

## Factores de Riesgo Cardiovascular en Síndrome Metabólico

Dr. Víctor A. Castañeda C., MA

### Resumen

El síndrome metabólico es un grupo de factores de riesgo para desarrollar evento coronario; alteración del metabolismo de la glucosa, diabetes, obesidad abdominal, dislipidemia e hipertensión forman parte de él. Se estima que una cuarta parte de la población adulta lo presenta, tienen dos veces de riesgo de morir y tres veces más riesgo de padecer algún evento coronario o evento Cerebrovascular comparado a quienes no lo presentan. También las personas tienen cinco veces más posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2. Las patologías que lo conforman, parecen tener una interrelación fisiopatológica, que las va uniendo. Las poblaciones latinoamericanas presentan características que las hacen especialmente susceptibles a padecer estas patologías cardio-metabólicas. El reconocimiento de estas características en los pacientes tiene una importancia especial debido a que indica la necesidad de aplicar medidas activas para reducir el riesgo cardiovascular. (*Revista Medicina Interna de Guatemala Vol.17, supl 1, 2013, pag:s24-s29*)

**Palabras Clave:** Síndrome Metabólico. Diabetes Mellitus. Eventos Cardiovasculares.

### Abstract

Metabolic syndrome is a group of the most dangerous risk factors for coronary event, alteration in glucose metabolism; diabetes, abdominal obesity, dyslipidemia and hypertension are components of this. It is estimated that a quarter of the adult population has it, they have twice probabilities to die, three times as likely to coronary event or Cerebrovascular event compared to those do not have it. Also people are five times more likely at risk for type 2 Diabetes. The pathologies that comprise it seem to have a pathophysiological interrelationship, which puts together. Latin American populations have characteristics that make them especially susceptible to these cardiometabolic diseases. Recognition of these characteristics in patients is particularly important because it indicates the need for active measures to reduce cardiovascular risk. (*Revista Medicina Interna de Guatemala Vol.17, supl 1, 2013, pag:s24-s29*)

**Keywords:** Metabolic Syndrome. Diabetes Mellitus. Cardiovascular Events.

 El interminable debate si el síndrome metabólico (SxM) es un concepto útil o si su definición es clínicamente útil continua en el tapete, varias revisiones sugieren que utilizarle agrega mayor valor predictivo que los factores individuales,<sup>(1,2)</sup> además pareciera que las discrepancias al tratar de definir el SxM son en parte debido a que no hay definiciones universales en cuanto a uno de los principales componentes de este, como lo es la obesidad central (OC), tema en el que se ahondará más adelante.<sup>(3)</sup> El objetivo de este artículo será revisar los componentes del SxM y su interrelación, como indica el consenso de la Federación Internacional de la diabetes, el SxM es un grupo de los más peligrosos factores de riesgo para evento coronario; disglucemia, diabetes establecida, obesidad abdominal, dislipidemia e hipertensión. Es estimado que entre 20-25% de la población adulta mundial tiene SxM, tienen dos veces mayor mortalidad y tres veces mas probabilidad de presentar algún evento coronario o evento Cerebrovascular comparado a quienes no lo presentan. También las personas con SxM tienen cinco veces más posibilidad de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 (DM2).<sup>(4)</sup> Se sumarían a los 371 millones de personas que ya tienen diabetes en el mundo<sup>(5)</sup> siendo diabetes la cuarta causa de muerte en los

países desarrollados. El grupo de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo que tipifican el SxM se les considera como el motor de nueva epidemia de enfermedades cardiovasculares (ECV).<sup>(4)</sup>

### 1. OBESIDAD CENTRAL

La obesidad central (OC) es tema de primer orden cuando de SxM se trata, como mencionado anteriormente hay discrepancias ya que no hay definiciones universales para todos. Para Centro y Suramérica, la IDF sugiere utilizar los puntos de corte para Sur Asiáticos (hombres  $\geq 90$  cm, mujeres  $\geq 80$  cm), hasta que mayor información epidemiológica esté disponible.<sup>(4)</sup>

La obesidad y la OC han demostrado ser un factor de riesgo per se para desarrollo de ECV y DM2. La evidencia pareciera mostrar que los latinoamericanos presentan mayor insulinoresistencia aún con menor masa corporal que sus pares de diferente origen étnico.<sup>(7)</sup> La comparación entre el Diabetes Prevention Program y el Indian Diabetes Prevention Program demostraron resultados similares, donde los sujetos Hindúes con menor adiposidad, aún hasta más jóvenes, tenían una incidencia acumulada de diabetes de 55% en tres años, cifra que fue significativamente más alta que la de los estadounidenses.<sup>(8,9)</sup>

