

Síndrome Metabólico

Lorena Valenzuela D.

Médico Familiar
Centro de Salud Familiar
Universidad Católica de Chile

Solange Rivera M.

Médico Familiar
Instructor Asociado
Departamento de Medicina Familiar
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica
de Chile

M. Francisca Villouta C.

Andrés Ilabaca G.
Internos 7° año. Escuela de Medicina.
Pontificia Universidad Católica
de Chile

Correspondencia a:
Lorena Valenzuela D.
E-mail: lvalenz@puc.cl

RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) corresponde a un conjunto de diferentes factores de riesgo cardiovascular interrelacionados que tendrían un origen metabólico común. Entre sus componentes característicos se pueden mencionar la obesidad abdominal, la dislipidemia, la elevación de la presión arterial, la resistencia a la insulina y un estado proinflamatorio y protrombótico. Se han planteado varios posibles factores etiopatológicos,

METABOLIC SYNDROME

The Metabolic Syndrome (MS) corresponds to a group of different interrelated cardiovascular risk factors with a common metabolic origin. Its characteristic components are abdominal obesity, dyslipidemia, elevated blood pressure, insulin resistance, a proinflammatory state and a prothrombotic state. Many etiopathogenic factors have been proposed, but the insulin resistance hypothesis is the most accepted. Different organizations have developed diagnostic criteria for the MS. The ATP III, AHA and WHO criteria are the most used. It diagnostic is important because of its high prevalence (23% of the adult Chilean population) and because of its correlation with development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. A topic still under discussion is its additional contribution as a risk predictor respect to its components. New investigations may rise to clarify this point. The therapeutic approach is focused in modifying the root causes of the syndrome, those are sedentarism and overweight. Weight reduction improves insulin sensitivity and the metabolic and cardiovascular abnormalities related to it. The DASH (Dietary Approches to Stop Hipertensión) diet seems to be superior to o better than, elige a common low calorie diet. Physical activity helps in weight reduction and improves most of the metabolic risk factors, reducing the cardiovascular risk. It should be recommended to all patients that do not have contraindications.

Key words: Metabolic Syndrome X, Insulin Resistance, Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus Type 2.

génicos, siendo la resistencia a insulina la hipótesis más aceptada. Diversas organizaciones han desarrollado criterios para el diagnóstico de SM, siendo los más utilizados los de la ATP III, AHA y de la OMS. Su diagnóstico es importante debido a su alta prevalencia (23% de la población chilena adulta) y a su correlación con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad cardiovascular. El enfrentamiento terapéutico está dirigido a modificar los factores causales del síndrome, es decir el sedentarismo y el sobrepeso. La disminución de peso mejora la sensibilidad a insulina y las anomalías metabólicas y cardiovasculares relacionadas a ella. La dieta DASH (Dietary Approches to Stop Hipertensión) parece ser superior a la dieta simplemente hipocalórica. El ejercicio físico ayuda a la disminución de peso y a la mejoría de los factores de riesgo metabólicos, reduciendo así el riesgo cardiovascular. Debiera

ser recomendado a todos los pacientes que no tengan contraindicaciones.

Palabras clave: Síndrome Metabólico X, Resistencia a Insulina, Enfermedad Cardiovascular, Diabetes Mellitus Tipo 2.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en Chile (27,1% del total de las muertes en Chile)¹ y en los países desarrollados. Esto ha motivado importantes esfuerzos para entender su fisiopatología e identificar los factores de riesgo que se asocian a su desarrollo. Al observar los factores de riesgo involucrados, es frecuente encontrar pacientes que presenten más de uno de ellos existiendo una asociación entre los distintos factores de riesgo cardiovascular. Así, en 1988, Reaven² describió un modelo que interrelacionaba varios factores de riesgo cardiovascular

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

con un origen común de origen metabólico, al que denominó Síndrome X. Posteriormente, se ha denominado a este síndrome como Síndrome Metabólico (SM) o Síndrome de Resistencia a Insulina.

