

CAPÍTULO V

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES TIPO 2 Y SÍNDROME METABÓLICO.

Dr. Anselmo Palacios, Dra. Maritza Durán, Dr. Oswaldo Obregón.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad metabólica altamente asociada a un mayor riesgo cardiovascular y con aumento progresivo de su prevalencia mundial. El riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) se incrementa 2 a 4 veces en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el 75% fallece por enfermedad arterial coronaria (EAC) y 25 % por enfermedad cerebral o vascular periférica¹.

Alrededor del 50% de los diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico son portadores de EAC establecida y varios estudios sugieren que estos pacientes aún sin historia de ECV tienen tasas de nuevos eventos cardiovasculares similares a los no diabéticos con isquemia miocárdica previa y los desenlaces clínicos son más serios en diabéticos tipo 2 después de sufrir un infarto del miocardio o un ictus; por estas razones la diabetes fue etiquetada como un equivalente de ECV² con la recomendación de que fueran tratados médicamente como si ya fueran portadores de EAC lo cual significa llevar los niveles de LDL-C a valores inferiores a 70mg/dL, con el uso permanente de estatinas. Sin embargo, estudios recientes incluyen un valor alto de HDL-C, mediante el empleo de niacina (ácido nicotínico), fibratos o ácidos grasos poliinsaturados tipo omega 3, como requisito indispensable para reducir aun más el riesgo cardiovascular³.

Ya que la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia son características del síndrome metabólico (SMet) que puede preceder a la DM2 con fuerte implicación sobre el riesgo cardiovascular, es necesario corregir precozmente la falla en la sensibilidad a la insulina con medidas como la dieta hipocalórica baja en grasas saturadas, el cambio en el estilo de vida (especialmente, mayor actividad física) y el uso de agentes sensibilizadores de insulina tipo metformina como drogas de primera línea^{4,5}. Igualmente se requiere un adecuado control de las cifras tensionales con medicamentos tipo inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor AT1 (BRA), los cuales parecen mejorar la sensibilidad insulínica⁶.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DM2

Tradicionalmente han sido los siguientes^{5,6,7}:

a. Clínicos:

- Alta ingesta de grasas, particularmente saturadas (mas de 30% del aporte calórico/día).
- Elevada ingesta alcohólica.
- Sedentarismo.
- Grupos étnicos de alto riesgo: afroamericanos, latinos y afroasiáticos.
- Edad mayor de 45 años o 30 años con un IMC mayor de 25 kg/m².
- Antecedentes familiares de DM2 en familiares de primer grado.
- Obesidad visceral.
- Hipertensión arterial.
- Síndrome de ovario poliquísticos (SOP).
- Diabetes gestacional.
- Madres de hijo con peso mayor de 4 kg al nacer.
- Hipogonadismo masculino.
- Otros: Acantosis nigricans, macrosomia, hiperandrogenismo, adrenarquia temprana, menopausia precoz, multiparidad, bajo peso al nacer, antecedentes de polihidramnios, mortinato o recién nacido fallecido en la primera semana, gota, esteatosis hepática.

b. Metabólicos:

- Glucemia alterada en ayunas (GAA).
- Intolerancia en el test a la glucosa (ITG).
- Dislipidemia, particularmente triglicéridos mayor de 150 mg/dL y HDL-C menor de 35 mg/dL.
- Prueba de tolerancia anormal a las grasas (lipemiapostprandial).
- Niveles elevados de insulina basal.
- HOMA mayor de 2,5.

- Hiperuricemia.
- Microalbuminuria.
- Hiperfibrinogenemia.

En la actualidad después de varias revisiones

por los Comités de Expertos y en la necesidad de identificar en la población aquellos individuos que están en mayor riesgo de desarrollo de DM2, se han establecido los siguientes factores, los cuales se clasifican en modificables y no modificables (**Tabla 1**)⁷.