Para Guatemala, se tienen los datos del estudio de Villa Nueva, donde el promedio de índice cintura cadera para la población estudiada fue de 0.94%, hallazgo que sugiere que la elevada obesidad central,

1.- Médico y Cirujano, Magister Artium y especialista en Medicina Interna, Especializado en Diabetología.

pudo haber jugado un papel central en la incidencia de DM2, ya que la prevalencia es similar a la estadounidense, esto, a pesar de ser una población menos obesa (según índice de masa corporal) y más joven.<sup>(10)</sup>

Definición de la Federación Internacional de la Diabetes <sup>(4)</sup>	
<b>Para definir que un persona tiene SxM deben tener:</b>	
<b>Obesidad central</b> (definida como según valores de la circunferencia abdominal* con valores étnicos específicos) Agregado debe tener <b>dos</b> (cualquiera) de los siguientes cuatro factores:	
<b>Elevación de los triglicéridos</b>	≥ 150 mg/dL o tratamiento específico para esta anormalidad.
<b>HDL-C reducido</b>	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico para esta anormalidad.
<b>Elevación de la presión arterial</b>	Presión sistólica ≥130 mmHg o presión diastólica ≥ 85 mmHg o tratamiento para hipertensión.
<b>Elevación de glucosa plasmática en ayuno</b>	Glucosa plasmática en ayuno ≥ 100 mg/dL, o DM2 previamente diagnosticada. Si está por encima de 100 mg/dL, se recomienda enfáticamente hacer una prueba de tolerancia a la glucosa aunque no es necesaria para definir la presencia del SxM

\*Si el índice de masa corporal es > 30 Kg/m<sup>2</sup>, la obesidad central se puede asumir y no es necesario medir circunferencia abdominal

La infiltración grasa intra abdominal o “adiposopatía” es una forma de lipotoxicidad donde las células grasas producen adipocinas, estas viajan a sitios distantes (músculo, hígado, tejido arterial) donde hacen su efecto deletéreo al metabolismo y función vascular. El tejido adiposo de los obesos y DM2 es infiltrado por células mononucleares y se convierte en un estado de inflamación crónica. Los adipocitos y los macrófagos infiltrados secretan citoquinas proinflamatorias/protrombóticas (FNTα, resistina, IL-6, PAI-1, angiotensinógeno) que promueven aterogénesis y causan insulinoresistencia. Los adipocitos también disminuyen su producción de adiponectina, una citoquina anti-aterogénica, potente insulino sensibilizadora y con efectos anorexígenos.<sup>(7,11)</sup>

Dos estudios demostraron la asociación de la obesidad central con infarto agudo al miocardio de manera clara, el estudio mundial de factores de riesgo para infarto agudo de miocardio conocido como INTERHEART, mediante la identificación de los factores de riesgo que se asocian con la presentación de un primer infarto agudo de miocardio y la determinación del riesgo

poblacional atribuible. A pesar de que los nueve factores de riesgo que se identificaron (alteraciones en el perfil lipídico, tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad abdominal, estrés psico-social, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, inactividad física, inadecuado consumo de frutas y vegetales, menor consumo de bebidas alcohólicas) explican más del 90% del riesgo poblacional atribuible tanto para hombres como para mujeres en el mundo entero, existió una diferencia importante en los países sudamericanos incluidos (Chile, Colombia, Brasil y Argentina), en donde ese riesgo poblacional atribuible para obesidad abdominal fue el más importante (48,5%), cifra mucho mayor a la que se observó en el resto del mundo (30,2%).<sup>(7,12,13)</sup>

Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico según la Asociación Americana de Corazón/Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (AHA/NHLBI) <sup>(6)</sup>	
Medida (3 de 5 de cualquiera hacen el diagnóstico de SxM)	Puntos de corte categóricos
<b>Elevación de la cintura abdominal **+</b>	≥ 102 cm (≥ 40 pulgadas) en hombres ≥ 88 cm (≥ 35 pulgadas) en mujeres
<b>Triglicéridos elevados</b>	≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico para Hipertrigliceridemia ‡
<b>HDL-C reducido</b>	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento farmacológico para HDL-c reducido ‡
<b>Presión arterial elevada</b>	≥130mmHg de presión arterial sistólica o ≥85mmHg de presión arterial diastólica o en tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes con historia de hipertensión
<b>Glucosa en ayuno elevada</b>	≥100mg/dL o en tratamiento farmacológico por glucosa elevada

\*Para medir la circunferencia abdominal, colocar la cinta medidora en un plano horizontal alrededor del abdomen a nivel de la cresta iliaca. Antes de medir, asegúrese que la cinta está firme pero que no comprima la piel y esté paralela al piso. La medición se hace al final de una espiración normal.

+ Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (ej., blancos, negros, hispánicos) con circunferencia abdominal marginalmente elevada (ej., 94-101 cm en hombres y 80-87 cm en mujeres) podrían tener genéticamente fuerte contribución a insulinoresistencia y debería beneficiarse de cambios en el estilo de vida, similar a hombres con aumento categórico en la circunferencia abdominal. Puntos de corte más bajos (ej., ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres) parece apropiado en americanos asiáticos.

‡ Ácido nicotínico y fibratos son las drogas más comúnmente utilizadas para TG elevados y HDL-C reducido. Pacientes tomando cualquiera de estas drogas se presume con tienen TG elevados o HDL-C reducido.

Además, en un estudio poblacional similar realizado en Costa Rica, el riesgo poblacional atribuible para infarto agudo de miocardio en 889 individuos que no tenían historia de diabetes mellitus tipo 2 y que no recibieron fármacos, la obesidad abdominal fue el factor de riesgo más relevante (riesgo

poblacional atribuible de 29,3%), sobre todo en las mujeres (riesgo poblacional atribuible de 35%). Estos resultados destacan la importancia que tiene la obesidad abdominal en la población latinoamericana como principal factor de riesgo para infarto agudo de miocardio, lo cual es muy preocupante frente a la epidemia de sobrepeso y obesidad que experimentan estos países.<sup>(7,14)</sup>

Finalmente, hay una tendencia a pensar que el obeso “metabólicamente sano” presenta una condición benigna, debido a que cierto grupo de individuos obesos no presentan características fenotípicas de un incrementado riesgo cardiovascular, tales como Insulinorresistencia. Entre 10 a 25% de los obesos pudieran no estar impactados con anomalías metabólicas. Los últimos grandes estudios prospectivos seguidos por hasta 9 años coinciden en que la obesidad aún sin presencia del síndrome metabólico y con múltiples comparaciones entre grupos distintos de personas, aumenta la incidencia de hipertensión, DM2 y síndrome metabólico, los análisis demostraron que lo único necesario para desarrollar las complicaciones en los “metabólicamente sanos” con trastornos del peso es el tiempo (**¿presentan signos subclínicos de patología cardiovascular?**), demostrado también al observar que la mortalidad cardiovascular, es similar entre los obesos sanos y los de peso normal hasta los 11 años, pero que revierte y se incrementa luego de 16 años.<sup>(15)</sup> Independiente de la salud cardiovascular, los individuos obesos tienen mayor probabilidad de morir por trauma, mayor incidencia de cáncer y se les diagnostica a más avanzadas etapas.<sup>(15)</sup>

## 2. ELEVACIÓN DE LOS TRIGLICÉRIDOS Y HDL-C DISMINUIDOS

La dislipidemia más frecuente en la población Latinoamericana, es precisamente la Hipertrigliceridemia (hiperTG) con HDL-C bajo.<sup>(16)</sup> Contrario a la percepción generalizada, la misma no se caracteriza por niveles altos de LDL-C.<sup>(17)</sup>

Al ingerir exceso de carbohidratos, y sin un estado de necesidad energética, hay un exceso de Acetil CoA que deriva para la génesis de glucógeno. Al alcanzarse el máximo de almacenamiento de glucógeno, la Acetil CoA sirve de sustrato para síntesis de ácidos grasos que posteriormente se ensamblan a triglicéridos (TG) en el hígado, luego este los libera ensamblados en las VLDL-C.<sup>(17)</sup>

