

## Artículo por Invitación

# Consenso elaborado por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre Resistencia a la Insulina (RI) y Síndrome Metabólico (SM): aspectos clínicos y terapéuticos

Coordinadora: Dra. Gloria López S.<sup>1</sup>

Integrantes del Grupo de Consenso: Verónica Araya Q.<sup>1</sup>, Sylvia Asenjo M.<sup>2</sup>, Rodolfo Armas M.<sup>3</sup>, Fernando Descalzi M.<sup>4</sup>, Erik Díaz B.<sup>5</sup>, Jaime Díaz<sup>11</sup>, Jaime Espinoza R.<sup>6</sup>, Hernán García B.<sup>7</sup>, Manuel García de los Ríos A.<sup>11</sup>, Fernando Lanas Z.<sup>8</sup>, Claudio Liberman G.<sup>1</sup>, Alberto Maiz G.<sup>9</sup>, Hernán Prat M.<sup>10</sup>, Virginia Riesco S.<sup>13</sup>, Carmen Romero O.<sup>1</sup>, Carlos Saavedra V.<sup>5</sup>, Teresa Sir P.<sup>12</sup> y Ana Claudia Villarreal B.<sup>11</sup>.

## Chilean society of endocrinology and diabetes consensus on clinical and therapeutic aspects of insulin resistance and metabolic syndrome

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Universidad de Concepción.

<sup>3</sup>Servicio de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios.

<sup>4</sup>Unidad de Enfermedades Respiratorias, Clínica Alemana de Santiago.

<sup>5</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

<sup>6</sup>Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>7</sup>Sección de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>8</sup>Universidad de La Frontera.

<sup>9</sup>Departamento de Diabetes y Nutrición, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>10</sup>Sección Cardiología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>11</sup>Unidad de Diabetes, Hospital San Juan de Dios.

<sup>12</sup>Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.

<sup>13</sup>Unidad de Diabetes y Nutrición, Clínica Alemana.

Recibido el 14 de agosto, 2008.

Aceptado el 23 de septiembre, 2008.

**Background:** The concept insulin resistance as the basis for a series of metabolic alterations and diseases was introduced by Gerald Reaven in 1988, when he described a cluster of alterations that named Syndrome X. **Aim:** To review and discuss the present information about Insulin Resistance (IR) and Metabolic Syndrome (MS). **Material and methods:** The IR concept is defined, the affected metabolic ways, its consequences and relationship with different diseases are presented. The importance of central obesity with its metabolic, inflammatory and prothrombotic consequences playing a key role in cardiovascular risk, is discussed. The cluster of factors focused on cardiovascular disease and eventually Diabetes is named MS. Several definitions of MS are analyzed and compared. A proposition is made about the definition to be used in the Chilean population. Differences between IR Syndrome and MS are discussed. Diagnostic methods of IR and MS are presented, recommendations are made about their usefulness and reliability. Non pharmacological and pharmacological treatments of IR and MS are analyzed. Other related diseases, such as polycystic ovary syndrome, non alcoholic steatohepatitis and sleep apnea are discussed. **Conclusions.** Until further studies are made to define a local waist circumference cut-off associated with high risk, the ATPIII MS definition is preferred. A clinical approach is recommended for diagnosis. A search for all components of the MS is important. There is no evidence about the benefits of MS treatment on the prevention of cardiovascular diseases or diabetes. Evidence supports the use of lifestyle changes and some drugs, such as metformin on the prevention of diabetes in prediabetic states.

### Temario del Consenso

- 1) Métodos de evaluación de la sensibilidad a la insulina y otros parámetros relacionados.
- 2) Aspectos clínicos y diagnósticos de la RI en el adulto.
- 3) Aspectos clínicos y diagnósticos de la RI en el niño y adolescente.

- 4) Medidas terapéuticas no farmacológicas para la RI. Ejercicio y alimentación en el niño y en el adulto.
- 5) Tratamiento farmacológico de la RI en el adulto.
- 6) Tratamiento farmacológico de la RI en el niño y en el adolescente.
- 7) Obesidad y RI.

## Consenso SOCHED sobre Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico

- 8) Trastornos de la tolerancia a la glucosa, diabetes y RI.
- 9) Hipertensión arterial y RI.
- 10) Trastornos de los lípidos y RI.
- 11) Factores pro-coagulantes e inflamatorios en la RI.
- 12) Aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular cerebral y periférica y RI.
- 13) Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) y RI.
- 14) Esteatohepatitis no alcohólica y RI.
- 15) Apnea del sueño y RI.

### Antecedentes y fundamentos del Consenso

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, dirigida a la sazón por el Dr Gilberto Pérez, consideró necesaria la elaboración de un documento de Consenso que permitiera definir conceptos, analizar críticamente la información disponible e incorporar la experiencia de expertos nacionales sobre la Resistencia a la Insulina y el Síndrome Metabólico en sus aspectos clínicos y terapéuticos y, que fruto de ello, se redactaran recomendaciones útiles en la práctica clínica, para especialistas y médicos generales.

#### Los fundamentos de esta iniciativa son:

1. La gran cantidad de publicaciones sobre aspectos básicos, clínicos y epidemiológicos de la Resistencia a la Insulina y el Síndrome Metabólico<sup>1</sup>, hecho que dificulta la adecuada comprensión de esos temas.
2. La existencia actual de confusión y controversia sobre los conceptos de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico y sus respectivas implicancias en la práctica clínica. Este punto reviste especial relevancia para los especialistas de SOCHED, puesto que se ha producido una superposición de la nueva información fisiopatológica del área metabólica y endocrina sobre el conocimiento epidemiológico respecto del riesgo de enfermedades crónicas, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus, junto a la emergencia de otros trastornos patológicos, aparentemente diferentes en su expresión clínica, como el SOP, la esteatohepatitis no alcohólica, la apnea del sueño, algunos cánceres y otros<sup>2,10</sup>.
3. Uso y, probablemente, abuso de los métodos de laboratorio para el diagnóstico de las entidades señaladas precedentemente<sup>11</sup>.
4. Difusión profusa de tratamientos farmacológicos con fundamentos poco definidos para el control de los trastornos relacionados con Resistencia a la Insulina y el Síndrome Metabólico.
5. La SOCHED cuenta con los recursos académicos y técnicos y también con el prestigio y reconocimiento para que el producto de este trabajo sea recibido y aplicado por la comunidad médica nacional.