Tabla 1 . Factores de riesgo para diabetes tipo 2⁷	
Modificables	No Modificables
•Sobrepeso y obesidad (central y total)	•Raza
•Sedentarismo	•Historia familiar
•ITG y GAA	•Edad
•Síndrome metabólico	•Sexo
•Hipertensión arterial	•Historia de diabetes gestacional
•HDL-C bajo	•Síndrome de ovarios poliquísticos
•Hipertrigliceridemia	
•Factores dietéticos	
•Ambiente intrauterino	
•Inflamación	

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

Raza e historia familiar. La DM2 definitivamente se acompaña de una gran predisposición genética. Aquellos individuos con un padre diabético tienen un 40% de posibilidad de desarrollar la enfermedad, si ambos padres son diabéticos el riesgo se eleva a un 70%. Hay una concordancia del 70% en gemelos idénticos. Hasta el momento se han identificado más de 20 genes, entre millones de potenciales cambios genéticos, asociados a la DM2 y la mayoría de ellos están vinculados a la disfunción de célula beta⁸. Existen grupos étnicos que tienen mayor riesgo de desarrollar DM2, como los grupos indígenas en Norte América, islas del Pacífico y Australia donde la prevalencia alcanza hasta un 20 a 30%, mientras que en el África sólo llega a ser alrededor de un 3,1%⁸.

Ante la susceptibilidad genética, el ambiente es crucial en el desarrollo de DM2 y la conexión entre genes y ambiente es la grasa abdominal.

Edad y sexo. A medida que avanzamos en edad aumenta el riesgo de DM2, sin embargo en los últimos años se ha visto una disminución en la edad de aparición en adultos jóvenes y adolescentes. En general, la prevalencia de DM2 es mayor en mujeres que en hombres.

Historia de diabetes gestacional y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de DM2, décadas después de su embarazo,

por lo tanto deben ser controladas adecuadamente para prevenir la aparición de la enfermedad. En el SOP con franca resistencia insulínica, asociada a obesidad, hay mayor riesgo de desarrollar DM2 y es necesario implementar medidas que disminuyan la insulinoresistencia.

FACTORES MODIFICABLES

Sobrepeso y obesidad. Representan los más importantes para el desarrollo de DM2. La prevalencia de la obesidad va en aumento progresivo a nivel mundial y muy especialmente en Latinoamérica.

Cualquier intervención dirigida a reducirla incidirá directamente en una menor frecuencia de la enfermedad. Se ha determinado que la circunferencia abdominal refleja el contenido de grasa visceral (abdominal), por lo que puede ser un mejor indicador que el IMC para el riesgo de aparición de DM2. Es muy importante destacar que es la distribución de la grasa más que el contenido total lo que contribuye al desarrollo de la diabetes.

Sedentarismo. Es bien conocido que la inactividad física es un factor predictor independiente de DM2, tanto en hombres como en mujeres, por lo que sujetos habitualmente activos tienen una menor prevalencia de diabetes. Es recomendable estimular en la población general el realizar caminatas de, al menos, 30 minutos 3 a 5 veces a la semana.

Factores dietéticos. La alta ingestión de calorías, el bajo consumo de fibra dietética, la sobrecarga

de carbohidratos y el predominio de la ingesta de grasas saturadas sobre las poliinsaturadas, pueden predisponer a DM2. En nuestro país es muy común el consumo de carbohidratos simples combinados con grasas saturadas, propias de la dieta popular que incluye frecuentemente: frituras, harinas, carnes con alto contenido de grasa, derivados lácteos ricos en colesterol y grasas saturadas, escasa ingestión de fibras, frutas y vegetales. Vale la pena destacar la alta posibilidad de ingerir grasas saturadas derivadas del aceite de la palma contenidas en algunos aceites de uso doméstico. Las denominadas grasas trans presentes en margarinas, helados cremosos y similares, son definitivamente aterogénicas y pueden contribuir al desarrollo de SMet y DM2.

