



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POS GRADO E
INVESTIGACIÓN**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO.1
PUEBLA, PUEBLA**

**“INCIDENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN H. R. # 77 TEPEXI DE
RODRÍGUEZ”**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

GERMAN MANZANO SERRANO

PUEBLA, PUEBLA

2007

**“INCIDENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN H.R. # 77 TEPEXI DE
RODRÍGUEZ”**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

GERMAN MANZANO SERRANO

AUTORIZACIONES:

**DR. JUAN HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES EN
PUEBLA**

**DR. PEDRO CRUZ SÁNCHEZ
ASESOR METODOLÓGICA DE TÈSIS
MÈDICO PEDIATRA ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE EDUCACIÒN
EN SALUD H. R. · 77 TEPEXI DE RODRÌGUEZ, PUEBLA**

**DR. MIGUEL ANGEL MORALES BOTELLO
ASESOR DEL TEMA DE TÈSIS
MEDICO INTERNISTA ADSCRITO AL H. G. R. # 36 PUEBLA**

**DR. MARCO ANTONIO MERINO GONZÁLEZ
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

PUEBLA , PUEBLA

2007

**“INCIDENCIA DE SÌNDROME METABÒLICO EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2 DE RECIENTE DIAGNÒSTICO EN H.R. # 77 TEPEXI DE
RODRÌGUEZ”**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

GERMAN MANZANO SERRANO

AUTORIZACIONES

**DR. MIGUEL ÁNGEL FERNÁNDEZ ORTEGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

**DR. FELIPE DE JESÚS GARCÍA PEDROZA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

**DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

INDICE

1.	TITULO	1
2.	INDICE GENERAL	4
3.	MARCO TEORICO	5
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
5.	JUSTIFICACION	25
6.	OBJETIVOS	26
7.	METODOLOGIA	27
8.	RESULTADOS	30
9.	DISCUSION	35
10.	CONCLUSIONES	37
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38

3. MARCO TEORICO

El síndrome metabólico fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo. No se trata de una única enfermedad, sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por la combinación de factores genéticos y ambientales asociados al estilo de vida en los que la resistencia a la insulina se considera el componente patogénico fundamental. La presencia de síndrome metabólico se relaciona con un incremento significativo de riesgo de diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebro vascular, con disminución en la supervivencia, en particular, por el incremento unas cinco veces en la mortalidad cardiovascular.

Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia (DLP) datan de los años 20 del pasado siglo. Sin embargo, fue Reaven quien sugirió en su conferencia de Banting, en 1988, que estos factores tendrían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó "X" en el que la resistencia a la insulina constituía el mecanismo fisiopatológico básico¹, propuso cuatro consecuencias de esta (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad), todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

Componentes del síndrome X original propuesto por Reaven¹:

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de triglicéridos en las VLDL.
- Disminución del colesterol de las HDL.
- Hipertensión arterial.

A través de los años se han agregado nuevos componentes a la definición inicial del síndrome "X", este a su vez recibe diversas denominaciones, como por ejemplo: síndrome "X" plus, cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico, síndrome de insulinoresistencia, entre otros.²

En 1998, un grupo consultor de la OMS³ propuso que se denominara síndrome metabólico (SM) y sugirió una definición de trabajo que sería la primera definición unificada del mismo.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME METABOLICO

(Definición de trabajo del SM sugerida por el grupo consultor de la Organización Mundial de la Salud³)

Regulación alterada de la glucosa o diabetes y/o resistencia a la insulina (definida como una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia).

Además, dos o más de los siguientes componentes:

- Tensión arterial elevada (140/90 mmHg).
- Triglicéridos plasmáticos elevados (1,7mmol/L; 150mg d/L) y/o colesterol.
- HDL bajo <0,9mmol/L (35 mg.d/L) en hombres; <1,0mmol/L, (39 mg d/L) en mujeres.
- Obesidad central (relación cintura-cadera >0,90 para hombres y >0,85 para mujeres) y/o índice de masa corporal (IMC) >30kg/m²/SC.
- Micro albuminuria (excreción de 20mg/min. o relación albúmina /creatinina en orina 30mg/g).

Otros componentes también se han relacionado con la resistencia a la insulina, aunque por el momento no se consideran esenciales para el diagnóstico, como son: hiperuricemia, disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno y PAI-1, proporción aumentada del LDL, pequeñas y densas, hiperleptinemia, enfermedad de ovarios poliquísticos, etc.⁴⁻⁷

De esta manera, se considera al SM como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen parece ser genético o adquirido en útero.

No se trata de una simple enfermedad, sino de un grupo de problemas de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física; de forma que el exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y la inactividad física favorecen el desarrollo de insulinoresistencia, pero en algunos individuos están genéticamente predispuestos a padecerla.⁸ El interés por este síndrome está dado fundamentalmente por su asociación con la disminución en la supervivencia debido, en particular, al incremento en la mortalidad cardiovascular, aumenta de forma significativa el riesgo de diabetes, ataques cardíacos y enfermedad cerebrovascular. El incremento insidioso en los elementos del SM, obesidad, insulinoresistencia (IR) y dislipidemia, son los responsables de la actualmente considerada epidemia mundial de diabetes tipo 2.⁹⁻¹⁰

Recientemente, el Instituto Nacional de Salud de los EUA, a propósito del III Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) presentó una tercera versión de las guías para el diagnóstico y atención de las dislipidemias donde, por primera vez se considera el SM como una entidad separada¹¹ y establece una

definición clínica basada en los factores de riesgo (tabla 1) que resulta de muy fácil aplicación tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria, pues a diferencia de la definición del grupo de trabajo de la OMS no necesita demostrar directamente la resistencia a la insulina.

Tabla 1. Identificación clínica del síndrome metabólico propuesta por el ATP-III

Factor de riesgo	Definición
*Obesidad abdominal	**circunferencia de la cintura >102cm (40 pulgadas) en hombres y >88 cm. (35 pulgadas) en mujeres.
Triglicéridos altos	=150mg/dL o = 1,7 mmol/L
Colesterol HDL bajo	<40mg/dL o <1,03mmol/L en hombres y <50mg/dL o <1,4mmol/L en mujeres.
Hipertensión arterial	=130/=85 mgHg
Hiper glucemia en ayunas	=110mg/dL o 6,1 mmol/L

Nota: Se hace el diagnóstico del SM cuando están presentes tres o más de los factores de riesgo que se describen.

*Obesidad abdominal tiene mayor correlación con factores de riesgo metabólicos que el aumento del índice de masa corporal, por lo que la simple medición de la circunferencia de la cintura se recomienda para identificar el peso corporal como componente del SM.

**Algunos pacientes tienen SM con leve incremento de la CC (94-102 cm), teniendo fuerte contribución genética a la insulinoresistencia (IR), suelen beneficiarse con cambios en el estilo de vida.

CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS.

La prevalencia del síndrome metabólico varía en dependencia de la definición empleada para determinarla, así como de la edad, el sexo, el origen étnico y el estilo de vida. Cuando se emplean criterios parecidos a los de la OMS, la prevalencia del SM varía del 1,6 al 15% en dependencia de la población estudiada y del rango de edad.¹²

El estimado de prevalencia en E.E.U.U. es del 22%, varía del 6,7% en las edades de 20 a 43,5 años a 43,5% en los mayores de 60 años, no se han reportado diferencias por sexo (23,4% en mujeres y 24% en hombres).¹³

En poblaciones de alto riesgo, como la de familiares de personas con diabetes, la prevalencia aumenta considerablemente hasta casi el 50%, llega a más del 80% en personas diabéticas y al 40% en personas con intolerancia a la glucosa.¹⁴

Si consideramos la prevalencia de enfermedades como la HTA (30%) y la diabetes mellitus (17%) en Cuba,¹⁵ podemos tener una aproximación de su prevalencia igualmente elevada en nuestro país por lo cual son necesarios estudios epidemiológicos al respecto.

CONSIDERACIONES PATOGÉNICAS.

La patogenia del SM no es bien conocida, la insulinoresistencia se considera como la responsable de la mayor parte de las anomalías presentes en este, fundamentalmente de la hiperglucemia, la HTA, el aumento en la producción hepática del VLDL y triglicéridos y la estimulación de la proliferación endotelial por acción sobre receptores endoteliales causante del inicio del proceso de aterosclerosis.⁹

La insulinoresistencia se define como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina endógena o exógena para incrementar la entrada y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo.¹⁶

Los mecanismos moleculares causantes de la IR y SM no están claros, entre estos se proponen:

- Mal nutrición fetal.
- Incremento en la adiposidad visceral.
- Anomalías genéticas de una o más proteínas en la cascada de acción de la insulina.
- Niveles reducidos de receptores de la insulina.
- Actividad tirosina kinasa en músculo esquelético (no parece defecto primario).
- Defectos post receptores.
- Defecto de la señalización P1-3 kinasa que causa reducción de tras locación de GLUT – 4 a la membrana plasmática (foco actual en la patogénesis).¹⁷

Alteraciones en la estructura, función y regulación de factores de transcripción genética parecen ser esenciales en la patogénesis del SM, en especial la superfamilia de receptores nucleares de hormonas (PPAR y SREBPs) los cuales son diana para hormonas como insulina y leptina, factores de crecimiento y señales de inflamación, que al parecer actúan como punto de convergencia de señales a un nivel de regulación genética.

Se plantea que hallazgos individuales de componentes del SM están parcialmente determinados por factores genéticos.

