

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**METFORMINA, FUNCIÓN ARTERIAL Y GROSOR
ÍNTIMA-MEDIA EN SUJETOS CON SINDROME
METABÓLICO**

EL ESTUDIO MEFISTO

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR
EN CIENCIAS**

PRESENTA

MÉDICO CIRUJANO EDUARDO MEANEY MENDIOLEA

ÍNDICE DE MATERIAS

Materia	Página
I. Glosario	3
II. Título y resumen en español e inglés	4
III. Introducción	7
IV. Antecedentes	10
V. Justificación	30
VI. Objetivo	38
VII. Hipótesis	38
VIII. Material y métodos	39
IX. Resultados	45
X. Discusión y análisis	53
XI. Conclusiones y recomendaciones	60
XII. Bibliografía	61

GLOSARIO

No.	Término	Definición
	A II	Angiotensina II
	ADMA	Dimetilarginina asimétrica
	AGES	Productos finales avanzados de glicación
	AGL	Ácidos grasos libres
	AMP, AMPc	monofosfato de adenosina, cíclico
	AMPK	Proteincinasa activada por AMP
	ATP III	Panel de tratamiento para adultos III
	Akt	Proet
	Célula β	Célula beta pancreática productora de insulina
	CETP	Proteína transportadora de ésteres de colesterol
	CT	Colesterol total
	LDL, C-LDL	Lipoproteínas de baja densidad, el colesterol ligado a ellas
	HDL, C-HDL	Lipoproteínas de alta densidad, el colesterol ligado a ellas
	C-VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad, el colesterol ligado a ellas
	DDAH	Dimetilaminohidrolasa de la dimetilarginina
	DM	Diabetes mellitus
	DM2	Diabetes mellitus tipo 2
	HAS	Hipertensión arterial sistémica
	HAP	Hipertensión arterial pulmonar
	HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
	eNOS	Sintasa endotelial del óxido nítrico
	ERO (ROS)	Especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés, <i>reactive oxygen species</i>)
	FvW	Factor de von Willebrand
	GIM	Grosor de la íntima-media
	GAG	Glucoaminoglucano
	GLUT	Transportador de glucosa
	HSL	Lipasa sensible a hormonas
	IL	Interleucina
	LPL	Lipoprotein lipasa o lipasa lipoproteica
	IMC	Índice de masa corporal
	MAPK	Proteincinasa activada por mitógenos
	MDA	Malonaldehído
	MEC	Matriz extracelular
	MT	Metformina
	NADH, NAD(H)P	Oxidasa y oxidasa reducida del fosfato de dinucleótido
	NF- κ B	Factor nuclear de transcripción múltiple
	NO	Óxido nítrico
	PAI-1	Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
	PAH-AH	Acetilhidrolasa del activador de las plaquetas
	PA	Presión arterial
	PAS	Presión arterial sistólica
	PAD	Presión arterial diastólica
	PP	Presión arterial diferencial o del pulso
	PAM	Presión arterial media
	PLTP	Proteína transportadora de fosfolípidos
	PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
	PKA	Proteincinasa A
	PKC	Proteincinasa C
	PKC- β -2	Isoforma 2 de la proteincinasa C
	PI3-K	Cinasa 3 del fosfatidil inositol
	POAP (AOPP en inglés)	Productos de oxidación avanzada de las proteínas
	PCR hs	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
	PON	Paraxonasa
	RAA	Eje renina-angiotensina-aldosterona
	RCS	Especies reactivas carbonílicas
	SM	Síndrome metabólico
	TG	Triacilgliceroles ("triglicéridos")
	TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
	t-PA	Activador tisular del plasminógeno
	ERO (ROS en inglés)	Especies reactivas de oxígeno
	PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
	Rho, Ras	Pequeñas proteínas con propiedades GTPasa
	R7G	Heptarreceptores
	VCAM-1	Molécula de adhesión de las células vasculares
	VEGF	Factor de crecimiento de las células endoteliales

Resumen

Introducción. La obesidad abdominal asociada al síndrome metabólico (SM) es uno de los grandes problemas de salud pública de México, donde más del 75% de la población adulta urbana sufre sobrepeso u obesidad. El SM se asocia a su vez a una serie de comorbilidades que en conjunto confieren un elevado riesgo cardiometabólico. Parte de los fenómenos vasopatogénicos observados en el SM dependen del estrés nitroxidante (ENO), a su vez secundario a la glucotoxicidad, la lipotoxicidad, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, el hiperinsulinismo, la inflamación, etc. El fármaco antidiabético metformina (MT) ha sido utilizado también en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pero su acción sobre el ENO, la rigidez vascular, la inflamación vascular (proteína C reactiva, PCR) y la reducción del grosor íntima-media carotídea (GIM), es todavía objeto de debate. **Material y métodos.** El tamaño de la muestra se estimó de acuerdo a la reducción informada del malonaldehído (MDA), un subproducto del ENO. Fueron incluidos sesenta pacientes de ambos géneros con por lo menos 3 criterios de SM (ATP III), divididos aleatoriamente en dos grupos que recibieron el mismo consejo dietario. Un subgrupo recibió 850 mg diarios de MT. Las variables estudiadas fueron: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), cintura, presión arterial sistólica y diastólica (PAS, PAD), colesterol total (CT), colesterol de las proteínas de alta densidad (C-HDL), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), triacilgliceroles (TG), glucemia en ayuno; metabolitos del ENO (carbonilos libres, MDA, ditirosinas y productos avanzados de la oxidación de proteínas, POAP), nitratos, rigidez vascular carotídea, GIM y la PCR. **Resultados.** Terminaron 22 pacientes en el grupo MT y 17 del grupo control (C). Al cabo de un año de seguimiento, en ambos grupos se obtuvo una pérdida ponderal menor a 3 kg. El IMC disminuyó 2% y entre 2 y 3 cm la cintura. Las cifras de PA disminuyeron significativamente en ambos grupos (excepto la PAD en el grupo MT), entre 6 y 7 mm Hg la PAS y entre 4 y 5.6 mm Hg la PAD. La glucemia no se modificó en ambos grupos. En el grupo MT el CT disminuyó y en el C, el C-HDL aumentó significativamente. En el resto de las variables no hubo cambios. El GIM se redujo en ambos grupos. La rigidez tendió a aumentar, no significativamente en el grupo MT. Frente a estos cambios modestos o contradictorios, las variables del ENO mostraron grandes modificaciones: los carbonilos disminuyeron 70% en el grupo MT vs. 3.67% en el C. Aunque el MDA aumentó en ambos grupos al año de seguimiento, esta elevación fue menos importante con la MT. La ditirosina se redujo en el grupo MT 34% vs. 14% en el C. Los POAP disminuyeron 49% en el grupo MT y sólo 11% en el C. Como expresión de una mejor función endotelial, los nitratos no se modificaron en el grupo C y aumentaron 65% en el grupo MT. La PCR disminuyó en el grupo MT. **Discusión.** Los resultados del estudio demuestran de nuevo la escasa utilidad de la dieta para la reducción del peso. Los cambios cardiometabólicos son discretos y en parte explicados por la modesta reducción del peso, empero, la importante reducción del GIM señala un efecto antiateroscleroso de esta reducción, y del efecto sobre la PA, pues se observó en ambos grupos. Se sabe que por razones poco entendidas, la MT aumenta la rigidez vascular. En el estudio se observó un discreto aumento, pero no fue

significativo. Las modificaciones del ENO indican que la MT causó una profunda disminución de la oxidación temprana de carbohidratos, lípidos y proteínas (carbonilos), una modesta disminución de la magnitud de la lipoxidación y una gran disminución en la oxidación intermedia (ditirosina) y tardía (POAP) de proteínas. Este efecto se asoció a una reducción de la inflamación vascular y a una mejoría en la producción de óxido nítrico. **Conclusiones.** La MT ejerce un profundo efecto benéfico sobre el ENO y el daño vascular observado en el SM. Junto a su probado efecto benéfico sobre la progresión de la disglucemia prediabética a la diabetes, estos efectos que este estudio mostró, la señalan como un fármaco indispensable en el manejo de la obesidad abdominal.

Abstract

Introduction. Abdominal obesity associated to the metabolic syndrome (MS) is one of the greater problems of public health in Mexico, where more than 75% of adult, urban population is afflicted by overweight or obesity. The MS congregates several comorbidities which yield to a high cardiometabolic risk. Some of the vasopathogenic phenomena in the MS are caused by nitroxidante stress (NOS), which depends of several disarrangements like glucotoxicity, lipotoxicity, atherogenic dyslipidemia, hypertension, hyperinsulinism, inflammation, etc. The antidiabetic drug metformin (MT) has been used also in the prevention of diabetes mellitus 2 (DM2), but its action on arterial stiffness, vascular inflammation (reactive C protein, RCP), and intima-media carotid thickness (IMT), is still a matter of debate. **Patients and methods.** The sample size was calculated according to previous reported malonaldehyde (MDA) concentration reduction. Sixty patients were selected, at least with 3 of the ATP III diagnostic criteria of MS. Two groups, randomly composed, received the same dietary counseling. One group (MT) received in addition 850 mg of metformin daily. The studied variables were: weight, height, body mass index (BMI), waist, systolic and diastolic blood pressures (SAP, DAP), total cholesterol (TC), high and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, LDL-C), tracylglycerols (TG), fasting glucose (FG), nitroxidant metabolites (free carbonyls, MDA, dityrosines, and protein oxidation advanced products, POAP), nitrates, carotid vascular stiffness, carotid IMT and CRP. **Results.** Twenty two patients of the MT and 17 of the control group (C) finished the trial. After one year of follow up, both a groups had a weight loss less than 3 kg. The BMI diminished about 2% and the waist circumference, less than 3 cm. SAP descended between 6 and 7 mm Hg, while DAP diminished between 4 and 5.6 mm Hg in both groups. FG did not have modifications in both groups. Patients with MT showed a reduction of TC, while the C group had higher concentrations of HDL-C. No important change was noticed in other studied variables. In contrast with these modest changes, different NOS variables had striking modifications: carbonyls were reduced 70% en in the MT group vs. 3.67 in the C. Although MDA increased in the follow up period, the elevation was substantially less remarkable in the MT group. Dityrosines decreased in the MT group 34% vs. 14% in the C group. POAP descended 49% with MT vs. 11 in the C group. Expressing better endothelial function, nitrates were increased

65% vs. no change in the C group. **Discussion.** These results show again the very poor results of dietary counsel attaining weight loss. The cardiometabolic changes observed in this study are small, and are in part explained by the modest weight reduction, because were observed in both groups. However, the IMT reduction was important, fact that points out a remarkable antiatherosclerotic effect of weight reduction and the lowering of blood pressure. It was known that MT for obscure reasons accentuated vascular rigidity. We observed such effect, although the differences were not statistically significant. In the other hand, the changes observed in the concentration of NOS metabolites are striking. MT caused a profound reduction of carbohydrates, lipid and protein early oxidation (carbonyl compounds); a rather modest reduction of lipoxidation and a great diminishing of intermediate and late protein oxidation (dityrosines and POAP). This effect was associated with a reduction in inflammation and a greater production of nitric oxide. **Conclusions.** MT has a deep beneficial effect on NOS and on the vascular damage characteristics of MS. The addition of these actions to its proved protective effect on progression from a prediabetic state to DM2, makes unavoidable the indication of this drug in the management of abdominal obesity

INTRODUCCIÓN

La obesidad es el producto multifactorial de la interacción de factores genéticos y ambientales, ligados éstos últimos al estilo de vida. En la actualidad, la obesidad cobra proporciones epidémicas en vastas regiones del mundo,[1][2][3] y en particular en México.[4][5][6] Pero aparte de su extendida prevalencia, la importancia de esta condición estriba en el conjunto de comorbilidades que la acompañan y el elevado riesgo cardiometabólico al que está asociada.[1][3] [5][6][7][8] El tipo de obesidad más patogénico (designado con múltiples nombres: obesidad “abdominal”, “androide”, “central”, o “intrabdominal”, etc.), es aquél caracterizado por el aumento de la adiposidad abdominal y asociado a la resistencia a la insulina y al hiperinsulinismo.[7][8][9][10][11] La obesidad abdominal suele asociarse a un típico conglomerado de comorbilidades, como la hipertensión arterial sistémica (HAS), la disglucemia y la dislipidemia aterogénica, y con frecuencia, además, a un conjunto más amplio de condiciones o factores metabólicos, hemodinámicos, humorales, nitroxidativos, inflamatorios, protrombóticos y de disfunción endotelial, denominado *síndrome metabólico* (SM), conglomerado que impone un elevado riesgo cardiometabólico.[8][11][12][13][14][15][16]

La obesidad (del latín *obesus*, que significa devorar) se debe a la pérdida del balance entre la ingestión calórica y el gasto energético y se caracteriza por una acumulación excesiva y distribución anormal de la grasa corporal, asociada al desarrollo de condiciones mórbidas que afectan a múltiples órganos y sistemas.

La obesidad humana es una enfermedad de naturaleza compleja y multifactorial, en cuya génesis intervienen diferentes fenotipos anormales (naturaleza poligénica), que requieren para su expresión de factores ambientales (ingestión calórica excesiva y sedentarismo). La obesidad y sus comorbilidades, como otras muchas condiciones, son parte de las llamadas “enfermedades de la civilización”[17][18][19], que expresan la contradicción entre nuestra evolución genética, producto de millones de años de adaptación a las condiciones propias de la cultura preagrícola (homínidos primitivos y hombres paleolíticos, todos ellos cazadores-recolectores) y las nuevas condiciones ambientales y sociales impuestas hace no más de 10,000 años tras la invención de la agricultura y la ganadería, y el asentamiento en las ciudades. Aunque la obesidad está asociada al riesgo de complicaciones mórbidas de naturaleza psico-conductual [20][21], psiquiátrica [22], osteoartromuscular [23][24][25], trombótica [26], respiratoria [27][28][29][30], hepática[31][32], gastroenterológica [33][34][35], y oncológica [36] (cáncer de mama [37], endometrio [38], colon [39], recto [40], próstata [41], riñón [42][43][44], esófago y estómago [45][46][47] páncreas [48], ovario [49][50] y, entre otros), su mayor impacto patogénico es en el terreno cardiometabólico. [51][52][53][54][55][56][57] En especial, la adiposidad abdominal, en la que el exceso de grasa corporal tiende a acumularse predominantemente en la cintura y en los órganos intrabdominales, es el tipo de obesidad que tiene la mayor correlación con condiciones tales como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)[58][59], la hipertensión arterial sistémica (HAS) [60][61], la dislipidemia aterogénica [62][63], la cardiopatía isquémica [64][65], la hipertrofia ventricular izquierda (HVI)[66][67], las arritmias malignas y la muerte súbita [68][69], la

hipertensión arterial pulmonar (HAP)[70], la miocardiopatía del obeso (*adipositas cordis*)[71][72] y la insuficiencia cardíaca.[72][73][74][75][76]

La magnitud de la epidemia de obesidad y la gravedad de sus consecuencias clínicas la convierten en un problema mayúsculo de la salud pública de nuestro tiempo. Para contrarrestarla, existen en la actualidad una serie de técnicas, procedimientos y fármacos capaces, no sólo de limitar las consecuencias funestas de sus comorbilidades, sino de influir en el proceso mismo de la acumulación de la adiposidad abdominal e intrabdominal, fenómeno que echa a andar la resistencia a la insulina. El camino que se antojaría más sencillo y económico sería el uso de la dieta y el ejercicio. Por desgracia, sólo en un seleccionado grupo de pacientes, estas intervenciones sobre el estilo de vida han probado ser fructíferas. En la mayor parte de los pacientes, el tratamiento dietario tiene limitados alcances, cuando no rotundos fracasos.[77] La complejidad biológica de la enfermedad hace que la regulación del apetito se trastorne, debido a anomalías de los múltiples sistemas que coordinan integralmente los centros cerebrales de la apetencia y la plenitud, la función gastrointestinal, el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas, la liberación de hormonas gastrointestinales, pancreáticas y del tejido adiposo, los mecanismos reguladores y contrarreguladores del hígado, la función del adipocito, el sistema endocanabinoide, etc.[78][79] Debido a lo anterior, el tratamiento de la obesidad y de sus comorbilidades exige un planteamiento holístico, que atienda todas las vertientes características de la enfermedad.

Uno de los peores rasgos de la obesidad abdominal y el SM al que comúnmente se asocia, es que son heraldos del desarrollo de DM2, a la que preceden por años y a la que acompañan después de que el trastorno

endocrinológico hace eclosión clínica [80][81][82] Este estado prediabético es todavía susceptible de modificarse mediante las intervenciones terapéuticas y preventivas de orden higiénico, farmacológico e instrumental (la cirugía bariátrica). La metformina, un fármaco introducido hace muchos años [83] en el armamentario antidiabético [84] ha demostrado ser también útil en el tratamiento de muchos de los trastornos asociados a la obesidad y en la prevención del desarrollo de la DM2.[85][86][87] El propósito de este estudio es estudiar la acción de una dosis moderada de metformina en sujetos con obesidad abdominal y otros criterios de SM, pero sin diabetes mellitus clínica, sobre diferentes variables antropométricas, clínicas, metabólicas, de la estructura y función de las arterias carótidas y sobre diversas variables del estrés nitroxidativo y la inflamación.

ANTECEDENTES

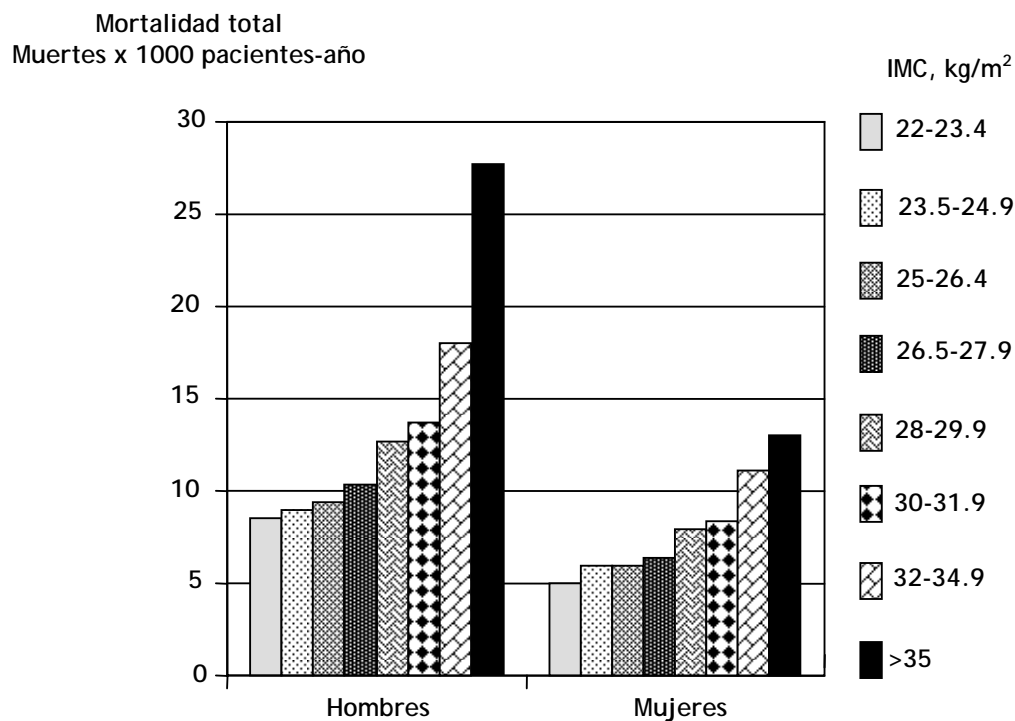
Desde hace tiempo se conoce la relación exponencial entre los valores de un índice de adiposidad, el llamado índice de masa corporal (IMC) o de Quetelet [88] y la mortalidad general (ver figura 1). La mortalidad debida a cualquier causa, aumenta considerablemente a partir de un $IMC \geq 25$. [9] Una buena proporción de estas muertes es debida a entidades cardiometabólicas. Las más importantes de éstas se concentran en el cuadro 1.