Ambiente intrauterino. Se ha determinado que sujetos con bajo peso al nacer así como aquellos cuyas madres presentaron diabetes gestacional tienen un riesgo aumentado de DM2.

Inflamación: Los estados inflamatorios que acompañan a la obesidad visceral que incluyen elevación de varios marcadores séricos entre los cuales se encuentran: la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), interleuquinas, moléculas de adhesión, factor de von Willebrand (vWF), resistina, E-selectina, pueden predisponer al desarrollo no sólo de enfermedad cardiovascular sino también de DM2.

Hipertensión arterial (HTA): Tanto los pacientes prehipertensos como los hipertensos presentan un mayor riesgo de desarrollar DM2, atribuido a una mayor posibilidad de tener resistencia a la insulina. En el Women's Health Study⁹, en más de 38.000 mujeres profesionales de la salud y seguidas por 10 años, se reveló una relación proporcional y continua de la presión arterial basal o de su progresión con el riesgo de aparición de DM2. Más recientemente, en un estudio realizado en 27.806 hipertensos (13.137 hombres y 14.669 mujeres) seguidos por 13,3 años ocurrieron 1.532 casos nuevos de DM2 y se reveló que¹⁰:

- La presión normal alta (130-139/85-89 mmHg) se asociaba a un riesgo de 1,2 veces de desarrollar diabetes;
- En aquellos con HTA grado 1 (140-159/90-99 mmHg), el riesgo fue de 1,8 veces.
- En los que recibían tratamiento antihipertensivo o

con HTA grado 2 (más de 160/100 mmHg) el riesgo se incrementó en 2,2 veces.

En ambos sexos combinados, luego del ajuste por múltiples variables, fue evidente la asociación directa entre las cifras de presión arterial y el riesgo de incidencia de diabetes en los participantes con peso normal, con sobrepeso y en los obesos. Por lo que los autores concluyen que la presión arterial basal es una variable poderosa e independiente de predicción de la aparición de DM2.

Triglicéridos: Es la dislipidemia más frecuente en el paciente con SMet y juega un rol aterogénico muy marcado debido a la concurrencia de HDL-C bajo con una mayor proporción de partículas de LDL pequeñas y densas. La hipertrigliceridemia ya es considerada un factor independiente del riesgo cardiovascular¹¹, y debemos recordar que esta dislipidemia es la más frecuente en nuestro medio.

HDL-C: Los niveles bajos de esta fracción frecuentemente asociados a la resistencia insulínica son un factor de riesgo cardiovascular ya establecido y por su mayor prevalencia en pacientes diabéticos deben identificarse a aquellos susceptibles de mejorar las concentraciones de HDL-C y proceder a las medidas terapéuticas requeridas descritas en el capítulo XX.

GAA e IGT: Aquellos individuos que tienen niveles de glucemia por encima de lo normal, pero en niveles que no reúnen los criterios diagnósticos para DM2 son definidos como prediabéticos e incluyen las siguientes categorías¹²:

Glucosa alterada en ayunas (GAA): niveles en ayunas entre 100 mg/dL y 125 mg/dL.

Intolerancia al test de glucosa (ITG): glucemia a las 2 horas posterior a carga de 75 gramos de glucosa, entre 140 mg/dL y 199 mg/dL.

Existen individuos donde pueden estar presentes ambas alteraciones y ambas categorías no son entidades clínicas, sino que traen implícito un riesgo relativamente alto, para el futuro desarrollo de DM2:

- En aquellos con GAA tienen una incidencia de DM2 a un 1 año de hasta un 5,5%,
- La ITG implica un riesgo de progresión a diabetes alrededor de un 6,6% por año.
- Si a estas categorías se agrega la presencia de

características propias del SMet, el riesgo aumenta considerablemente alcanzando hasta 10,5% a un año en sujetos con GAA+ITG+SMet.