Una fuente adicional del flujo de ácidos grasos lo confiere el tejido graso. La insulina inhibe la acción de la lipasa

hormono-sensible. En estados de insulinorresistencia, esta lipasa no es inhibida y por lo tanto convierte más fácilmente los TG hacia ácidos grasos libres que salen a la circulación. El hígado es capaz de tomar estos ácidos grasos y ensamblarlos nuevamente en TG y luego exportarlos en forma de VLDL-C. Adicionalmente, la insulina es un co-activador de la lipoproteínlipasa. En estados de insulinorresistencia, esta enzima va a tener menor actividad, por lo que el paso de VLDL-C hacia remanentes de VLDL-C y posteriormente a LDL-C es menor. Por el mecanismo anterior, se acumula una mayor cantidad de moléculas de VLDL-C que van a interactuar con el HDL-c a través de la enzima colesterol éster transferasa (CETP). El CETP transfiere colesterol hacia las moléculas de HDL-C y pasa TG hacia la molécula de VLDL-C y LDL-C. De manera que bajo acción de esta enzima, la molécula de VLDL-C contiene menos colesterol. La lipasa hepática va a actuar sobre la partícula de VLDL-C removiendo parte de sus TG, propiciando que la molécula de VLDL-C se vuelva un poco más pequeña y densa. Cuando este VLDL-C pasa a remanente de VLDL-C y por último a LDL-C, en cada paso pierde TG, por lo que finalmente la molécula de LDL-C que queda es más pequeña y densa y resulta más aterogénica. El HDL colesterol que se cargó de TG es aclarado más fácilmente a través del hígado y el riñón y esta forma, los niveles de HDL-C bajan.<sup>(17)</sup>

Desde el punto de vista clínico, estas alteraciones bioquímicas en el metabolismo de las lipoproteínas explican por qué la dislipidemia típica que se observa en estados de insulinorresistencia, incluyendo diabetes mellitus, se caracteriza por hiperTG (por acumulo de partículas de VLDL-C), HDL-C bajo (por mayor aclaramiento) y niveles de LDL-C “normales”, pero que se caracterizan por ser más aterogénicas, al ser más pequeñas y densas. Las únicas dos condiciones que van a producir hiperTG con niveles elevados de HDL-C se deben a inducción de la síntesis de apo AI y la producción de HDL-C, como son el consumo de alcohol y el uso de estrógenos por vía oral. Los estrógenos por otras vías de administración no inducen hiperTG.<sup>(17)</sup>

La hiperTG por lo tanto es un actor indirecto en el proceso de aterosclerosis. Las moléculas de VLDL-C no son las que se acumulan en el espacio sub endotelial y originan la placa aterosclerótica, esto lo hacen las moléculas de LDL-C. Si las moléculas de LDL-C son más pequeñas y densas, penetran más fácilmente el endotelio y se oxidan en forma acelerada originando

toda la cascada de eventos que llevan a la génesis de la placa ateromatosa. Estudios epidemiológicos han mostrado que los TG elevados son un marcador de riesgo cardiovascular, pero no ha habido una evidencia clínica clara a favor de la reducción de los mismos y prevención de eventos cardiovasculares.<sup>(17)</sup>

Un tema asociado a la hiperTG es la pancreatitis, que no se discutirá en esta revisión. La hiperTG es un potente marcador indirecto de insulinorresistencia. En un estudio publicado por Tirosh et al<sup>(18)</sup>, mostró que niveles altos de TG son predictores de riesgo para desarrollar diabetes a largo plazo aun en pacientes jóvenes normoglucémicos. Por lo tanto, la hiperTG es un marcador muy temprano de riesgo y se deben enfatizar todas medidas correctivas necesarias para prevenir DM2.<sup>(17)</sup>

En cuanto al HDL-C, juega un papel clave en el transporte reverso del colesterol. En obesidad, diabetes mellitus y estados de insulinorresistencia, la hiperTG hace que se aclare más rápidamente el HDL-C y por lo tanto la capacidad de transporte reverso del colesterol está comprometida. Los estudios realizados con gemfibrozil demuestran que el aumento de 1% en niveles de HDL-C reducen en 3% los eventos cardiovasculares. Sin tomar en cuenta a las estatinas, los esfuerzos con medicamentos para aumentar el HDL-c, en general, no han mostrado un beneficio adicional desde el punto de vista cardiovascular, lo que sugiere que no solo se trata de aumentar el HDL-C, sino que esta molécula debe ser funcional. Se tiene la limitante en la actualidad de no contar con un método confiable para medir transporte reverso de colesterol para saber si el aumento del HDL es funcional o no.<sup>(17)</sup>