El desarrollo de las entidades cardiometabólicas enlistadas es un fenómeno complejo y multifactorial, explicable por las numerosas alteraciones hemodinámicas, metabólicas, inflamatorias y procoagulantes provocadas por la obesidad abdominal. La mayor parte de esas alteraciones se asocian al desarrollo de lesiones arterioscleróticas de las grandes, medianas y pequeñas

arterias. La aterosclerosis es una forma especial de arteriosclerosis que afecta exclusivamente a las arterias grandes y medianas.[89] En cambio, la

FIGURA 1

Relación entre la masa corporal y la mortalidad total



La mortalidad total aumenta en función del índice de masa corporal en los dos géneros. Datos del Cancer Prevention Study II (edades 65–74 años). A partir de un IMC de 25 la mortalidad por cualquier causa se eleva progresivamente y a partir de 32, aumenta en forma exponencial. [9]

arteriosclerosis hipertensiva se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de los miocitos vasculares y la distrofia progresiva de fibras elásticas en la pared de todos los segmentos del árbol arterial, desde la aorta hasta las pequeñas arteriolas.[90] Ambas lesiones son responsables de la mayor parte de los síndromes coronarios y de los eventos vasculares cerebrales, entidades que según el Estudio de la Carga Global de las Enfermedades (*Global Burden of Disease Study*) [91] son las dos causas más importantes de muerte en el mundo, y lo seguirán siendo en los siguientes lustros.

Durante muchos años hubo resultados inconsistentes en relación al papel de la obesidad en el desarrollo de las enfermedades aterosclerosas [92][93], al mismo tiempo que existía considerable evidencia de la liga etiológica entre éstas y las comorbilidades comunes de la obesidad, tales como la

CUADRO 1

Entidades cardiometabólicas asociadas a la obesidad abdominal

Diabetes mellitus tipo 2
Hipertensión arterial sistémica
Dislipidemia aterogénica
Cardiopatía isquémica
Hipertrofia ventricular izquierda
Insuficiencia cardiaca
Miocardopatía del obeso (<i>adipositas cordis</i>)
Arritmias ventriculares malignas
Muerte súbita
Hipertensión arterial pulmonar
Cor pulmonale crónico

Algunas de las consecuencias cardiovasculares de la obesidad abdominal. Referencias [1][68]

dislipidemia y la HAS.[94][95] Pese a estos hallazgos negativos iniciales, el estudio Framingham,[96] por ejemplo, demostró que la obesidad era un predictor de enfermedad coronaria, sobre todo en mujeres, aunque la mayor parte del riesgo se consideró debido a la HAS, el colesterol total (CT) elevado, la disminución del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y la diabetes mellitus (DM). Durante un tiempo se puso en duda si la obesidad abdominal era un factor de riesgo ateroscleroso independiente o si su

efecto aterogénico era debido a la asociación de los antedichos factores de riesgo.[93][97][98][99] Estudios ulteriores [7][65] pusieron de manifiesto que la obesidad abdominal es un factor independiente de los factores de riesgo tradicionales, aunque no se descarta que parte del riesgo que conlleva sea atribuible a factores aterogénicos emergentes como son el aumento de la concentración de triacilgliceroles (TG) llamada hipertriacilglicerolemia, la resistencia a la insulina, y los estados proinflamatorio y protrombótico que son parte del síndrome de la obesidad.[16][100] Las evidencias actuales indican, sin ninguna duda, que la obesidad está asociada estrechamente al desarrollo de DM2, e HAS, así como de insuficiencia cardiaca, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, eventos vasculares cerebrales y sobre todo, enfermedad coronaria.[54][101][102][103] Todavía quedan algunos puntos oscuros que requieren mayores estudios para esclarecerlos. El estudio PDAY[104] (*Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth*), por ejemplo, que se dio a la tarea de revisar lesiones aterosclerosas y preaterosclerosas coronarias en autopsias practicadas a personas jóvenes, mostró que la relación entre la severidad y extensión de las lesiones con la adiposidad fue muy obvia en hombres, pero mucho menor en mujeres. Este fenómeno se explica quizá porque en las mujeres jóvenes los estrógenos ejercen un poder protector contra la aterosclerosis y porque la obesidad de tipo abdominal (“androide”), asociada a hiperinsulinismo, es menos frecuente en ellas que en los hombres.[105] Por otro lado, hay observaciones que indican un probable (aunque paradójico) efecto protector de la obesidad. En individuos hipertensos añosos, aquellos con obesidad tienen mejor pronóstico, pese a las anormalidades metabólicas asociadas.[106]

Los mecanismos de daño vascular y parenquimatoso de la obesidad son numerosos y complejos.

En el cuadro 2 se agrupan algunos de los mecanismos angiopáticos más importantes de la obesidad y el SM, de los que depende el cuadro clínico y el pronóstico de los pacientes afectados. Los mecanismos, muchos de ellos complicados y proteicos, son de dos naturalezas. Unos dependen de la obesidad en sí, de la fisiología alterada del tejido adiposo. Otros, a su vez, son consecuencia de las condiciones cardiometabólicas antedichas, comorbilidades frecuentes de la obesidad abdominal como la HAS, la disglucemia y las anormalidades de los lípidos.

CUADRO 2

Mecanismos angiopáticos de la obesidad abdominal y sus comorbilidades

- Inflamación
- Lipotoxicidad
- Hiperglucemia
- Insulinotoxicidad
- Activación protrombótica
- Dislipidemia aterogénica
- Hipertensión arterial sistémica
- Activación del sistema noradrenérgico
- Productos finales de glicación avanzada (AGEs)
- Activación del eje renina-angiotensina-aldosterona

Inflamación

En numerosos estudios se ha establecido que la obesidad abdominal es un estado caracterizado por una reacción inflamatoria crónica, de baja intensidad.[107][108][109] Este estado es producido por los mecanismos de la

inmunidad innata y adquirida, que por un lado pueden inducir cambios estructurales en las lipoproteínas, en las enzimas que modulan el metabolismo lípido, las proteínas transportadoras y los receptores, cambios todos que pueden aumentar el potencial aterogénico de los lípidos, y por otro, la inflamación vascular es uno de los primeros eventos de daño funcional y estructural vascular. Como expresión de este hecho, diversos marcadores de inflamación se encuentran frecuentemente incrementados en la obesidad abdominal. Un marcador de inflamación inespecífico, la concentración plasmática de la proteína C reactiva (PCR), producida entre otras proteínas de fase aguda por el hepatocito, correlaciona positivamente con la masa grasa corporal, el perímetro abdominal y la adiposidad abdominal.[110] Asimismo, algunos autores han encontrado que la concentración de PCR se asocia a la insulinemia, más que a la obesidad en sí, tanto en ayuno como después de una carga oral de glucosa, pero sin tener la misma correlación con las concentraciones de lípidos.[111][112] Éstos tampoco tienen estrecha correlación con los índices de adiposidad abdominal, indicando que es la obesidad en sí y no la dislipidemia el factor más importante responsable de la reacción inflamatoria.[113] Se sabe que el tejido adiposo es fuente de diversas citocinas inflamatorias [114] como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) [115][116] y la interleucina 6 (IL-6),[117] responsables, el primero de múltiples acciones de citotoxicidad e inflamación, y la segunda, de estimular la producción hepática de PCR.

Lipotoxicidad

Otro fenómeno patogénico asociado a la obesidad y que a menudo es dejado de soslayo es la lipotoxicidad,[118] debida a la infiltración de grasa en diversos

tejidos, como el hígado, el páncreas, los músculos estriados, el riñón o el miocardio. Por ejemplo, en el corazón la infiltración de ácidos grasos libres (AGL) puede inducir destrucción de los miocitos cardiacos, incrementándose el depósito de TG dentro de las células y estimulando el fenómeno de la apoptosis (*adipositas cordis*),[119] que se manifiesta clínicamente por un síndrome de restricción (miocardiopatía restrictiva) o dilatación (miocardiopatía dilatada), causas potenciales de insuficiencia cardiaca.

Hiperglucemia

Hay considerable evidencia que demuestra la relación directa entre el nivel de la glucemia y el comienzo y la progresión de la micro y la macroangiopatía en el diabético.[120][121] La lipotoxicidad casi siempre es acompañada de glucotoxicidad, como se le conoce al efecto deletéreo que la hiperglucemia ocasiona al músculo esquelético, el hígado y los islotes pancreáticos.[118] El exceso de grasa (particularmente los AGL), de glucosa o de ambos, afecta a los tejidos blanco, dificultando la incorporación tisular de la glucosa mediada por insulina (en el transportador membranal de glucosa, GLUT4), de la regulación hepática de la glucosa y de la secreción de insulina.[122] La glucosa es el principal regulador de la producción y secreción de insulina.[123][124] Hay considerable evidencia clínica y experimental que indica que tanto en forma aguda como crónica, la hiperglucemia daña directamente la célula β . [125] En forma crónica, la hiperglucemia ejerce un efecto negativo sobre la función de la célula β e induce múltiples anormalidades, tales como el aumento de la sensibilidad de la célula pancreática a la glucosa, lo que se traduce en mayor liberación de insulina, una reducción de la respuesta al estímulo para liberar insulina y una depleción gradual de los depósitos de insulina.[126][127] La

hiperglucemia crónica altera diversos factores de transcripción en la célula pancreática y una transcripción anormal del gen de la insulina.[127][128] La hiperglucemia por sí misma echa a andar procesos de inflamación vascular y apoptosis. Se han descrito por lo menos cinco mecanismos [129] que explican el daño tisular de la hiperglucemia: 1) la activación de la proteincinasa C (PKC), 2) el aumento del flujo de la vía metabólica de la hexosamina, 3) la mayor producción de productos avanzados de glicación (AGEs), 4) la estimulación de la vía de los polioles. En el endotelio, además, 5) la hiperglucemia activa al factor nuclear kappa B (NF- κ B),[130] agente de transcripción múltiple, que echa andar varias vías proinflamatorias en los vasos. Sin embargo, en fechas recientes se ha demostrado que todos estos mecanismos dependen de un mecanismo común: la sobreproducción de superóxido en la cadena mitocondrial de transporte de electrones, que al parecer inhibe la dehidrogenasa del 3-fosfato de gliceraldehído (GAPDH), una enzima catalítica que interviene en la glucólisis, pero también en múltiples funciones celulares y en eventos como la apoptosis y la progresión de ciertos cánceres.[131] Se sabe que la acrecentada producción de superóxido, la primera especie reactiva de la cadena de oxidación tisular, cuando sobrepasa los mecanismos antioxidantes naturales, genera sucesivamente compuestos reactivos que dañan todas las biomoléculas y son cada vez más lesivos a los tejidos, el fenómeno conocido como nitroxidación.[132][133]

Hiperinsulinismo

A la hiperinsulinemia secundaria a la insulino-resistencia se le atribuye también estar involucrada en el daño vascular. La hiperinsulinemia se asocia a la mayor síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL),[134] a la

disminución de las HDL,[135] a la mayor producción del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1),[136] a la sobrestimulación del sistema noradrenérgico,[137] a vasodilatación arterial atenuada dependiente de daño endotelial,[138] a los efectos tróficos de la insulina,[139] particularmente en los tejidos cardiovasculares y al aumento de la reabsorción tubular del sodio intercambiable.[140] Como ya fue discutido líneas arriba, la liga entre hiperinsulinemia y dislipidemia es muy obvia. Sin embargo, las correlaciones entre insulinemia e HAS no son tan claras, y el punto permanece equívoco. Entre los indios Pimas, por ejemplo, la presencia de HAS se correlacionó con la edad, el género masculino, el IMC y la tolerancia a la glucosa, pero no con la concentración de insulina sérica, 2 horas después de una carga de glucosa, indicando que el hiperinsulinismo no juega un papel preponderante en la génesis de la HAS.[141] El Estudio Familiar del Corazón (FHS)[142] en los Estados Unidos, sólo encontró una muy débil correlación entre los niveles de insulina y la presión diastólica. Se han encontrado evidencias en ese mismo sentido en modelos animales y en situaciones clínicas como el síndrome de ovarios poliquísticos.[143][144] Pese a todo, no hay duda del efecto deletéreo del exceso de insulina sobre la biología de los vasos sanguíneos. En condiciones normales, la insulina promueve la expresión de la sintasa de óxido nítrico (NO) en el endotelio (eNOS), lo que conduce a un aumento en la producción del NO.[145] La vía utilizada es la cinasa-3 del fosfatidil inositol (PI 3-cinasa) donde el Akt, un blanco de esta cinasa estimula la fosforilación y activación de la eNOS, que a su vez incrementa la producción de NO a partir de la L-arginina.[146] La activación de esta vía de señalización causa, aparte de su efecto sobre el NO, la inhibición de los efectos prometogénicos de las

moléculas VEGF (factor de crecimiento de las células endoteliales) y PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y el mantenimiento del estado diferenciado de los miocitos vasculares.[147][148] Todo ello se resume diciendo que la insulina, en condiciones normales, debido a sus efectos protectores antiinflamatorios, antitrombóticos, antiproliferativos y antiapoptóticos en el endotelio y los miocitos, ejerce un efecto protector antiaterogénico.[149] En cambio, en los estado de resistencia a la insulina la hiperinsulinemia probablemente se torna proaterogénica,[150][151] estimulando otra vía de señalización, las cinasas de la proteína activada por mitógenos (cinasas MAP),[152] que son cinasas de proteínas específicas serina/treonina que responden a diferentes mitógenos y regulan varias funciones celulares como la expresión de genes, la mitosis, la diferenciación y la sobrevida o apoptosis celular.[153] La activación de esta vía conduce a la prenilización de las pequeñas proteínas Rho y Ras que actúan, merced a su propiedad GTPasa como inductores para que el endotelio produzca moléculas deletéreas.[154][155].

Trombosis

Los pacientes obesos tienen a menudo complicaciones tromboticas venosas y arteriales, debido a que la obesidad se asocia a múltiples anomalías de la coagulación y la hemostasia.[157] Por ejemplo, el riesgo de trombosis venosa profunda es de dos a dos y media veces más alta en obesos que en delgados.[158] Los sujetos obesos tienen mayores concentraciones plasmáticas de diversos factores protrombóticos (fibrinógeno, proteína de von Willebrand (vWF), factor VII, factor IX).[26] Paradójicamente, la obesidad se asocia también a un aumento de la concentración de moléculas

antitrombóticas, como el activador endógeno tisular del plasminógeno (t-PA) y la proteína C, lo que sugiere una modificación homeostática tendiente a contrarrestar la proclividad a la trombosis.[159] En ese sentido, la resistencia a la insulina se asocia frecuentemente al aumento de la concentración del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1).[160] Ya se sabe que entre los factores que determinan que la aterogénesis empiece, se acelere o se complique de fenómenos aterotrombóticos, es muy importante el equilibrio entre el t-PA y su inhibidor, el PAI-1. La disminución del primero o el aumento del segundo, disminuyen la actividad fibrinolítica y aumentan la predisposición a los eventos tromboticos. El tejido graso produce una buena proporción del PAI-1 sanguíneo.[161] Se sabe por otro lado que el aumento de la insulina o la proinsulina aumentan la concentración del PAI-1, por lo que la hiperinsulinemia contribuye al aumento de la concentración de esta molécula protrombótica. Por otro lado, recientemente se ha encontrado que la leptina también altera los procesos hemostáticos y aumenta el riesgo de trombosis.[162] La leptina ejerce numerosas influencias sobre la biología vascular, incrementa la presión arterial, modula la función endotelial y el comportamiento de los macrófagos y los miocitos vasculares, y estimula la agregación plaquetaria.[163]164] Todos estos fenómenos explican el aumento de las complicaciones tromboticas y aterotrombóticas de la obesidad.

Dislipidemia aterogénica

Los pacientes obesos, con y sin diabetes, tienen a menudo anomalías de los lípidos.[165][166][167] La dislipidemia frecuentemente observada en la obesidad abdominal es la combinación de hipertriacilglicerolemia, el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la disminución de las HDL, más

el aumento de la proporción de partículas de LDL pequeñas y densas, conocida como tríada lipídica o dislipidemia aterogénica.[168][169] Estas alteraciones constituyen un conjunto sumamente aterogénico, predictivo de complicaciones aterotrombóticas en diferentes lechos vasculares. La dislipidemia aterogénica de la obesidad es frecuentemente el resultado de la combinación de fenotipos anormales y hábitos insalubres de vida. Las alteraciones de los lípidos en la obesidad dependen de la resistencia a la insulina.[170] Las lipoproteínas ricas en triacilgliceroles (TG) tienen la función de llevar éstos a los tejidos periféricos. Los quilomicrones, ensamblados en el enterocito, llevan el colesterol y los TG absorbidos en el intestino a los tejidos.[171] Por su parte, las VLDL son sintetizadas y secretadas por el hígado con el mismo propósito funcional de llevar combustible a los tejidos periféricos.[172] A su paso por los capilares, la lipasa lipoproteíca (LPL) los hidroliza y libera los AGL, mismos que son utilizados como combustibles en las células periféricas, o son almacenados en las células grasas.[173] Los AGL entran al adipocito mediante la acción activa de proteínas transportadoras y dentro de la célula se reesterifican, formándose de nuevo TG, mediante un fenómeno llamado lipogénesis, en el que una molécula de glicerol es esterificada con tres ácidos grasos.[174] En el fenómeno contrario, la lipólisis,[175] los TG son hidrolizados primero hasta formar monoacilgliceroles por la enzima conocida como lipasa sensible a hormonas (HSL).[176] Luego, los monoacilgliceroles son reducidos a AGL y glicerol, por otra enzima, la lipasa de monoacilglicerol.[177] La HSL está regulada por diversas hormonas y su activación depende de la estimulación de los receptores R7G membranales acoplados a las proteínas triméricas G estimulantes (Gs), cuya activación conduce a la formación de adenilciclase y a

la producción de AMPc. El AMPc a su vez activa a la proteincinasa A (PKA) que fosforila a la lipasa para hacerla funcional.[178] Por ello, la HSL se expresa a consecuencia de agonistas membranales como son los mediadores adrenérgicos actuando sobre los receptores β -adrenérgicos. Esta lipasa no sólo hidroliza los acilgliceroles hasta formar AGL, sino también tiene capacidad para hidrolizar a los ésteres de colesterol.[179] La estimulación de receptores que activan a las proteínas G inhibitorias (Gi) tienen el efecto contrario, al inhibirse la producción de AMPc y de PKA. Las mismas catecolaminas que estimulan la lipólisis, cuando activan a los receptores α -2 adrenérgicos y los de adenosina, disminuyen la degradación de los acilgliceroles.[180] Como la HSL es sensible a la insulina, su funcionamiento es inadecuado en los estados de resistencia a la insulina o de falta absoluta de la hormona.[181][182].