OBJETIVOS

Revisaremos qué es el Síndrome Metabólico, la magnitud del problema en nuestro país, su fisiopatología, los criterios diagnósticos, su correlación con el riesgo cardiovascular y desarrollo de diabetes mellitus y el enfrentamiento terapéutico.

DEFINICIÓN

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo interrelacionados, de origen metabólico, que parecen directamente promover el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica³⁻⁷ y aumentar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2⁸.

De acuerdo al reporte del Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III)^{3,9} de EEUU, son seis los componentes característicos del Síndrome Metabólico relacionados con enfermedad cardiovascular (ECV):

1. *Obesidad abdominal*: se evalúa a través del perímetro abdominal.
2. *Dislipidemia aterogénica*: manifestada por elevación de triglicéridos y disminución del colesterol HDL.
3. *Presión arterial elevada*: asociada en forma importante a la obesidad y a resistencia a insulina.
4. *Resistencia a insulina (con o sin intolerancia a la glucosa)*: presente en la mayoría de las personas con Síndrome Metabólico.
5. *Estado proinflamatorio*: manifestado por la elevación de la Proteína C Reactiva (PCR).
6. *Estado protrombótico*: caracterizado por el aumento del Inhibidor del Activador Plasmático del Plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno, los que se elevan en respuesta a un alto nivel de citoquinas.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2003¹⁰, un 23% de la población adulta chilena presenta los criterios diagnósticos del ATP III para síndrome metabólico. No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres. Su prevalencia aumenta con la edad, alcanzando su nivel máximo a los 65 años con un 48%. Se espera que estas cifras aumenten en los próximos años debido a los malos hábitos de alimentación, sedentarismo (prevalencia actual en Chile de 89,4%) y aumento de la obesidad (prevalencia actual de 22%) en nuestra población¹⁰.

PATOGÉNESIS

En la patogénesis del Síndrome Metabólico se han planteado varias hipótesis, siendo la más aceptada la resistencia a la insulina. Otros posibles mecanismos subyacentes son la obesidad y la anormal distribución de la grasa corporal, y una constelación de factores independientes.

- *Resistencia a la insulina*: la resistencia a la insulina es el mecanismo más ampliamente aceptado^{9,11}. Sin embargo, es difícil analizarlo en forma independiente de la obesidad ya que están frecuentemente asociados. Este mecanismo se asocia a aumento de la presión arterial, a dislipidemia aterogénica y evidentemente a intolerancia a la glucosa e hiperglicemia.
- *Obesidad y anormal distribución de grasa corporal*: la ATP III considera la epidemia de la obesidad como la principal responsable del aumento de la

prevalencia del SM. La obesidad abdominal se correlaciona con factores de riesgo metabólicos, y contribuye al desarrollo de hipertensión, dislipidemia aterogénica, hiperglicemia y un estado protrombótico.

- *Constelación de factores independientes*: esta hipótesis plantea que cada componente del síndrome metabólico tiene su propia regulación a partir de factores genéticos y adquiridos. Por ejemplo, el metabolismo de las lipoproteínas está regulado fundamentalmente por variaciones genéticas, sin embargo, la expresión de dislipidemias está estrechamente relacionada con la obesidad y la resistencia a insulina.

DIAGNÓSTICO

Varias organizaciones han recomendado criterios para el diagnóstico del Síndrome Metabólico. De éstos los más utilizados son los de la ATP III y la Asociación Americana del Corazón (AHA), que difieren únicamente en el punto de corte de la glicemia de ayuno. La AHA considera glicemia de ayuno alterada como > 100, que corresponde al punto de corte de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para glicemia alterada de ayuno. La Tabla 1 muestra los criterios diagnósticos ATP III³, AHA¹² y de la Organización Mundial de la Salud^{13,14}.