Es importante recalcar que el riesgo es continuo y se hace cada vez mayor hacia los valores más altos del rango. Más recientemente se determinó el valor de predicción de la hemoglobina glucosilada (A1c) con un mayor el riesgo de padecer DM2 cuando sus valores se encuentran entre 5,7% y 6,4% con la salvedad de sus limitaciones, especialmente la falta de estandarización en muchos laboratorios por lo cual recomendamos revisar los rangos de referencia de los sitios donde se hagan las mediciones¹³. Debe tenerse en cuenta que entidades como la anemia y las hemoglobinopatías pueden alterar los resultados¹⁴.

¿EN QUIÉN HACER PESQUISA DE DIÁBETES?

Se debería evaluar a todos los adultos con sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) y factores de riesgo adicionales, como¹³:

- Inactividad física
- Familiares en primer grado con diabetes
- Miembros de etnias de alto riesgo Mujeres con hijos mayores de 4 kilos o 9 libras o antecedente de DMG.
- Presión arterial (> 135/85 mmHg) o bajo tratamiento antihipertensivo.
- HDL-C < 35 mg/dL y/o TG > 150 mg/dL.
- Diagnóstico de SOP
- GAA o ITG en evaluaciones previas
- Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (obesidad severa, acantosis nigricans).
- Historia de ECV
- Hipogonadismo masculino¹⁵

En ausencia de estos factores de riesgo, la evaluación para prediabetes y diabetes debería comenzar a los 45 años. Si la prueba de tolerancia glucosada oral es normal, la evaluación deberá repetirse, al menos, cada 3 años y considerarlo más frecuentemente dependiendo de los resultados iniciales y el estatus

de riesgo. La GAA y/o la prueba de tolerancia glucosada oral con carga de 75 gr son apropiadas para la evaluación.

Escalas de riesgo: Hay varias escalas para determinar el riesgo para desarrollar DM2 basadas en distintos parámetros donde destaca la Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) que establece el riesgo de acuerdo al puntaje que se obtenga¹⁶. Estas escalas deberían ser validadas a nuestro medio para una adecuada implementación.

SÍNDROME METABÓLICO (SMET)

El SMet es la agrupación de varios factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. Estos factores son la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial y la hiperinsulinemia, así como un estado proinflamatorio y protrombótico. Básicamente, las alteraciones metabólicas en la insulino-resistencia implican al adipocito como protagonista principal, debido a su disfunción, con exagerada producción de factores aterogénicos como leptina, resistina, citoquinas diversas, angiotensina, factor de necrosis tumoral, fibrinógeno etc. y una menor producción de adiponectina. Igualmente el tejido muscular se hace resistente a la insulina, por la aumentada liberación de ácidos grasos libres propia de la insulinoresistencia¹⁷. En el hígado, aumenta la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los remanentes de quilomicrones con la consecuente lipemia postprandial, factores marcadamente aterogénicos¹⁸. Todos estos cambios son consecuencia de la resistencia de todos estos tejidos a la acción de la insulina. Definitivamente, la resistencia a la insulina y la obesidad son los principales factores fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo del SMet, por ello su fisiopatología siempre ha sido un punto de controversia, lo que ha resultado en inconsistencias en su definición¹⁹. En 1988, Reaven introdujo el concepto de Síndrome X y sugirió que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria podrían explicar la agrupación de estos factores²⁰.

A partir de esa fecha, fueron publicadas diversas propuestas bajo distintos criterios diagnósticos como se resume continuación:

- La Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹ hace la primera definición del síndrome, la cual requería la evidencia de resistencia a la insulina, considerando

que era la principal alteración fisiopatológica.

- El European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)²² modificó la definición de la OMS, incluyendo criterios para clasificar la obesidad, excluyendo la diabetes, al asumir que la resistencia a la insulina precedía al diagnóstico de la DM2.