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora que se observa tanto en la adiposidad abdominal como en la DM2 parecen ser el mecanismo directo de todas las anormalidades del patrón de lípidos.[183] La obesidad y la resistencia a la insulina asociada, son causa de la sobreproducción de VLDL por el hígado.[184] La resistencia a la insulina es responsable también de que no se suprima la producción hepática de glucosa, de la deficiente toma de glucosa por parte del músculo y de la incapacidad para suprimir la liberación de ácidos grasos no esterificados, todo lo cual conduce a la mayor síntesis hepática de VLDL.[183] También hay en estas condiciones una menor degradación de apo B 100, la apolipoproteína característica de las partículas más aterogénicas.[184] La apo B 100 sintetizada en el hígado es degradada por el sistema ubiquitin/proteasoma o translocada al lumen e incorporada en los precursores de las VLDL.[185][186][187] A la vez, la resistencia a la insulina

favorece la disminución de la lipólisis, pues ya se mencionó que la insulina estimula la actividad de la LPL.[188] En condiciones de resistencia tisular a la hormona, la actividad lipolítica tisular y hepática disminuye.[189] Finalmente, en la resistencia a la insulina asociada a la obesidad, la actividad del receptor LDL hepático disminuye, reduciendo la capacidad catabólica y el aclaramiento de las partículas de LDL de plasma, contrariamente a la acción estimuladora normal de este receptor por la insulina.[190][191] Ambos mecanismos, el aumento de las VLDL, precursoras de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y de las LDL, más la reducción de la capacidad catabólica del receptor hepático de LDL, explican el aumento de los TG, del CT y de las LDL. Como hay una relación inversa entre los niveles de TG y los de las HDL, la hipertriacilglicerolemia disminuye las concentraciones de ésta última que tiene efectos protectores porque retira el colesterol de los tejidos, entre ellos, las arterias.[192] Se conoce la relación inversa entre TG y HDL, debido a la acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) que permite el intercambio de TG por colesterol entre las HDL y las lipoproteínas ricas en TG, VLDL y sus remanentes.[193] La actividad de la CETP no depende de la resistencia a la insulina. [194] Una proteína parecida, que transfiere fosfolípidos entre distintas lipoproteínas, la llamada proteínas de transferencia de fosfolípidos (PLTP), depende de la acción de la insulina, y contribuye en la resistencia a esta hormona a la hiperaciltriglicerolemia y la baja concentración de HDL (alfalipoproteinemia).[195] El aumento de las LDL ocasiona un aumento del tránsito transendotelial de estas moléculas y la infiltración lipídica del subendotelio vascular, fenómeno inicial de la aterogénesis.[196] La disminución de las HDL determina una menor extracción del colesterol de la

pared arterial (reducción del transporte en reversa del colesterol).[197] Los TG, por otra parte, no son en sí aterogénicos, pero el aumento de su concentración sérica disminuye, como ya se dijo, las concentraciones de las HDL, hace aumentar la proporción de las LDL pequeñas y densas (más aterogénicas que las LDL grandes), y activa varios factores de la coagulación. [198]

Hipertensión arterial sistémica y activación del sistema noradrenérgico

La HAS es acompañante frecuente de la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina, aunque su génesis es multifactorial y compleja. Aunque en general hay una correlación muy estrecha entre el aumento del IMC y los niveles de presión arterial,[199] hay gran variabilidad individual dependiendo sobre todo de factores genéticos.[200][201] También en general, la obesidad es uno de los factores “ambientales” que favorecen la expresión de fenotipos prohipertensivos, resultado de polimorfismos, generalmente de un solo nucleótido.[202] Estas modificaciones del genoma son tan sutiles que no son capaces de expresar la enfermedad hipertensiva si no son ayudadas por fenómenos externos o ambientales, tales como el exceso de la ingestión de sal, el consumo inmoderado de alcohol, la obesidad o el estrés psicosocial. Pero al mismo tiempo, los cambios hemodinámicos, del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y la función del riñón, que acompañan a la obesidad, son por sí solos, sin ayuda de factores genéticos, capaces de desarrollar la enfermedad hipertensiva.[203]

La mayor parte de los pacientes hipertensos tienen sobrepeso u obesidad [204] y la hipertensión es seis veces más frecuente en hombres y mujeres obesos que en delgados.[205] A tal punto están correlacionadas ambas entidades, que el solo aumento de peso es un importante predictor de HAS. Un sobrepeso de

10 kg produce un aumento de 3 mm Hg de la presión arterial sistólica y de 2.3 mm Hg de la diastólica, lo que se traduce en un 12% de aumento del riesgo de enfermedad coronaria y 24% de riesgo de evento vascular cerebral.[206] En diferentes grupos étnicos, la prevalencia de HAS aumenta progresivamente con el incremento del IMC, de suerte que en obesos con un índice ≥ 30 , la incidencia de HAS es del 42% en hombres y de 38% en mujeres.[207]

La liga entre HAS y la obesidad, sobre todo la abdominal se entiende por las múltiples anomalías hemodinámicas, hormonales, renales y endoteliales características de la obesidad. La visión actual acerca de la génesis de la HAS en el obeso centra el papel patogénico de la grasa abdominal en exceso.[208] El aumento de adiposidad abdominal, entre otras consecuencias, hace que la grasa retroperitoneal comprima extrínsecamente al riñón,[209][210] en tanto que la infiltración de grasa intrarrenal comprime la médula renal[211] y aumenta el contenido de glucosaminoglucano (GAG) y el ácido hialorónico.[212][213] El primero es un mucopolisacárido que al unirse en forma covalente a un núcleo proteico, forma los proteoglucanos de la matriz extracelular (MEC), de la que son constituyentes fundamentales (sulfato de condroitín, ácido hialurónico y heparina). El segundo, otro polímero de carbohidratos, también forma parte de la MEC y tiene entre otras funciones, la hidratación de los tejidos. Por ello, su exceso en el riñón, causa edema intersticial y aumento de la presión tisular. Esta compresión afecta los vasos rectos y el asa de Henle, lo que aumenta la reabsorción de sodio y la menor concentración de este catión en el tubo contorneado distal, lo que estimula por un lado la liberación de renina de las células yuxtglomerulares en la mácula densa y por otro, disminuye la excreción de agua y sodio.[211]

Además, la variedad fisiopatológica de la HAS del obeso es la hipertensión dependiente de volumen, no sólo por los mecanismo renales antes mencionados, sino porque el exceso del tejido adiposo hace aumentar el gasto cardiaco y el volumen circulante, con disminución relativa de las resistencias periféricas,[214] aunque algunos autores han encontrado un aumento de las mismas.[215] En ese contexto, la activación del sistema noradrenérgico es un también hecho frecuente en el obeso hipertenso.[216] El exceso de leptina en el humano obeso provoca entre otras consecuencias una activación simpática adrenérgica, mediante efecto directo de esta adipohormona en el hipotálamo, mediada por neuropéptidos como la melanocortina y la hormona liberadora de corticotropina.[217][218] El exceso de catecolaminas, aparte de sus acciones presoras, también interviene en la hipertrofia y distrofia cardiovascular.[219] La HVI del gran obeso es a menudo de tipo excéntrica, es decir, con dilatación de la cavidad del ventrículo izquierdo, sin gran aumento en el espesor de las paredes.[220] Aunque este rasgo afecta más a los grandes obesos, muchos pacientes con obesidad menos marcada e hipertensión tienen la forma usual de hipertrofia concéntrica.[221] Ya se mencionó que aunque la HAS se observa comúnmente en los estados de insulino-resistencia no hay una estrecha correlación entre los niveles de insulina y la presión arterial.[141][142]

La HAS condiciona múltiples modalidades de daño vascular y cardiaco. Es promotora de aterosclerosis en las arterias grandes y medianas, y de dilatación aneurismática y ruptura aórtica.[222][223] En el cerebro, la hipertensión arterial se asocia a la lipohialinosis (arteriolosclerosis hipertensiva) en las pequeñas arterias intracerebrales y a los microaneurismas de Charcot-Bouchard.[224] Por supuesto que puede haber lesiones aterosclerosas en las arterias cerebrales

de mediano calibre y en la carótida, donde lesiones aterosclerosas complicadas pueden de un lado ocluir la circulación carotídea y de otro, embolizar material necrobiótico a la circulación cerebral. [225]

Productos finales de la glicación avanzada (AGEs)

Los AGEs son un grupo muy heterogéneo de moléculas que se forman por la reacción no enzimática entre monosacáridos reducidos y proteínas, lípidos o ácidos nucleicos.[226] No está en los límites de este escrito el describir al detalle la formación inicial de los productos intermedios llamados bases de Schiff (por ejemplo, el grupo aldehído de la glucosa se combina con un grupo amino de una molécula de lisina, para formar una imina o base Schiff) y sus arreglos espontáneos para formar metabolitos intermedios, llamados productos Amadori,[227] entre los cuales, la más conocida es la hemoglobina glicada A_{1c}, que es utilizada para comprobar el buen control de la glucemia en los diabéticos.[228] Hasta aquí las reacciones son reversibles y el control de la glucemia hace que los monosacáridos se desacoplen de los grupos amino. Pero si la glucosa permanece elevada la modificación química sigue adelante, mediante diversas reacciones de óxido-reducción y de otro tipo, hasta formar los productos avanzados de glicación (AGEs) como la pentosidina, los derivados del metilglioxal, la N-carboximetil-lisina y otros.[229] Estos compuestos tienen la habilidad de establecer ligas covalentes con las proteínas de la matriz extracelular (MEC), de las membranas basales y de otros componentes de las paredes vasculares. También son capaces de interactuar con diferentes receptores membranales, mediante los cuales ejercen influencias prooxidantes y proinflamatorias, daño endotelial y desarrollo de aterosclerosis y otras lesiones vasculares en diferentes territorios.[230] No hay

duda de que estos compuestos contribuyen poderosamente a las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.[231][232] Pero además de las fuentes endógenas de AGEs que se observan sobre todo en el paciente diabético, hay otros de origen exógeno: el humo del tabaco y muchos alimentos procesados, particularmente los refrescos de cola.[226] El consumo exagerado de alimentos ricos en AGEs puede acelerar el desarrollo de DM o iniciar lesiones por ejemplo en el cristalino.

Eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA)

La angiotensina II (A-II) y la aldosterona, productos finales de los sistemas RAA locales y sistémico, son moléculas que participan en la homeostasis hidrosalina, el control de la volemia y la presión arterial, y la defensa tisular, mediante la promoción de inflamación, cicatrización y fibrosis.[234][235] En la mayor parte de los individuos de las sociedades contemporáneas, con abundante ingestión de sal, el eje RAA sistémico debería estar inhibido. Pero el hecho es que está expresado en una buena proporción de sujetos, que son los herederos de un eje RAA exacerbado, que en épocas remotas, cuando éramos seres selváticos, ayudó a la supervivencia, al hacer a los individuos que tenían sobreexpresión de este sistema más resistentes a la deshidratación y más aptos para cicatrizar las heridas adquiridas en los avatares selváticos. En los obesos, el eje RAA sistémico está activado [236] por los mecanismos ya descritos de compresión renal. El exceso de A-II promueve y mantiene el estado hipertensivo, causa lesiones hipertróficas y distróficas en el corazón y los vasos, y promueve la inflamación sistémica y vascular, así como la expresión del NF- κ B, agente de múltiples transcripciones que producen citocinas inflamatorias y proapoptósicas como el TNF α . [237][238] El sujeto obeso tiene

una mayor respuesta vascular a la A-II que el individuo no obeso.[236] Esta respuesta anormal puede ser debida a la atenuación de la vasodilatación causada por el hiperinsulinismo, o ser secundaria a la activación noradrenérgica.

El recuento anterior señala las múltiples vías patológicas presentes en la obesidad abdominal y explica la morbilidad y letalidad del proceso. Ello tiene considerable importancia práctica en países como el nuestro, cuya población urbana adulta en una elevada proporción, por razones genéticas y ambientales, tiene obesidad.[6] Además, una creciente proporción de nuestros jóvenes y niños también sufre de obesidad.[239] Las comorbilidades de la obesidad, como la HAS y la DM2 afectan a un número considerable de los mexicanos, a punto de que en la rápida transición epidemiológica que experimentamos, se han convertido en problemas mayúsculos de salud pública. Hay evidencias que indican que los factores de riesgo para infarto del miocardio de los mexicanos son bastante diferentes a las de otras poblaciones latinoamericanas de origen europeo o afrocaribeño.[240] Entre nosotros, la diabetes mellitus es el principal factor determinante del episodio coronario agudo, con mayor importancia predictiva que las cifras de colesterol.[240] Y aunque la epidemia aterosclerosa en México no tiene las proporciones que se observan en otros países latinoamericanos [241], aún así, la cardiopatía isquémica es la segunda causa de mortalidad general en el país. [242] y da cuenta de alrededor de 40 ó 50,000 muertes anuales.

Todo lo anterior subraya la enorme importancia de la obesidad y la DM2 en el panorama clínico y epidemiológico del país.

JUSTIFICACIÓN

México ocupa uno de los primeros lugares mundiales en prevalencia de obesidad y sobrepeso, y quizás el primero en obesidad femenina.[243][244] Por diversas causas socio-políticas, económicas y culturales, el país en su conjunto, no ha tenido hasta ahora una respuesta adecuada ante el agobio de la epidemia de obesidad y de sus comorbilidades.

De acuerdo a los datos expuestos en las secciones anteriores, es de gran importancia combatir la obesidad abdominal en nuestra población, a fin de abatir su elevada morbilidad y su contribución a la mortalidad cardiovascular en general y coronaria en particular. Hasta muy recientemente, el tratamiento del SM se basaba fundamentalmente en el consejo dietario, el cual desgraciadamente da resultados decepcionantes en la vasta mayoría de los pacientes obesos.[245][246][247] El tratamiento de la obesidad ha puesto demasiado énfasis en los aspectos psicológico-conductuales,[245][246][247] en lugar de centrarse en la razón biológica esencial de la enfermedad, la falla bioquímica y molecular del control del apetito.[248][249][250] El conocimiento cada vez más amplio y profundo de los determinantes del control del apetito, de la fisiología normal y patológica del adipocito, de las reacciones endocrinas y paracrinas secundarias a la obesidad, de los mecanismos moleculares que regulan la producción de adipohormonas y citocinas, de los procesos que conducen a la formación de especies reactivas de oxígeno, de la cascada de la inflamación y de las reacciones reparativas en los vasos arteriales, todo ello conduce a una comprensión menos “psicológica” de la obesidad, con un mayor énfasis en los fenómenos moleculares que explican la abigarrada etiopatogenie de la enfermedad.

La reducción de unos cuantos kilogramos de peso trae aparejada una mejoría en todos los órdenes: se reducen las anormalidades metabólicas (lípidos, glucemia, resistencia a la insulina e hiperinsulinismo), se corrigen o se previenen las alteraciones cardiovasculares, pulmonares y renales y se previene la aparición de DM2. Por ello, la meta estratégica en el manejo de la adiposidad abdominal y el SM se funda en la reducción del peso.[251][252][253][254][255][56] Aunque la estrategia terapéutica es muy clara, los recursos tácticos para alcanzar dicha meta, fallan a menudo. Aparte del consabido fracaso de los consejos dietarios y sobre el estilo de vida, los fármacos con que se contaba hasta hace poco eran también decepcionantes o peligrosos (amfetamínicos, fluoxetina, bupropión, fentermina, sibutramina, orlistat, topiramato, sertralina, zonisamida, etc.).[257][258] En este contexto, nuevos fármacos contra la obesidad han aparecido en el horizonte terapéutico, como el rimonabant, bloqueador de los receptores canabinoides, cuya eficacia ha sido demostrada en varios estudios, [259][260][261], con la desventaja, no menor, de su elevado precio.

En este orden de ideas, el uso de la metformina, un agente antidiabético con muchos años de permanencia en el armamentario terapéutico, ocupa un lugar prominente en el manejo del síndrome de obesidad.[262] Su efecto antidiabético debe fundamentalmente a la activación de la proteincinasa activada por AMP (AMPK) que actúa sobre múltiples sustratos proteicos.[263] La activación de este sistema reduce la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis) por interferencia de la oxidación mitocondrial. La supresión de la gluconeogénesis involucra varios sustratos: lactato, piruvato, glicerol y aminoácidos. La metformina eleva los niveles intramitocondriales de calcio, que

modulan la respiración mitocondrial. En los tejidos sensibles a la insulina (hígado, músculo estriado y tejido graso) el fármaco eleva la actividad de la tirosincinasa en los receptores de insulina, lo que estimula al transportador de glucosa 4 (GLUT 4), aumentando el tráfico de glucosa transmembranal, los niveles de insulinemia y la glucemia en ayuno, tanto en diabéticos como en no diabéticos.[264] En adición a estos importantes efectos antidiabéticos, que han sido de manifiesta utilidad en el paciente con DM2[265] y en la prevención de la misma en pacientes con obesidad y resistencia a la insulina,[266] el fármaco tiene acciones pleiotrópicas sobre el peso corporal,[267] el nivel de los lípidos sanguíneos,[268] las cifras de presión arterial,[269], la proclividad a la trombosis, [270] la magnitud del estrés oxidativo y nitrooxidativo,[271] y la inflamación, la estructura arterial y la vasoprotección.[272][273][274]

El uso de la metformina está sólidamente justificado en la prevención de la DM2, en pacientes con resistencia a la insulina.[275] Sin embargo, pese a la extensa acumulación de estudios diversos de las acciones de la metformina sobre diversas variables metabólicas y hemodinámicas, existen áreas que no han sido exploradas cabalmente. Hay dudas acerca del papel del fármaco sobre la inflamación vascular, la reducción del grosor de la interfase íntima-media carotídea, la rigidez vascular y el estrés oxidativo.[276][277][278][279] La impresión general indica que la metformina no sólo ejerce su papel productor por sus efectos antidiabéticos, sino que es un fármaco multifuncional cuyo papel en la normalización de diversas alteraciones propias del SM no ha sido convenientemente esclarecido.

En particular, el estrés oxidativo y el nitrooxidativo son importantes mecanismos que echan a andar la cascada de la inflamación, la disfunción endotelial y el

daño vascular.[280] Estos mecanismos son comunes a la mayoría de las entidades cardiovasculares como la aterosclerosis, la HAS, la DM, el SM y la insuficiencia cardíaca.