La posible relación entre polimorfismo del gen PON y el grado de IR fue investigada por Barbieri en 213 sujetos saludables, al genotipo LL se le considera como un predictor

significativo de IR, independientemente de la edad, sexo, IMC, triglicéridos en ayunas y colesterol – HDL.¹⁸

Poulsen estudio el impacto relativo de factores genéticos vs. ambientales para el desarrollo de los componentes del SM entre 303 pares de gemelos de edad avanzada masculinos y femeninos. La frecuencia de concordancia para intolerancia a la glucosa, obesidad, disminución del colesterol - HDL resulto significativamente mas elevada entre monocigotos que entre di cigotos lo cual indica que existe una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos.¹⁹

En dependencia del fondo genético del individuo, el SM puede conducir al desarrollo de diabetes tipo 2, hipertensión arterial (HTA), aterosclerosis acelerada o síndrome de ovarios poliquísticos.²⁰

La disfunción endotelial se señala como uno de los factores relacionados con la patogenia de la IR. El endotelio vascular representa un órgano metabólico y endocrino intensamente activo mediante la producción de péptidos hormonales vaso activos, factores de crecimiento, citoquinas, etc., regula el balance entre vasoconstricción / vaso dilatación, coagulación / fibrinólisis, proliferación / apoptosis, adhesión / diapédesis de leucocitos, etcétera.²¹

El SM se asocia con cambios en la proliferación de células de la musculatura lisa y disfunción endotelial, se señala que la hiperinsulinemia anula la vasodilatación dependiente del endotelio en grandes arterias, probablemente por incremento del estrés oxidativo. Estos datos pueden aportar una base fisiopatológica al enlace epidemiológico entre hiperinsulinemia / IR y aterosclerosis en seres humanos.²²

La micro albuminuria, marcador renal del daño endotelial y aterosclerosis temprana esta asociada con diabetes, IR y adiposidad central. Diversos estudios demuestran que signos de disfunción endotelial temprana manifestados por micro albuminuria están fuertemente e independientemente asociados con adiposidad central y se deben considerar en el contexto del SM.²³

La producción del péptido leptina derivado del adiposito ha sido relacionada con adiposidad, insulina y sensibilidad a la insulina, se afirma que variaciones interindividuales en las concentraciones de leptina plasmática están fuertemente relacionadas con los principales componentes del SM.²⁴

Datos epidemiológicos soportan que la hiperleptinemia desempeña sinérgicamente con la hiperinsulinemia, una función central en la génesis de los factores componentes del SM, se observa una correlación entre hiperleptinemia e IR, independientemente de los cambios en el peso corporal.²⁵

Los aspectos patogénicos fundamentales del SM, HTA, intolerancia a la glucosa, dislipidemia y obesidad abdominal y su relación con la IR serán abordados a continuación.

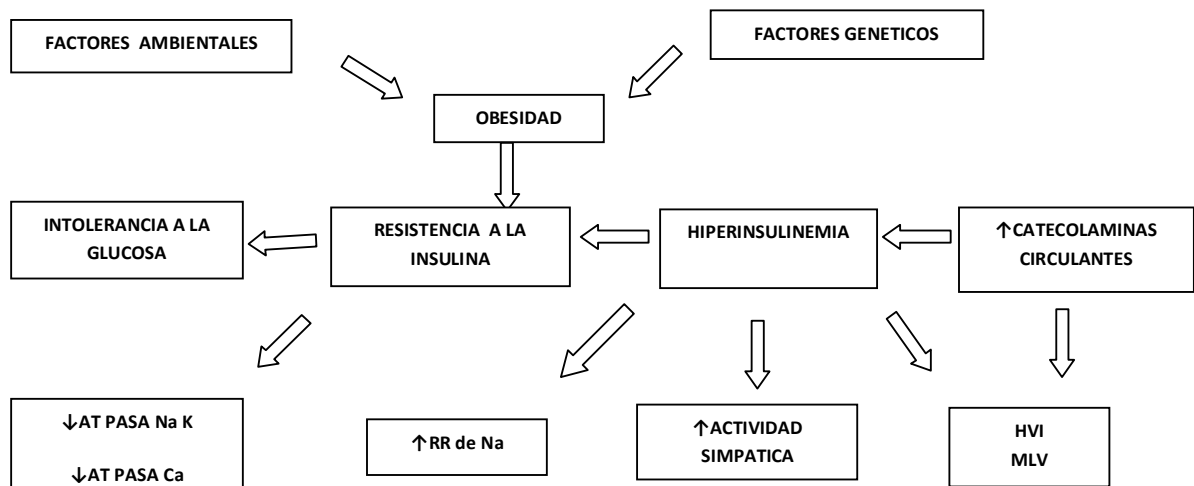
INSULINORRESISTENCIA E HIPERTENSION ARTERIAL.

No se conoce con exactitud la génesis de la HTA en la IR, la relación entre ambas es compleja y multifactorial. Entre los mecanismos implicados se señalan la activación del sistema nervioso simpático por hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal con aumento del intercambio Na^+/H^+ y aumento en la reabsorción tubular de Na ,²⁶ la hipertrofia del músculo liso vascular secundaria a la acción mitógena de la insulina y la modificación del transporte de iones a través de las membranas celulares que aumenta potencialmente los niveles citosólicos de calcio.

Hipertensos con hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) demostrada por eco cardiografía presentan cifras de insulina en ayunas significativamente superiores a los hipertensos sin HVI, lo cual demuestra que la IR es un determinante importante del índice de masa ventricular izquierda.²⁷ La insulina *per se* es capaz de causar hipertrofia del músculo liso vascular al ser el más potente estimulador de su crecimiento mediante el protoncógeno *c-myc* por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina *like* (IGF-1). Se ha comprobado que existe gran similitud de dos péptidos estimuladores del crecimiento endotelial: IGF-1 e IGF-2 con la pro insulina y con la propia insulina.²⁸

Estudios recientes indican el papel de la glucosa en el control de la tensión arterial. Se ha demostrado que eleva la presión arterial en presencia de disfunción endotelial

Y que los valores de glucosa en el rango superior al normal se asocian con incremento en la mortalidad cardiovascular.(fig.1)²⁹



- RR Reabsorción renal**
- HVI Hipertrofia ventricular izquierda**
- MLV Músculo liso vascular**
- RPT Resistencia periférica total**

FIG 1. Patogenia de la hipertensión arterial en la resistencia a la insulina.

INSULINORESISTENCIA Y ALTERACION EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA.

En los estadios iniciales, la intolerancia a la glucosa es normal a pesar de la IR por la función compensadora de las células beta. Según progresa la IR y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes se tornan incapaces de sostener el estado de hiperinsulinemia lo que conduce a la intolerancia a la glucosa con elevación de la glucosa posprandial y posterior declinación en la secreción de la insulina con aumento de la producción hepática de glucosa y diabetes, paralelamente, la IR conduce a disminución en la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina (hiperglucemia posprandial) y al aumento en la producción hepática de glucosa (hiperglucemia en ayunas)¹⁰

OBESIDAD VISCERAL

El sobrepeso y la obesidad son reconocidos como responsables del riesgo vascular y del exceso de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, esto es especialmente verdadero en presencia de un incremento en la distribución visceral (central) de la grasa, componente clave de la IR.³⁰

Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar la relación entre ambas.^{31, 32}

Estudios del genoma han encontrado locus de susceptibilidad para la DM2 y SM en el cromosoma 3q27 donde se ha localizado el gen para adiponectina (hormona derivada de adipositos que parecen proteger de IR).Cambios silentes de T-G en gen adiponectina conducirían a alteraciones en la sensibilidad a la insulina.

- El tejido adiposo expresa un número de reactantes de fase aguda y citoquinas pro inflamatorias a niveles elevados: amiloide sèrico A3, Alfa 1-acid glicoprotein, PAI – I, que serian responsables del incremento de los problemas cardiovasculares en diabéticos tipo 2 y pacientes con SM.
- Adipositos segregan productos biológicos como: leptina, TNF – alfa y ácidos grasos libres que modulan procesos como secreción, acción de la insulina y peso corporal con lo que pueden contribuir a la IR.
- Adipositos omentales y viscerales producen PAI – I que contribuyen a disminuir la fibrinólisis con elevado riesgo de aterotrombosis.

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia del síndrome metabólico se caracteriza fundamentalmente por aumento de los triglicéridos, disminución de colesterol- HDL y preponderancia de las LDL pequeñas y densas, defectos que contribuyen de manera significativa al incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con resistencia a la insulina.

La IR e hiperinsulinemia compensadora conducen a la sobreproducción de partículas VLDL. La deficiencia relativa de lipasa lipoproteínica, enzima sensible a la insulina, es parcialmente responsable de la disminución del aclaramiento de triglicéridos posprandiales y en ayunas y de la disminución en la producción de partículas HDL. El incremento de las LDL pequeñas y densas y la disminución de las partículas mayores son procesos consiguientes.³³

El predominio de las LDL pequeñas y densas caracterizan al denominado fenotipo lipoproteico aterogènico (patrón B), el cual desempeña una función importante en el proceso aterosclerótico y han emergido como importante factor de riesgo en la enfermedad arterial coronaria.

Entre las características bioquímicas que incrementan el potencial aterogènico de las LDL pequeñas y densas se señala el menor contenido en fosfolípidos y colesterol no esterificado en su superficie, el cual induce cambios en la conformación de apolipoproteína B-100 lo que conduce a la mayor afinidad de estas partículas por proteoglicanos arteriales; también se señala su mayor facilidad para el transporte dentro del espacio subendotelial y mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica.³⁴

SINDROME METABOLICO Y DIABETES TIPO2

La IR se considera la anomalía clave en la diabetes tipo 2 y a menudo precede a los hallazgos clínicos de la diabetes, en cinco a seis años resulta de gran utilidad la identificación temprana de sujetos en riesgo en sus etapas iniciales.

El SM incrementa el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes,³⁵ se asocia a una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en general y de enfermedad coronaria en particular, con incremento unas cinco veces en la frecuencia de mortalidad cardiovascular, se plantea que posiblemente exista una relación de enlaces moleculares entre el metabolismo lipídico, acción de la insulina, obesidad y nivel de regulación de genes.³⁷

Los diabéticos con SM tienen mayor prevalencia de micro albuminuria o macro albuminuria, así como de neuropatía distal respecto a diabéticos sin SM, se señala que aunque la hiperglucemia crónica se considera el predictor fundamental de las complicaciones micro vasculares de la diabetes, este riesgo está modificado por alguno de los componentes del SM.¹⁰

La dislipidemia diabética comparte características comunes con la dislipidemia de la IR (aumento de los triglicéridos, preponderancia de la LDL pequeñas y densas, disminución del colesterol – HDL y aumento de apolipoproteína B y VLDL-C) además se plantea que esta precedida en muchos casos por la hiperinsulinemia resultante de insulinoresistencia.