### 3. ELEVACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

El papel preponderante que juega la hipertensión arterial (HTA) se demuestra en el último reporte de la OMS sobre los factores de riesgo globales, donde es la primera causa de mortalidad atribuida a nivel global<sup>(19)</sup>, aún entre los otros factores cardiovasculares, es la más común.<sup>(20)</sup> También es la tercera causa de discapacidad inducida por enfermedad, luego de la desnutrición y las relaciones sexuales no seguras.<sup>(21)</sup>

Según el último consenso Latinoamericano de hipertensión en pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, la HTA estuvo presente en 40.7% de los participantes, 13.3% tenían  $\geq 160/100$  mmHg de presión arterial y 4.4%  $\geq 180/110$  mmHg. El porcentaje de

conciencia de su padecimiento fue de 46.6%, 40.6% estaba bajo tratamiento farmacológico, pero solo el 13.1% estaba controlado ( $<140/90$  mmHg).<sup>(21)</sup> Como comparación, el porcentaje de control para Estados Unidos es de 48%.<sup>(22)</sup> Para los latinoamericanos la prevalencia de hipertensión fue mayor en DM2 (63%) aunque el porcentaje de conciencia de su padecimiento fue alto (74.4%) y el de tratados (69.3%), sin embargo, solamente 23.3% estaban controlados.<sup>(21)</sup> Para Guatemala la HTA tiene una prevalencia de 13%<sup>(10)</sup> en personas  $\geq 20$  años, prevalencia más baja que la media Latinoamericana, pero somos una población con una pirámide etarea distinta, además que son datos nacionales publicados del 2006.<sup>(10)</sup>

La HTA es otro tema que va de la mano con los trastornos de insulinorresistencia, juega un papel central. Muchos estudios han demostrado que los individuos hipertensos son resistentes a la insulina.<sup>(11)</sup> La DM2 y la HTA coexisten, la HTA es dos veces más frecuente en personas con diabetes que en aquellas sin diabetes, el 35-75% de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes son atribuibles a HTA.<sup>(23)</sup>

### 4. ELEVACIÓN DE GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNO O DIABETES ESTABLECIDA

Lo normal es que ante el incremento de la glucosa sérica, incrementa la secreción de insulina, esta hiperinsulinemia, junto con la hiperglucemia, estimulan la captación periférica de la glucosa (especialmente en tejido adiposo y en músculo) e inhiben la salida de glucosa del hígado, pero la evidencia para la población latinoamericana sugiere que existe una insulinorresistencia primaria y de origen genético, y si agregamos una alteración en la célula beta (la DM2 es hereditaria y poligénica en general), es cuando aparecen los niveles de intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.<sup>(24)</sup> Especialmente para Latinoamérica se han agregado características diferentes que han ido heredando de generación en generación, "hipótesis del fenotipo ahorrador"; la cual propone que cuando la nutrición fetal es pobre por la mala nutrición materna, existe una respuesta adaptativa del feto en desarrollo, la cual permite el crecimiento de ciertos órganos clave en detrimento de otros, situación que lleva a un metabolismo post natal alterado. Según esta propuesta, el mecanismo adaptativo fetal está diseñado para aumentar la posibilidad de sobrevivencia post natal bajo condiciones

crónicas de mala nutrición similares a las intrauterinas. En verdad, al momento se ha demostrado que la mala nutrición materna y la desnutrición fetal intrauterina, dan como resultado una pérdida de unidades estructurales como nefronas, cardiomiocitos y células beta pancreáticas durante el desarrollo del sistema orgánico fetal, lo que determina que al nacimiento el producto de una madre malnutrida no sólo presenta menor peso al nacer sino también menor masa de células beta pancreáticas y menor masa renal, cardíaca y muscular, y que contribuyen finalmente a nuestro padecimiento metabólico y DM2<sup>(7)</sup> con las consecuencias fisiopatológicas que se han expuesto anteriormente.

Específicamente para Guatemala, tenemos que la glucosa alterada en ayuno e intolerancia presentan una prevalencia de 23.6%, la DM2 8.4%, para adultos  $\geq 20$  años, según datos de la encuesta de Villa Nueva.<sup>(10)</sup> Según la última actualización de la Federación Internacional de la Diabetes, Guatemala tiene prevalencia de 8.22%, siendo la media Centroamericana (sin Belice) de 8.2%, la menor prevalencia la tiene Honduras 5.79%, seguido por Guatemala y luego los restantes países.<sup>(5)</sup> Esta prevalencia es similar a la de países como Estados Unidos.<sup>(10)</sup>