En condiciones fisiológicas, se producen como metabolitos intermedios del metabolismo del oxígeno, especies reactivas de oxígeno (ERO), que juegan un papel crítico como señales moleculares que activan sistemas locales de defensa tisular. El principal ERO es el anión superóxido (O_2^-) que se produce primordialmente por la acción de la oxidasa del fosfato de dinucleótido reducida (NADHP).[281][282] El fenómeno del estrés oxidativo sucede secuencialmente luego de que, y a consecuencia de la disfunción endotelial, la producción de anión superóxido excede a la del NO en células endoteliales, macrófagos, neutrófilos y neuronas, por encima de la capacidad antioxidante combinada de las enzimas antioxidantes de origen endotelial (dismutasa, catalasa, peroxidasa del glutatión, oxidasa de xantina, etc.), las del C-HDL (paraxonasa y acetilhidroxilasa del activador de las plaquetas, PON y PAH-AH) y la de los antioxidantes de la dieta (bioflavonoides, tocoferoles, etc.).[283][284][285][286], En esas condiciones, el superóxido oxida al NO para formar peroxinitrito y se inicia la cascada de producción de especies reactivas, radicales libres o no, que oxidan diversas biomoléculas como los carbohidratos, los lípidos, las lipoproteínas y el DNA. El peroxinitrito oxida los radicales sulfhidrilos e inicia la lipoxidación de las membranas, y sus productos finales, el ácido peroxinitroso, radicales OH y dióxido de nitrógeno, profundamente histotóxicos y reactantes, inician la lipoxidación.[287][288]

La lipoxidación forma entre otros subproductos, el malonaldehído (MDA)[289] que junto al 4-hidroxinonenal (HNE)[290] son productos de la oxigenación de

los ácidos grasos polinsaturados de las LDL. La MDA, su subproducto lisina-MDA-lisina y el producto final de glicación avanzada, la carboximetil-lisina (CML) aumentan durante la oxidación de las LDL, lo que demuestra que el MDA y sus análogos son marcadores tanto de lipoxidación como de glicación. [291]

Parte del daño tisular que se observa en los estados disglucémicos está dado por la acumulación de especies reactivas carbonílicas (RCS), especialmente los compuestos α -dicarbonilo, altamente oxidantes, que no pueden ser contrarrestados por los antioxidantes comunes, sino por el sistema enzimático de la glioxalasa.[292] La oxidación de lípidos y la reducción de carbohidratos y aminoácidos, forma compuestos dicarbonilos, como el metilglioxal y el glioxal, que son agentes glicantes extremadamente reactivos involucrados en la formación de AGEs y por lo tanto involucrados en la oxidación de proteínas, el daño celular y la distrofia de la MEC.[293] Los compuestos guanidinos, como la metformina, inhiben la formación de AGEs reaccionando con los grupos d-carbonilos.[294] Los carbonilos expresan la autooxidación de carbohidratos y lípidos con la subsiguiente formación de productos avanzados de glicación y lipoxidación (AGEs/ALEs). [295]

Una de las consecuencias de la oxidación es la oxidación del aminoácido tirosina para formar nitrotirosina y ditirosina, que representa un estadio inicial de la oxidación y degradación proteica.[296] Por su parte, las POAP (AOPP en inglés) son proteínas plasmáticas oxidadas, especialmente la albúmina, que no poseen actividad oxidante, [297] pero que se consideran ahora excelentes y económicos marcadores de daño oxidativo avanzado.[298] La concentración de las POAP guarda correlación con la ditirosina y otros productos AGEs, pero no

con los índices de lipoxidación.[297] Cuando ello sucede, el endotelio produce una serie de moléculas perjudiciales como citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y atrayentes de monocitos, además de activar la producción del inhibidor-1 del activador del plasminógeno.[299][300][301][302] La disfunción endotelial propicia que el endotelio produzca péptidos vasoactivos como la angiotensina II (Ang II) y la endotelina-1, que aparte de promover la vasoconstricción, son a su vez proinflamatorios e inducen la proliferación de los miocitos cardiacos y vasculares y la distrofia de la matriz extracelular.[233][303][304] Otros mecanismos celulares y bioquímicos involucrados son la acumulación de la dimetilarginina asimétrica (ADMA), uno de los análogos guanidínicos de la L-arginina, que actúa inhibiendo competitivamente a la eNOS.[305][306] Los grupos metilo de la molécula de la dimetilarginina se derivan de la S-adenosilmetionina, producto del metabolismo intermedio de la vía homocisteína/metionina. El exceso de homocisteína es causa de disfunción endotelial mediante dos mecanismos.[307] De un lado, puede generar uniones disulfuro y especies reactivas de O_2 , pero también puede producir ADMA, que a su vez inhibe a la eNOS y la producción de NO. En este contexto también interviene la enzima dimetilaminohidrolasa de la dimetilarginina (DDAH), que normalmente actúa como un regulador autocrino de la actividad de la eNOS.[308] Esta enzima metaboliza a la ADMA y por lo tanto preserva la función endotelial. La actividad de la DDAH disminuye en diferentes estados cardiometabólicos asociados a la disfunción endotelial, debido a que la oxidación inhibe la acción de la enzima, mediante la modificación de la porción sulfhidrónica de su estructura. Por esa razón, en una variedad de alteraciones como la dislipidemia, la HAS, el hiperinsulinismo, la

edad avanzada o la insuficiencia renal, entre otras, estados todos con estrés oxidativo, la actividad de la DDAH disminuye, la concentración de ADMA aumenta y correlativamente se incrementa la disfunción endotelial.[310] En el SM y la DM2 hay un claro aumento de la nitrooxidación y de la oxidación de lipoproteínas, asociados a disfunción endotelial.[311] Se ha postulado que el tejido adiposo juega un papel preponderante, tanto en la génesis de la resistencia a la insulina como en la inflamación asociada al SM y a la DM2.[312] La desregulación en la producción de varias adipohormonas, como la leptina, la adiponectina, la resistina y las citocinas $TNF\alpha$ e interleucinas, explica varias de las peculiaridades del SM, como la resistencia a la insulina, la hipertensión, la dislipidemia y la inflamación vascular y sistémica.[312][313][314][315] A este respecto, se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de adiponectina y la concentración de PCR de alta sensibilidad.[316]

La metformina ejerce diversas acciones antioxidantes que se llevan a cabo mediante diversos mecanismos, algunos todavía no dilucidados. De un lado, se ha demostrado que el fármaco desactiva la vía de la isoforma $\beta 2$ de la proteincinasa C (PKC- β -2), vía de señalización que juega un importante papel en la regulación del sistema de señales de traducción de la insulina en varios tejidos sensibles a esta hormona, y que está relacionado a las complicaciones cardiovasculares tardías de los estados disglucémicos.[317] El bloqueo de esta vía por la metformina se traduce en menor tasa de complicaciones cardiovasculares, al mismo nivel de glucemia alcanzado con fármacos hipoglucemiantes. La hiperglucemia causa translocación de la isoforma de la PKC- β -2, en tanto la metformina inhibe este efecto mediante un efecto directo

antioxidante inhibitorio de la oxidasa NADPH y otro estimulante de la catalasa, lo que disminuye la producción de ERO y contrarresta los ya formados.[318]

Se ha demostrado también que parte de las acciones antioxidantes de la metformina reside en su capacidad de barrer (*“to scavenge”*) ciertos radicales oxidantes, aunque esta acción no es muy potente.[319] La metformina no es oxidada por el superóxido, ni por el peróxido de hidrógeno, pero sí por los radicales OH.[279]

La metformina también actúa en el territorio de la inflamación inhibiendo la respuesta inflamatoria y al NF κ -B en las células vasculares.[272] Algunos estudios clínicos han mostrado que la metformina determina una disminución de los marcadores de inflamación, como las moléculas de adhesión de las células vasculares-1 (VCAM-1), el factor de inhibición de la migración de macrófagos y la proteína C reactiva.[278]

La activación del NF κ -B hace que se expresen múltiples genes proinflamatorios que incluyen aquellos responsables de producir las citocinas inflamatorias IL-1 IL-6 e IL-8.[319][320][321] La IL-6, estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva. La IL-8 aunque se le considera un inhibidor de la adhesión de leucocitos, se ha demostrado que también activa al NF κ -B y por lo tanto expande la cascada de la inflamación, promoviendo la adhesión de monocitos.[322][323] La metformina inhibe la expresión del NF κ -B al bloquear la vía de la 3-cinasa del fosfatidilinositol-PI3K-Akt y con ello la producción de citocinas proinflamatorias.[272]

De igual manera, la metformina es un inhibidor moderado del complejo 1 de la cadena respiratoria, estimula a la proteincinasa activada por AMP (AMPK) que aumenta el consumo celular de glucosa y disminuye la glucemia y la oxidación

secundaria a la hiperglucemia, activa la dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato y tiene los mecanismos antioxidantes descritos arriba.[324]

OBJETIVOS

Dada la importancia del estrés nitroxidante en la génesis de la inflamación y el desarrollo de las lesiones vasculares en la obesidad abdominal y el SM, el principal objetivo de este estudio es:

1. Demostrar una reducción significativa del estrés nitroxidativo en pacientes con obesidad abdominal y otras alteraciones del SM, tratados con metformina y consejo dietario, en comparación con otros que sólo recibieron los consejos sobre los hábitos de vida.

Objetivos secundarios: 2. Observar el comportamiento de diversas variables metabólicas, de la presión arterial, de inflamación y de la estructura y función de la carótida en los dos grupos de pacientes mencionados, los que recibieron sólo consejo dietario y tratamiento específico para las comorbilidades encontradas (HAS y dislipidemia) y en lo que además de lo anterior, recibieron una dosis moderada de metformina.

3. Observar las diferencias en diversos índices de corpulencia y adiposidad en los dos grupos antedichos.

HIPÓTESIS

La hipótesis del trabajo es que los pacientes tratados con metformina tendrán al final del estudio, en comparación con el grupo control, una mejoría sustancial del IMC, del perímetro abdominal, de las cifras de PA, de la glucemia, los lípidos, de la concentración de los metabolitos que expresan la oxidación de diferentes sustratos, de la PCR de alta sensibilidad, del grosor de la interfase íntima-media carotídea y de la rigidez vascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo fue aceptado por los comités institucionales de ética e investigación. Se seleccionaron pacientes pertenecientes al Estudio Lindavista,[325] de ambos géneros, entre 35 y 60 años de edad, para formar una muestra de conveniencia cuyo tamaño fue calculado con la siguiente formula

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (2)(S_p)^2}{(d)^2}$$

* $S_p = 1.8 \text{ nmol MDA} / 100 \text{ mg proteína}$

* $d = 2.0 \text{ nmol MDA} / 100 \text{ mg proteína}$

estableciendo un nivel alfa de 0.05 y una potencia del 80%, tomando en consideración valores de malonaldehído (MDA) informados previamente en la literatura. [326] En esa forma el valor mínimo de la muestra se calculó en 12.7 pacientes, pero se formaron en forma aleatoria dos grupos de 30 sujetos cada uno (considerando pérdidas y abandonos).

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Para su inclusión en el estudio, los pacientes debían tener por lo menos 3 de los 5 criterios de SM, de acuerdo a las recomendaciones del *Adult Treatment Panel III* (ATP III) [327], a saber: perímetro abdominal >103 cm en hombres y >88 cm en mujeres; glucemia en ayuno >110 mg/dL; presión arterial (PA) >130/85 mm Hg; colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres y TG en ayuno >150 mg/dl. El estudio se llevó de acuerdo a las normas de buenas prácticas clínicas y de acuerdo a los lineamientos nacionales e internacionales.[328][329][330] No fueron incluidos los pacientes

con criterios de DM, los que habían sufrido una complicación vascular coronaria, cerebral o periférica, los que padecían enfermedades estructurales del corazón, y los que sufrían o habían sufrido insuficiencia cardiaca. Tampoco fueron incluidos en el estudio los pacientes con enfermedades sistémicas graves como hepatopatías, neuropatías, sida o enfermedades malignas, así como los que abusaban del alcohol o tenían otra fármaco-dependencia diferente al consumo de tabaco. Los criterios de eliminación fueron el retiro del consentimiento, la falta de cumplimiento en las visitas programadas o desarrollo de complicaciones graves del SM o efectos secundarios graves de la metformina.

Diseño del estudio. Después de obtener el consentimiento informado, los pacientes fueron sometidos a una primera revisión clínica donde se establecieron los criterios de SM y se investigaron las razones de exclusión. El peso corporal se obtuvo en kilogramos (kg), mediante una balanza clínica y la estatura en centímetros, mediante el escalímetro de la misma. El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso entre la estatura al cuadrado; el perímetro de la cintura se midió con una cinta métrica entre la última costilla y la cresta ilíaca. Las cifras de (PA) sistémica se midieron con esfigmomanómetros de mercurio, siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association [331] y del Consenso Mexicano sobre Hipertensión Arterial Sistémica, [332] en la posición sedente, tomando el 1º y 5º ruidos de la escala de Korotkoff para determinar la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), respectivamente. Se tomó un electrocardiograma de 12 derivaciones. En ayuno de 14 horas se obtuvo una muestra de sangre venosa para la determinación de glucosa, creatinina,

pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática y se efectuó examen general de orina. Siguiendo las recomendaciones de la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones (AMPAC) [333], se midieron también el colesterol total (CT), el C-HDL y los TG. El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se estimó mediante la fórmula de Friedwald.[334] Cuando los TG estaban alrededor de 400 mg, de acuerdo a las recomendaciones del ATP III [327] se utilizó el llamado colesterol no HDL (C-No HDL) restándose la cifra del C-HDL al CT. Una porción de la sangre venosa extraída sirvió para la determinación de diferentes moléculas que expresan la oxidación inicial de hidratos de carbono y proteínas, los carbonilos libres; el MDA, que señala la lipoxidación, y la ditirosina que indica la nitroxidación de las proteínas y la más avanzada, los productos avanzados de la oxidación de proteínas (POAP). Como expresión de la producción endotelial de óxido nítrico (NO), se cuantificaron los nitritos. Para la determinación de carbonilos, se utilizó la técnica propuesta por Dalle-Donne [335], mezclando 100 µl de plasma con 1ml de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) 10 mM en HCl 2.5 M. Las muestras fueron incubadas a temperatura ambiente en la oscuridad (agitadas cada 15 minutos durante 60 minutos) y precipitadas con ácido tricloroacético (TCA) al 20%. Se centrifugaron por 10 minutos a 3500 rpm para recolectar la proteína precipitada que fue lavada nuevamente con 1ml de TCA al 10%. Finalmente el precipitado fue lavado con 3ml de una mezcla de etanol-acetato de etilo (1:1 v/v), para eliminar la DNPH excedente. Se centrifugó nuevamente y el precipitado final fue disuelto en 1ml de clorhidrato de guanidina 6M en una solución de fosfato de potasio 20 mM, e incubados por 10 minutos a 37 C°. Se analizó espectrofotométricamente a una longitud de onda de 370 nm. El

coeficiente de extinción molar de la dinitrofenilhidrazina es de $\epsilon = 22,000/M^{-1} \text{ cm}^{-1} = 22,000/10^6 \text{ nmol/ml}$, el cual fue utilizado para calcular la concentración de carbonilos, expresados en osazona/ml plasma, corregidos por mg proteína cuantificada, de acuerdo al método de Lowry.[336] El MDA se estudió con la técnica de Determinación de Compuestos Reactivos al ácido tiobarbitúrico (CRAT). Los CRAT son marcadores de daño a lípidos, el cual se realizó mezclando 400 μl de amortiguador Tris-preset 7.2mM a pH 8.0, 100 μl de plasma y 1 ml de ácido tiobarbitúrico (TBA) al 0.375% en HCl 0.2N, y se calentó a 90° C durante 15 minutos. Se agregaron 0.5 ml de HCl 0.2 N y se analizó espectrofotométricamente a 532 nm de longitud de onda en un espectrofotómetro Perkin Elmer UV/VIS modelo B050-9914 a 25° C.[337] Se utilizó el 1,1,3,3-tetrametoxipropano como estándar [338]. La cuantificación de las ditirosinas [338] se realizó con una muestra de plasma resuspendida en una solución de urea 6M en NaHCO_3 0.1M pH 9.8, incubada a 23 C° durante 30 min. El espectro de excitación por fluorescencia de las ditirosinas fue de 280 a 370 nm de longitud de onda, utilizando un espectrofluorómetro PTI (Photon Technology International) y la emisión fue registrada a 405 nm. Finalmente los POAP se determinaron de acuerdo a la técnica de Capeillère-Blandin [339]: a 200 μL de plasma (dilución 1:5 en PBS) se le agregan 20 μL de ácido acético glacial se agita durante 2 minutos y la densidad óptica se lee a 340 nm. La concentración de óxido nítrico se evaluó indirectamente cuantificando nitritos utilizando la reacción de Griess.[340] Para convertir los nitratos a nitritos se utilizó una cepa de *E.coli* 1775 como fuente de reductasa de nitrato. La técnica requiere que 250 μL de plasma se incuben con 40 μL de *E. coli* durante 1 hora a 37° C, con agitación constante. La muestra se centrifuga a 3000 rpm durante

5 minutos. Una cantidad de 250 μ L del sobrenadante se mezclan con 250 μ L de N-(1-naftil) hidrocloreto de etilenediamina (0.1g en 100 mL de agua bidestilada) y con 250 μ L de sulfanilamida (1g en 100 mL de ácido ortofosfórico al 5%), agitándose durante 1 minuto. La densidad óptica se lee a 540 nm.[341] También se determinó la concentración sérica de la proteína C reactiva de alta sensibilidad.

A continuación, se determinó el grosor de la interfase íntima-media (GIM) mediante la obtención ultrasonográfica de la arteria carótida común derecha, con un aparato de ecografía de alta resolución (ultrasonógrafo Phillips modelo Sonos 5500) y un convertidor vascular de 7.5 a 10 mHz, que provee una resolución axial de 0.1 mm.[342] Se obtuvo una vista bidimensional longitudinal de la carótida primitiva derecha y de su bifurcación. Se eligió un punto libre de placas aterosclerosas levantadas. El GIM se estimó por la distancia entre la interfase íntima-lumen e íntima-media en las paredes cercana anterior (GIM A) y lejana posterior (GIM B) de la carótida primitiva, un centímetro por debajo de la bifurcación. También, a un centímetro debajo de la bifurcación se midió el diámetro interno sistólico (DsCa) y el diastólico (DdCa), simultáneamente con una derivación electrocardiográfica. La rigidez carotídea se obtuvo mediante la simplificación de una técnica previamente descrita.[343] La presión de pulso (PP) o diferencial (ΔP) se obtuvo restando a la PAD a la PAS:

$$\Delta P = PAS - PAD$$

En tanto, el acortamiento vascular se determinó de esta manera:

$$\Delta D \text{ Carótida} = DsCa - DdCa$$

La rigidez vascular (cambio de la fuerza con respecto al cambio de longitud) se estimó:

$$\text{Rigidez Carotídea} = \Delta P / \Delta D \text{ Carótida}$$

Una vez terminado el estudio basal, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a dos grupos. Todos recibieron el mismo tratamiento dietario, supervisado por una nutrióloga en visitas mensuales, recomendándose una dieta tipo mediterránea, cuyo contenido calórico era de 20 kcal por kg de “peso ideal” (“peso ideal” = estatura en cm – 100). De acuerdo a las comorbilidades encontradas, los pacientes fueron tratados con los fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes disponibles en el Cuadro Básico Institucional del ISSSTE, fijándose las metas de tratamiento de acuerdo a los criterios nacionales e internacionales establecidos. [327][332][333][344][345] En tanto el grupo control (C) fue tratado de esa manera, el grupo experimental recibió además metformina (MT), a la dosis única de 850 mg diarios al comenzar la comida principal. Los pacientes fueron revisados clínicamente cada 3 meses, para la medición de la PA, las variables antropométricas y la observancia de efectos secundarios. Al año se repitieron los exámenes de laboratorio, la ultrasonografía y la determinación de las moléculas nitroxidantes, los nitritos y la PCR.

Métodos estadísticos. Los datos fueron analizados mediante las técnicas habituales de la estadística descriptiva, para datos normalmente distribuidos. A todos los valores numéricos continuos, se les calculó la media y la desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para comparar los promedios y las desviaciones estándar de las diferentes variables continuas en los dos brazos del estudio, en su caso se utilizaron pruebas pareadas (antes y después). Se usó la prueba de χ^2 para probar la correlación entre variables discontinuas. En

todos los casos se tomó el valor de $p < 0.05$ como el límite del significado estadístico.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

De los pacientes reclutados, 39 terminaron el estudio (29 mujeres y 10 hombres): 22 del grupo de metformina (grupo MT) y 17 del control (grupo C). La edad promedio en el grupo control fue de 49 ± 8 años, y en el que tomó metformina fue de 49 ± 9.5 años. El cuadro 1 muestra los datos basales de ambos grupos. No hubo diferencias intergrupales en ninguna de las variables basales consideradas (antropométricas, de la PA, o bioquímicas), lo que indica la homogeneidad de los dos grupos.

CUADRO 1

Datos basales de ambos grupos de estudio

Variable	Grupo MT	Grupo C	Valor de p
Relación H/M	10/20	7/21	n.s.
Edad, años	49±9.5	49±8	n.s.
Peso, kg	86±17	82±13	n.s.
IMC, kg/m ²	33.6±4.6	33.7±4.4	n.s.
Cintura, cm	105±12	104±12	n.s.
PAS, mm Hg	128±13	128±13	n.s.
PAD, mm Hg	81±11	84±10	n.s.
PP, mm Hg	47±8	44±9	n.s.
Glucosa, mg/dl	94±16	98±11	n.s.
CT, mg/dl	214±44	213±36	n.s.
C-HDL, mg/dl	40±11	43±8	n.s.
TG, mg/dl	242±108	248±160	n.s.
C-LDL, mg/dl	128±44	125±28	n.s.
C-No HDL, mg/dl	173±43	170±35	n.s.
PCR, mg/ml	0.58±0.41	0.53±0.54	n.s.
GIM 2 mm	1.02±0.32	0.98±0.4	n.s.
Rigidez carotídea, mm Hg/mm	138±18	144±16	n.s.