6. La SOCHED dispone de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, su órgano oficial de difusión científica.

#### Métodos

Se invitó a expertos de SOCHED a participar en las áreas ya definidas y, cuando se estimó necesario, a especialistas de otras disciplinas.

Los temas fueron abordados incorporando la información más reciente, con base en la evidencia científica. El temario se organizó bajo un esquema común de desarrollo y los objetivos se orientan a conclusiones prácticas, las cuales se destacan al término del capítulo.

Se realizaron reuniones de coordinación y de discusión. Las versiones originales fueron sometidas a la opinión de los integrantes del Consenso, produciéndose un intercambio de ideas y sugerencias. Se efectuó una revisión bibliográfica exhaustiva de cada capítulo y se analizaron y consensuaron las controversias surgidas. Se alcanzó acuerdo sobre las recomendaciones en los temas más importantes y también sobre aquellos que son fuente de errores y de prácticas poco fundadas.

El objetivo del presente documento es presentar los antecedentes generales y enunciar las conclusiones y recomendaciones más relevantes de cada capítulo. En el futuro se publicarán sucesivamente los capítulos in extenso, desarrollados por los respectivos encargados.

#### Introducción

La Resistencia a la Insulina (RI), como concepto eje de una constelación de trastornos metabólicos y enfermedades, fue planteado por primera vez por Gerald Reaven en 1988<sup>12</sup>, cuando describió un conjunto de alteraciones que denominó Síndrome X. Este síndrome incluyó a la intolerancia a la glucosa, la hipertensión arterial y la dislipidemia aterogénica (triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo y colesterol LDL normal o alto con partículas pequeñas y densas). Postuló que la RI y la hiperinsulinemia compensatoria, eran la causa común de esos trastornos y de la enfermedad cardiovascular. Curiosamente, Reaven no incluyó a la obesidad en su síndrome, tal vez debido a que el grupo que estudió inicialmente incluyó sujetos jóvenes, aparentemente sanos, no obesos. No obstante lo anterior, centró el control del Síndrome X en la mantención del peso y la actividad física.

La investigación básica, clínica y epidemiológica ha aportado nuevas luces, pero ha introducido confusión en el quehacer médico. Por una parte, respecto de varias enfermedades, además de la diabetes tipo 2 (DM 2) y, en menor grado, la hipertensión arterial, se ha demostrado que entre los mecanismos patogénicos se encuentra la RI, SOP, esteatohepatitis no alcohólica, apnea del sueño, hiperuricemia y ciertos cánceres. Algunas de estas patologías comparten también el aumento del riesgo cardiovascular y de

## Artículo por Invitación

diabetes. Por otro lado, el estudio de la obesidad y sus relaciones con la RI, DM 2 y enfermedad cardiovascular (ECV), ha conducido al reconocimiento del tejido adiposo como órgano endocrino y fuente de factores proinflamatorios, fenómeno más manifiesto en la obesidad visceral<sup>13,14</sup>. Desde la cardiología, la investigación apuntó también hacia la RI, como una constelación de factores de riesgo no tradicionales, inflamatorios y procoagulantes<sup>15,18</sup>.

En el contexto del alarmante aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles, este cúmulo de información ha motivado que desde perspectivas diferentes se postule la existencia de síndromes, entendidos como una constelación de alteraciones, asociadas entre sí con mayor frecuencia que la dada por el azar, y que confieren a los individuos que las presentan un mayor riesgo de desarrollar ECV y DM 2. La hipótesis apunta a una causa común, para muchos la RI, y para otros la obesidad o adiposidad visceral con sus consecuencias deletéreas.

Este Consenso pretende definir del modo más simple esta intrincada realidad.

### Definición de la Resistencia a la Insulina y del Síndrome Metabólico

Es importante precisar que la “resistencia” se circunscribe, de acuerdo con los métodos de medición utilizados, a la captación celular de la glucosa inducida por la insulina; no obstante, la RI afecta también las acciones lipídicas de la insulina. La hiperinsulinemia compensatoria, que ocurre en sujetos con capacidad secretora pancreática conservada, conduce a un aumento de las vías no afectadas y ello puede generar alteraciones patológicas.

La investigación acerca de los mecanismos envueltos y las consecuencias de la RI ha conducido al mejor conocimiento de la patogénesis de la DM 2, del SOP, de la obesidad y otras condiciones asociadas. Los aspectos más propiamente endocrinológicos motivaron a la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) junto al Colegio Americano de Endocrinólogos (ACE)<sup>19</sup> y al Grupo Europeo de Estudio de la RI (EGIR)<sup>20</sup> a proponer una definición con el propósito de aumentar el conocimiento y facilitar la detección precoz de alteraciones, pero no necesariamente dirigidas a la aplicación clínica directa. La denominación elegida por estas tres organizaciones de especialistas es SÍNDROME DE RESISTENCIA INSULÍNICA y no Síndrome Metabólico. Ambos criterios excluyen de modo explícito a la diabetes e introducen en los requisitos diagnósticos la Prueba de Tolerancia a la Glucosa (PTGO) para detectar intolerancia a la glucosa. EGIR agrega además, a la RI medida según el cuartil más alto de insulinemia de ayuno de la población sana. Los americanos incorporan además los antecedentes familiares y personales de ECV, la hipertensión arterial, el hígado graso no alcohólico, el SOP, factores étnicos, estilo de vida, edad, signos de acantosis nigricans y otros. Estas de-

finiciones evidencian el énfasis en la RI y en la prevención y diagnóstico precoz de DM 2.