- El National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (ATP III)², definió el SMet como un grupo de anomalías metabólicas asociadas con resistencia a la insulina con la finalidad de identificar tempranamente a los pacientes con alto riesgo para desarrollar ECV e implementar los cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico, y así reducir el riesgo CV global. La resistencia a la insulina fue excluida de la definición, dado que su medición es difícil en la práctica y no está estandarizada.

- La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)²³ reintrodujo en el año 2003 el concepto de resistencia a la insulina como mecanismo fundamental de estas alteraciones metabólicas, aunque no especificó el número de factores requerido para el diagnóstico, haciendo énfasis en que los pacientes con SMet presentan un riesgo mayor de desarrollar no solo DM2 o ECV, sino también HTA, esteatosis hepática, apnea obstructiva del sueño, y SOP.

- La International Diabetes Federation (IDF)^{24,25} modificó los criterios del ATP III en el año 2005, introduciendo dos cambios: a) el papel protagónico de la obesidad abdominal por su relación con resistencia a la insulina y b) sus variaciones geográficas y étnicas, por lo que proporciona valores ideales de circunferencia abdominal específicos por grupos étnicos. En el caso de Latinoamérica al no haber datos locales se propuso usar las medidas especificadas para la población asiática (80 cm para la mujer y 90 cm para el hombre).

- La American Heart Association (AHA) y el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)²⁶, reconocieron la simplicidad clínica de la definición del ATP III, y aceptaron sus limitaciones en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos involucrados. Además redujeron el punto de corte para la glucemia plasmática en ayunas a 100 mg/dL, como lo estableció la American Diabetes Association (ADA)^{12,13}, y también reconoció las medidas de circunferencia abdominal de acuerdo a las etnias. Esta definición y las guías de tratamiento para HTA y dislipidemia

podrían incluir pacientes con ECV establecida o diabetes, si cumplen los criterios, reafirmando que la obesidad podría ser la causa del SMet.

- Varias entidades científicas (IDF, NHLBI, AHA, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society y la International Association for the Study of Obesity) emiten en el año 2009 un documento armonizado de la definición estableciendo²⁷:

1. No se requiere de un componente obligatorio para el diagnóstico de SMet.
2. Los puntos de corte de la medición de la circunferencia de la cintura debía ser según el grupo étnico y/o regional
3. Tres de las cinco anomalías descritas (**Tabla 2**), califican a un sujeto con diagnóstico de SMet.

No habiendo datos locales de circunferencia de la cintura en América Latina, el Grupo Latinoamericano de Estudio de Síndrome Metabólico (GLESMO) realizó un trabajo de investigación clínica en sujetos de Colombia, Venezuela, México, Paraguay y San Salvador cuyas conclusiones fueron la propuesta de una nueva medida de 94 cm para el hombre y 88 cm para la mujer²⁸.

Recientemente se publicó el Reporte del grupo de Expertos de la OMS²⁹ (WHO Expert Consultation) cuyas conclusiones sobre el SMet se resumen en:

1. Más que un diagnóstico clínico es una condición premórbida y deben excluirse los pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular preexistente.
2. Cada país necesita identificar sus factores de riesgo e implementar estrategias para su control y prevención.
3. Se requiere de mayor investigación para aclarar los mecanismos comunes de los factores de riesgo de DM2 y ECV, incluyendo los enmarcados dentro del SMet, su detección temprana, control y medidas de prevención.

En resumen, cada definición tiene sus ventajas y desventajas, sus fortalezas y limitaciones. Se recomienda utilizar la establecida en la tabla 2 con los valores de la circunferencia abdominal propuestos por el estudio GLESMO de 88 cm para la mujer y 94 cm para el hombre en América Latina.

La prevalencia del SMet depende de la edad de la

población, sexo, del grupo étnico, de la prevalencia de la obesidad y del ambiente.

Se ha estimado que el 34,6% de la población estadounidense, cumple los criterios del ATP III para

síndrome metabólico; siendo muy similares tanto para mujeres como para hombres³⁰. En Venezuela tomando en cuenta los criterios de la IDF, datos recientes indican una prevalencia de 25,9% en las mujeres y 40% en los hombres de 20 años o más³¹⁻³³.