MT grupo tratado con metformina; C grupo control; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica, PP, presión diferencial o de pulso; CT, colesterol tota; C-HDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos; C-No HDL, colesterol no HDL; PCR, proteína C reactiva; GIM 2, promedio del grosor íntima media; n.s., no significativo

Variabes antropométricas

Pese al consejo dietario y la estrecha supervisión de parte de la nutrióloga, los pacientes de ambos grupos lograron una pérdida similar, entre 3% y 1.7% del peso inicial para los grupos C y MT respectivamente (correspondientes a 1.53 y 2.46 kg. respectivamente). Las diferencias inter e intragrupal no son estadísticamente significativas (cuadro 2). En la misma forma, el IMC disminuyó menos de una unidad en ambos grupos (2% del valor inicial en ambos grupos). Esta pequeña diferencia tampoco fue significativa en las comparaciones inter e intragrupal. La reducción ponderal se asoció a una disminución del perímetro abdominal de cerca de 2 cm para el grupo C y de más de 3 cm para el grupo MT, sin que estas diferencias fueran significativas en la comparación intergrupala pero sí en la intragrupal para el grupo control.

CUADRO 2

Cambios al año de las variables antropométricas

Grupos	Basal	1 año	Diferencia intragrupal	Valor de p
Peso (kg)				
MT	85.85 ± 16.74	84.32 ± 16.1	- 1.53	n.s.
C	82 ± 12.89	79.5 ± 12.5	- 2.46	n.s.
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
Índice de masa corporal (kg/m²)				
MT	33.67 ± 4.59	32.97 ± 4.6	- 0.7	n.s.
C	32.99 ± 4.67	32.22 ± 4.29	- 0.77	n.s.
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
Perímetro de cintura (cm)				
MT	105.2 ± 10.65	101.84 ± 11.68	- 3.36	n.s.
C	100.44 ± 16.97	98.72 ± 11.33	- 1.72	0.009
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		

MT, grupo tratado con metformina; C, grupo control; n.s., no significativo

Variabla de PA

Estas variables tampoco mostraron diferencias significativas cuando se compararon los datos finales en ambos grupos. Sin embargo, algunas diferencias intragrupalas sí fueron significativas. La PAS disminuyó significativamente en ambos grupos (6 y 7 mm Hg para los grupos MT y C respectivamente). La PAD, a su vez, disminuyó en ambos grupos, pero sólo fue significativo para el grupo control. Finalmente, la PP no varió significativamente en ninguno de los dos.

CUADRO 2

Cambios al año de las variables de presión arterial sistémica

Grupos	Basal	1 año	Diferencia intragrupal	Valor de p
PAS (mm Hg)				
MT	128.73 ± 13.33	122.64 ± 10.59	- 6	0.037
C	128.96 ± 13.39	121.96 ± 13.51	-7	0.033
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
PAD (mm Hg)				
MT	81.2 ± 11.6	75.52 ± 11.36	- 5.68	n.s.
C	84.87 ± 8.02	80.35 ± 7.82	- 4.52	0.03
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
PP (mm Hg)				
MT	47.08 ± 8.3	47.12 ± 8.69	+ 0.04	n.s.
C	43.87 ± 8.15	43.35 ± 12.32	- 0.52	n.s.
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		

MT, grupo tratado con metformina; C, grupo control; n.s., no significativo.

Variabes bioquímicas

También en este rubro no se observaron diferencias intergrupales significativas, pero sí hubo modificaciones intragrupalas. La glucemia no se modificó en ninguno de los dos grupos. El CT disminuyó significativamente alrededor del 8% en el grupo MT y alrededor del 7% (no significativamente) en

el grupo control. A la vez, el C-HDL se elevó significativamente en ambos grupos, aunque más en el grupo C que en el MT (+17 vs.+ 10%) respectivamente. Los TG disminuyeron en ambos grupos, pero el cambio no fue significativo en el grupo MT (-10%) y sí en el C (-22%). El C-LDL se comportó similarmente en ambos grupos (reducciones significativas entre 13 y 14% en los grupos C y MT respectivamente). El C-No HDL tuvo un comportamiento similar en ambos grupos (reducciones significativas del 12% en ambos grupos). Por su parte, los TG disminuyeron en ambos grupos pero sólo significativamente en el grupo control. El C-LDL disminuyó en forma parecida en ambos grupos. El C-No HDL se comportó de manera similar al C-LDL.

Variables estructurales y funcionales de la carótida

Los dos grupos tenían al principio, grosores combinados de los dos puntos carotídeos considerados, superiores a los valores normales (0.6 mm). Al final del estudio se observó en ambos grupos una disminución del grosor entre 0.05 y 0.13 mm, no significativa, del GIM en ambos puntos considerados. La rigidez carotídea se incrementó en el grupo MT (+44%) y disminuyó en el grupo control (-22%), pero estos cambios no alcanzaron significado estadístico en las comparaciones intra e intergrupales, debido a la gran dispersión de los datos.

Las figuras 1 a la 5 muestran respectivamente el comportamiento de las variables que señalan el estrés nitroxidativo, la inflamación y la disponibilidad de NO (ésta última como signo indirecto de la función endotelial). Los carbonilos libres (figura 1) disminuyeron significativamente en el grupo tratado

CUADRO 3

Cambios al año de las variables bioquímicas

Grupos	Basal	1 año	Diferencia intragrupal	Valor de p
Glucemia (mg/dL)				
MT	94.16 ± 17.44	99.04 ± 13.26	+ 4.88	n.s.
C	97.43 ± 11.53	102.65 ± 11.3	+ 5.22	n.s.
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
CT (mg/dL)				
MT	215.48 ± 43.92	193.44 ± 33.05	- 22.04	0.011
C	220 ± 38.44	208.85 ± 41.54	- 11.15	n.s.
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
C-HDL (mg/dL)				
MT	41.17 ± 10.94	44.96 ± 11.57	+ 3.79	n.s.
C	41.92 ± 7.49	50.1 ± 9.3	+ 8.18	0.004
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
TG (mg/dL)				
MT	241.28 ± 118.02	257.52 ± 277.13	+ 16.24	n.s.
C	268.4 ± 176.63	208.15 ± 106.9	- 60.25	n.s.
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
C-LDL (mg/dL)				
MT	124.35 ± 49.6	107.36 ± 25.98	- 16.99	n.s.
C	117.57 ± 52.76	124.33 ± 32.45	+ 6.76	n.s.
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
C-No HDL (mg/dL)				
MT	173±43	152±37	-21	0.002
C	171±36	149±46	-22	0.01
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		

MT, grupo tratado con metformina; C, grupo control; n.s., no significativo

con metformina en un año (-51%), en tanto no hubo diferencia significativa en el grupo control.

CUADRO 4

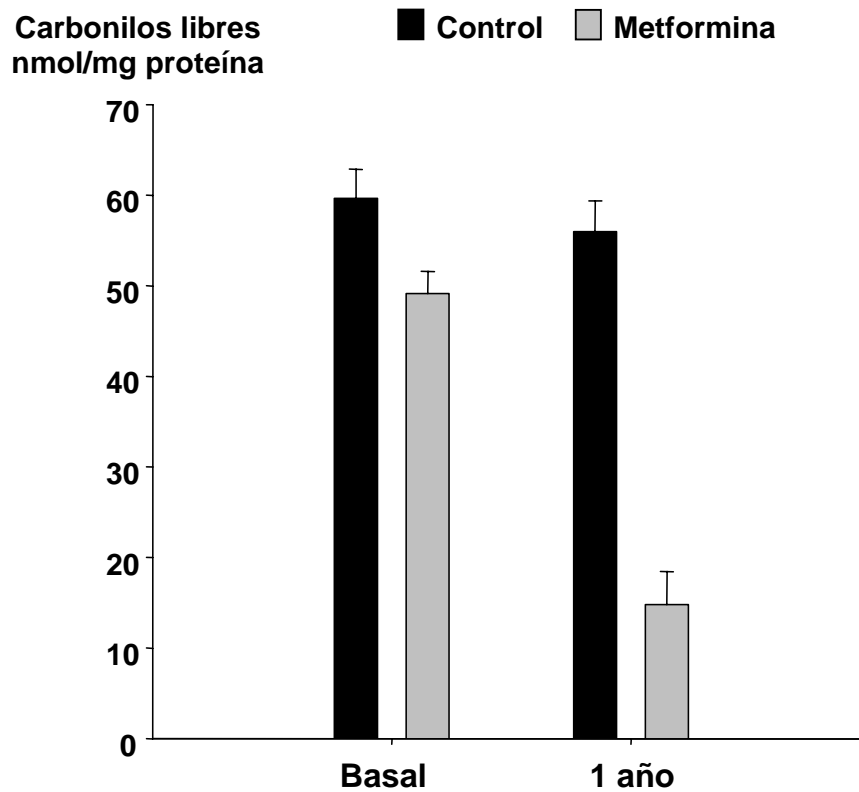
Cambios al año de las variables de la estructura y función vascular

Grupos	Basal	1 año	Diferencia intragrupal	Valor de p
GIM A				
MT	1.089 ± 0.312	0.76 ± 0.18	-0.329	0.001
C	1.009 ± 0.42	0.712 ± 0.167	- 0.297	0.018
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
GIM B				
MT	1.025 ± 0.328	0.689 ± 0.199	- 0.336	0.001
C	1.055 ± 0.429	0.647 ± 0.15	- 0.408	0.003
Diferencia intergrupala	n.s.	n.s.		
Rigidez carotídea				
MT	142.84 ± 194.51	177.83 ± 179.17	+ 34.99	n.s.
C	169.41 ± 171.93	124.06 ± 99.34	- 45.35	n.s.
Diferencia intergrupala	n.s.	0.01		

MT, grupo tratado con metformina; C, grupo control; n.s., no significativo

Figura 1

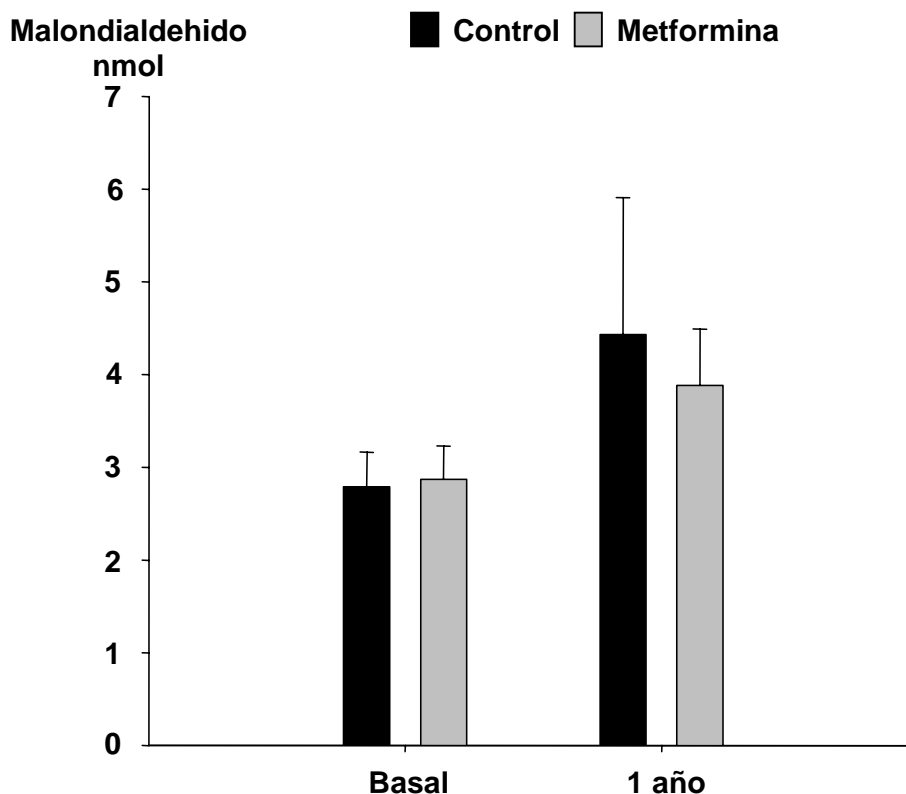
Estrés carbonílico



Los carbonilos libres disminuyeron 70% ($p < 0.0001$) en el grupo tratado con metformina, en comparación con la reducción no significativa de 3.67% en el grupo control. Los datos se expresan en valor promedio y error estándar de la media (SEM)

El malonaldehído (figura 2) aumentó en ambos grupos. Sin embargo, mientras que en el grupo control el aumento fue del 59%, en el grupo de metformina, apenas fue del 35%. En la figura 3 se muestra el comportamiento de la ditirosina, marcador de nitroxidación intermedia. Aunque el marcador disminuyó en ambos grupos, sólo en el tratado con metformina alcanzó valores significativos.

Figura 2
Lipoxidación

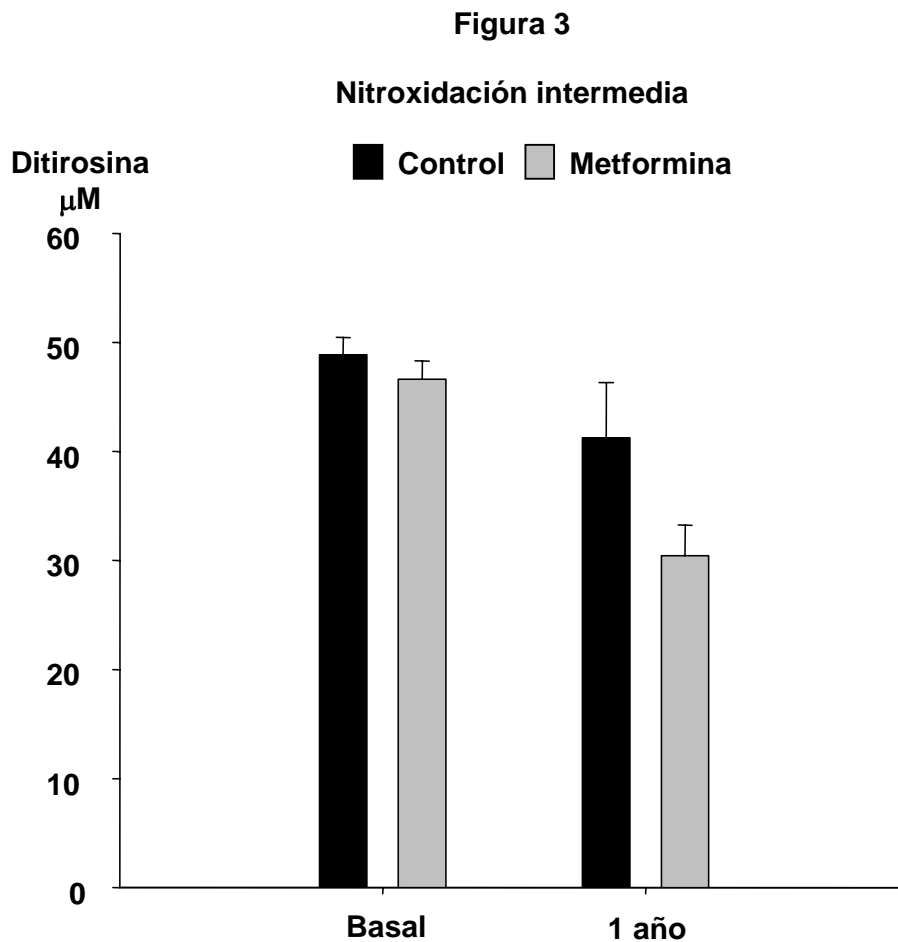


El malonaldehído que expresa la lipoxidación se elevó en ambos grupos, pero considerablemente menos en el grupo tratado con metformina. Ambas diferencias son significativas, pero el cambio es menos importante en el grupo de metformina

En la figura 4 se muestra un comportamiento similar de los POAP que señalan la nitroxidación avanzada. El grupo tratado con metformina tuvo una considerable disminución del marcador, altamente significativa (-49%), mientras que en el grupo control no se observaron cambios de consideración.

En la figura 5 se exhiben las diferencias observadas en la cuantificación de los nitritos, cuya concentración permaneció sin cambios en el grupo control, en tanto que mostró un aumento considerable en el grupo tratado con metformina.

Finalmente en la figura 6 revela la conducta de la PCR de alta sensibilidad, marcador inespecífico de inflamación. Los valores promedio basales fueron



Aunque la ditirosina disminuyó en ambos grupos, el descenso fue considerablemente mayor en el tratado con metformina (34%, $p < 0.05$) que en el grupo control (14%, ns)

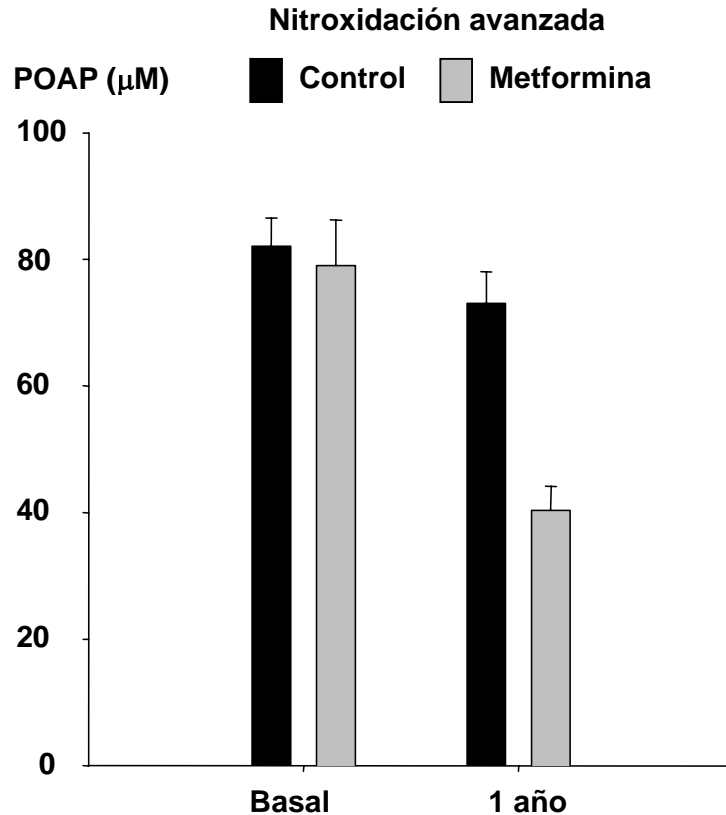
inferiores a 0.6 mg/dl que se considera el límite normal. Pero, al final del periodo de observación, el marcador disminuyó significativamente en el grupo de metformina, y se mantuvo sin cambios en el grupo control.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La obesidad es una de las llamadas “enfermedades de la civilización” [17] resultado de la contraposición dialéctica entre nuestra herencia genética, producto de miles de años de evolución, primero como animales y

prehomínidos vegetarianos y luego como homínidos dedicados a la caza y la recolección, y los rápidos cambios del estilo de vida y de alimentación

Figura 4



Los productos avanzados de la nitroxidación de proteínas disminuyeron 49% ($p < .001$) en el grupo de metformina y sólo 11% (ns) en el grupo control.