La disfunción endotelial se considera estrechamente asociada con la resistencia a la insulina, desempeña un papel crucial en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Existen evidencias emergentes de que el deterioro en la vasodilatación dependiente de endotelio está presente en poblaciones con futuro riesgo de diabetes y aun en niños con bajo peso al nacer, quienes podrían presentar elementos del SM más tarde en la vida.³⁷ La elevación crónica de niveles sistémicos de reactantes de fase aguda y citoquinas inflamatorias encontradas en pacientes diabéticos con SM podría ser responsable del incremento de problemas cardiovasculares en esta población.³⁸

SINDROME METABOLICO Y ENFERMEDAD CORONARIA.

La hiperinsulinemia y la insulinoresistencia son consideradas como factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria, se propone que niveles de leptina plasmática y de TNF producidos por los adipositos están asociados al desarrollo de riesgo cardiovascular.^{39,40} Las anomalías metabólicas, presentes en los pacientes con obesidad visceral (hiperinsulinemia, hiperapolipoproteinemia b y aumento de LDL pequeñas y densas) se asocian con un incremento 20 veces en el riesgo de enfermedad coronaria(EC) .

La resistencia a la insulina se asocia con un aumento de riesgo de enfermedad arterial coronaria tanto sintomática como asintomática, en pacientes, se demuestra mediante estudios tomográficos computarizados, con electrones y altos niveles de calcio en las arterias coronarias.⁴¹ La resistencia a la insulina es considerada el factor determinante principal en el incremento de riesgo de EC en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2, la elevación del colesterol total, de las apolipoproteínas A y B y de la tensión arterial sistólica se consideran factores de riesgo fundamentales,⁴² igualmente se ha reportado que la resistencia a la insulina representa el principal predictor de complicaciones coronarias en ancianos diabéticos.⁴³

Nuevas investigaciones indican que la célula endotelial puede ser resistente a la insulina, lo cual reduce el flujo sanguíneo e incrementa la resistencia periférica, todo esto puede provocar aterosclerosis y EC.⁴⁴

La enfermedad cardiovascular, es la primera causa de muerte en países industrializados, sin embargo en nuestro país también guarda un porcentaje significativo, las distintas sociedades científicas en su afán de prevenir la arteriosclerosis, causa fundamental de la enfermedad cardiovascular, y dado su origen multifactorial, recomiendan la estimación del riesgo cardiovascular global para clasificar a las personas en los distintos grupos de riesgos, en base a poder priorizar las intervenciones con medidas higiénico – dietéticas y farmacológicas sobre los factores de riesgo.⁴⁵

El riesgo cardiovascular se define como la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular en un determinado periodo, generalmente cinco o mas años, frecuentemente 10 años.⁴⁶

Los argumentos para un abordaje activo de la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV) se fundamentan en cinco observaciones :

1. Las ECV son la causa principal de muerte prematura en personas productivas. Son una fuente importante de discapacidad y contribuyen, en gran medida, al aumento de los costos de la asistencia sanitaria
2. La enfermedad subyacente es habitualmente la aterosclerosis, que se desarrolla silenciosamente a lo largo de muchos años y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas.
3. La muerte, el infarto del miocardio y el ictus ocurren frecuentemente de manera súbita y antes de acceder a los servicios sanitarios, por lo que muchas intervenciones terapéuticas son inaplicables o paliativas.
4. La aparición epidémica de las ECV están estrechamente asociadas con hábitos de vida y factores de riesgo modificables.
5. La modificación de factores de riesgo han demostrado de forma equivocada que reduce la mortalidad y morbilidad, especialmente en personas con ECV diagnosticada o no.⁴⁷

Dado dichos argumentos es necesario calcular el riesgo. En los últimos años distintos organismos y asociaciones científicas; principalmente norteamericanas y europeas, estas han diseñado el uso de tablas para calcular distintos tipos de riesgo cardiovascular, muchas de ellas modificadas en varias ocasiones y aplicadas para distintas poblaciones. Existen distintos tipo de riesgo en función de las enfermedades cardiovasculares incluidas: riesgo coronario total, riesgo de infarto, riesgo cardiovascular y riesgo de muerte cardiovascular. La equivalencia aproximada entre los distintos riesgos es la siguiente: si el riesgo de infarto se multiplica por 1.3, se obtendrá el riesgo cardiovascular. A efectos prácticos el riesgo coronario es una aproximación razonable

del riesgo cardiovascular y en las recomendaciones de tratamiento de la hipertensión arterial e hipercolesterolemia se utilizan ambas medidas.⁴⁶

Lo primero que hay que considerar en una tabla para calcular el riesgo cardiovascular es que enfermedades incluyen, ya que el valor del riesgo será diferente para un mismo paciente si utilizamos distintas tablas. El riesgo mas elevado se obtendrá con las tablas que calculan el riesgo cardiovascular propiamente dicho, el mas bajo con las que obtienen el riesgo de muerte cardiovascular, y los valores intermedios de riesgo si se utiliza una tabla que calcula el riesgo coronario o de infarto de miocardio. Por tanto, las consecuencias practicas de aplicar una u otra tabla son diferentes y en la mayoría de las ocasiones, desconocidas.⁴⁶

La mayoría de las tablas para calcular el riesgo están basadas en la cohorte de la población española. Actualmente se dispone de una calibración para España de la ecuación de Framingham y de las tablas de las últimas recomendaciones de las Sociedades Europeas que utilizan datos provenientes de 12 países europeos, entre ellos España.⁴⁵

Las tablas de Andreson, recomendadas por el programa de actividades preventivas y de promoción de la salud de la Sociedad Española de medicina familiar y comunitaria (PAPPS), la tabla de Wilson, incluida en el informe de grupo de estudio de diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS), la tabla de sociedades europeas aconsejada por el ministerio de sanidad y consumo, y la tabla calibrada para la población Española propuesta por el grupo de Registre Gironi del Cor (REGIOCOR), calculan el riesgo coronario total. Entre otros documentos con influencia en la práctica clínica en España cabe destacar que la tabla del Adult Treatment Panel III ATP (ATP III) calcula el riesgo de infarto, y la de Organización Mundial de la Salud / Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS / SIH) el riesgo cardiovascular. Las tablas recomendadas por el último informe de las Sociedades Europeas están basadas en cohortes Europeas y calculan el riesgo de muerte cardiovascular.⁴⁶

Este limite de riesgo lo marcan los criterios de costo – efectividad. De esta forma, el tratamiento con fármacos hipolipemiantes cumple criterios de costo – efectividad a partir de un riesgo de infarto igual o mayor de 10 %. Por otro lado con este límite de riesgo se intenta seleccionar a los pacientes sin enfermedad cardiovascular que tienen un riesgo equivalente a los individuos enfermos, así, un riesgo coronario mayor o igual al 20% a los 10 años es el que tienen los pacientes con angina estables.⁴⁹

Las enfermedades cardiovasculares se deben a la combinación de varios factores de riesgo. Dada la naturaleza multifactorial de este grupo de enfermedades, la Sociedad Europea de arteriosclerosis, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión acordaron a principios de 1990 colaborar en la elaboración de una guía de prevención de la enfermedad coronaria en la practica clínica. El resultado fue un conjunto de recomendaciones publicadas en 1994.⁴⁹ En 1998 se publicó una revisión de las primeras recomendaciones por la Second Joint Task Force, que estableció los objetivos de estilos de vida, factores de riesgo y de tratamiento, para la prevención coronaria. En este segundo informe, a las tres sociedades

originales se unieron la Sociedad Europea de Medicina General / Medicina Familiar, la red Europea del Corazón y la Sociedad Internacional de Medicina Conductual.⁵⁰

Desde la finalización de este informe se han publicado nuevos datos importantes. Por tanto, la Third Joint Task Force ha realizado una segunda revisión de la guía. A la Task Force se la ha unido la Asociación Europea para el estudio de la diabetes y la Federación Internacional de Diabetes Europea.⁵⁰ La nueva guía se diferencia de las previas en varios aspectos:

1. Se pasa de la prevención de la enfermedad coronaria a la prevención de las enfermedades cardiovasculares. La etiología del infarto de miocardio, el ictus isquémico y la enfermedad arterial periférica es similar y de hecho recientes ensayos de intervención han mostrado que varias formas de tratamiento previenen no solo los acontecimientos y revascularizaciones coronarias, sino también el ictus isquémico y la enfermedad arterial periférica. Por tanto la decisión de iniciar una actuación del riesgo de presentar cualquiera de dichos acontecimientos vasculares y no solo los coronarios; además cabe esperar que las intervenciones preventivas reduzcan el riesgo no solo de enfermedad coronaria sino también de ictus y de enfermedad arterial periférica.
2. Prioridades clínicas explícitas. Al igual que en las recomendaciones de 1994 y 1998, la primera prioridad para los médicos son los pacientes con enfermedad cardiovascular y los sujetos con alto riesgo de desarrollarla. Estos también pueden identificarse mediante nuevas técnicas de imagen que permiten visualizar la aterosclerosis subclínica.
3. Se ha considerado todo el conocimiento nuevo publicado en el campo de la cardiología preventiva, en particular los resultados de ensayos clínicos recientes que muestran el beneficio clínico de los cambios en la dieta, del manejo adecuado de los factores de riesgo y del uso profilácticos de ciertos medicamentos. Esto incluye el uso de ciertos medicamentos en ancianos y en sujetos de alto riesgo con una colesterolemia total relativamente baja.⁴⁷

Estas guías se desarrollaron para impulsar una nueva actitud de prevención cardiovascular. Su aplicación solo es posible mediante la colaboración entre diferentes grupos de profesionales a escala nacional. Estas recomendaciones deben considerarse un marco en el que sean posibles todas las adaptaciones necesarias que reflejen las diferentes circunstancias políticas, económicas, sociales y medicas. Así también deben complementarse con estrategias poblacionales que contribuyan a una política de salud pública para reducir la enorme carga de enfermedades cardiovasculares en la población.