Correlación de síndrome metabólico y desarrollo de DM y ECV

Muchos estudios han indicado que el SM se asocia tanto a un elevado riesgo de ECV^{4-7,15-17} como de desarrollo de DM tipo 2^{8,18,19}. El riesgo relativo (RR) para ECV va desde 2 a 5^{4,5,15,16,20}. En el caso de diabetes se ha observado que los pacientes con intolerancia a la glucosa sin síndrome metabólico presentan un riesgo de desarrollar diabetes de un 25%, pero si el paciente presenta intolerancia

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SM ATP III, AHA y de la Organización Mundial de la Salud

ATP III 3 de 5 criterios	AHA 3 de 5 criterios	OMS 1 criterio de resistencia a la insulina más 2 de los otros 5
Glicemia de ayuno ≥ 110	Glicemia de ayuno ≥ 100	- DM tipo 2 o - Glicemia alterada de ayuno o - Intolerancia a la glucosa o - Sensibilidad disminuida a la insulina* Más 2 de los siguientes:
Circunferencia abdominal: > 102 cm en hombres > 88 cm en mujeres	Circunferencia abdominal: > 102 cm en hombres > 88 cm en mujeres	IMC** > 30kg/m ² y/o Índice cintura-cadera: > 0,90 en hombres > 0,85 en mujeres
Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres	Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres	Colesterol HDL: < 35 mg/dL en hombres < 39 mg/dL en mujeres
Presión Arterial $\geq 130/ \geq 85$	Presión Arterial $\geq 130/ \geq 85$	Presión Arterial $\geq 140/ \geq 90$ Albuminuria > 20 mg/min

* Sensibilidad insulínica medida en condiciones euglicémicas hiperinsulinémicas, con captación de glucosa inferior al cuartil menor para población general bajo investigación. ** Índice de Masa Corporal

a la glucosa asociado a un síndrome metabólico este riesgo se duplica²⁰. Además, se asocia a un aumento global de la mortalidad por cualquier causa con un RR de 1,44 en hombres y 1,38 en mujeres¹⁵.

Una pregunta importante es si el diagnóstico de SM confiere mayor riesgo que la suma de cada uno de los factores de riesgo involucrados. Es decir, si como síndrome otorga un riesgo adicional. Al respecto la evidencia es controversial. Existen algunos estudios que sugieren que el SM por sí mismo no confiere mayor riesgo que la suma de sus componentes²¹⁻²⁵. Sin embargo, un estudio prospectivo de más de treinta años de seguimiento que incluyó 2.322 hombres mayores de 50 años analizó este punto²⁶. En este estudio se ajustó el riesgo conferido por el SM por los factores de riesgo cardiovasculares y se obtuvieron RR significativos tanto para mortalidad total como para mortalidad cardiovascular, con RR de 1,36 (IC95% 1,17 - 1,58) y 1,59 (IC 95% 1,29 - 1,95)

respectivamente. O sea, el SM añadiría información pronóstica a los factores de riesgo cardiovasculares habituales.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento del síndrome metabólico es disminuir el riesgo cardiovascular y de DM tipo 2. Existen dos aproximaciones generales al manejo del SM. **La primera**, está dirigida a modificar los factores causales, es decir, el sedentarismo y el sobrepeso y la obesidad, que están directamente relacionados con la resistencia a insulina. **Una segunda aproximación** sería tratar cada uno de los factores de riesgo metabólicos por separado. La ATP III³ recomienda la primera estrategia como manejo inicial, ya que tanto la baja de peso como la actividad física disminuyen la resistencia a insulina, y así, indirectamente, mejoran los factores de riesgo metabólicos²⁷⁻³¹. Nos referiremos principalmente a este enfrentamiento terapéutico. Sin embargo, no hay que olvidar que existen indicaciones específicas

para el tratamiento farmacológico de los factores de riesgo metabólico. Éste está indicado como tratamiento inicial cuando el paciente es considerado de alto riesgo³ o cuando alguno de los factores de riesgo está severamente alterado¹¹. El tratamiento específico de cada factor de riesgo escapa de los objetivos de esta revisión.

Dieta y baja de peso

El objetivo es lograr una disminución de peso de un 7 a 10% en un año y mantenerlo. Esto requiere una disminución de la ingesta calórica de 500 a 1.000 calorías por día además de un aumento de la actividad física^{11,12}.