Cuando la perspectiva es cardiológica el foco se sitúa en el riesgo cardiovascular y surge el Síndrome Metabólico, como lo expresan las definiciones del NCEP-ATPIII<sup>21</sup>, WHO (OMS)<sup>22</sup>, de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)<sup>23</sup>, que incluyen a la diabetes ya diagnosticada. La OMS, sin embargo, le otorga similar categoría a la diabetes y prediabetes que a la presencia de RI.

La obesidad es incorporada de distintas maneras en las definiciones de SM: la AACE, considera que un  $IMC \geq 25$  es un factor de riesgo; el grupo europeo, introduce la circunferencia de cintura,  $\geq 94$  cm en hombres y  $\geq 80$  en mujeres; ATPIII usa la misma medición pero con límites de  $>102$  y  $88$  cm para hombres y mujeres, respectivamente. La OMS la ubica entre otros factores adicionales, como relación cintura-cadera,  $\geq 0,90$  en hombres y  $\geq 0,80$  en mujeres.

La última definición publicada es la de la IDF<sup>23</sup>, que reconoce a la obesidad central como requisito básico y usa medidas inferiores a las del ATPIII:  $>94$  y  $>80$  cm de circunferencia de cintura para hombres y mujeres, respectivamente. También establece que mientras no existan estudios poblacionales, esas cifras deben ser utilizados en personas de origen caucásico (europeo). En las de origen aborigen americano, la cifra recomendable sería la de los estudios asiáticos del Sur ( $90$  y  $80$  cm, respectivamente). Las definiciones no establecen con claridad la forma en que debe efectuarse la medición de la cintura: algunos la sitúan a nivel del diámetro menor del abdomen, a la altura del ombligo, y otros en el punto medio entre los rebordes costales y las cresta ilíacas. Este último método parece tener mejor correlación con el contenido de grasa visceral y menor variación de individuo a individuo.

Con respecto a la presión arterial, las cifras diagnósticas de cada definición corresponden a las del comienzo de la anomalía en la fecha de la aparición del criterio. En las definiciones más nuevas: ATPII, AACE, IDF es de  $\geq 130/85$  mmHg. Tal como ocurre con la diabetes conocida, algunos criterios incluyen la hipertensión arterial (HTA) en tratamiento; en este punto la definición de la IDF lo explicita, pero otras definiciones no lo hacen, haciéndolas imprecisas y confusas.

Sólo la OMS incorporó la detección de microalbuminuria como uno de los factores. La IDF incluyó por primera vez recomendaciones para realizar estudios en el campo de la RI, adipocito, adiponectina, factores inflamatorios, procoagulantes, moleculares y genéticos. En la Tabla 1 se presentan en forma comparativa los diferentes criterios diagnósticos actualmente en uso. Además de la dificultad que implica su aplicación, se crean grandes diferencias aun entre individuos diagnosticados con un mismo criterio (por la variedad posible de combinaciones) y mucho más entre personas clasificadas según definiciones distintas.

## Consenso SOCHED sobre Resistencia a la insulina y Síndrome Metabólico

Una forma gráfica de evidenciar lo complejo del tema es el estudio de Everson<sup>24</sup>, quien en una muestra de 2.272 hombres encontró que la asociación de los componentes del SM era variable: 7,4% tenía SM, 10% presentaba RI o hiperglicemia, pero sólo un 25% de estos últimos cumplía con los criterios diagnósticos de SM; un 12% tenía HTA y RI y un 4% RI y dislipidemia. La población restante (37,8%) no tenía ningún factor y era sólo hipertensa, dislipidémica o presentaba la combinación de dos factores.

Gran parte de las publicaciones en este tema son de tipo epidemiológico: la prevalencia fluctúa entre 10% y 50%, la mayoría cercana a 25%, pero esas cifras van en aumento y son mayores en hombres<sup>25,26</sup>. El criterio más utilizado es el del ATP III, probablemente por su simpleza. Muchos estudian la diferencia entre la aplicación de dos o más criterios<sup>27,28</sup> para predecir mortalidad, ECV o diabetes, al no estar presente en el diagnóstico alguno de ellos<sup>29-32</sup>. Otra fuente de controversia es la participación individual de cada factor como predictor frente al diagnóstico del síndrome. La información tampoco es concluyente<sup>33,34</sup>.

Luego de este análisis de situación, presentamos las principales conclusiones y recomendaciones elaboradas por esta reunión de Consenso.

### Conclusiones y Recomendaciones del Grupo de Consenso

#### A. Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina

A1. La RI es un concepto fisiológico y fisiopatológico que ayuda a la comprensión de los mecanismos de ciertas enfermedades.

A2. El SM es un concepto de carácter clínico y epidemiológico y no tiene una definición acotada. El papel de la RI, especialmente en el diagnóstico de SM, no ha sido determinado. Por último, RI y SM no son sinónimos.

A3. El SM tiene una orientación epidemiológica dirigida al riesgo cardiovascular.

A4. La presentación de los componentes del SM en la población es muy variable y pocos individuos reúnen todas las alteraciones<sup>24</sup>.

A5. La obesidad, particularmente la de predominio central, juega un rol fundamental en el SM e importante en la RI<sup>15</sup>.

A6. La circunferencia de la cintura debe medirse en el punto medio entre los rebordes costales y las crestas ilíacas.

A7. En Chile no se dispone de estudios que determinen respecto de la medición de la cintura, el nivel de corte que indique riesgo. La utilización de las cifras menores de la IDF no ha demostrado ventajas<sup>29,35,36</sup>. Se recomienda mantener los valores del ATP III (102 y 88 cm en hombres y mujeres, respectivamente), hasta contar con mayor in-

formación.

