en 5 minutos
- Determinación rápida y sencilla en un paso
- Alta sensibilidad
- Control incorporado
- Almacenamiento a temperatura ambiente
- Envases por 25 determinaciones individuales o paneles multi-drogas





Recientemente, el Estudio NHANES III (30), utilizando el criterio AHA/NHLBI para SM, informó que el riesgo de SM en las mujeres con baja educación (< 12 años) era OR =1,77 (IC 95 % 1,39-2,24) y para varones OR= 1,27 (IC 95 % 0,97-1,66) respecto de sujetos con educación >= 12 años, los cuales coinciden bien con los resultados del estudio IFRALAC 0001.

Se ha informado (31) que los sectores de menor nivel socioeconómico tenían dietas más ricas en calorías respecto de las clases con mayor poder adquisitivo y más alto nivel de educación. La menor actividad física junto a una dieta más disarmónica y menos variada (más rica en hidratos de carbono y con menor contenido de lípidos y proteínas que el deseable) en los sujetos con menor nivel socioeconómico, especialmente las mujeres, podría facilitar la acumulación de tejido adiposo abdominal con los consiguientes cambios metabólicos desfavorables conducentes al SM.

Conclusiones

Deben ponerse los mayores esfuerzos para la detección temprana de sujetos con SM para implementar estrategias de cambio en el estilo de vida y también terapéuticas correctivas a fin de disminuir el riesgo de enfermar o morir por enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2. El estudio realizado en nuestro país mostró la elevada frecuencia del síndrome metabólico en sujetos económicamente activos y sugirió la necesidad de incorporar pautas culturales modificables a través de políticas educativas teniendo en cuenta el nivel socioeconómico.

Bibliografía

1 - Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. AHA/NHLBI SCIENTIFIC STATEMENT: Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112: 2735-52
 2 - Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303
 3 - Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Final Report. Circulation* 2002;106:3143-421
 4 - Reaven G.. Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288
 5 - Bloomgarden ZT. Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2007;30:2164-70

6 - Yudkin JS., "Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance: evidence for a common antecedent?". *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl. 3): C25-C30
 7 - Tracy RP., "Is visceral adiposity the "enemy within"?. *Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol.* 2001;21:881-883
 8 - Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH et al. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:263-70
 9 - Kovacs P, Sumvoll M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:625-35
 10 - Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006;119:S10-6
 11 - Björntorp P. Obesity and the adipocyte. *Neuroendocrine factors in obesity.* *J.Endocrinol.* 1997; 155 :193-195
 12 - Björntorp P., Rosmond R.. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Intern.J.Obes.* 2000; 24:Suppl 2, S80-5
 13 - Levovitz HE. Manual para clínicos sobre resistencia a la insulina. Science Press Brasil. San Pablo. Brasil. 2003
 14 - Groop L., Orho-Melander M.. Th dysmetabolic syndrome. *J.Intern Med.* 2001 ;250 :105-120
 15 - Bouchard C., Perusse L., Leblanc C., Tremblay A., Theriault G.. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *Int. J. Obesity* 1988; 12 :205-215
 16 - Steinberg H., Chaker H., Leaming R. et. al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1996; 97:2601-2610
 17 - Arcaro G. et al., PONER BIBLIOGRAFIA COMPLETA .Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int. J. Obesity* 1999; 23:936-942
 18 - Arcaro G., Cretti A., Balzano S., et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans. Sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105:576-582
 19 - Zeng G., Nyström FH, Ravichandran LV. ET AL.. "Roles of insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells". *Circulation* 2000; 101:1539-1545
 20 - Cai H., Harrison DG., "Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress". *Circ. Res.* 2000; 87:840-844
 21 - Reaven GM, Chen Y-DI., "Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease: must be choose a culprit?". *Circulation* 1996; 93:1780-1783
 22 - Ginsberg HN, Huang LS., "The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis". *J.Cardiovasc.Risk* 2000; 7:325-331
 23 - Alberti 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. *Diabet Med* 1998;15:539-53
 24 - Balkau B, Charles BA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3
 25 - Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9:237-252
 26 - Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, and IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366 (9491):1059-62
 27 - Ford ES, Giles WH, Dietz WH.. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359
 28 - Castillo S, Bonneau G, Sánchez A, Ceballos B, Malarczuc C, Medina G, et al. Factores de riesgo aterogénico y síndrome metabólico. Estudio en un grupo de empleados públicos hospitalarios de Posadas. Misiones. Argentina. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2005;39:445-52
 29 - Coniglio RI, Nelles J; Gentili R; Sibechi N, Agusti EM; Cornelio C y Torres M en representación de los autores del Estudio IFRALAC. Prevalencia del síndrome metabólico según diferentes criterios en 2806 trabajadores de 40 a 65 años de Argentina. Rol predictivo del bajo nivel de educación formal. Estudio IFRALAC 0001. XXVIII Congreso Argentino de Cardiología, Buenos Aires, octubre 2006. Trabajo N° 192. *Rev. Arg. Cardiol* 2006; 74:155
 30 - Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, Kawachi I. Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III. *Ann Epidemiol* 2007;17:19-26
 31 - Martins IS, Mazzilli RN, Alonso Nieto R, Alvares ED, Oshiro R, Marucci M de F et al., Atherogenic food habits of population groups in a metropolitan area of southeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 1994; 28:349-56



- Biotecnología
- Genética
- Investigación Científica



Av. Dorrego 673 (C1414CKB)
 Buenos Aires - Argentina
 Tel: 54-11-4854-7775 (rot.)
 Fax: 54-11-4857-0884
 biosyst@biosyst.com.ar
 www.biosyst.com.ar