Como ya mencionamos anteriormente existen diferentes tablas y cada una de ellas con sus implicaciones específicas, entre ellas las que toman de parámetro el LDL; las tablas de las Sociedades Europeas tienen el inconveniente de que no lo toman en cuenta. Ya que según el documento no se solicita de forma rutinaria en Europa como tampoco en nuestro medio. Estas tablas están basada en la cohorte de Framingham, calculan el riesgo coronaria, también toman en cuenta como parámetro de riesgo importante la presencia o ausencia de diabetes, no así las propuestas por otras sociedades científicas.⁴⁹

MEDICION DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

En los estudios iniciales en seres humanos, la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina se demostraba de diferentes maneras, pero la prueba mas sensible era el clamp hiperinsulinemico – euglicemico, ideado por DE FRONZO y otros.⁵¹ En esencia, la prueba consiste en que el sujeto se hace hiperinsulinemico mediante la infusión constante de insulina para obtener una concentración plasmática alrededor de 100mU/L. en estas condiciones, la cantidad de glucosa que es necesario administrar simultáneamente para mantener normoglucemia indica la captación de glucosa y es inversamente proporcional al grado de resistencia a la insulina. La prueba es muy sensible y especifica en individuos con una amplia gama de tolerancia a la glucosa incluyendo diabetes y todavía se considera como el patrón de oro, pero desafortunadamente su aplicación es complicada.

Otras pruebas mas simples se han desarrollado para medir resistencia a la insulina (Harano y otros y Bergman y otros⁵²), pero aun resultan difíciles y costosas para aplicar en estudios epidemiológicos.

La medición de la concentración de insulina en ayunas y/o dos horas después de una carga oral de glucosa se considera la forma mas elemental de medir resistencia a la insulina y puede ser utilizada en estudios epidemiológicos.⁵²

La insulinemia basal parece ser mejor, pero lo que mas se esta utilizando en los estudios mas recientes es la evaluación mediante Modelo Homeostático (HOMA) derivado de las concentraciones de glucemia e insulinemia en ayunas y desarrollado por Mathews y otros.⁵³

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS

Teniendo en cuenta la difícil aplicación de las diferentes pruebas desarrolladas para medir resistencia a la insulina en estudios epidemiológicos, el centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) ha recomendado el uso de la identificación clínica del SM desarrollada por el Instituto Nacional de Salud (ATP III) (tabla 1) para el pesquizaje de SM en la población en riesgo, la cual resulta de muy facil aplicación en la practica medica diaria.

El SM debe considerarse como entidad que necesita ser diagnosticada y tratada con drogas especificas que actúan mejorando la sensibilidad a la insulina.

ATP – III enfatiza la importancia de tratar pacientes con SM para prevenir enfermedades cardiovasculares.

La atención del SM comprende dos objetivos fundamentales:

1. Reducción de causas subyacentes : obesidad e inactividad física.
2. Tratamiento de los factores de riesgo lipidicos y no lipidicos asociados.

La reducción de peso y el incremento de la actividad física conducen a la reducción efectiva de todos los factores de riesgo cardiovasculares al mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de EC.

Entre los efectos beneficiosos de la actividad física regular se señalan el aumento del HDL, disminución a VLDL y en algunos, de LDL – C , así como la disminución de la tensión arterial y de la IR lo que influye favorablemente en la función cardiovascular. Por otra parte, la reducción de peso, aun moderada (10% peso inicial), conduce a una disminución del LDL –C, mejora todos los factores de riesgo y disminuye el riesgo vascular global del paciente.⁵⁴ Los beneficios de la disminución de la tensión arterial, disminución de los lípidos y control de la glucemia sobre la morbilidad y la mortalidad han quedado bien demostrados por ensayos clínicos controlados a largo plazo, de manera que actualmente se recomienda el tratamiento agresivo de cada una de las comorbilidades del SM mediante regímenes de terapia combinada.⁵⁴

A pesar de esto, no deben obviarse los riesgos asociados al uso de diversos fármacos, los cuales son generalmente específicos de clase (ej: hipoglucemia severa con el uso de insulina y sulfonilureas, miocitis y disfunción hepática con estatinas, etc.), por lo que el medico debe evaluar cuidadosamente, el riesgo – beneficio asociado a tratamientos específicos y tratar de lograr un nivel de control de las enfermedades que reduzca óptimamente el riesgo de morbilidad y mortalidad, y al mismo tiempo minimizar la ocurrencia de procesos adversos mediante la selección adecuada de los pacientes y el monitoreo apropiado de las drogas.⁵⁵

A – TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA

El grupo latinoamericano de la Oficina Internacional de Información en Lípidos (ILIB LA), al elaborar sus nuevas guías con metodología de medicina basada en evidencias, propone que el SM sea considerado como una condición de riesgo intermedio de S(riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular del 10 al 20% proyectado a 10 años), de manera que las metas a lograr con el tratamiento hipolipemiente se corresponden con las de los pacientes en esta categoría de riesgo (tabla 2).

Tabla 2 Valores deseables del perfil lipídico para los pacientes con SM(riesgo intermedio)

Componente del perfil lipídico	Valor deseable (mg/dl) (mmol /L)
Colesterol LDL	< 130 3,36
Colesterol HDL	> 40 1,03
Colesterol no HDL	< 160 4,13
Triglicéridos	< 200 2.28

Para lograr estas metas deben iniciarse cambios terapéuticos en el estilo de vida (modificaciones en la dieta y actividad física, consumo de alcohol, proscripción del hábito de fumar) seguidos por tratamiento farmacológico, si después de tres meses no se logran las metas deseables.

A las estatinas y fibratos se les ha conferido propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas. De manera general, con su uso se ha observado mejoría del perfil aterogénico de la reactividad vascular dependiente de endotelio y de la sensibilidad hepática a la insulina; esta última al disminuir el exceso de acumulo de lípidos en hígado y músculo.⁵⁶

De ahí que el tratamiento farmacológico de la dislipidemia en el SM (tabla 3)Deba iniciarse con estatinas (recomendación AA) y, de ser necesario, combinar con fibratos y derivados del ácido nicotínico (recomendación D).^{11,56}

TABLA 3. *Fármacos hipolipemiantes utilizados en el tratamiento de las dislipidemias.*

Fármaco	Dosis / día
Inhibidores HMG – Co A Reductasa	
Atorvastatina	10 – 80 mg
Pravastatina	10 – 40 mg
Simvastatina	10 – 80 mg
Rosubastatina	80 mg
Fibratos	
Gemfibrozilo	1 – 2 gr
Fenofibrato	2 gr
Bezafibrato	200 - 400 mg
Derivados del ácido nicotínico	
Niacina	1 – 6 gr
Niospan	1 - 2 gr

B – CONTROL DE LA GLUCEMIA

La resistencia a la insulina se considera el defecto patológico principal en individuos con diabetes tipo 2, fundamentalmente durante las primeras etapas de la enfermedad. Los esquemas de tratamiento en la diabetes tipo 2 (D2) se basan en programas que incluyen dieta,

ejercicios, monoterapia con agentes antidiabéticos, combinaciones de tratamiento oral y finalmente, tratamiento combinado con insulina.

La metformina ha sido ampliamente utilizada en la práctica clínica como agente antidiabético que mejora significativamente la sensibilidad a la insulina con efectos favorables adicionales sobre el perfil lipídico al reducir modestamente los niveles de <colesterol y triglicéridos (triglicéridos en 24 %, colesterol – HDL en 10 %), se 27%.⁵⁰

Las glitazonas o tiazolinendionas, nueva clase de drogas antidiabéticas orales mejoran el control metabólico en pacientes con D2 además reducen la resistencia a la insulina, no solo en diabéticos tipo 2 sino también en condiciones no diabéticas asociadas con IR como la obesidad, contribuyen a mejorar le pronóstico cardiovascular de pacientes con IR.

Las glitazonas actúan como agonistas selectivas de receptores nucleares, receptor peroxisome proliferador activado gamma (PPAR), factor de transcripción que regula la expresión de genes específicos, especialmente en células grasas. Se ha demostrado que estos fármacos interfieren con la expresión y liberación de mediadores de IR originados en el tejido adiposo (ácidos grasos libres, adipocitoquinas: resistina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa) de lo que resulta una mejoría a la sensibilidad a la insulina, especialmente en músculo e hígado.⁵⁷

Las glitazonas utilizadas son rosiglitazona y pioglitazona, entre sus efectos terapéuticos adicionales al control glucémico y mejoría en la sensibilidad a la insulina se señalan la mejoría en la función endotelial, disminución en los niveles de ácidos grasos libres y disminución de la tensión arterial, por ello se deben considerar como antidiabéticos de elección en D2 con síndrome metabólico (tabla4)

Tabla 4 *Fármacos antidiabéticos que mejoran la sensibilidad a la insulina.*

FARMACO	DOSIS/ DIA
BIGUANIDAS	
Metformina	850 - 2250 mg
TIAZOLINEDIONAS	
Rosiglitazona	2 – 4 mg
Pioglitazona	15 – 30 mg

C- CONTROL DE LA HTA

El tratamiento farmacológico debe ir siempre acompañado de medidas no farmacológicas: reducción del peso y del consumo de alcohol, abandono del tabaquismo, reducción de sal a menos de 3g/d y educación sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y auto monitoreo frecuente de la tensión arterial.

La prescripción del fármaco antihipertensivo debe hacerse teniendo en cuenta las características clínicas y metabólicas del paciente y las propiedades del medicamento (tabla 5).