A8. La medición de factores pro inflamatorios y pro coagulantes es útil en la determinación del riesgo cardiovascular<sup>37-40</sup>. Su exacto papel debe ser estudiado.

A9. Respeto a la población pediátrica las cifras son objeto de controversia. La información disponible permite recomendar la aplicación del  $>p75$  para edad y sexo<sup>41</sup>.

A10. La identificación de los individuos con SM tiene utilidad epidemiológica y clínica. Permite vigilar de modo relativamente simple la evolución de factores que se asocian con mortalidad y morbilidad por EVC.

A11. El diagnóstico de SM es fundamentalmente clínico, con el apoyo de exámenes de laboratorio básicos, como glicemia de ayuno, PTGO y perfil lipídico.

A12. Para estimar la RI no resulta necesario por lo general solicitar exámenes. Ellos no constituyen un requisito para el diagnóstico en la práctica clínica.

A13. Previo a la solicitud de insulinemia en cualquiera de las pruebas, se recomienda utilizar el buen juicio médico frente al caso individual. Cuando se estime importante hacerlo, ya sea para definir la conducta terapéutica o por motivo de investigación, deben considerarse todas las limitaciones, condiciones especiales y cuidados de manipulación de la muestra, las que se detallan más adelante.

A14. Las distintas definiciones de SM no han demostrado ser muy diferentes entre sí en su capacidad predictiva de riesgo. Mientras no exista mayor información, el grupo de Consenso recomienda la aplicación de la definición del ATP III.

A15. En la población pediátrica la información disponible es más confusa aún. La más recomendable es la adaptación del criterio ATP III, con  $>p75$  en circunferencia de cintura.

A16. Se recomienda intensificar simultáneamente la búsqueda de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular y los propios del SM, de modo que no se minimice el esfuerzo preventivo sobre factores tan gravitantes como el tabaquismo y el LDL colesterol.

#### B. Métodos de medición de la sensibilidad a la insulina

B1. Ninguno de los métodos o técnicas disponibles cumple con los requisitos de simpleza, confiabilidad, reproducibilidad y costo accesible. Las condiciones de las pruebas no reproducen la fisiología. Por lo anterior, no se justifica su aplicación sistemática en la práctica clínica.

#### B2. Medición de Insulina

B2a. Los ensayos inmunométricos, como IRMA e IEMA, tienen mejor sensibilidad y especificidad. Presentan escasa reacción cruzada con proinsulina. Muchos son automa-

## Artículo por Invitación

tizados y su coeficiente de variación puede ser de 6%<sup>42</sup> en comparación con eRIA, que varía entre 10 y 15%<sup>43</sup>.

B2b. Debe prestarse mucha atención a la recolección y conservación de las muestras. A temperatura ambiente la estabilidad es de sólo 24 horas y a -4° C de 14 días, aunque información reciente muestra inestabilidad incluso después de 24 horas<sup>44</sup>.

B2c. La hemólisis y la presencia de anticuerpos anti insulina interfieren en la determinación. En la primera situación, la mantención de una estricta cadena de frío o el empleo de inhibidores de la insulina es fundamental.

B2d. Cuando se trata de insulina de ayuno, es indispensable considerar la pulsatilidad fisiológica de la secreción basal, que constituye una causal de error, por lo cual es recomendable la toma de muestras seriadas<sup>45</sup>.

### B3. Métodos

B3a. HOMA-IR tiene un coeficiente de variación de entre 7 y 30%, que mejora cuando se toman 3 muestras seriadas. Sólo se recomienda su uso para estudios epidemiológicos o de seguimiento. Falta mayor información respecto a población pediátrica.

B3b. Los métodos derivados de la prueba de tolerancia a la glucosa tienen aún más variabilidad y los puntos de corte no están suficientemente validados. Dependen en gran parte de la capacidad secretora del individuo. Las variaciones normales en población púber y embarazada, llevan a desaconsejar su uso.

B3c. Los métodos dinámicos, que incluyen el patrón de oro, el Clamp Euglicémico Hiperinsulinémico y otros, son complejos, de alto costo y tienen utilidad sólo en investigación.

### B4. Otros parámetros bioquímicos

B4a. Parámetros clínicos como el nivel de triglicéridos y su relación con HDL-C, han demostrado ser buenos marcadores de RI. No existe suficiente información a largo plazo.

B4b. La correlación negativa de la insulinemia con la SHBG y positiva con la proteína transportadora de IGBP1, puede ser de ayuda en un caso individual, pero no se dispone de criterios diagnósticos definidos.

### B5. Resumen de recomendaciones sobre la medición de RI

- No existe un buen método aplicable a la clínica.
- Los resultados de los métodos que utilizan insulinemia son muy variables debido a factores individuales, derivados de la toma de la muestra y de las características del ensayo.
- Si la decisión del clínico es utilizar insulinemias, cada laboratorio debe estandarizar las condiciones de toma y

procesamiento, además de establecer los rangos normales para la población en que se aplica. En población pediátrica se expresan en percentiles.

- Cada vez que se solicite el examen, y especialmente en el seguimiento de un determinado paciente, el médico debe solicitarlo al mismo laboratorio, previa verificación de las condiciones de toma y proceso de la muestra.

- La SOCHED recomienda encarecidamente la organización de un trabajo multidisciplinario y normativo que logre unificar criterios a nivel nacional y referidos a la población chilena.

### C. Tratamiento no farmacológico

C1. El tratamiento no farmacológico ha demostrado su utilidad en la prevención de la DM 2 en personas prediabéticas, la mayoría de las cuales tiene RI o SM. Su efecto beneficioso alcanzó al 58%.

C2. Las medidas no farmacológicas mejoran las alteraciones presentes en individuos con RI y con SM. No existe evidencia a largo plazo de su efecto en la prevención de ECV y diabetes.