Lo anteriormente expuesto puede en parte responder los hallazgos de la Federación Internacional de la Diabetes en el que se demuestra que el 80% de las personas con diabetes viven en países de mediano-bajo ingreso.<sup>(5)</sup>

### COMENTARIO FINAL

El SxM no es una enfermedad nueva; su descripción tuvo lugar inicialmente en la década de los años veinte del siglo XX, por parte de Kylin, un médico sueco que definió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota, ha habido varios destacados médicos que han trascendido en el tema, el más reciente que destacara su importancia clínica fue Reaven, que describió la presencia de un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la resistencia a la insulina. Reaven denominó a este cuadro «síndrome X» pero de manera sorprendente, no incluyó la obesidad en él; sin embargo, la obesidad se ha incorporado en el concepto de síndrome metabólico en todas las definiciones posteriores.<sup>(25)</sup>

El síndrome metabólico puede ser visualizado como una serie de “patologías unidas no por azar”, ya fue expuesto que prácticamente todos sus componentes van uniéndose fisiopatológicamente.<sup>(11,23)</sup>

Entre la complejidad que los componentes del SxM abarcan, está claro que no es posible utilizar todos los indicadores para definir riesgo y beneficio entre,<sup>(10,26)</sup> situación de gran importancia para el manejo y decisiones de políticas de Salud Pública con relación a programas preventivos y curativos.

Al menos de momento, el gremio de salud de los países en vías de desarrollo, deben tener conocimiento del peso específico de cada uno de los factores de riesgo y evaluar el impacto de las medidas de prevención y manejo terapéutico bajo las propias condiciones de sus países.

### Referencias Bibliográficas:

1. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:188–191.
2. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007; 24:464–472.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
4. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. Disponible en: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_fina1.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_fina1.pdf)
5. IDF Diabetes Atlas Update 2012. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels CS, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
7. López-Jaramillo P. La Epidemia de las Enfermedades Cardiometabólicas en Latinoamérica: Características diferentes que requieren acciones particulares. *Revista Colombiana de Cardiología*. Julio/Agosto 2008;Vol 15, Número 4: 153-160.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
9. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S., Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme Shows that Lifestyle modification and Metformin Prevent Type 2 Diabetes in Asian Indian subjects with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006 Feb;49(2):289-97. Epub 2006 Jan 4.
10. Organización Panamericana de la Salud Iniciativa Centroamericana de Diabetes (CAMDI): encuesta

- de diabetes, hipertensión y factores de riesgo de enfermedades crónicas. Villa Nueva, Guatemala 2006. Washington, D.C: OPS, © 2007.
11. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010;53:1270–1287.
  12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with AMI in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
  13. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1067-74.
  14. Kabagambe EK, Baylin A, Campos H. Nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica: modifiable risk factors, population-attributable risks, and adherence to dietary guidelines. *Circulation* 2007;115: 1075-1081.
  15. De Gusmao Correia ML. Is 'metabolically healthy' obesity a benign condition?. *Journal of Hypertension* 2013; 31:39–41.
  16. Vinuela R, Boissonnet CP, Acevedo M, Uriza F, Benitez FJ, Silva H. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Preventive Medicine* 2010; 50: 106–111
  17. Chen Ku CH. Abordaje práctico de la dislipidemia asociada con resistencia a la insulina. *Actualización Médica Periódica* 2013;No. 147. Agosto: 1-11.
  18. Tirosch A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med*. 2005;Oct 6;353(14):1454-62.
  19. Global Health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization 2009. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_diseases/global\\_health\\_risks/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_diseases/global_health_risks/en)
  20. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension around the world: new insights from developing countries. *Journal of Hypertension* 2013;31:1358–1361.
  21. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra JZ, et al. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *Journal of Hypertension* 2013;31:223–238.
  22. Véronique R, Go A, Lloyd-Jones D, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013;125:188-197.
  23. Gamboa R. Fisiopatología de la Hipertensión Arterial esencial. *Acta Médica Peruana* 2006; mayo-agosto, año/vol. 23, número 002, pp.76-82.
  24. Ruiz M. Diabetes Mellitus. 4a Ed. Buenos Aires. Librería Akadia Editorial, 2011 p 73-76.
  25. Zimmet P, Alberti G, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1371-6
  26. Prado de Nitsch F, Nitsch M A, For The Diabetcenter Research Team. Poster Presentation number 1474-P Category 09-F Clinical Epidemiology (Diagnosis and Screening). ADA, Chicago, USA. 2013