La dieta parece estar muy relacionada con las anomalías del SM^{32,33}. La disminución de peso mejora la sensibilidad a insulina y las anomalías metabólicas y cardiovasculares relacionadas a ella^{30,34}. Se han propuesto diferentes dietas para lograr la disminución de peso. Un estudio randomizado³⁵

comparó distintos tipos de dieta en pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico (criterios ATP III). Las intervenciones evaluadas fueron: dieta DASH (Dietary Approches to Stop Hipertensión), dieta hipocalórica y una dieta normal por un período de 6 meses. La dieta DASH consistió en una dieta con 500 calorías menos que los requerimientos calóricos, rica en frutas, productos lácteos bajos en grasas, verduras, cereales, y baja en grasas saturadas, colesterol, dulces y carnes rojas. La dieta hipocalórica consistió en una dieta con 500 calorías menos que los requerimientos calóricos diarios con composición de macronutrientes similar a una dieta control. La dieta control consistió en comer como usualmente lo hacían. Se encontró que la dieta DASH disminuyó todos los componentes del SM, significativamente tanto en hombres como en mujeres, más que la dieta baja en calorías. La dieta baja en calorías sólo mostró cambios significativos en los triglicéridos, la presión arterial sistólica y el peso, pero con efectos menores que la dieta DASH. La prevalencia del SM disminuyó significativamente en el grupo de dieta DASH comparado con el grupo de dieta baja en calorías: 65% de prevalencia en grupo DASH *versus* 81% en grupo dieta baja en calorías y 100% en grupo control.

Así la dieta produce disminución del SM, siendo la dieta DASH efectiva en reducir los factores de riesgo metabólico, más que la dieta hipocalórica.

Existen otros estudios que también muestran efectividad de la dieta DASH en disminuir la presión arterial³⁶⁻³⁸ y la dislipidemia³⁹. Sin embargo, los componentes de esta dieta están muy alejados de la dieta habitual de nuestro medio. La tendencia del mundo occidental es a aumentar el consumo de grasas y de mono y disacáridos y a disminuir el consumo de fibra y de polisacáridos^{40,41}. En Chile, según los datos del INE la población muestra

una tendencia al aumento de consumo de carnes y cecinas⁴⁰, por lo que en este escenario no es fácil aplicar una dieta DASH y debe considerarse al momento de iniciar un tratamiento.

Actividad Física

La actividad física ayuda tanto a la disminución de peso como a la modificación de los factores de riesgo metabólicos, reduciendo así el riesgo de enfermedad cardiovascular⁴².

Las guías actuales^{43,44} recomiendan 30 minutos o más de ejercicio físico de moderada intensidad, como caminata rápida, en la mayoría y de preferencia todos los días de la semana. Se deben evitar actividades sedentarias, como ver televisión o pasar mucho tiempo frente al computador.

El ejercicio físico ha mostrado disminuir la hiperinsulinemia en pacientes con SM^{45,46}. Sin embargo, estos estudios realizaron un plan de ejercicios muy riguroso y controlado. Uno de ellos consistía en ejercicio de una hora cuatro veces a la semana, con un entrenador físico. Esto está muy alejado de las posibilidades de la mayoría de los pacientes en la atención primaria, por lo que su aplicabilidad resulta difícil a pesar de su demostrada efectividad.

Intervenciones Combinadas

Un estudio randomizado⁴⁷ comparó el uso de una intervención intensiva del estilo de vida *versus* metformina (850 mg c/12 hrs) o placebo en pacientes con intolerancia a la glucosa para prevenir el desarrollo de SM o reducir su prevalencia a los 3,2 años de seguimiento en promedio. Esta intervención intensiva consistió en una dieta baja en calorías y en grasas y actividad física de moderada intensidad como caminata rápida, por al menos 150 minutos semanales. Los cambios del estilo de vida eran mucho más efectivos que la

metformina en reducir la incidencia de SM (reducción de 41% *versus* 17%) comparados con placebo. El grupo de cambios del estilo de vida fue el único que disminuyó la prevalencia de SM luego de este período (de 51% a 43%). Nuevamente, pese a los resultados positivos, debe evaluarse su aplicabilidad en la atención primaria.