Tabla 5. EFECTOS DE LOS FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS SOBRE EL METABOLISMO DE LA INSULINA.

FARMACO	NIVEL DE INSULINEMIA	SENSIBILIDAD A LA INSULINA
Tiacidas	↑	↓
Bloqueadores no selectivos Bloqueadores cardioselectivos	↑	↓
Inhibidores de ECA	↑	↑
Antagonistas del calcio	0	0
Tiacidas + bloqueadores	↑	↓
Tiacidas + IECA	0	↑
Bloqueadores receptores de la angiotensina II	↓	↑

Los inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina (IECA) Y los bloqueadores de tipo I de la angiotensina II se recomiendan como antihipertensivos de elección en los pacientes con SM al producir vaso dilatación y disminuir los niveles de noradrenalina circulantes (efecto simpaticolítico), lo que origina un incremento en la sensibilidad a la insulina y disminución en los niveles de insulina circulante, además se demuestra que disminuyen los niveles de colesterol total y de triglicéridos en plasma.^{50,58}

Varios meta análisis recientes sugieren que pueden ofrecer una ventaja especial en la prevención de complicaciones cardiovasculares adicionales al control de la tensión arterial (evidencia de nivel I)

La tabla 6 muestra la dosis diaria recomendada para el uso de fármacos IECA y bloqueadores de la angiotensina II.

Tabla 6. Dosis recomendada de fármacos de IECA y bloqueadores de la angiotensina II

FARMACO	DOSIS / DIA
IECA	
Captopril	25 – 150 mg
Enalapril	10 -40 mg
Ramipril	5 -20 mg
Quinapril	10 – 40 mg
Lisinopril	10 – 40 mg
Fosinopril	10 – 40 mg
BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II	
Losartan	25 – 100 mg
Valsartan	80 – 320 mg
Irbesartan	75 – 300 mg
Candesartan	8 – 32 mg
Telmisartan	40 – 80 mg

D – TRATAMIENTO CON ASPIRINA

Meta análisis de estudios y ensayos clínicos a gran escala soportan la prescripción de aspirinas a bajas dosis (325 mg /d o menos) como estrategia en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares en pacientes con SM y EC.⁵⁹ Finalmente, queremos enfatizar que la aplicación de medidas no farmacológicas así como tratamientos farmacológicos emergentes pueden tener efectos beneficiosos en individuos con SM y/o DM por mejoría de la sensibilidad a la insulina y anomalías relacionadas, por lo que la identificación temprana de personas con SM y la implantación de estrategias terapéuticas apropiadas son necesarias para contener la nueva enfermedad cardiovascular epidémica relacionada con la diabetes.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

Se ha observado que los pacientes que acuden al servicio de consulta externa de Medicina Familiar del Hospital Rural de Tepexi de Rodríguez, Puebla y que se les ha establecido el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 recientemente, se hace en base a datos clínicos y examen de glucemia en ayuno únicamente, sin identificar que algunos de ellos cursan con otras alteraciones metabólicas como son; hipercolesterolemia, obesidad, hipertensión arterial, hiperuricemia, afectando con mayor frecuencia a mujeres y a adultos mayores.

La diabetes mellitus hoy en día, es una enfermedad que representa para las instituciones de salud un alto costo para su atención médica, tanto por la enfermedad misma, como por las complicaciones agudas y crónicas que se presentan, existiendo ignorancia u omisión del personal médico entre la estrecha relación del síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2.

El Síndrome Metabólico incrementa el riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes,³⁵ se asocia a una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en general y de enfermedad coronaria en particular, con incremento unas cinco veces en la frecuencia de mortalidad cardiovascular, se plantea que posiblemente exista una relación de enlaces moleculares entre el metabolismo lipídico, acción de la insulina, obesidad y nivel de regulación de genes.³⁷

Así mismo teniendo en cuenta que los diabéticos con Síndrome Metabólico tienen mayor prevalencia de microalbuminuria o macroalbuminuria, así como de neuropatía distal respecto a diabéticos sin el Síndrome, se señala que aunque la hiperglucemia crónica se considera el predictor fundamental de las complicaciones microvasculares de la diabetes, este riesgo está modificado por alguno de los componentes del Síndrome Metabólico,¹⁰ de manera directamente proporcional.

Por ello es de importancia conocer los eventos que anteceden o bien se presentan durante el curso de la diabetes, como es el Síndrome Metabólico, para así modificar en forma favorable el impacto que pudiese tener sobre las complicaciones a corto, mediano y largo plazo de la enfermedad, estableciendo el manejo oportuno a los pacientes con esas características.

Por ello se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la incidencia de Síndrome Metabólico en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico en el H. R. # 77 Tepexi de Rodríguez en el periodo del 1 al 31 de octubre de 2007

5. JUSTIFICACION

La prevalencia del síndrome metabólico cuando se emplean criterios parecidos a los de la OMS, varía del 1,6 al 15% en dependencia de la población estudiada y del rango de edad.¹² El estimado de prevalencia en E.E.U.U. es del 22%, varía del 6,7% en las edades de 20 a 43,5 años, a 43,5% en los mayores de 60 años, no se han reportado diferencias por sexo (23,4% en mujeres y 24% en hombres).¹³ En poblaciones de alto riesgo, como la de familiares de personas con diabetes, la prevalencia aumenta considerablemente hasta casi el 50%, llega a más del 80% en personas diabéticas y al 40% en personas con intolerancia a la glucosa.¹⁴ Si consideramos la prevalencia de enfermedades como la HTA (30%) y la diabetes mellitus (17%) en Cuba,¹⁵ podemos tener una aproximación de su prevalencia igualmente elevada en nuestro país por lo cual son necesarios estudios epidemiológicos al respecto.

Un alto porcentaje de pacientes diabéticos derechohabientes y solidarios habientes del Hospital Rural de Tepexi de Rodríguez, Puebla, son manejados únicamente solo desde el punto de vista de la enfermedad, pasando por alto otras alteraciones que bien pueden precederla o bien desarrollarse durante el transcurso de la misma. Con este estudio se busca conocer con que incidencia la diabetes mellitus de reciente diagnóstico, se acompaña de síndrome metabólico, buscando con ello establecer de manera oportuna las medidas de prevención en los tres niveles, las cuales deben estar encaminadas a reducir y retardar complicaciones de la propia enfermedad. Buscando con ello costo beneficio para pacientes y servicios de salud.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de Síndrome Metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico en el H. R. # 77 Tepexi de Rodríguez.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Medir la incidencia de Síndrome Metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2
2. Valorar el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

7. METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO

Epidemiológico

POBLACIÓN

Diabéticos del área de influencia del Hospital Rural Oportunidades No. 77 de Tepexi de Rodríguez que atiende a un total de 20861 personas entre derechohabientes y solidario habientes.

LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el servicio de consulta externa de Medicina Familiar del Hospital Rural Oportunidades No.77 de Tepexi de Rodríguez ,Puebla en el período del 1 al 31 de octubre de 2007.

TIPO DE MUESTRA Y TIPO DE SELECCIÓN

No probabilística, consecutiva determinística.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Determinística

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes detectados en el laboratorio del Hospital, no importando edad, o genero con cifras de glucosa en sangre mayor a 126mg/dl

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con resultados de glucosa en sangre igual o menor a 125 mg /dl

Pacientes adscritos a otro hospital rural.

Casos en los que no se encontró en los expedientes clínicos la información requerida.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No necesario.

INFORMACIÓN A RECOLECTAR

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Incidencia	Numero o proporción de casos de una enfermedad	Numero de casos nuevos de una enfermedad	De razón
Síndrome Metabólico	Constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo como manifestaciones de un estado de resistencia a la insulina cuyo origen parece ser genético o adquirido en útero.	Pacientes que reunieron tres o más criterios de la OMS: Circunferencia abdominal mayor a 102 cms en hombre y 88 cms en mujeres. Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia Hipertensión arterial Hiperglucemia	Nominal Dicotómica
Diabetes de reciente diagnóstico	Trastorno del metabolismo que consiste en una deficiencia de la secreción insulina del páncreas, caracterizado principalmente hiperglucemia y glucosuria.	Cuando se cumple , el criterio de la Asociación Americana de Diabetes de glucemia basal igual o mayor a 126 mg /dl	De intervalo
Riesgo cardiovascular	Es la posibilidad de daño con las características clínicas que presentan los pacientes para desarrollar enfermedad cardiovascular condicionado por factores como hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hiperglucemia.	Cuando una persona alcanza una puntuación final porcentual siguiente : Si es mayor del 40% el riesgo es muy alto. Si es entre el 20% y 40 % el riesgo es alto. Si es del 10 al 20 % moderado Entre el 5 y 10 % ligero y menor del 5% el riesgo es bajo.	De intervalo

METODO

Se realizo búsqueda de pacientes diabéticos de reciente diagnostico en el Hospital Rural de Tepexi de Rodríguez Puebla, entre el periodo comprendido del 1 al 31 de octubre 2007. Para ello se contó con base de datos de expediente clínico en archivo clínico en base a la hoja diaria de consulta externa, tanto de población derechohabiente como no derechohabiente, incluyéndose solo aquellos que contaban con historia clínica completa, peso, talla, tensión arterial, circunferencia abdominal, IMC, y estudios de laboratorio (colesterol, triglicéridos, glucosa)

Para valorar el síndrome metabólico se tomo en cuenta criterios como son : obesidad abdominal, triglicéridos, colesterol total, tensión arterial, y glucosa en ayuno. En donde la presencia de tres o más indicadores confirman el diagnóstico de SM.