C3 La cirugía de la obesidad y la llamada “cirugía metabólica” aparecen como alternativas potencialmente útiles, pero sin sustento suficiente a la fecha<sup>46,47</sup>.

### C4. Cambios alimentarios.

C4a Indicar restricción calórica moderada a fin de lograr descenso de peso cuando sea necesario. Una reducción de peso de sólo 5 a 10% disminuye la RI<sup>48</sup> y se asocia a disminución de la incidencia de diabetes<sup>49,51</sup>.

C4b. Cambios en la distribución y composición de los macronutrientes pueden inducir reducción de la RI mayor que la esperada por la restricción calórica<sup>52</sup>. Una dieta que reduce lípidos y los reemplaza parcialmente por carbohidratos podría inducir mayor secreción de insulina. La introducción del índice glicémico de los alimentos evitaría este efecto negativo<sup>53</sup>. No obstante, la información es contradictoria y el valor y utilidad en la práctica clínica de este índice es controvertido<sup>54</sup>.

C4c. El consumo de frutas y verduras frescas, legumbres y granos, por su alto contenido en fibra soluble, se asocia a efectos favorables. Habitualmente, los alimentos de índice glicémico bajo, son ricos en fibra y tienen la ventaja del menor contenido en sodio, comparados con los envasados.

C4d. Se recomienda restringir la proporción y cantidad de lípidos de la dieta a un 30% o menos.

C4e. El consumo de grasas saturadas debe limitarse a menos de 10% y se debe estimular el aporte de grasas poli y monoinsaturadas y de ácidos omega 3.

C4f. Los alimentos poco refinados contienen también ma-

## Consenso SOCHED sobre Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico

por cantidad de fibra.

C4g. Todos los ensayos que utilizan cambios alimentarios incluyeron profesionales expertos y con tiempo suficiente para su desarrollo y control<sup>47,49</sup>.

### C5. Actividad física.

C5a. En la población general existe asociación entre condición física e incidencia de diabetes<sup>55</sup>.

C5b. Grandes estudios han demostrado que el ejercicio físico de tipo aeróbico, regular y sistemático, reduce significativamente la incidencia de diabetes en personas prediabéticas. La intensidad del ejercicio en estos estudios varió entre un entrenamiento intensivo y una caminata semanal vigorosa de 150 minutos<sup>47,49</sup>.

C5c. Los estudios señalados requirieron de la participación regular de profesionales responsables y competentes.

C5d. Los ejercicios regulares de resistencia han mostrado buenos resultados clínicos, como de reducción de RI. Numerosas publicaciones recientes informan acerca de las ventajas de este tipo de entrenamiento y se ha identificado la vía molecular por la cual ejercería su acción<sup>56,57</sup>. Una ventaja adicional es el menor esfuerzo cardiovascular que puede implicar cuando se planifican series de ejercicios de extremidades realizados en posición sentada o en decúbito dorsal y que pueden ser practicados por personas mayores, con capacidad cardiovascular disminuida o con limitaciones de movilidad, tanto física como social. El papel de estos programas es promisorio, pero no ha sido probado en poblaciones y requiere de más información.

### C6. Resumen de Recomendaciones de tratamiento no farmacológico.

- Ha demostrado su eficacia en la prevención de diabetes en sujetos prediabéticos.
- No son necesarios cambios extraordinarios (baja de 5 a 10% del peso), alimentación saludable, ejercicio físico aeróbico moderado (150 minutos a la semana).
- El empleo del índice glicémico no ha evidenciado un valor práctico reproducible.
- No existe evidencia derivada de estudios prospectivos a largo plazo en personas con RI o SM.
- El incentivo al consumo de vegetales y frutas frescas, granos y alimentos no refinados, es la medida más recomendable.
- Los ejercicios de resistencia presentan algunas ventajas que pudieran convertirlos en alternativa recomendable, una vez que los estudios apropiados lo demuestren.
- Las personas incorporadas a estos programas presentan pérdida de adherencia a largo plazo. Se requiere del equipo profesional capacitado y con el tiempo disponible para alcanzar las metas.

- La implementación de los cambios del estilo de vida que involucra este tratamiento requiere de un plan amplio que sobrepasa el ámbito del médico.

### D. Tratamiento Farmacológico

D1. La información con base en evidencia sólo alcanza a individuos con estados prediabéticos.

D2. Si bien existe información del efecto favorable de algunos fármacos sobre la RI y las alteraciones del SM, no se ha probado su eficacia en la prevención de ECV o de diabetes.

### D3. Metformina.

D3a. La metformina ha probado su capacidad de reducir el riesgo de aparición de diabetes en sujetos prediabéticos, en 31%<sup>47</sup>.

D3b. La Asociación Americana de Diabetes y el Grupo Europeo para el Estudio de la Diabetes, recomienda: “considerar la indicación de metformina en individuos con las dos alteraciones prediabéticas: glicemia de ayuno alterada e intolerancia a la glucosa, que además tengan menos de 40 años de edad y una HbA1c >6,1%<sup>59</sup>”. Este Consenso hace suyo ese planteamiento.

D3c. Los integrantes del Grupo señalan que es posible individualizar otras situaciones clínicas, además del SOP, en las cuales se podría indicar este fármaco; entre ellas están:

- Obesos, con antecedentes familiares de diabetes y otros elementos del SM, a pesar de glicemias de ayuno y PTGO normales; en esta especial circunstancia, el clínico podría solicitar algún estudio de la sensibilidad a la insulina como parámetro de orientación para su seguimiento.
- Pacientes hipertensos con obesidad o distribución adiposa central.
- Obesos, con SM y antecedentes familiares de ECV.
- En los casos descritos y en otros en los cuales se asocian muchos factores de riesgo, el clínico podría solicitar algún estudio de la sensibilidad a la insulina y/o de otros indicadores de inflamación como elementos orientadores en el seguimiento.
- La metformina no es un fármaco para el tratamiento de la obesidad, aunque puede utilizarse bajo un enfoque integral, en casos individuales como los señalados anteriormente.