COMENTARIO

El síndrome metabólico es una constelación de factores de riesgo cardiovasculares altamente frecuente en nuestra población y con una prevalencia en aumento. La evidencia actual sugiere que el SM es predictor de ECV y de DM tipo 2, así como de mortalidad global, por lo que debe ser activamente buscado y diagnosticado en la práctica clínica ambulatoria.

El aporte adicional del SM como predictor de riesgo a los factores de riesgo cardiovasculares habituales, es aún motivo de debate y deberán surgir nuevas investigaciones para aclarar este punto.

El síndrome metabólico es una buena oportunidad para diseñar intervenciones específicas, fundamentalmente de cambios de estilo de vida y farmacológicas cuando sea necesario, personalizando en cada paciente según su riesgo cardiovascular. Se debe reflexionar sobre el hecho de que en la prevención de complicaciones cardiovasculares queda mucho camino por recorrer. Y no sólo en el aspecto meramente teórico, sino también en el de la aplicabilidad diagnóstica y terapéutica.

REFERENCIAS

- 1.- Departamento de epidemiología, Minsal. Situación de Salud Chile 2000. www.minsal.cl.
- 2.- REAVEN G M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.

- 3.- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
- 4.- ISOMAA B, ALMGREN P, TUOMI T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
- 5.- LAKKA H M, LAAKSONEN D E, LAKKA T A, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
- 6.- GIRMAN C J, RHODES T, MERCURI M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-41.
- 7.- MALIK S, WONG N D, FRANKLIN S S, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
- 8.- GRUNDY S M, HANSEN B, SMITH S C JR, CLEEMAN J I, KAHN R A. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
- 9.- GRUNDY S M, BREWER H B JR, CLEEMAN J I, SMITH S C JR, LENFANT C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109 (3): 433-8.
- 10.- Ministerio de Salud de Chile. Resultados I Encuesta de Salud. Chile, 2003.
- 11.- ECKEL R H, GRUNDY S M, ZIMMET P Z. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005 Apr 16-22; 365 (9468): 1415-28.
- 12.- GRUNDY S M, CLEEMAN J I, DANIELS S R, et al, American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735-52.
- 13.- ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- 14.- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. Accessed December 12, 2003.
- 15.- HU G, QIAO Q, TUOMILEHTO J, BALKAU B, BORCH-JOHNSEN K, PYORALA K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-76.
- 16.- BONORA E, TARGHER G, FORMENTINI G, et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004; 21: 52-8.
- 17.- LAKKA H M, LAAKSONEN D E, LAKKA T A, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
- 18.- HANSON R L, IMPERATORE G, BENNETT P H, KNOWLER W C. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-7.
- 19.- LAAKSONEN D E, LAKKA H M, NISKANEN L K, KAPLAN G A, SALONEN J T, LAKKA T A. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1070-7.
- 20.- HAFFNER S M. Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. *Am J Med* 2006; 119 (5 Suppl 1): S3-9.
- 21.- MCNEILL A M, ROSAMOND W D, GIRMAN C J, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-90.
- 22.- ALEXANDER C M, LANDSMAN P B, TEUTSCH S M, HAFFNER S M, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-4.
- 23.- SATTAR N, GAW A, SCHERBAKOVA O, et al. 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* 2003; 108: 414-9.
- 24.- GOLDEN S H, FOLSOM A R, CORESH J, SHARRETT A R, SZKLO M, BRANCATI F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes* 2002; 51: 3069-76.
- 25.- YARNELL J W G, PATTERSON C C, BAINTON D, SWEETNAM P M. Is metabolic syndrome a discrete entity in the general population? Evidence from