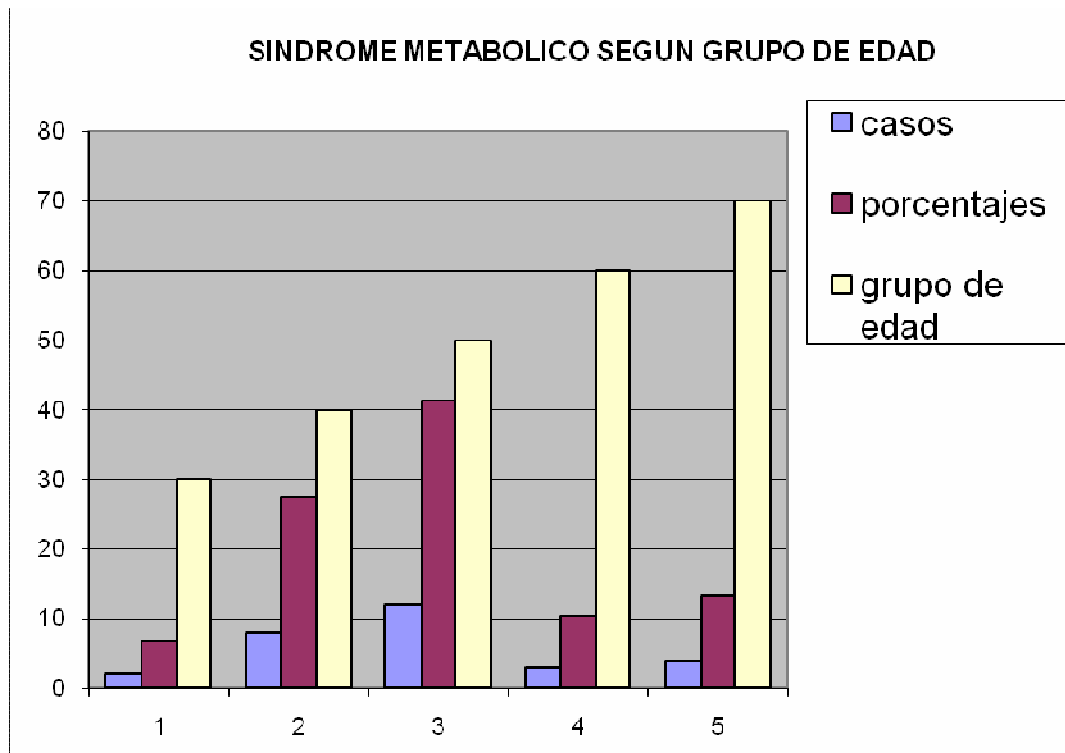
Para valorar riesgo cardiovascular, se contó con unas tablas recomendadas por las Sociedades Europeas de Cardiología, Arteriosclerosis e Hipertensión, estas tablas predicen el riesgo a diez años de sufrir una muerte por causa coronaria y están formadas por una serie de celdas, con una puntuación cada una : primero se identifico el tipo de tabla por genero, en segundo lugar se estableció si era fumador no fumador; después, se identifico el bloque de celdas que se ajusta al rango de edad del paciente, y finalmente se identifico, la celda de edad mas próxima a la presión arterial sistólica y colesterol total del paciente; en una puntuación final (que se obtuvo en porcentajes) si es mayor del 40% el riesgo fue muy alto, si se encontró entre el 20% y 40 % el riesgo fue alto, del 10 al 20 % fue moderado, entre el 5 y 10 % fue ligero y menor del 5% el riesgo fue bajo.

También se consideraron otras variables como fueron la edad, el género, antecedentes heredo familiares y el tipo de tratamiento empleado.

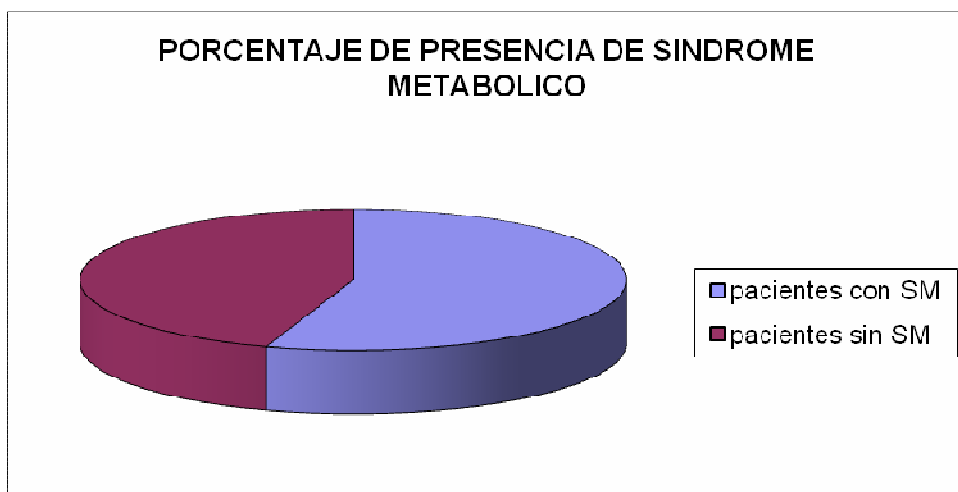
Posteriormente los datos obtenidos se capturaron en una base de datos de Excel para su análisis estadístico basado en medidas de tendencia central, donde se utilizaron, media, mediana, moda, medición de intervalo y desviación estándar para las variables de tipo cuantitativo y porcentajes para las variables cualitativas.

8. RESULTADOS.

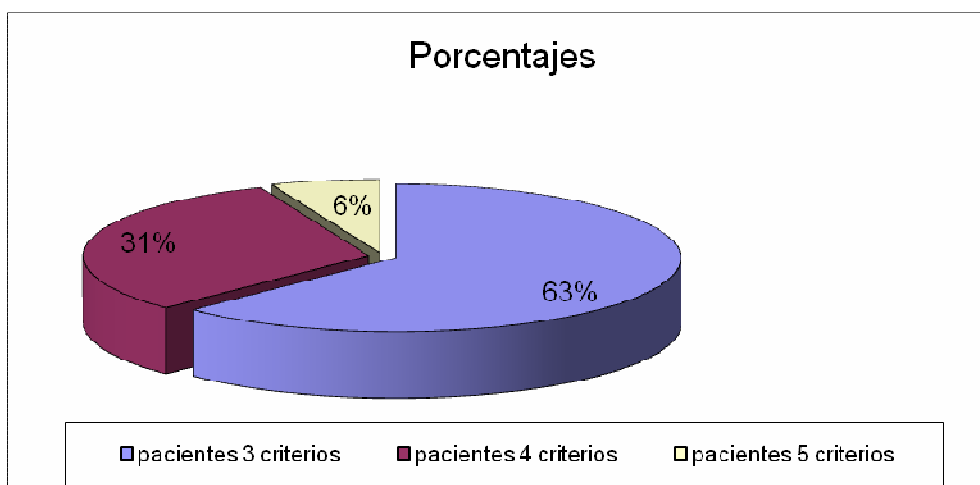
La población estudiada fue de 29 pacientes con una edad media de 55.4 ± 10.96 , con rango de edad de 46 años (intervalo de 39 a 85 años), bimodal de 49 y 56 y una mediana de 54. Trece 44.8% fueron del sexo femenino y 16 (55.1%) del sexo masculino, al agruparlos por decenios, el 6.8% (2) pertenecieron al grupo de 30 a 40 años, el 27.5% (8) de 41 a 50 años, el 41.3% (12) pacientes de 51 a 60 años, 10.3% (3) de 61 a 70 años, y el 13.7% (4) pacientes mayores de 70 años. El grupo de edad en el que mayor frecuencia se presentó el SM fue en grupo mayor de 70 años, seguidos del de 60 a 69, 50 a 59, 30 a 39 y por último en el de 40 a 49 años, apreciándose, en estos grupos que, conforme aumenta la edad, aumenta el riesgo de padecer SM como lo muestra la siguiente gráfica:



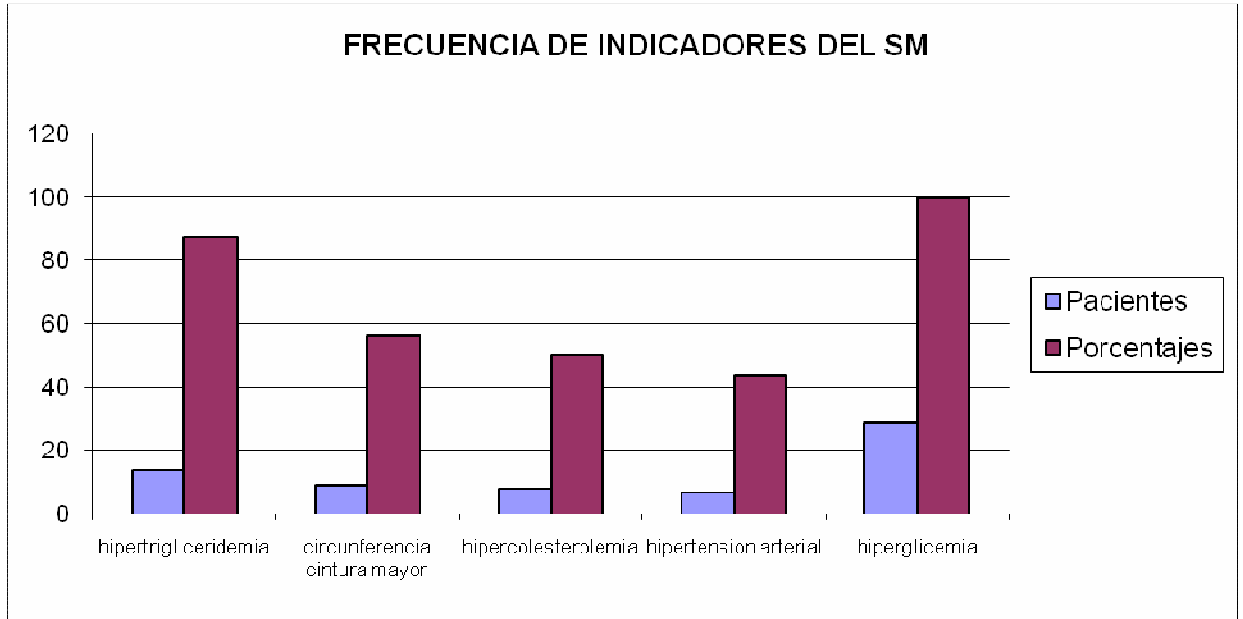
El síndrome metabólico (SM) se presentó en el 55.1% , esto es ,en 16 casos de la población estudiada.