D4. Acarbosa: ha demostrado ser efectiva en un 25% en la prevención de la diabetes en sujetos prediabéticos. En la población estudiada se observó reducción de ECV<sup>60</sup>. La mala tolerancia digestiva es una limitante, además de su modesto efecto.

D5. Glitazonas: Estudios con la primera droga de esta familia, y que fueron suspendidos, dieron resultados alenta-

## Artículo por Invitación

dores, El ensayo DREAM<sup>61</sup> demostró reducción de la incidencia de diabetes en un 60% en sujetos prediabéticos. Su costo es intermedio. El exceso de casos de insuficiencia cardíaca congestiva y fracturas óseas descritos, limitan la generalización de su indicación preventiva.

D6. Orlistat ha probado una capacidad de reducción de desarrollo de DM de 37% en sujetos obesos<sup>62</sup>.

D7. Otras drogas para el tratamiento de la obesidad, como sibutramina y rimobabant pueden ser de utilidad.

### D8. Fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial y la dislipidemia.

D8a. Inhibidores IECA y del receptor de angiotensina. Estudios demuestran que su uso disminuye la RI. Análisis post-hoc de ensayos demostraron reducción en la incidencia de casos nuevos de diabetes. El estudio DREAM<sup>61</sup>, sin embargo, no encontró diferencias de incidencia entre Ramipril y el grupo control.

D8b. Algunos hipotensores presentan efectos negativos sobre RI y lípidos, pero ello no tiene expresión clínica significativa en población hipertensa. En sujetos hipertensos con SM, deben indicarse con cautela.

D8c. Las drogas insulino sensibilizadoras tiene efectos marginales sobre la presión arterial.

D9. La dislipidemia aterogénica típica de la RI debe tratarse con igual enfrentamiento que las dislipidemias en general. El control de la RI, corrige el trastorno cuando sólo depende de ella. La mayoría de los sujetos presentan alteraciones mixtas. Los fármacos están indicados cuando no se alcanzan las metas con el cambio de estilo de vida o en presencia de alteraciones graves (TG  $\geq$ 1000 mg/dL o colesterol total  $\geq$ 300mg/dL). Los fibratos son más efectivos para el control del trastorno específico, pero tienen menos respaldo referidos a eventos CV. Su mejor indicación es la hipertrigliceridemia  $>$ 400mg/dL. Las estatinas han mostrado efectos favorables en la RI y especialmente en aspectos no lipídicos del SM y de la aterogénesis. Reducen la morbimortalidad CV y los eventos CV en DM 2 con dislipidemia aterogénica<sup>63</sup>. A pesar de que el efecto más notorio es sobre LDL, son los fármacos más utilizados. No existe información concluyente acerca de la utilidad de las niacinas. La combinación de estatinas y fibratos es efectiva, pero se asocia a más efectos adversos. La adición de ezetimide o niacina puede ser de utilidad.

### E. Situaciones especiales

#### E1. Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

Es una disfunción endocrino-metabólica heterogénea. Se asocia a numerosos factores de riesgo, tanto en la esfera reproductiva como oncológica y metabólica. Su diagnóstico es importante para tomar medidas terapéuticas y preventivas. Es importante no sobrediagnosticarlo. La RI es frecuente en el SOP<sup>64,65</sup>. El tratamiento de su componente

metabólico se orienta a los cambios de estilo de vida y fármacos, como metformina, que potencia el efecto de la dieta, y de los inductores de ovulación<sup>66,67</sup>. Su continuación durante el embarazo es cada vez más aceptada, a pesar de la falta de evidencia.

#### E2. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Es de alta prevalencia. Los límites entre esteatosis simple y la esteatohepatitis son mal definidos. Puede considerarse parte del SM. Es necesaria su pesquisa. Tiene largos períodos clínicamente silenciosos, pero puede derivar en cirrosis hepática. No tiene tratamiento eficaz. Debe investigarse la causa, corregirse cuando ella se encuentra y tratar la RI<sup>68,69</sup>. No hay estudios con evidencia.

#### E3. Apnea del sueño (AS)

Existe asociación con la RI independiente de la obesidad (la cual es muy frecuente en la AS), en el contexto del SM. Se recomienda estudiar la AS en la RI y la RI en los pacientes con AS. El descenso de peso y control de la RI mejoran la AS. Existe información del posible efecto favorable del tratamiento de la AS en la RI<sup>70</sup>.

### E4. Conclusiones acerca del tratamiento farmacológico

- Su papel en la prevención de la diabetes en estados prediabéticos no está totalmente definido y salvo casos especiales, la terapia no farmacológica debe ser la indicación inicial.
- Cuando se demuestra fracaso o mala adherencia, en presencia de alteración de la glucosa de ayuno y de post-carga, y en casos de múltiples manifestaciones del SM o antecedentes genéticos positivos, la droga indicada es la metformina.
- Se desconoce el tiempo por el cual debe mantenerse el fármaco.
- La acarbosa puede ser una alternativa en algunos casos.
- Las glitazonas no tienen en la actualidad una indicación clara en la prevención de la diabetes. Por el momento, se recomienda cautela y tratamiento en casos particulares, frente a mala tolerancia a la metformina, y siempre sopesando riesgos y beneficios.
- Los fármacos aprobados en el tratamiento de la obesidad pueden tener un papel que excede el solo descenso de peso.
- Las drogas tipo IECA y ARAII tienen acciones favorables sobre RI y otras alteraciones del SM. Son drogas de primera línea en el tratamiento de HTA en individuos con RI o SM.
- En la HTA, es primordial alcanzar las metas terapéuticas. La recomendación es hacerlo con drogas que no alteren la sensibilidad a la insulina, especialmente en indivi-

## Consenso SOCHED sobre Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico

duos con SM. Si es necesario indicar estas últimas, evitar dosis elevadas.