Tabla 2 . Criterios diagnósticos de SMet armonizados de la IDF, NHLBI, AHA, WHO, IAS y IASO (se necesitan 3 de estos criterios)²⁷

- 1. Circunferencia abdominal:** Hombres ≥ 94 cm y mujeres ≥ 88 cm (GLESMO)
- 2. Triglicéridos:** ≥ 150 mg/dL o recibiendo tratamiento para la hipertrigliceridemia (fibratos y/o ácido nicotínico)
- 3. HDL-C:** Hombre < 40 mg/dL y mujer < 50 mg/dL o bajo tratamiento para el HDL-C bajo (Fibratos y/o ácido nicotínico)
- 4. Presión arterial sistólica:** ≥ 135 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mm Hg o bajo tratamiento antihipertensivo en un paciente con antecedentes de hipertensión
- 5. Glucemia plasmática en ayunas:** ≥ 100 mg/dL o en tratamiento para glucemia elevada

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 pueden modificarse cuando precozmente son identificados. Los hábitos dietéticos inadecuados, el sobrepeso, el sedentarismo, la dislipidemia, la HTA y los factores genéticos constituyen la base para la insulinoresistencia y el síndrome metabólico que epidémicamente esta afectando a la población mundial y muy especialmente la latinoamericana. Es necesario implementar medidas correctivas en la población general (especialmente educativas y orientadas hacia una mejor alimentación y mayor actividad física) en conjunto con las instituciones gubernamentales y sociedades científicas para intentar disminuir la alta prevalencia del SMet y la DM2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997;103:152-162.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486- 97.
3. Girard-Mauduit S. The lipid triad, or how to reduce residual cardiovascular risk. *Annals Endocrinol* 2010;71: 89-94.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1:S13-61.
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
6. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O’Keefe JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of Type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-826.
7. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 2007;24:451-463.
8. Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An Update on the Etiology and Epidemiology of Diabetes Mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2006;1084:1-29.
9. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women’s Health Study. *Eur Heart J* 2007;28 :2937-43.

10. Hu G, Tuomilehto J. Blood pressure and the risk of type 2 diabetes. 69th Scientific Sessions American Diabetes Association, 2009, abstract 950-P.
11. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Kostakou PM, Bilianou H, Mikhailidis DP. Primary and secondary hypertriglyceridemia. *Curr Drug Targets* 2009;10:336-343.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32 (Suppl 1):S62-S67.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33 (Suppl 1):S11-61.
14. Bloomgarden ZT. Cardiovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:e49-e54.
15. Allan CA, Strauss BJG, McLachlan RI. Body Composition, Metabolic Syndrome and Testosterone in Aging Men. *Int J Impot Res* 2007;19:448-457.
16. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31. Disponible en www.diabetes.fi/english
17. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:753-768.
18. Dunn FL. Management of dyslipidemia in people with type 2 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:41-51.
19. Batsis JA, Nieto-Martinez RE, Lopez-Jimenez F. Metabolic syndrome: from global epidemiology to individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:509-24.
20. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
21. 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.
22. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of insulin resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-43.
23. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52
24. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.
25. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic Syndrome-new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
27. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC 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.
28. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juárez X, Uriza F. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:243-47.
29. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool?. Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010;53:600-605.
30. 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;287:356-59.
31. Brajkovich I, Risquez A, Khawan R, Millan A, Arismendia Z, Benedetti P et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en una población de Catia La Mar y Municipio Sucre, Distrito Metropolitano. X Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, V Curso Panamericano; Porlamar, Julio 2006.
32. Flores H, Silva E, Fernandez V, Ryder E, Sulbaran T et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in white, black, amerindian and mixed hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
33. Schargrodsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne et al. CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
34. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK et al. The Metabolic Syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.