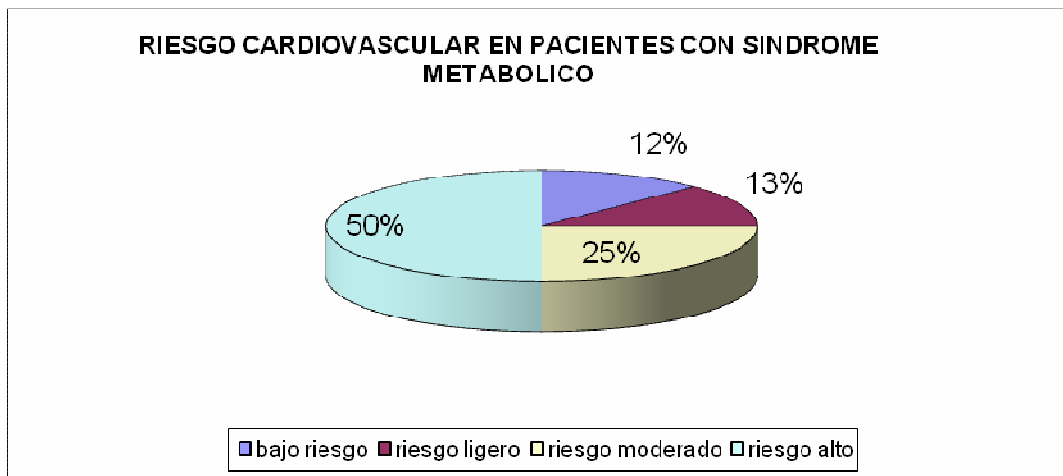
De los 16 pacientes con Síndrome Metabólico , 10 presentaron tres criterios (63 %), cinco cuatro criterios (31 %) y solo uno presentó los cinco criterios (6 %).



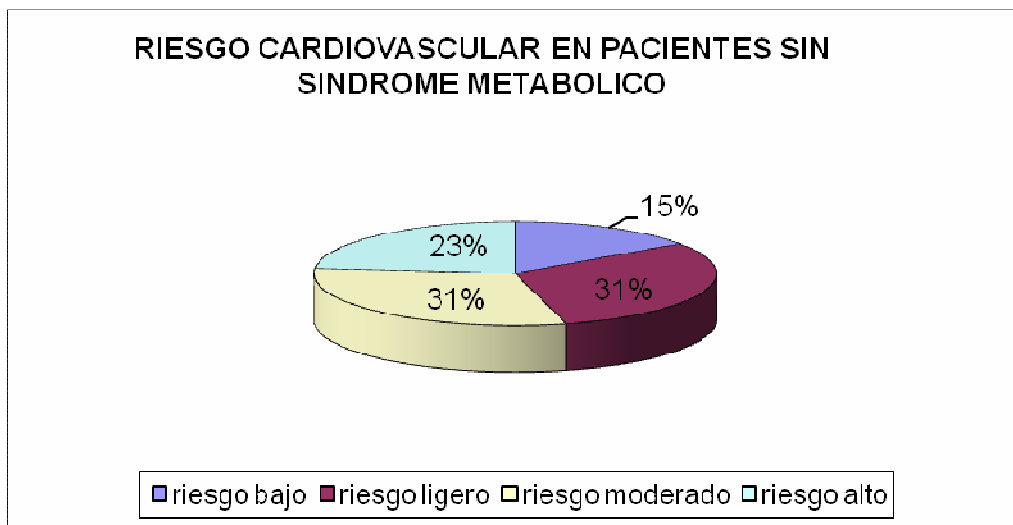
El indicador del SM que con mayor frecuencia se presentó después de la hiperglicemia fue la hipertigliceridemia en 14 de los 16 pacientes (87.5%), seguida de circunferencia de cintura mayor a 102 cm, en los hombres y 88 cm, en las mujeres en 9 pacientes (56.2%), hipercolesterolemia en 8 pacientes (50%) e hipertensión arterial en 7 pacientes (43.7%).



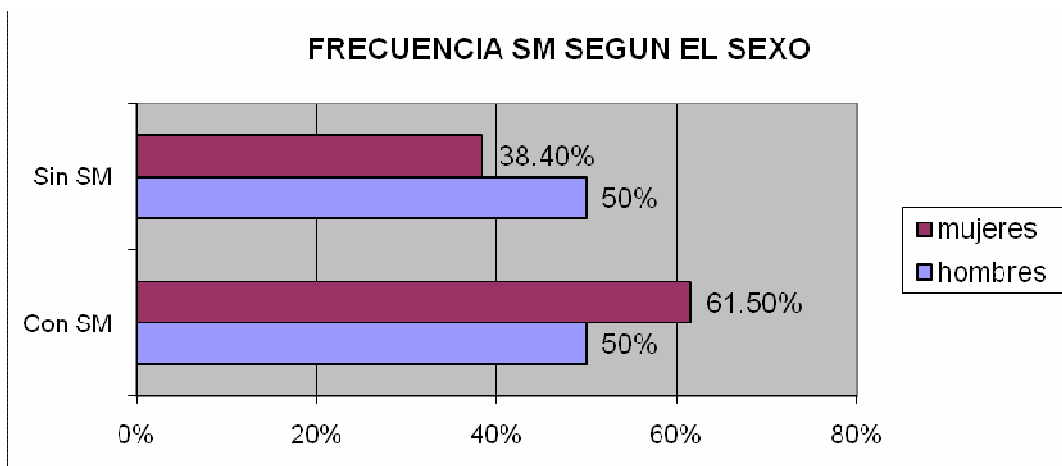
El grupo de pacientes con SM presentó mayor riesgo cardiovascular que aquel grupo que no lo presentaba; de los 16 pacientes con SM 12.5% tuvieron riesgo bajo, 12.5% riesgo ligero, 25% riesgo moderado y 50% riesgo alto.



A diferencia del grupo donde el 15% tuvo riesgo bajo, 30% riesgo ligero, 30% riesgo moderado y solo el 23% tuvo riesgo alto.



No se encontró predominancia de genero ya que la relación de hombre/mujer fue de 1:1 sin embargo la prevalencia fue mayor en genero femenino, ya que de 3 mujeres con diabetes mellitus tipo 2 de recién diagnostico, 2 presentaban SM, a diferencia del genero masculino que de cada hombre que lo presenta otro no (61.5% de la mujeres presentaron SM y el resto que corresponde al 38.4% no lo tienen;



En cuanto a los antecedentes heredo familiares para diabetes mellitus e hipertensión arterial se muestra en el siguiente cuadro.

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES n=29	SINDROME METABOLICO	
	PRESENTE n= 16	AUSENTE n=13
DIABETES MELLITUS	88%	73%
HIPERTENSION ARTERIAL	63%	46%

Respecto al manejo terapéutico de los 29 pacientes de nuestra población en estudio, 17.2% (5) esta exclusivamente bajo tratamiento farmacológico para diabetes, 27.5% (8) esta bajo un régimen higiénico dietético y 55.1% (16) utilizan una combinación de ambos, como se muestra en el cuadro siguiente:

		SINDROME METABOLICO	
		PRESENTE	AUSENTE
TIPO DE TRATAMIENTO	FARMACOLOGICO	12%	23%
	NO FARMACOLOGICO	38%	15%
	MIXTO	50%	61%

9. DISCUSION.

La asociación de factores de riesgo conocida como “síndrome metabólico” (SM) ha adquirido gran importancia en la actualidad, entre otras razones por que incrementa el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Debido a que hasta el momento no se ha conseguido manejar una única definición de SM no se ha llegado a un acuerdo entre los distintos criterios diagnósticos a tener en cuenta, por lo que es difícil comparar prevalencias entre países. Por esto en la actualidad se apunta a lograr una única definición estandarizada de uso internacional; sin embargo varios estudios demuestran en que alrededor de un 25% de la población adulta padecen SM. En algunos estudios se observa que la prevalencia aumenta con la edad siendo del 6.8 % en pacientes de 30 a 40 años, el 27.5% de 41 a 50 años, el 41.3% de 51 a 60 años, 10.3% de 61 a 70 años, y hasta el 13.7% en mayores de 70 años; en otros realizados a población abierta se mostró una prevalencia de un 24% a los 20 años, de un 30% o mas en los mayores de 50 años y ya por encima de los 60 mas del 40% padeció SM. Lo que concuerda con lo observado en nuestro estudio, en donde también la prevalencia aumento con la edad, presentándose SM en el 55.1 % de nuestra población. Un estudio relevante es el de NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) en donde se evalúa la prevalencia de SM y Diabetes Mellitus en personas con 50 años de edad o mas y se realizo en dos fases: 1988 – 1991 y 1991 – 1994, se determino la presencia de SM según los criterios del ATP y la presencia de diabetes por la medición de glucosa basal en ayunas ($> 126\text{mg/dl}$). De esta manera, se dividió la población estudiada en grupos con o sin diabetes mellitus encontrando que un 25.8% de personas con normo glicemia basal y un 33.1% de personas con intolerancia a la glucosa tiene síndrome metabólico, las cifras superan el doble en individuos con glucosa alterada en ayunas y diabetes (siendo de 71.3% y 86% respectivamente)⁶⁰ lo que al comparar con nuestro estudio encontramos una prevalencia del 55.1%, sin embargo podemos pensar que esta es menor debido a que nuestra población elegible fue de diabéticos de reciente diagnostico, por lo que se encuentra en fases iniciales de la enfermedad y no han desarrollado aun todo el complejo metabólico.