- En pacientes dislipidémicos deben buscarse elementos de RI y enfocar su tratamiento según la alteración detectada. Las estatinas reducen la morbimortalidad CV y también en DM 2 con dislipidemia aterogénica. Los fibratos son efectivos en el control de los TG elevados. Tienen menos evidencia de efecto en ECV en pacientes dislipidémicos.
- Situaciones especiales. En el SOP, el tratamiento farmacológico de la RI ha demostrado buenos resultados. La

evidencia con metformina es buena y no es concluyente con glitazonas. En la esteatohepatitis no alcohólica el manejo de la RI puede ser de utilidad; en la apnea del sueño la relación con RI y riesgo CV está demostrada, pero no está definido el efecto recíproco del tratamiento de la RI o de la apnea del sueño.

- Enfoque sistémico: Se recomienda una evaluación integral del paciente que se presenta con alguno de los componentes del SM o con signos de RI. La búsqueda de los otros factores es necesaria. El enfoque del tratamiento debe ser amplio y orientado a la corrección de las alteraciones.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina.

Criterios	NCEP-ATP III <sup>21</sup>	EGIR <sup>20</sup>	WHO <sup>22</sup>	AACE <sup>19</sup>	IDF <sup>23</sup>
<b>RI</b>		SI	SI		
<b>GAA mg/dL</b>	≥110 o DX DM	≥110 No DM	≥110 o DX DM	≥110 No DM	≥100 o DX DM
<b>ITG mg/dL</b>		≥140 No DM	≥140 o DX DM	≥140 No DM	
<b>IMC k/m<sup>2</sup></b>			>30	>25	
<b>Cintura (cm)</b>	≥102 H ≥ 88 M			≥94 H ≥80 M	≥94 H ≥80 M
<b>Cintura/cadera (cm/cm)</b>			0.90 H 0.85 M		
<b>PA mm Hg</b>	≥130/85	≥140/90 o TX HTA	≥140/90	≥130/85	≥130/85 o TX HTA
<b>TG mg/dL</b>	≥150	≥150	≥150	≥150	≥150 o DX
<b>HDL-C mg/dL</b>	< 40 H < 50 M	< 40	< 35 H < 39 M	< 40 H < 50 M	< 40 H < 50 M
<b>Mau (ug/min)</b>			≥ 20		
<b>Mau/creat (mg/g)</b>			≥ 30		

RI: Resistencia a la Insulina; GAA: Glicemia de Ayuno Alterada; DX: Diagnóstico; DM: Diabetes Mellitus; ITG: Intolerancia a la Glucosa; IMC: Índice de Masa Corporal; H: Hombre; M: Mujer; PA: Presión Arterial; TX: Tratamiento; HTA: Hipertensión Arterial; TG: Triglicéridos; HDL-C: Colesterol HDL; Mau: Microalbuminuria.

### Referencias

1. Kahn R., Buse J., Ferranini E. and Stern M. 2005. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care* 28:2289-2304.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCO Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 81:19-25.
3. Bhattacharya SM. 2008. Abnormal glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Res* 34(2):228-232.
4. Setji TL., Holland ND., Sanders LL., Pereira KL., Diehl AM. et al. 2006. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty acid liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1471-1477.
5. Fan J-G. and Peng Y-D. 2007. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty acid liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 6:572-578.
6. Caughlin SR., Mawdsley L. and Mugarza JA. 2004. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 25:735-741.
7. Patel NV. and Rosen J. 2007. Sleep apnea and cardiovascular disease as-