- the Caerphilly and Speedwell population studies. *Heart* 1998; 79: 248-52.
- 26.- SUNDSTROM J, RISERUS U, BYBERG L, ZETHELIUS B, LITHELL H, LIND L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006; 332 (7546): 878-82. Epub 2006 Mar 1.
- 27.- PERSEGHIN G, PRICE T B, PETERSEN K F, RODEN M, CLINE GW, GEROW K, ROTHMAN D L, SHULMAN G I. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996; 335: 1357-62.
- 28.- DENGEL D R, GALECKI A T, HAGBERG J M, PRATLEY R E. The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1405-12.
- 29.- AHMAD F, CONSIDINE R V, BAUER T L, OHANNESIAN J P, MARCO C C, GOLDSTEIN B J. Improved sensitivity to insulin in obese subjects following weight loss is accompanied by reduced protein-tyrosine phosphatases in adipose tissue. *Metabolism* 1997; 46: 1140-5.
- 30.- SU H-Y, SHEU W H, CHIN H-M, JENG C-Y, CHEN Y-D, REAVEN G M. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1067-71
- 31.- DEVLIN J T. Effects of exercise on insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 1992; 15: 1690-3.
- 32.- RICCARDI G, RIVELLESE A A. Dietary treatment of the metabolic syndrome: the optimal diet. *Br J Nutr* 2000; 83: S143-8.
- 33.- BARNARD R J, ROBERTS C K, VARON S M, BERGER J J. Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1311-5.
- 34.- KLIMES I, SEBOKOVA E. The importance of diet therapy in the prevention and treatment of manifestations of metabolic syndrome X. *Vnitr Lek* 1995; 41: 136-40.
- 35.- AZADBAKHT L, MIRMIRAN P, ESMAILLZADEH A, AZIZI T, AZIZI F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28 (12): 2823-31.
- 36.- APPEL L J, MOORE T J, OBARZANEK E, VOLLMER W M, SVETKEY L P, SACKS F M, BRAY G A, VOGT T M, CUTLER J A, WINDHAUSER M M, LIN P H, KARANJA N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
- 37.- ARD J D, COFFMAN C J, LIN P H, SVETKEY L P. One-year follow-up study of blood pressure and dietary patterns in Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH): sodium participants. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1156-66.
- 38.- MOORE T J, CONLIN P R, ARD J, SVETKEY L P. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 38:155-8.
- 39.- OBARZANEK E, SACKS F M, VOLLMER W M, BRAY G A, MILLER E R 3RD, LIN P H, KARANJA N M, MOST-WINDHAUSER M M, MOORE T J, SWAIN J F, BALES C W, PROSCHAN M A, the DASH Research Group: Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 80-9.
- 40.- DÍAZ E, GALGANI J. Aspectos metabólicos y dietarios involucrados en la etiología de la obesidad en mujeres chilenas. *Rev. méd. Chile* v. 127 n. 9 Santiago set. 1999.
- 41.- SIMOPOULOS A. Overview of evolutionary aspects of w-3 fatty acids in the diet. *World Rev Nutr Diet* 1998; 83: 1-11.
- 42.- FRANKLIN B A, KAHN J K, GORDON N F, BONOW R O. A cardioprotective "polypill"? Independent and additive benefits of lifestyle modification. *Am J Cardiol* 2004; 94: 162-6.
- 43.- THOMPSON P D, BUCHNER D, PINA I L, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107: 3109-16.
- 44.- GRUNDY S M, HANSEN B, SMITH S C JR, CLEEMAN J I, KAHN R A; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
- 45.- WATKINS L L, SHERWOOD A, FEINGLOS M, et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med* 2003; 163 (16): 1889-95.
- 46.- FOY C G, FOLEY K L, D'AGOSTINO R B JR, GOFF D C JR, et al. Physical activity, insulin sensitivity, and hypertension among US adults: findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163(10): 921-8. Epub 2006 Mar 22.
- 47.- ORCHARD T J, TEMPROSA M, GOLDBERG R, HAFFNER S, RATNER R, MARCOVINA S, FOWLER S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142 (8): 146.