En estudios realizados entre los individuos que reunían criterios diagnósticos de SM con definición ATP - III, el mas prevalente fue triglicéridos elevados; luego se escalonaron tensión arterial elevada, obesidad abdominal, HDL bajo e hiperglucemia. Según los datos del NHANES III entre los blancos no hispánicos y los México americanos predominaba la obesidad abdominal, el HDL bajo y los triglicéridos elevados, siendo estos últimos los mas hiperglucemicos de la muestra⁶¹. En otro estudio realizado a una población hispana donde se basaron en los criterios de la ATP Se observaron en orden decreciente la hiperglucemia, que tuvo el mas alto valor (4.44) siguiéndole en orden decreciente, la obesidad abdominal (2.82), los triglicéridos elevados(1,93),el HDL bajo (1,55) y finalmente la hipertensión arterial⁶²; este ultimo concuerda con nuestra población al encontrar como indicador mas frecuente en orden descendente, la hipertrigliceridemia, la obesidad, hipercolesterolemia y por ultimo la hipertensión, sin contar la hiperglicemia, ya que nuestra población de estudio estaba conformada con pacientes diabéticos.

En un estudio ya mencionado (NANHES III) se investigo la prevalencia de enfermedad cardiovascular en personas mayores de 50 años. Se comprobó que esta es del 19.2% en aquellos con SM y Diabetes mellitus (13.9%) y estos fueron muy superiores al grupo sin SM pero con DM (7.5%) y al ultimo sin SM ni DM (8.7%)⁶².

Por lo que se entiende lo siguiente: cuando a la presencia de SM se le suma la Diabetes, la prevalencia de enfermedad cardiovascular aumenta considerablemente; sin embargo, también

se puede observar que los sujetos diabéticos sin el síndrome metabólico (aproximadamente) tenían una prevalencia de enfermedad coronaria similar a la de individuos no diabéticos sin el SM. El aumento de riesgo cardiovascular asociado al SM puede deberse a la suma de sus partes, ya que cada uno de los componentes constituye un factor de riesgo independiente: Dislipidemia, obesidad, hipertensión y resistencia a la insulina. Por lo que en comparación con nuestro estudio, encontramos que conforme aumenta la edad, aumenta proporcionalmente el riesgo de padecer SM y aumenta también el riesgo cardiovascular, también comparamos el riesgo cardiovascular en el grupo con o sin presencia de SM, encontrándose en porcentaje mas elevado de riesgo alto en el grupo que lo presentaba.

Nosotros no encontramos una predominancia en cuanto al genero; sin embargo la prevalencia fue mayor en el genero femenino, igualmente descrito en estudios anteriores, donde de acuerdo con la clasificación dada por la OMS o el ATP III, este ultimo selecciono a mas mujeres que a hombres mientras criterios de la OMS lo hicieron al revés, agrupando mas varones que mujeres⁶³.

Observamos que la presencia de antecedentes heredo familiares fue mayor en aquellos pacientes con SM.

Al observar el tipo de tratamiento que presentan los pacientes, nos podemos dar cuenta que el 38% de los pacientes tienen un control metabólico con medidas higiénico dietéticas, que el 50% tiene un manejo integral, y que el restante 12% no tiene verdadero control, lo que se espera que en un futuro estos pacientes de no incorporarse a un programa integral podrán presentar complicaciones cardiovasculares.

10. CONCLUSIONES

Los hallazgos encontrados en este estudio nos revelan que la incidencia de SM en pacientes diabéticos de recién diagnóstico en el H. R. # 77 Tepexi de Rodríguez. En el periodo del 1 al 31 de octubre 2007 fue del 55.1% del total de casos con diabetes de reciente diagnóstico, para una tasa de 0.76 casos x cada 1000 derechohabientes.

La presencia de SM aumenta con la edad, al igual que aumenta el grado de riesgo cardiovascular, siendo este último mayor en aquellos pacientes que presentaron el SM.

En cuanto al género no encontramos predominancia alguna.

En los pacientes con SM se encontró con más frecuencia la presencia de antecedentes heredo familiares.

La mitad de nuestros pacientes de nuestra población en estudio no está llevando un tratamiento médico integral.

No se consigna en el expediente, el diagnóstico de Síndrome Metabólico. Aun cuando se integra el diagnóstico

No se calcula el riesgo cardiovascular.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37 : 1595 – 607
2. Zavaroni I , Bonora e, Pagliara M. et al. Risk factors for coronary artery disease in Healthy persons with hiperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 702 – 6
3. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and Its complications. WHO/NCD/NCS/99.2; 31 – 3
4. Facchini F, Chen Y – DI, 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 - 11
5. Reaven GM, Chen Y – DL, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM, Insulin resistance and hyperinsulinemia in individual with small, dense, low density lipoprotein particles, *J Clin Invest* 1993; 92: 141 – 6
6. Ai A, Tanaka A Ogita K, Sekine M, Numano U, Reaven G. Relationship between hyperinsulinemia and remnant lipoprotein concentrations in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol metabol* 2000; 85 : 3557 – 60.
7. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diab Care* 1999; (suppl. 3): C25-C30.
8. Groop L, Ortho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J. Intern Med* 2001; 250 (2): 105-20.
9. Anderson PJ, Critchley JA. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs. insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25 (12): 1782-8.
10. Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;11; 88 (7B): 38J-42J.
11. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). Executive summary. NIH Publication 01-3670; may 2001.
12. Aschner Chávez M. Izquierdo J, Sole J, Tarazona A, Pinzon JB, et al. Prevalence of the metabolic síndrome in a rural and urban population in Colombia. *Diab. Res Clin Pract*, 2002;57 (suppl) 1:532.
13. Ford ES. Gile WH. Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;16 (287):356-9.
14. Isomaa B. Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab Care* 2001;24:683-9.
15. Republica de Cuba. Ministerio de Salud Publica. Anuario Estadistico del MINSAP 2000;74-5.
16. Lebovitz HF. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin End D iabetes* 2001; 109 suppl 2:135-48.

17. Muller-Wieland D, Knebel B. Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Dissord* 2001; 25 suppl 1:S35-7.
18. Barbieri M, Bonafe M. LL – paraoxanase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assement IR in healthy subjects *J Clin Enocrinol metab* 2002, 87: 222-5
19. Poulsen P, Vaag A. Genetic versus environmental etiology of the metabolic Syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001; 44. 537 – 43.
20. Masuzaki H, Paterson J. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic siyndrome. *Science* 2001; 294 (5549): 2166 – 70
21. Baumgartner Parzer SM. The endothelium as a metabolic and endocrine organs: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): S166 – S179.
22. Arcaro G, Cretti A. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: Sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 576-82.
23. Liese AD, Hense HW, Doring A. Microalbuminuria, cntral adiposity and hypertension in the non – diabetic urban population of the Monica Augsburg Survey 1994/95. *J Human Hipertens* 2001; 15: 799 – 804.
24. Leyva F, Godsland IF, Hyperleptinemia as a component of Metabolic Syndrome of cardiovascular risk. *Arteriocler Throm Vasc Biol* 1998, 18: 928 – 33.
25. Zimmet P, Buyku EJ. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance and other players. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 25- 44.
26. Fruehwald E, Schultes B. Hiperinsulinemia causes activation of the hypothalamus – pituitary – adrenal axis in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 Suppl 1: 538 – 40.
27. Crook ED. The genetics of human hypertension. *Semin Nephrol* 2002; 22:27 – 34
28. Ueno H. Bloob flow regulates the development of vascular hypertrophy, smooth muscle cell proliferation, and endothelial cell oxide synthase in hypertension. *Hypertesion* 2000; 36: 89 – 93
29. Cubeddu LX. Insulin resistance and upper – normal glucose levels in hypertension: a review. *J Human Hypertens* 2002; 16 Suppl 1: S 52 – 5.
30. Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 3: 534 – 41.
31. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc* 2001; 60 : 375 – 80.
32. Adami GF, Ravera G Metabolic syndrome in severely obese patients. *Obes Surg* 2001; 11: 543 – 5.
33. Ruotolo G, Howard BW. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 494 – 500.
34. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43 : 363 – 79.

35. Isomaa B, Henricsson M. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 1148 – 54.
36. Conh G, Valdes G. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3: 416 – 23.
37. Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy, *Diabetes Obes Metab* 1999; Suppl 1: S 17 – 22.
38. Lin Y Rajala MW. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol CHEM* 2001; 276: 42077 – 83.
39. Vega GL. Results of expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Hert J* 2001; 142 : 1108 – 16.
40. Chu NF, Spiegelman D. Plasma insulin, leptin and soluble TNF Receptors levels in relation to obesity – related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495 – 503.
41. Arad Y, Newstein D. Association of multiple risk factor and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron – beam computed tomographic study. *Atheroscler Thromb Vas Biol* 2001; 21 : 2051 – 8.
42. Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes care sept* 2001; 24: 1629 – 33.
43. Stoney RM. Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med Jun* 2001; 18: 476 – 82.
44. Beck – Nielsen H. Insulin resistance : organ manifestations and cellular mechanisms. *Ugeskr Laeger* 2002; 164: 2130 – 5.
45. A. Alvarez Cosmea. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revision critica. *Medifam* 2001; 11: 122 – 139.
46. A. Marquez Galan. Valoracion del Riesgo Cardiovascular. ¿ Que tabla utilizar? Evidencia en Medicina de Familia. *Atencion primaria* 2003; 32 (10): 586 – 589.
47. Tercer Grupo de Trabajo de las Sociedades Europeas y otras Sociedades sobre Prevencion Cardiovascular en la Practica Clinica. Guia Europea de Prevencion de Prevencion en la Practica Clinica. *Clin. Invest. Arterioscler.* 2005; 17 (1): 19 – 33.
48. Fernando Villar Alvarez. Recomendaciones para el control de la colesterolemia en España. *Rev. Esp. Salud Publica.* 74n 5-6 Madrid set/dic 2000.
49. Wood D. Riesgo Coronario de las Sociedades Europeas. *Eur Herat Journal*, 1998; 19: 1434. 1503.
50. Task Force.
51. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214 – E 223.