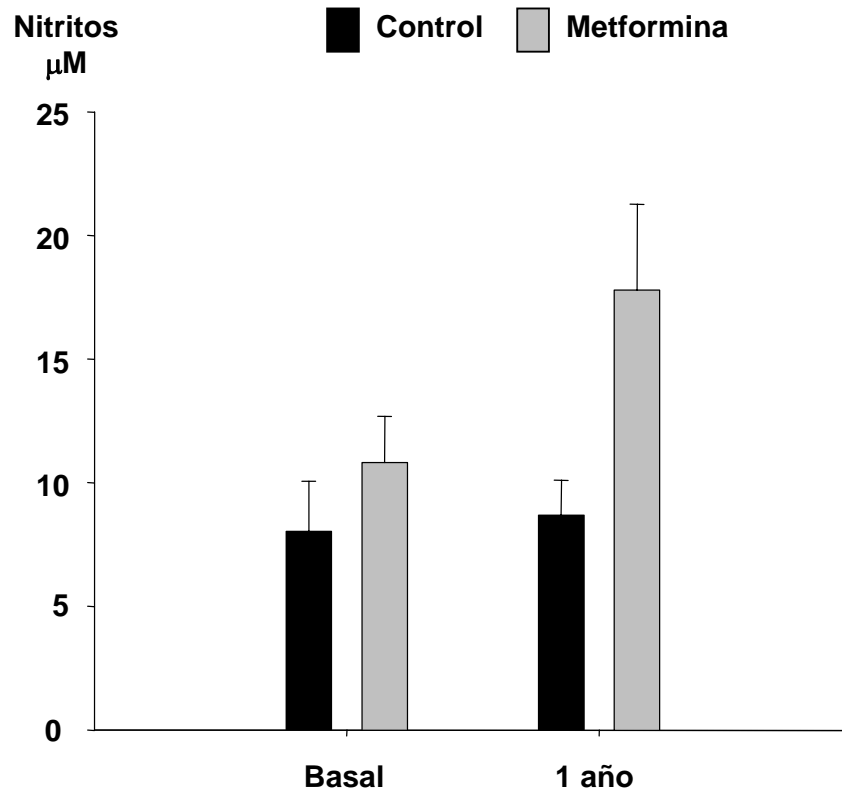
impuestos por la vida civilizada, en los últimos 10,000 años. En ese sentido, la obesidad es el resultado de cambios genéticos, que en un tiempo sirvieron para la supervivencia (por ejemplo, el “genotipo ahorrador” que permitía a algunos individuos almacenar eficientemente grasa en épocas de abundancia, lo que ayudaba a la supervivencia en épocas de hambruna.[18] Pero en las actuales condiciones ambientales, con gran disponibilidad de alimentos y disminución de la actividad física, esos fenotipos se tornan obsoletos y ya no ayudan a la

supervivencia, sino al revés, son patogénicos, capaces de generar condiciones como la obesidad, el SM y la DM2.

La obesidad abdominal, ligada a la resistencia a la insulina, es parte esencial del SM, cuyo poder patogénico ha sido documentado en numerosos trabajos. [53][64][69][74][346][347][348] Los principales mecanismos patogénicos del síndrome han sido ya revisados en secciones previas. Cabe decir tan solo, que aquellos que dependen de la HAS, de la disglucemia y de la dislipidemia aterogénica, tienen como común denominador el daño vascular directo, mediado por el estrés oxidativo y nitroxidativo, y la inflamación. Estas condiciones son causa y efecto de la disfunción endotelial que parece ser la vía vasopatogénica común de todas las condiciones y factores de riesgo cardiovascular.[349]

Figura 5

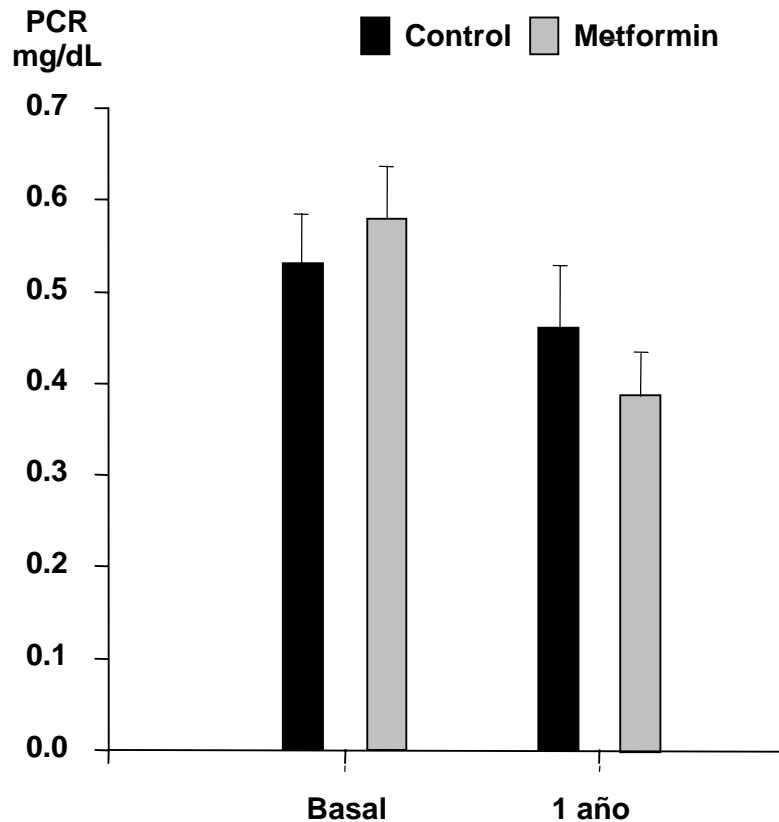
Disponibilidad de óxido nítrico



La concentración de nitritos, marcador indirecto de mayor producción de NO no se modificó en el grupo control y sí en el tratado con metformina (65%)

Figura 6

Inflamación y metformina



El promedio de los valores de la PCR, índice inespecífico de inflamación, no mostró elevación anormal en ambos grupos, aunque al año, el grupo tratado con metformina mostró una disminución significativa con respecto al valor basal.

La metformina modificó notablemente varios parámetros del estrés nitroxidante debido a sus múltiples acciones celulares, más allá de su poder antidiabético. Por ejemplo, aunque hay informes contradictorios, algunos han encontrado datos clínicos y experimentales que señalan que la metformina inhibe al sistema simpático [350][351], así como la expresión del factor de transcripción múltiple NF- κ B y la respuesta inflamatoria en células vasculares humanas, mediada por las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 e IL-8, como ya ha sido señalado.[272] Asimismo, el fármaco juega un papel en la liberación de β -endorfina, la cual aumenta la toma de glucosa en el músculo esquelético y

estimula la síntesis de glucógeno en el hepatocito, contribuyendo de ese modo a la disminución de la glucemia, en forma independiente de los niveles de insulina.[352] Los efectos antiinflamatorios de la metformina en humanos no han sido ampliamente estudiados, aunque algunas observaciones recientes han revelado que la metformina en sujetos con intolerancia a la glucosa produce una disminución de los marcadores de activación endotelial, pero no de los marcadores de inflamación.[278] En el mismo contexto, la metformina ha demostrado reducir el estrés oxidativo *in vitro* [353] y en pacientes con ovarios poliquísticos [354], pero no ha sido estudiado ampliamente su efecto en pacientes con SM.

Los resultados de este estudio señalan varios aspectos de importancia en el manejo clínico y terapéutico del SM, a saber. Primero, se constata que el tratamiento dietario, aún el estrechamente supervisado, en la vasta mayoría de los pacientes obesos da es de relativa utilidad.[355]

En segundo lugar, nuestros datos no señalan un posible efecto directo antihipertensivo de la metformina, documentado en ensayos experimentales.[356] Aunque varios posibles mecanismos antihipertensivos de la metformina han sido propuestos: la disminución del acceso de calcio al miocito vascular, la estimulación del factor hiperpolarizante derivado del endotelio, la acción contraria al efecto presor de la insulina, la disminución del flujo noradrenérgico, la mejoría de la función endotelial y la mayor disponibilidad de NO, entre otras posibles acciones, existe considerable controversia al respecto. [357][358][359] En este trabajo, la modesta reducción ponderal en ambos grupos se asoció a la reducción estadísticamente significativa de la PAS de 6 mm Hg en el grupo MT y de 7 en el control. En

cambio, la PAD se redujo significativamente en el grupo control y no en el tratado con metformina. Sin embargo, el descenso de la PA fue excesivo para que pueda ser explicado sólo por la reducción ponderal. Se sabe, por ejemplo, que por cada kg de peso perdido, la PA sistólica se abate 1 mm Hg.[360]

La glucemia se elevó en forma no significativa en ambos grupos. Se sabe que aún en pacientes sin DM2 y con intolerancia a la glucosa, el tratamiento crónico con metformina tiene un efecto marginal sobre la glucemia (alrededor del 11% sobre el valor basal).[361][362]. Una explicación para estos hallazgos es el hecho de que sólo el 43% de los pacientes de esta serie tenía cifras de glucosa de ayuno superior a 90 mg/dl. Como se sabe, menos del 40% de los sujetos con obesidad tienen algún tipo de disglucemia.[363] En estos pacientes, el efecto de la metformina sobre la glucemia es menor. Por ejemplo, en modelos animales de ratas con resistencia a la insulina, gran hiperinsulinismo y normoglucemia, la metformina y otros agentes similares, no modifican el nivel sérico de glucosa.[364] Asimismo, tanto en adolescentes con obesidad mórbida, como en mujeres con ovarios poliquísticos, obesidad y resistencia a la insulina, pero normoglucémicas, la metformina no modifica en nada el nivel basal de glucemia.[365]. Los lípidos se modificaron discretamente en los dos grupos de estudio. Se observaron reducciones modestas del CT, el C-No HDL y el C-LDL en el grupo tratado con metformina, aunque los cambios sólo fueron significativos en las dos primeras variables. En cambio, los TG disminuyeron en el grupo control y aumentaron ligeramente en el grupo MT, aunque dichos cambios no fueron significativos. El C-HDL aumentó en ambos grupos, pero sólo fue significativo en el grupo control, en concordancia con la mayor disminución de TG. Los resultados de este estudio sobre las variables

bioquímicas coinciden con observaciones previas en el sentido de que la metformina tiene muy poco efecto sobre los lípidos sanguíneos.[268]

En ambos grupos se observó una disminución no significativa del GIM en los dos puntos de la arteria, debajo de la bifurcación carotídea. Informes previos han puesto de manifiesto la capacidad de reducción de la aterosclerosis de las glitazonas.[366] Estos efectos pueden ser la consecuencia tanto del aumento de la sensibilidad tisular a la insulina y reducción del hiperinsulinismo, como de efectos antiaterogénicos directos, secundarios al efecto contrario a la transcripción de señales proinflamatorias sistémicas y microvasculares, así como a la mejoría de la función endotelial.[367] Efectos similares han sido informados con el uso de metformina, pero no de glibenclamida, en el síndrome de ovarios poliquísticos y en pacientes diabéticos.[368][369][370] Aunque el aumento del GIM en el SM es un hecho conocido,[371] a la fecha, no existen informes sobre el efecto de la metformina sobre el GIM carotídeo en pacientes con SM no asociado al síndrome de ovarios poliquísticos. La reducción promedio observada durante el tiempo en que se prolongó el estudio ha sido similar a la informada previamente en mujeres jóvenes con ovarios poliquísticos,[370] mayor incluso que la obtenida en los viejos estudios con dosis moderadas de estatinas, en pacientes dislipidémicos.[372]. Se sabe que el GIM carotídeo es un marcador muy sensible de enfermedad aterosclerosa subclínica, que correlaciona bien con el desarrollo de placas aterosclerosas [373] y de eventos cardiovasculares, principalmente infarto del miocardio y los eventos vasculares cerebrales.[374] La reducción de la PA, del C-LDL y del estrés oxidativo explican la mejoría de esta variable. La ocurrencia de los cambios benéficos a este respecto en ambos grupos, parece indicar que la

metformina *per se*, al menos en esta serie de pacientes, no jugó un papel directo en la reducción no significativa del GIM.

Por otro lado, se observó que la rigidez carotídea disminuyó en el grupo control, al mismo tiempo que aumentó en el grupo MT. Se sabe que las glitazonas, al elevar el nivel de adiponectina (también causado por la pérdida de peso) disminuyen la rigidez vascular.[375] Tal fenómeno no ocurre con la metformina, pues al contrario, se ha informado que este fármaco aumenta la rigidez vascular,[376] función vascular que depende de la interacción compleja de fenómenos estructurales y dinámicos: las fuerzas hemodinámicas, la composición de la túnica media de la pared vascular, el contenido de sodio y calcio en el intersticio, el tono adrenérgico, la acción de la Ang II y otras sustancias y hormonas, y el estrés oxidativo, entre otras muchos factores.[377] Aunque no existe una explicación clara del por qué de esta acción deletérea, pudiera ser secundaria al aumento de la actividad oxidante vía la fosforilización de la cinasa activada por AMP (AMPK), el componente tardío de la cascada de las proteincinasas que actúan como sensores intracelulares en el balance energético en la célula, estimulando la oxidación de los ácidos grasos libres (AGL) y el incremento de la captación de glucosa y de la glucólisis.[378]

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados de este trabajo dan luz sobre ciertos aspectos incompletamente estudiados de la metformina. Lo más significativo del resultado de este estudio es el marcado efecto del fármaco sobre diferentes variables del estrés nitroxidante. La relevancia de este hecho disminuye la importancia de los efectos modestos, nulos o contradictorios del fármaco sobre la glucemia de

ayuno, la PA, los lípidos sanguíneos y la función y estructura carotídea. El daño arterial, cualquiera que sea su origen comienza con la disfunción endotelial, que a su vez echa a andar la cascada nitroxidativa. La inflamación vascular es un intento homeostático de enfrentar a la oxidación de diferentes sustratos y componentes celulares. De ahí la importancia de evidenciar y tratar muy precozmente las alteraciones iniciales que conducen fatalmente a las dos diferentes formas de arteriosclerosis características de la diabetes y el SM: la aterosclerosis y la arteriosclerosis hipertensiva.

Los resultados del estudio indican que es necesario medir la concentración de diversos metabolitos resultantes de la cadena nitroxidativa, y que estos índices de nitroxidación reflejan en mayor medida las alteraciones vasculares incipientes en comparación con los marcadores clásicos de daño vascular y endotelial. Nuestra estrategia se basó en que la oxidación ataca tanto a los lípidos como a los hidratos de carbono y a las proteínas. Por ello, el estudio de la nitroxidación no debe centrarse en una sola molécula, sino en todas aquellas que revelan el ataque oxidativo a diferentes sustratos. El hecho de que el tratamiento con metformina reduce notablemente la nitroxidación característica del SM apoya el uso de este fármaco, no sólo como instrumento que disminuye la aparición de DM, sino que lo señala como una poderosa herramienta terapéutica capaz de revertir la nitroxidación.

Habida cuenta que una substancial proporción de la población adulta mexicana actual sufre sobrepeso u obesidad, frecuentemente asociadas a otros factores de riesgo cardiovascular, la implementación de múltiples estrategias preventivas es mandatoria. Educación masiva a la comunidad médica y paramédica, concienciación desde las edades escolares, el combate frontal

contra la obesidad infantil y juvenil promoviendo la práctica del deporte y la alimentación sana, y la identificación de los sujetos de riesgo para abatir en ellos el riesgo cardiovascular son algunas de las tareas urgentes de nuestra sociedad. La administración masiva de una píldora “polifarmacia”, que contenga metformina, pravastatina, un ARA2 y aspirina, puede ser un elemento útil en esta lucha nacional contra la obesidad abdominal y sus comorbilidades.

REFERENCIAS

1. Caterson ID, Hubbard V, Bray GA, Grunstein R, Hansen BC, Hong Y, et al. Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III. *Worldwide comorbidities of obesity. Circulation* 2004;110:476-486.
2. World Health Organization. *Obesity, preventing and managing the global epidemic—report of a WHO consultation on obesity. Geneva.1997, WHO.*
3. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. *The worldwide obesity epidemic. Obesity Res* 2001;9:S228-S233.
4. Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Lara-Esqueda A, Berber A, Sepúlveda J, Tapia-Conyer R, et al. *Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity: results of the Mexican National Health Survey 2000. Pub Health Nutr* 2004;8:53-60.
5. Arroyo P, Loria A, Fernández V, Flegal KM, Kuri-Morales P, Olaiz G, et al. *Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. Obesity Res* 2000;8:179-185.
6. Meaney E, Lara-Esqueda A, Ceballos-Reyes GM, Asbún J, Vela A, Martínez-Marroquín Y, et al. *Cardiovascular risk factors in the urban Mexican population: The FRIMEX study. Pub Health* 2007;121:378-384.
7. Eckel RH, Krauss RM. *American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease: AHA Nutrition Committee. Circulation* 1998; 97: 2099–2100.
8. Després JP. *Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. Eur Heart J* 2006;8(B):B4-B12.
9. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med.* 1999; 341: 1097–1105.
10. Caprio S, Hyman L, McCarthy S, Lange S, Bronson M, Tamborlane W. *Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. Am J Clin Nutr.* 1996;64:12-17.
11. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J 3rd, Hreger BE, Higgins M. *Regional obesity and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. J Clin Epidemiol* 1991;44:183-190.
12. Poulriot MC, Després JP, Lemieux S, et al. *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. Am J Cardiol* 1994;73:460–468.
13. Haffner S, Taegtmeier H. *Epidemic obesity and the metabolic syndrome. Circulation* 2003;108:154.
14. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J 3rd, Hreger BE, Higgins M. *Regional obesity and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. J Clin Epidemiol* 1991;44:183-190.
15. Sowers JR. *Obesity as a cardiovascular risk factor. Am J Med* 2003;115:37-41.
16. Grundy SM. *Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. Circulation* 2002;105:2696.
17. Bjorntorp P. *Visceral obesity: a "civilization syndrome. Obes Res.* 1993;1:203-205.
18. Hales CN, barker DJP. *The thrifty phenotype hypothesis. B Med Bull* 2001;60:5-20.

19. Neel JV, Weder A, Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as "syndromes of impaired genetic homeostasis." The "thrifty genotype" hypothesis enters the 21 st century. *Perspect Biol Med* 1998;42:44-74.
20. Wing RR, Greeno CG. Behavioural and psychosocial aspects of obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994; 8: 689–703.
21. Hill AJ, Williams J. Psychological health in a non-clinical sample of obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 578–583.
22. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 330:1360
23. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol*. 1993; 20: 331–335.
24. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol*. 1996; 23: 1221–1226.
25. Eaton CB. Obesity as a risk factor for osteoarthritis: mechanical versus metabolic. *Med Health R I*. 2004 Jul;87:201-204.
26. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:899-904.
27. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 677–682.
28. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z: Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293-297.
29. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, et al: Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975;59:343-348.
30. Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 2003;40:1-16.
31. Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin. North Am* 2005;34:45-61.
32. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.
33. Stampfer MJ, Maclure MK, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652-658.
34. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1243-1250.
35. Malnick SDH, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM* 2006;99:565-579.
36. Powell A, Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 2003; 348:1625–1638.
37. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yuan SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152(6):514–527.
38. Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC, González Lira-Lira G, Escudero-de los Ríos P, Salmerón-Castro J, Larrea F, et al. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes and Control* 2000; 11:707–711.
39. Shike M. Body weight and colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(3 Suppl):442S–444S.
40. Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C, Favero A, Andreatta R. Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1999;8(Suppl 1):S53–S60.
41. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997; 6:557–563.
42. Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, et al. Obesity and risk of renal cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1996;5:17–21.
43. Yuan JM, Castela JE, Gago-Domingues M, Ross RK, Yu MC. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998;77:1508–1513.
44. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer—A quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85:984–990.
45. Brown LM, Swanson CA, Gridley G, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: Role of obesity and diet. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(2):104–109.
46. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natnl Cancer Inst* 1998;90:150–155.