## Artículo por Invitación

- sociation, causation and implicatio. *Clin Pulm Med* 14:225-231.
8. Vgontzas AN., Bixler EO., Chrousos GP. 2005. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 9:211-224.
  9. Park SM., Lim MK., Shim SA. and Yun Y-H. 2006. Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity and insulin resistance in male cancer patients. National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 24:5017-5024.
  10. Cust AE., Kaas R., Friedenreich C., Bonnet F., Laville M. et al 2007. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) *Endocrine-Related Cancer* 14:755-767.
  11. Wallace TM., Levy JC. and Mathews DR. Use and Abuse of HOMA Modelling. 2004 *Diabetes Care* 27:1487-1495.
  12. Reaven GM. 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 137:1595-1607.
  13. Langerberg C., Bergstrom J. Scheid-Nave C. 2006. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity- signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care* 29:1363- 1369.
  14. Kershaw EE., Flier JS. 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-2556.
  15. Dagenais GR., Yi Q., Mann JF., Bosch J. 2005. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Hearth J* 149:54-60.
  16. Sattar N., Gaw A., Scherbakova, Ford J. 2003. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108:414-419.
  17. Timpson NJ., Lawlor DA., Harbord RM. 2005. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomization study. *Lancet* 366:1954-1959.
  18. Arnand SS., Yi Q., Gerstein H. 2003. Relationship of the metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 108:420-425
  19. ACE Position Statement on the insulin resistance syndrome. 2003. *Endocr Pract* 9(3):240-352.
  20. Balkau B., Charles MA. 1999. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for hte Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16:442-443.
  21. 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) final report.2002. *Circulation* 106:3143-3421.
  22. World Health Organization. Report of a WHO Consultation Part I Definition, diagnosis and classification of diabetesmellitus and its complications. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who\\_ncd\\_ncs\\_99\\_2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99_2.pdf).
  23. Alberti KG., Zimmet P., Shaw J. 2005. The metabolic syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059-1062.
  24. Everson SA., Goldberg DE., Helmrich SP., Lynch JW., Kaplan G. 1998 Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 21:1637-1646.
  25. Day C. 2007. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. *Diabetes Vasc Dis Res* 4:32-38.
  26. Cameron AJ., Shaw JE., Zimmet PZ. 2004. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33:351-375.
  27. The DECODE Study.Group 2005. Comparison for the metabolic syndrome in non-diabetic Europeans. *Br J Diabet Vasc Dis* 5:161-168.
  28. Adams JR., Appleton S., Wilson DH. 2005. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome. Implications of the new Internatinal Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care* 28:2777-2779.
  29. Monami M., Marchinni N., Masotti G., Mannucci E. 2007. IDF and ATPII definitions of metabolic syndrome in the prediction of all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 9:350-353.
  30. Lakka HM., Laaksonen DE., Lakka TA. 2002. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA* 288:2709-2716.
  31. Galassi A., Reynolds K., He J. 2006. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *The Am J Med* 119:812-819.
  32. Lorenzo C., Williams K., Hunt KJ., Haffner S. 2007. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 30:8-13.
  33. Alexander CM., Landsman PB., Teusch SM., Haffner SM. 2003. Third National Health and Nutrition Examination Survey.( NHANES III).National Cholesterol Education Program (NCP): NCP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52:1210-1214.
  34. Yarnell JWG., Patterson CC., Bainton D., Sweetnam PM. 1998. Is metabolic syndrome a discrete entity in the general population? Evidence from the Caerphilly and Speedwll population estudies. *Heart* 79:248-252.
  35. Lawler DA., Smith GD., Ebrchim S. 2006. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predic CHV any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 49(1) 41-48.
  36. Sone H., Tanaka S., Isbashi S. 2006. The new worldwide definition of the metabolic syndrome is not better predictor of cardiovascular disease in japanese diabetic patients than the existng definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29: 145-147.
  37. Fernández JR., Radden DJ., Pietrobelli A., Allison DB. 2004. Waist circumference percentile in nationally representative samples of African-American and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 145(4):438-444.
  38. Clark PM. 1999. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 36:541-564.
  39. Chevene D., Trivin F., Porquet D. 1999. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab* 25: 459-476.
  40. Sapin R., Ongagna J-C., Gasser F., Grucker D. 1998 Insulin measurements in haemolysed serum: influence of insulinase inhibitors. *Clinica Chimic Acta* 274:111-117.
  41. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. 1998 *Diabetes Care* 21:310-314.
  42. Su H-Y., Sheu WH-H, Chin H-MI, Jneg C-Y. 2005 Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Ann Rev Nutr* 25:291-406.
  43. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson JG., for the Finnish Diabetes Prevention Group.2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350.
  44. Pan XR., Li GW., Hu YH. 1997. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537-544.
  45. Knowler WC., Barrett-Connor E., Fowler SE. for the Diabetes Prevention Program Research Group. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403.

## Consenso SOCHED sobre Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico

46. La Monte MJ., Barlow CE., Jurca R. 2005. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of the metabolic syndrome in a prospective study of men and women. *Circulation* 112:505-512.
47. Rubino F. 2008. Is type 2 diabetes an operable disease? *Diabetes Care* 31(Suppl2):S290-S296.
48. Su H-Y., Sheu WH-H., Chin H-ML., Jnec C-Y. 2005 Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Ann Rev Nutr* 25:291-406.
49. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson JG. for the Finnish Diabetes Prevention Group. 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350.
50. Pan XR., Li GW., Hu YH. 1997. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537-544.
51. Knowler WC., Barrett-Connor E., Fowler SE. for the Diabetes Prevention Program Research Group. 2002 Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403.
52. Reaven GM. 2005. The Insulin resistance Syndrome; definition and dietary approaches to treatments. *Annu Rev Nut* 25:391-406.
53. Ruzkalla SW., Taghrid L., Laromiguere M., Huiet D. et al. 2004. Improved plasma glucose control, whole body glucose utilization and lipid profile on a low glycemic index diet in type 2 diabetes men. *Diabetes Care* 27:1866-1872.
54. Sheard NF., Clark NG., Brand-Miller JC., Franz MJ. et al 2004. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 27:2266-2271.
55. La Monte MJ., Barlow CE., Jurca R. 2005. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of the metabolic syndrome in a prospective study of men and women. *Circulation* 112:505-512.
56. Ivy JL. 1997. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 24:321-336.
57. Dunstan DW., Daly RM., Owen N., Jolley D. et al. 2002. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1729-1736.
58. Goodyear LJ. 2000. AMPK: a critical signaling intermediary for exercise stimulated glucose transport. *Exercise Sport Sc Review* 28:113-116.
59. ADA Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 31(S1):S5-S11.
60. Chiasson JL., Josse RG., Gomis R., Hanefeld M. et al. 2002. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359:2072-207.
61. Gerstein HG., Yusuf S., Bosch J., Pogue J. et al. 2006. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368:1096-1105.
62. Torgerson JS., Hauptman J., Boldrin MN., Sjostrom JS. 2004. Xenical in the prevention of diabetes in obese patients (XENDOS) study; a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27(1):155-161.
63. Colhoun HM., Betteridge DJ., Durrington PN., Hitman GA. et al. 2004. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696.
64. Dunaif A., Segal KR., Futterweit W., Dobrjansky A. 1989. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38:1165-1174.
65. Conway GS., Agrawal R., Betteridge DJ., Jacobs HS. 1992. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 37:119-125.
66. Saleh AM., Khalil HS. 2004. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol* 16 (3):245-250.
67. Glueck CJ., Goldenberg N., Wang P., Loftsring M., Sherman A. 2004. Metformin during pregnancy reduces insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Human Reproduction* 19(3):510-521.
68. Medina J., Fernández-Salazar LI., García-Buey L., Moreno-Otero R. 2004. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 27:2057-2056.
69. Belfort R., Harrison SA., Brown K., Darland C. et al. 2006. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355:2297-2307.
70. Vgontzas A., Bixler E., Chrousos G. 2005. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 9:211-224.