47. Li SD, Mobarhan S. Association between body mass index and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Nutrition Reviews* 2000; 58(2 Pt 1):54–56.
48. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286:921–929.
49. Mink PJ, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: A follow-up study of older women. *Epidemiology* 1996; 7(1):38–45.
50. Farrow DC, Weiss NS, Lyon JL, Daling JR. Association of obesity and ovarian cancer in a case-control study. *American Journal of Epidemiology* 1989; 129(6):1300–1304.
51. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsblom C, Forsén B, Lahti K, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24; 683–689, 2001.
52. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-678.
53. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJV. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20 year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;27:96-106.
54. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-2604.
55. Laaksonen D, Lakka H-M, Niskanen LK; Kaplan GA; Salonen JT; Lakka TA. 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;156:1070-1077.
56. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444;2006:840-846.
57. Carey, D. G., Jenkins, A. B., Campbell, L. V., Freund, J. & Chisholm, D. J. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45, 633–638.
58. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? *Obesity Rev* 2000;1:57–59.
59. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49, 883–888.
60. Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA, de Paula RB, Liu J, Tallam L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:195-200.
61. Dustan HP. Obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14:488-504.
62. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoproteinemia B, small, dense LDL) in men?. *Circulation* 2000;102:179-184.
63. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;108:1541-1545.
64. Haffner SM, Cassells HB. Metabolic syndrome – a new risk factor of coronary heart disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003;5:359-370.
65. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995;141:1117-1127.
66. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994;23, 600-606.
67. de Simone G., Wachtell K., Palmieri V., Hille D A., Beevers G., Dahlof B, et al. Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy: The LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) Study. *Circulation* 2005;111: 1924-1931.
68. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer F-X, et al. Obesity and cardiovascular disease. Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:968-976.
69. Messerli FH, Nunez BD, ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death. Increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity. *Arch Intern med* 1987;147:1725-1728.

70. Sztrymf B, Iosif V, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary hypertension and obesity. *Rev Pneumol Clin* 2002;58:1045-110.
71. De Scheerder I, Cuvelier C, Verhaaren R, De Backer M, Clement D. Restrictive cardiomyopathy caused by adipositas cordis. *Eur Heart J* 1987;8:661-663.
72. House AA, Walley VM. Right heart failure due to ventricular adiposity: "adipositas cordis"- an old diagnosis revisited. *Can J Cardiol* 1996;12:485-489.
73. Kanchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Eng J Med* 2002;347:305-313.
74. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006;92:1409-1413.
75. Ingelsson E, Arnlov J, Sundstrom J, Zethelius B, Vessby B, Lind L. Novel metabolic risk factors for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2054-2060.
76. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 112;2005:1756-1762.
77. Mark AL. Dietary therapy for obesity is a failure and pharmacotherapy is the future: a point of view. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:857-862.
78. Sawchenko PE. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: The anatomists weigh in. *J Comp Neurol* 1998;402:435-441
79. Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr* 2004;134(8 Suppl):2090S-2105S.
80. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans--a 7-year prospective study. *Obes Res* 1997;5:16-23.
81. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales BS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003;289:76-79.
82. Brown AC, Olver WI, Donnelly CJ, May ME, Naggert JK, Shaffer DJ, et al. Searching QTL by gene expression: analysis of diabetes. *BMC Genetics* 2005;6:12.
83. Schafer G. Biguanides: a review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabetes Metab* 1983;9:148-163.
84. DeFronzo RA, Goodman AM, and the Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541-549.
85. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson D.C. Mechanism of metformin action in obese and lean non-insulin dependent diabetics subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;73:1294-1301.
86. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: A systematic review. *Ann Fam Med* 2005;3:457-461.
87. Hess AM, Sullivan DL. Metformin for prevention of type 2 diabetes. *Ann Pharmacotherapy* 2004;38:1283-1285.
88. Marshal B. The history of Body Mass Index – height and weight matter. <http://www.thehistoryof.net/32736-history-of-body-mass-index.html> (1o de Abril, 2007).
89. Anónimo. Medterms. MedicineNet.com Definition of atherosclerosis. <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=15018> (1o de Abril, 2007).
90. Anónimo. The Free Dictionary by Farley. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/hypertensive+arteriosclerosis>.
91. Murray CJL, Lopez AD, eds. *The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Global Burden of Disease and Injury Series. Vol 1.* Cambridge, Mass: Harvard School of Public Health; 1996.
92. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-154.
93. Weigl DS. Human obesity-Exploring the myths. *West J Med* 1990;153:421-428.
94. Gotto AM. Dyslipidemia and atherosclerosis: a forecast of pharmaceutical approaches. *En Dyslipoproteinemia: from phenotypes to genotypes. A remarkable quarter century. AHA Monograph.* 1993;87:III54-III59.
95. Dzau VJ. Atherosclerosis and hypertension: mechanisms and interrelationships. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (Suppl 5):S59-S64.

96. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
97. Hubert HB. The importance of obesity in the development of coronary risk factors and disease: The epidemiologic evidence. *Ann Rev Pub Health* 1986;7:493-502.
98. Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:424-431.
99. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1988;97:1837-1847.
100. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. *JAMA* 2003;290:932-940.
101. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur Heart J Suppl* 2006;8:B-20-B25.
102. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15 year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation*. 1996; 93: 1372–1379.
103. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660.
104. Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY Study. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*. *Ann N Y Acad Sci* 1997;817:179-188.
105. Cucinelli F, Soranna L, Barini A, Perri C, Leoni F, Mancuso S, et al. Estrogen treatment and body fat distribution are involved in corticotropin and cortisol response to corticotropin-releasing hormone in postmenopausal women. *Metab Clin Exp* 2002;51:137-143.
106. Stamler R, Ford CE, Stamler J. Why do lean hypertensives have higher mortality rates than other hypertensives? Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1991;17:553-564.
107. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
108. Després J-P. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link. *Intl J Obes* 2003;27:S22-S24.
109. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135.
110. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002;106:2908-2912.
111. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:650-655.
112. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004; 47: 1403–1410.
113. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2031-H2041.
114. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54.
115. B Zahorska-Markiewicz, J Janowska, M Olszanecka-Glinianowicz and A Zurakowski. Serum concentrations of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity. *Int J Obes* 2000;24:1392-1395.
116. Papanicolau DA. Interleukin-6: The endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1331-1333.
117. Bastard J-P, Jardel C, Delattre J, Hainque B. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-Reactive Protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999;99:2219-2222.
118. Sivitz WI. Lipotoxicity and glucotoxicity in type 2 diabetes. Effects on development and progression. *Postgrad Med* 2001;109:55-64.
119. De Scheerder I, Cuvelier C, Verhaaren R, De backer M, Clement D. Restrictive cardiomyopathy caused by adipositas cordis. *Eur Heart J*.1987;8:661-663..

120. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes mellitus on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
121. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycemia with micro and macrovascular complications of type 2 diabetes: Prospective observational studies. *Br Med J* 2000;321:405-412.
122. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
123. Meglasson MD, Matschinsky FM. Pancreatic islet glucose metabolism and regulation of insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 1986;2:163-214.
124. Sato Y, Anello M, Henquin J-C. Glucose regulation of insulin secretion independent of the opening or closure of adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels in β cells. *Endocrinol* 1999;140:2252-2257.
125. Kaiser N, Leibowitz G, Neshler R. Glucotoxicity and beta cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:5-22.
126. Winzell MS, Svensson H, Enerback S, Ravnkjaer K, Mandrup S, Esser V, et al. Pancreatic beta-cell lipotoxicity induced by overexpression of hormone-sensitive lipase. *Diabetes* 2003;52:2057-2065.
127. Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinol* 2002;143:339-342.
128. Sharma A, Olson LK, Robertson RP, Stein R. The reduction of insulin gene transcription in HIT-T15 β cells chronically exposed to high glucose concentration is associated with the loss of RIPE3b1 and STF-1 transcription factor expression *Mol Endocrinol* 1995;9:1127-1134.
129. Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengellér Z, Szabó C, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003;112:1049-1057.
130. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B- A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Eng J Med* 1997;336:1066-1071.
131. Dastoor Z, Dreyer J-L. Potential role of nuclear of glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase in apoptosis and oxidative stress. *J Cell Sci* 2001;114:1643-1653.
132. Kojda G, Harrison DG. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;43:562-571.
133. Guzik TJ, West NEJ, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: Association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 2000;86:e85-e90.
134. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, Wynn V. The metabolic fate of plasma lipoproteins in normal subjects and in patients with insulin resistance and endogenous hypertriglyceridaemia. *Diabetologia* 1976;12:501-509.
135. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-2604.
136. Sobel BE, Schneider DJ, Lee YH, Pratley RE. Insulin resistance increases PAI-1 in the heart. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:102-107.
137. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997;96:4104-4113.
138. Sriraman R, Tooke JE. Endothelial dysfunction and insulin resistance. *Metab Syndr Rel Dis* 2004;2:129-136.
139. Sowers JR. Insulin and Insulin-Like Growth Factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997;29:691-699.
140. DeFronzo RA, Cooke CR, Andrés R, Faloon GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-855.
141. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. Insulin and hypertension. Relationship to obesity and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetes* 1990;39:1430-1435.

142. Kronenberg F, Rich S, Sholinsky P, Arnett DK, Province ME, Myers RH, et al. Insulin and hypertension in the NHLBI family heart study: A sibpair approach to a controversial issue. *Am. J Hypertens* 2000;13:240-250.
143. Duncan E, Ezzat V, Kearney M. Insulin and endothelial function: Physiological environment defines effect on atherosclerotic risk. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:51-60.
144. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992;75:508-513.
145. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, E Bonora, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2002;105:576-582.
146. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong L-N, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles of insulin receptor PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000;102:1539-1545.
147. Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Jelkmann W, Born J, et al. Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia. *J Clin Endocr Metab* , 2002;87:835-840.
148. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytok Growth Factor Rev* 2004;15:197-204.
149. Kim T, Chan KK, Dhaliwall JK, Huynh N, Suen R, Uchino H, et al. Anti-atherogenic effect of insulin in vivo. *J Vasc Res* 2005;42:455-62.
150. Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975-980.
151. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-458.
152. Madonna R, Pandolfi A, Massaro M, Consoli A, De Caterina R. Insulin enhances vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) expression in human cultured endothelial cells through a pro-atherogenic p38MAP-kinase-mediated pathway. *Diabetologia*. 2004; 47: 532–536.
153. Lewis, TS, Shapiro PS, Ahn NG. Signal transduction through MAP kinase cascades. *Adv. Cancer Res* 1998;74:49–139.
154. Grethe S, Ares MP, Andersson T, Porn-Ares MI. p38 MAPK mediates TNF-induced apoptosis in endothelial cells via phosphorylation and downregulation of Bcl-x(L). *Exp Cell Res* 2004;298:632-642.
155. Ridley AJ. The GTP-binding protein Rho. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29:1225-1229.
156. Olson MF, Marais R. Ras protein signalling. *Semin Immunol* 2000;12:63-73.
157. Sobel EB. Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view. *Am J Cardiol*1999;84:37J-41J.
158. Abdollahi M, Cushman M, Rosendal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-498.
159. Morange PE, Lijnen H, Alessi MC, Kopp F, Collen D, Juhan-Vague I. Influence of PAI-1 on adipose tissue growth and metabolic parameters in a murine model of diet-induced obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1150-1154.
160. Bastard JP, Pieroni L. Plasma plasminogen activator inhibitor 1, insulin resistance and android obesity: Diabetes and obesity. *Biomed Pharmacother* 1999;53:455-461.
161. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Intl J Obesity* 2004;28:1357-1364.
162. Konstantinides S, Schäfer K, Neels JG, Dellas C, Loskutoff DJ. Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2196-2201.
163. Konstantinides S, Schäfer K, Loskutoff DJ. The prothrombotic effects of leptin possible implications for the risk of cardiovascular disease in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2001;947:134-142.
164. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R639-R651.
165. Wierzbicki S. Diabetic dyslipidaemia: the triad *Eur. Heart J. Suppl* 2006;8(suppl_F):F30-F33.

166. Sosenko JM, Kato, M, Soto R, Goldberg RB. The relation between the plasma lipoprotein pattern and the waist/hip ratio in non-diabetic individuals. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1149-1156.
167. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: Importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601-2604.
168. Grundy S. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18B-25B.
169. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:379-387.
170. Frayn KN. Insulin resistance, impaired postprandial lipid metabolism and abdominal obesity. A deadly triad. *Med Princ Pract*. 2002;11 Suppl 2:31-40
171. Hussain MM, Fatma S, Pan X; Jahangir I. Intestinal lipoprotein assembly. *Current Opinion in Lipidology* 2005;16:281-285.
172. Kendrick,JS, Wilkinson,J, Cartwright,IJ, Lawrence,S, Higgins,JA: Regulation of the assembly and secretion of very low density lipoproteins by the liver. *Biol Chem* 1998; 379:1033-1040.
173. Mead JR,Irvine SA,Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002;80:753-769.
174. Kalant D, Maslowska M, Scantlebury T, Wang HW, Cianflone K. Control of lipogenesis in adipose tissue and the role of acylation stimulating protein. *Can J Diab* 2003;27:154-171.
175. Belfrage P, Fredrikson G, Olsson H, Stralfors P. Molecular mechanisms for hormonal control of adipose tissue lipolysis. *Int J Obes* 1985;9(Suppl 1):129-135.
176. Yeoman SJ. Hormone-sensitive lipase – new roles for and old enzyme. *Biochem J* 2004;379:11-22.
177. Fredrikson G, Tornqvist H, Belfrage P. Hormone-sensitive lipase and monoacylglycerol lipase are both required for complete degradation of adipocyte triacylglycerol. *Biochim Biophys Acta*. 1986;876:288-293.
178. Souza SC, Muliro KV, Liscum L, Lien P, Yamamoto MT, Schaffer JE, et al. Modulation of hormone-sensitive lipase and protein kinase A-mediated lipolysis by perilipin A in an adenoviral reconstituted system. *J Biol Chem* 2001;277:8267-8272,
179. Ben Ali Y, Carrière F, Verger R, Petry S, Muller G,Abousalham A. Continuous monitoring of cholesterol oleate hydrolysis by hormone-sensitive lipase and other cholesterol esterases. *J Lipid Res* 2005;46:994-1000.
180. Meijssen S, Castro Cabezas M, Ballieux CGM, Derksen RJ, Bilecen S, Erkelens DW. Insulin mediated inhibition of hormone sensitive lipase activity in vivo in relation to endogenous catecholamines in healthy subjects. *J Clin Endocrin Metabol* 2001;86:4193-4197.
181. Roduit R, Masiello P, Wang SP, Li H, Mitchell GA, Prentki M. A role for hormone-sensitive lipase in glucose-stimulated insulin secretion : A study in hormone-sensitive lipase-deficient mice. *Diabetes* 2001;50:1970-1975.
182. Insulin mediated inhibition of hormone sensitive lipase activity in vivo in relation to endogenous catecholamines in healthy subjects. *J Clin Endocrin Metanol* 2001;86:4193-4197.
183. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, Wynn V. Role of insulin resistance in adipose tissue and liver in the pathogenesis of endogenous hypertriglyceridaemia in man. *Diabetologia* 1976;12:563-571.
184. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem*. 2000;275:8416-8425.
185. Zhou M, Fisher EA, Ginsberg HN. Regulated co-translational ubiquitination of apolipoprotein B100. A new paradigm for proteasomal degradation of a secretory protein. *J Biol Chem*. 1998 Sep 18;273(38):24649–24653.
186. Ciechanover A. The ubiquitin–proteasome pathway: on protein death and cell life. *EMBO J* 1998;17:151–160.
187. Liao W, Yeung SC, Chan L. Proteasome-mediated degradation of apolipoprotein B targets both nascent peptides cotranslationally before translocation and full-length

- apolipoprotein B after translocation into the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 1998 Oct 16;273(42):27225-27230.
188. Pollare T, Vessby B, Lithell H. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscle is related to insulin sensitivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1991;11:1192-1203.
 189. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou M-Y, Coulston AM, Jones C, Ida Chen Y-D, et al. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:320-324.
 190. McElduff A, Hedo JA, Taylor SI, Roth J, Gordon P. Insulin receptor degradation is accelerated in cultured lymphocytes from patients with genetic syndromes of extreme insulin resistance. *J Clin Invest* 1984; 74: 1366-1374.
 191. Stout RW. Insulin and atherogenesis. *Eur J Epidemiol* 2002;8(suppl 1):134-135.
 192. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dabwer TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-714.
 193. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *NEJM* 2004;350:1505-1515.
 194. Maclean PS, Tanner CJ, Houmard JA, Barakat HA. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity is not linked to insulin sensitivity. *Metab Clin Exp* 2001;50:783-788.
 195. Riemens SC, van Tol A, Sluiter WJ, Dullaart RP. Plasma phospholipid transfer protein activity is related to insulin resistance: impaired acute lowering by insulin in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 1998;41:929-934.
 196. van Hinsbergh VWM. Endothelial permeability for macromolecules. Mechanistic aspects of pathophysiological modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1018-1023.
 197. Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM* 2005;98:845-856.
 198. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997;95:1-4.
 199. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991;1:347-362.
 200. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978;240: 1607-1610.
 201. Livshits G, Gerber LM. Familial factors of blood pressure and adiposity covariation. *Hypertension* 2001;37:928-935.
 202. Doris PA. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphism, and the common disease: common variant hypothesis. *Hypertension* 2002;39:323-329.
 203. Ahmed SB, Fisher ND, Stevanovic R, Hollenberg NK. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension* 2005;46:1316-1320.
 204. HP Dustan. Obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14:488-504.
 205. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease. Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:968-976.
 206. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rhode FC, Garrison R, Obarsanek E, et al. Body Mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000;8:605-619.
 207. Alexander JK, Amad KH, Cold VW. Observation on some clinical features of extreme obesity with particular reference to cardiorespiratory effects. *Am J Med*. 1962;32:512-524.
 208. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA; Haynes WG. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999;33:537-541.
 209. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Simth MJ. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993;22:292-299.
 210. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertens* 2003;41:625-633.
 211. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:49S-55S.
 212. Keiser N, Venkataraman G, Shriver Z, Sasisekharan R. Direct isolation and sequencing of specific protein-binding glycosaminoglycans. *Nat Med* 2001;7:123-128.

213. Stern, R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway *Eur J Cell Biol* 2004;83:317-325.
214. Koch R, Sharma AM. Obesity and cardiovascular hemodynamic function. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1:127-130.
215. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, Lee ET, Best LG, Russell M, et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2007;115:221-227.
216. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Battista Bolla G, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2000;36:538
217. Rahmouni K, Haynes WG. Leptin and cardiovascular system. *Rec Progr Hormon Res* 2004;59:225-244.
218. Yang Y-k, Thompson DA, Dickinson CJ, Wilken J, Barsh GS, Kent SBH, et al. Characterization of Agouti-related protein binding to melanocortin receptors. *Mol Endo* 1999;13:148-155.
219. Kelm M, Schafer S, Mingers S, Heydthausen M, Vogt M, Motz W, et al. Left ventricular mass is linked to cardiac noradrenaline in normotensive and hypertensive patients. *J Hypertens* 1996;14:1357-1364.
220. Chakko S, Mayor M, Allison MD, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Abnormal left ventricular diastolic filling in eccentric left ventricular hypertrophy of obesity. *Am J Cardiol.* 1991;68:95-99
221. Smalcelj A, Puljevic D, Buljevic B, Brida V. Left ventricular hypertrophy in obese hypertensives: is it really eccentric? (An echocardiographic study). *Coll Antropol.* 2000;24:167-183.
222. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: A new perspective. *Hypertension* 1995;25:155-161.
223. Harrison DG. Physiological aspects of vascular endothelial cell interactions in hypertension and atherosclerosis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1993;99:10-15.
224. Mauro AJ, Johnson ES, Chikos PM, Alvord EC Jr. Lipohyalinosis and miliary microaneurysms causing cerebral hemorrhage in a patient with moyamoya. A clinicopathological study. *Stroke* 1980;11: 405-412.
225. Rossi G, Rossi A, Sacchetto A, Pavan E, Pessina AC. Hypertensive cerebrovascular disease and the renin-angiotensin system. *Stroke* 1995;26:1700-170.
226. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose. Advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clin Diab* 2002;21:183- 187.
227. Erbersdobler HF, Faist V. Metabolic transit of Amadori products. *Nahrung* 2001;45:177-181.
228. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:637-643.
229. Hatfield J, Mulfinger L. Review: Advanced glycation end-products (AGEs) in hyperglycemic patients. *JYI* 2007;16. <http://www.jyi.org/> (abril 5, 2007).
230. Tanji N, Markowitz G, Caifeng F, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol* 2000;11:1656-1666.
231. Kim W, Hudson BI, Moser B, Guo J, Rong LL, Lu Y, et al. 2005) Receptor for advanced glycation end products and its ligands: A journey from the complications of diabetes to its pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2005;1043:553-561.
232. Wend T, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: Insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheros Rep* 2002;4:228-237.
233. du Toit EF, Nabben M, Lochner A. A potential role for angiotensin II in obesity induced cardiac hypertrophy and ischaemic/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol.* 2005;100:346-354.
234. Timmermans PBMWM, Benfield P, Chiu AT, Herblin WF, Wong PC, Smith RD. Angiotensin II receptors and functional correlates. *Am J Hypertens* 5: 221S-235S, 1992.
235. Hall JE, Granger JP, Hester RL, Coleman TG, Smith Jr MJ, Cross RB. Mechanisms of escape from sodium retention during angiotensin II hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 1984;246:F627-F634.
236. Nielsen S, Halliwill J, Joyner MJ, Jensen MD. Vascular response to angiotensin II in upper body obesity. *Hypertension.* 2004;44:435-441.

237. Kalra D, Sivasubramanian N, Mann DL. Angiotensin II induces tumor necrosis factor biosynthesis in the adult mammalian heart through a protein kinase C-dependent pathway. *Circulation* 2002;105:2198-2205.
238. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001;104: 487-501.
239. del Río-Navarro BE, Velázquez-Monroy O, Sánchez-Castillo CP, Lara-Esqueda A, Berber A, Fanghanel G, et al. The high prevalence of overweight and obesity in Mexican children. *Obes Res* 2004;12:215-223.
240. Ciruzzi M, Schargrodsky H, Pramparo P, Rivas Estany E, Rodriguez Naude L, de la Noval Garcia R, et al. Attributable risks for acute myocardial infarction in four countries of Latin America. *Medicina (B Aires)* 2003;63:697-703.
241. Panamerican Health Organization. *La salud en las Américas*. Washington, DC 1988:168-175.
242. Anónimo. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en 2003. *Sal Pub Mex* 2005;47:171-187.
243. OECD Health Data 2005. www.oecd.org/health/healthdata (abril 5, 2007)
244. Arroyo P, Loria A, Fernández V, Flegal KM, Kuri-Morales P, Olaiz G, et al. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adults Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes res* 2000;8:179-185.
245. Wing RR, Greeno CG. Behavioural and psychosocial aspects of obesity and its treatment. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:689-703.
246. Cooper Z, Fairburn CG. A new cognitive behavioral approach to the treatment of obesity. *Behav Res Ther*. 2001;39:499-511.
247. Strauss CC, Smith K, Frame C, Forehand R. Personal and interpersonal characteristics associated with childhood obesity. *J Pediatr Psychol* 1985;10:337-343.
248. Tschöp M, Horvath TL. Neuroendocrine integration of body weight regulation. *Obesity*. Tschöp M (ed). *Endotext.com* <http://www.endotext.org/obesity/index.htm> (14 de enero del 2007).
249. Shimizu H, Mori M. The brain-adipose axis: A review of involvement of molecules. *Nutr Neurosci* 2005;8:7-20.
250. Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermúdez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system. *Physiology and pharmacology. Alcohol & alcoholism* 2005;40:2-14.
251. Hankey CR, Lean NEJ, Lowe GDO, Rumley A, Woodward M. Effects of moderate weight loss on anginal symptoms and indices of coagulation and fibrinolysis in overweight patients with angina pectoris. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1039-1045.
252. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes*. 1992;16:397-415.
253. Dattillo AM, Kris-Etherton M. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:320-328.
254. Mamun AA, Lawlor DA, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Effect of body mass index changes between ages 5 and 14 on blood pressure at age 14: findings from a birth cohort study. *Hypertension* 2005; 45:1083-1087.
255. Poobalan A, Aucott L, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Obes Rev* 2004;5:43-50.
256. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999;7:477-484.
257. Li, Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-Analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-546.
258. Fujioka K, Lee MW. Pharmacologic treatment options for obesity: current and potential medications. *Nutr Clin Prac* 2007;22:50-54.
259. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, for the RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:761-775.
260. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-1397.

261. Després JP, Golay A, Sjöström L, et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353:2121-2134.
262. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. for the 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;142:611-619.
263. Hardie DG. Minireview: The AMP-Activated Protein Kinase cascade: The key sensor of cellular energy status. *Endocrinol* 2003;144:5179-5183.
264. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Arch Intern Med* 2002;137:25-33.
265. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis *Diabetes Care*. 1999;22:33-7.
266. Hess AM, Sullivan DL. Metformin for prevention of type 2 diabetes. *Ann Pharmacotherapy* 2004;38:1283-1285.
267. Yki-Järvinen H, Nikkilä K, Mäkimattila S. Metformin prevents weight gain by reducing dietary intake during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 1999;58 Suppl 1:53-4; discussion 75-82.
268. Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control *Diabetes Care*. 1998;21:701-705.
269. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors *J Intern Med*. 1991;229:181-187.
270. Charles MA, Morange P, Eschwège E, André P, Vague P, Juhan-Vague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. *Biganides and the Prevention of the Risk of Obesity Diabetes Care*. 1998;21:1967-1972.
271. Yilmaz M, Bukan N, Ayvaz G, Karakoç A, Törüner F, Çakir N, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(12):3333-3340.
272. Isoda, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and Nuclear Factor κ B in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:611-617.
273. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhisa M, Kosugi K, Hori M 2004 Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47:1906–1913.
274. Wiernsperger NF. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:259–272.
275. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393–403, 2002.
276. Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, Grant PJ. Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2005;22:1282-1284.
277. Araki T, Emoto M, Teramura M, Yokoyama H, Mori K, Hatsuda S, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin. *Metabolism* 2006;55:996-1001.
278. Caballero AE, Delgado D, Aguilar-Salinas CA, Naranjo Herrera A, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrin Metabol* 2004;89:3943-3948.
279. Elia E, Sander V, Luchetti CG, Solano ME, Di Girolamo G, Gonzalez C, et al. The mechanisms involved in the action of metformin in regulating ovarian function in hyperandrogenized mice. *Mol Hum Reprod* 2006;12:475-481.
280. Nageswara R. Madamanchi; Aleksandr Vendrov; Marschall S. Runge. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29-38.
281. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82:47–95.
282. Babior BM. NADPH oxidase: an update. *Blood* 1999;93:1464–1476.

283. Kim G, Lewen A, Copin J, Watson BD, Chan PH. The cytosolic antioxidant, copper/zinc superoxide dismutase, attenuates blood-brain barrier disruption and oxidative cellular injury after photothrombotic cortical ischemia in mice. *Neuroscience*. 2001; 105: 1007–1018.
284. Vani M, Reddy GP, Reddy GR, Thyagaraju K, Reddanna P. Glutathione-S-transferase, superoxide dismutase, xanthine oxidase, catalase, glutathione peroxidase and lipid peroxidation in the liver of exercised rats. *Biochem Int* 1990;21:17-26.
285. Barter PJ, Nicholls S, Rye K-A, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764-772.
286. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HAW. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1969-1973.
287. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic. Biol. Med.* 2000;28:1708-1716.
288. Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacol Rep.* 2005;57 Suppl:108-119.
289. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999;424:83-95.
290. Ruef J, Rao GN, Li F, Bode C, Patterson C, Bhatnagar A et al. Induction of rat aortic smooth muscle cell growth by the lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal *Circulation* 1998; 97: 1071-1078.
291. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002;181-182:219-222.
292. Thornalley PJ. Advanced glycation and development of diabetic complications: Unifying the involvement of glucose, methylglyoxal and oxidative stress. *Endocrinol Metab* 1996;3:149-166.
293. Miyata T. Alterations of non-enzymatic biochemistry in uremia, diabetes, and atherosclerosis ("carbonyl stress"). *Bull Mem Acad R Med Belg* 2002;157:189-196.
294. Ruggiero-Lopez D, Lecomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1765-1773.
295. Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, Izuhara Y, Wada T, Jadoul M, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end products: carbonyl stress in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2349–2356.
296. Giulivi C, Davies KJ. Dityrosine and tyrosine oxidation products are endogenous markers for the selective proteolysis of oxidatively modified red blood cell hemoglobin by (the 19 S) proteasome. *J Biol Chem* 1993;268:8752-8759.
297. Kalousová M, Škrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res* 2002;51:597-604.
298. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capellere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-1313.
299. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med* 1999; 107: 85-97.
300. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Soluble intercellular molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes care* 1999;22:1865-1870.
301. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-844.
302. Morange PE, Lijnen H, Alessi MC, Kopp F, Collen D, Juhan-Vague I. Influence of PAI-1 on adipose tissue growth and metabolic parameters in a murine model of diet-induced obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1150-1154.
303. De Gennaro Colonna V, Rigamonti A, Fioretti S, Bonomo S, Manfredi B, Ferrario P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT1-receptor antagonism equally improve endothelial vasodilator function in L-NAME-induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2005;516:253-259.
304. Lüscher T. Endothelial dysfunction: The role and impact of the renin-angiotensin system. *Heart* 2000;82 (suppl 1):i20-i22.
305. Cooke JP. Those ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb And Vasc Biol* 2000;20:2032.

306. Böger RH. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1467-1472.
307. McDowell IFW, Land D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *Journal of Nutrition*. 2000;130:369S-372S.
308. Ito A, Tsao P S, Adioolam S, Kimono M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-3095.
309. Dixon LA, Morgan DR, Hughes SM, McGrath LT, El-Sherbeeny NA, Plumb RD, et al. Functional consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling in congestive heart failure. *Circulation* 2003;107:1725-1728.
310. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-3095.
311. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-2610.
312. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-21
313. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108:736-740.
314. Martens FM, Rabelink TJ, op 't Roodt J, de Koning EJ, Visseren FL. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. *Eur Heart J* 2006;27:1605-1609.
315. Winters B, Mo Z, Brooks-Asplund E, Kim S, Shoukas A, Li D, et al. Reduction of obesity, as induced by leptin, reverses endothelial dysfunction in obese (Lep(ob) mice. *J Appl Physiol* 2000;89:2382-2390.
316. Ignacy W, Chudek J, Adamczak M, Funahashi T, Matsuzawa Y, Kokot F, et al. Reciprocal association of plasma adiponectin and serum C-Reactive Protein concentration in haemodialysis patients with end-stage kidney disease - A follow-up study. *Neph Clin Prac* 2005;101:c18-c24.
317. Gallo A, Ceolotto G, Pinton P, Iori E, Murphy E, Rutter GA, et al. Metformin prevents glucose-induced protein kinase C- β 2 activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism. *Diabetes* 2005;54:1123-1131.
318. Meier M, King GL. Protein kinase C activation and its pharmacological inhibition in vascular disease. *Vasc Med* 2000;5:173-185.
319. Khouri H, Collin F, Bonnefont-Rousselot D, Legrand A, Jore D, Gardès-Albert M. Radical-induced oxidation of Metformin. *Eur J Biochem* 2004;271:4245-4752.
320. Dianarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
321. Omoigui S. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging - Role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. *Immun Ageing* 2007;4:1.
322. Manna SK, Ramesh GT. Interleukin-8 induces nuclear transcription factor- κ B through a TRAF6-dependent pathway. *J Biol Chem* 2005;280:710-721
323. Gerszten RE, García-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999;398:718-723.
324. Gaochao Z, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.
325. Meaney-Mendiolea E, Samaniego-Méndez V, Vela Huerta A, Ceballos-Reyes G, Meaney-Martínez A, et al. Factores de riesgo vascular en una población urbana de clase media. Enviado a *Salud Pública de México*.
326. Medina Navarro R, Lifshitz A, Wacher N, Hicks J.J. Changes in human serum antioxidant capacity and peroxidation after four months of exposure to air pollutants. *Arch Med Res* 1997;28:205-208.
327. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

328. *ICH Guidelines for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonisation for Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite R Guideline. London. ICH. 1996.*
329. *Ley General de Salud, Reglamento de Investigación Clínica. Título 5º. Capítulo único. Diario oficial de la Federación, el 24 de diciembre de 1986.*
330. *World Medical Association, Declaration of Helsinki. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial. Helsinki, Finlandia, 1964 y corregida por la 29 Asamblea (Tokio, Japón, 1975), la 35 (Venecia, Italia, 1983) y la 41 (Hong Kong, 1989) <http://ohsr.od.nih.gov/helsinki.php3>.*
331. *American Heart Association. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. Report of a special task force appointed by the steering committee. Circulation 1988;77:501B-514B.*
332. *Hernández y Hernández H, Cobo Abreu C, Meaney Mendiolea E, Rivera Capello J, Shuchleib Chaba R, et al. I Consenso Nacional de Hipertensión Arterial Capítulo 2. Estudio del hipertenso. Modificaciones del estilo de vida. Impacto de las recomendaciones. Calidad de vida del hipertenso con y sin tratamiento. Rev Mex Cardiol 1995; 6: S15-S21.*
333. *Ahumada Ayala M, Calzada León R, Canale Huerta JM, Cardona Muñoz E, Cardoso Saldaña G, Chávez V, et al. Recomendaciones de la Segunda Reunión de Expertos en Dislipidemias Organizada por la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus complicaciones, A.C. Lineamientos sobre la detección, el manejo diagnóstico y el tratamiento dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia Rev Mex Cardiol 1996; 7:7-24.*
334. *Friedwald WT, Levy IR, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem, 1972;18:499-502.*
335. *Dalle-Done I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin Chim Acta 2003;329:23-38*
336. *Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Related Articles. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951;193:265-275.*
337. *Yagi K. Sample procedure for specific assay of lipid hydroperoxides in serum or plasma. Free radical and antioxidant protocols 1998;108:101-106.*
338. *Lehrer SS, Pasman GD. Ultraviolet irradiation effects in poly-L-tyrosine and model compounds. Identification of bityrosine as a photoproduct. Biochemistry 1967;6:757-767.*
339. *Capeillère-Blandin C., Gausson V., Deschamps-Lastscha B., Witko-Sarsat V. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. Biochimica et Biophysica Acta 2004;1689:91-102.*
340. *Anónimo. Griess Reagent System. <http://www.promega.com/tbs/tb229/tb229>. (14 de agosto, 2007)*
341. *Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnack JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. Anal Biochem 1982;126:131-138.*
342. *O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, Bond MG, Bommer W, Seth S, et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Stroke 1991;22:1155-1163.*
343. *Meaney E, Samaniego V, Soletero E, González, Moguer R, Vela A. Vascular dynamics in isolated systolic arterial hypertension. Clin Cardiol 1995;18:721-725.*
344. *Fernández Barros C, Alvarado Ruíz R, Cortez Lawrenz J, González Chávez A, Rubio A. Dislipidemias, diabetes mellitus y síndrome metabólico. En Pavia López AA, Velázquez Monroy Ó. 1er Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Intersistemas, S.A. de C.V. México, D. F. 2005:76-103*
345. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-2572.*
346. *Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001;24:683-689.*
347. *Hoit BD, Gilpin EA, Maisel AA, Henning H, Carlisle J, Ross J Jr. Influence of obesity on morbidity and mortality after acute myocardial infarction. Am Heart J 1987;114:1334-1341.*

348. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288: 2709-2716.
349. Betteridge DJ. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Eur Heart J Suppl* 2004;6 (Suppl G):G3-G7.
350. Petersen JS, DiBona GF. Acute sympathoinhibitory actions of metformin in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1996;27:619-625.
351. Gudbjörnsdóttir S, Friberg P, Elam M, Attvall S, Lönnroth P, Wallin BG. The effect of metformin and insulin on sympathetic nerve activity, norepinephrine spillover and blood pressure in obese, insulin resistant, normoglycemic, hypertensive men. *Blood Pressure*. 1994;3:394-403.
352. Cheng JT, Liu IM, Tzeng TF, Tsai CC, Lai TY. Plasma glucose lowering effect of β -endorphin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Horm Meta Res* 2002;34:570-576
353. Pavlovic D, Kocic R, Kocic G, Jevtovic T, Radenkovic S, Mikic D, et al. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:251-256.
354. Yilmaz M, Bukan N, Ayvaz G, Karakoç A, Törüner F, Çakir N, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(12):3333-3340.
355. Foreyt J, Goodrick GK, Gotto AM. Limitations of behavioral treatment of obesity: Review and analysis. *J Behav Med* 1981;4:159-174.
356. Bhalla RC, Toth KF, tan E, Bhatti RA, Mathias E, Sharma RV. Vascular effects of Metformin. Possible mechanisms for its antihypertensive action in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens* 1996;9:570-576.
357. Chen X-L; Panek K; Rembold, CM. *J Hypertens*;15:269-274. Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca^{2+} influx and intracellular $[Ca^{2+}]$. *Journal of Hypertension* 1997;15:269-274.
358. Schäffers RF. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin? *Diabetes metab* 2003;29: 6S62-6S70
359. Wulfelé MG, Kooy A, Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort, RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004;256:1-14.
360. Anónimo. Weight loss and blood pressure. Systematic review. <http://www.ir2.ox.ac.uk/bandolier/band117/b117-6.html> (Abril 5, 2007).
361. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser F. Beneficial effects of metformin in normoglycemia morbidity obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1557-1461.
362. Freemark M. Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3-13.
363. Chien L-Y, Liou Y-M, Chen J-J. Association between indices of obesity and fasting hyperglycemia in Taiwan. *Int J Obes* 2004;28: 690-696.
364. Santuré M, Pitre M, Gaudrault N, Marette A, Nadeau A, Bachelard H. Effect of metformin on the vascular and glucose metabolic actions of insulin in hypertensive rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* , 2000;278 G682-G692.
365. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfeld RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-530.
366. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 930-934.
367. van Wijk JPH, Rabelink TJ. PPAR- γ Agonists: shifting attention from the belly to the heart? *Arterioscler, Thromb Vasc Biol* 2004;24:798.
368. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhisa M, Kosugi K, Hori M 2004 Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 47:1906-1913.
369. Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Tominaga T, Yeki Y, Miyake S 2004 Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 64:225-228.
370. Orio F Jr., Palomba S, Cascella T, De Simona B, Manguso F, Savastano S, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young

- normal-weight women with polycystic ovary syndrome: Results of a 6-month study. *J Clin Endocrin Metab* 2005;90:6072-6076.
371. Hunt KJ, Williams K, Rivera D, O'Leary DH, Haffner SM, Stern MP. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1845-1850.
372. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998;97:1784-1790.
373. Zureik M, Ducimetière P, Touboul P-J, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques. Longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1622-1629.
374. O'Leary DH, Polak JF, Kornmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Eng J Med* 1999;340:14-22.
375. Araki T, Emoto M, Teramura M, Yokoyama H, Mori K, Hatsuda S, et al. Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin. *Metabolism* 2006;55:996-1001.
376. Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, Wooley CF, Osei K, Boudoulas H. Long term cardiovascular effects of oral antidiabetic agents in non-diabetic patients with insulin resistance: double blind, prospective, randomised study. *Heart* 2005;91:589-594.
377. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:932-943.
378. Suwa M, Egashira T, Nakano H, Sasaki H, Kumagai S. Metformin increases the PGC-1 α protein and oxidative enzyme activities possibly via AMPK phosphorylation in skeletal muscle in vivo *Appl Physiol* 2006;101:1685-1692.