

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

TEMA

CARACTERÍSTICAS DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL SÍNDROME  
METABÓLICO

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.** La Disfunción Endotelial (DE) es un fenómeno temprano en la arterosclerosis, ésta puede estudiarse por ecografía. Se pretende analizar la influencia del Síndrome Metabólico (SM) en el desarrollo de la D.E. y comparar sobre ésta el impacto de cada variable: tensión arterial (TA), perímetro abdominal (P.abd), triglicéridos (TGC), colesterol hdl (C – HDL) y glucemia según los valores de corte del Adult Treatment Panel (ATP III).

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, comparativo; ingresaron 75 sujetos, 44 del sexo masculino y 31 del sexo femenino. Realizamos una medición ecográfica en la arteria braquial evaluando así la Función Endotelial (F.E.), y los laboratorios respectivos del S.M. Utilizamos el Test de Student para establecer las posibles diferencias significativas entre hombres y mujeres con F.E. normal y anormal.

**RESULTADOS.** La D.E. estuvo presente en el 50.6 % (n = 38). El 63.1 % (n = 24) fueron hombres y el 36.9 % (n = 14) fueron mujeres. El porcentaje de cambio en hombres y mujeres con F.E. normal y anormal mostró una diferencia altamente significativa, desde 0 % hasta el 25.91 %, siendo 8 veces superior en hombres con F.E. normal respecto a aquellos con F.E. anormal (25.91 % + - 6.42 versus 1.48 % + - 2.7; p = 0.0000), en las mujeres fue 6 veces superior cuando se compararon ambos grupos (19.65 % + - 5.00 versus 3.09 % + - 3.88; p = 0.0000). En hombres con F.E. normal y anormal se observó un valor altamente significativo con respecto a los TGC e hiperglucemia ( 155.1 mg/dl + - 15.55 versus 177.4 mg/dl + - 26.81 y 111.8 mg/dl + - 5.7 versus 100.16 mg/dl + - 10.46; p = 0.002 y 0.000 respectivamente ), el C- HDL presentó una diferencia significativa ( 44 mg/dl + - 4.43 versus 47.4 mg/dl + - 4.88; p = 0.021 ). Con respecto al diámetro basal encontramos una diferencia significativa (3.24 mm + - 0.77 versus 4.01 mm + - 1.15; p = 0.014). En la T.A sistólica y diastólica y el P. Abd no se encontraron diferencias. En las mujeres con F.E. normal y anormal, no hubo diferencias significativas en las variables del S.M, por lo que ninguna de éstas impacta sobre la F.E.

**CONCLUSIONES:** Está demostrada la relación recíproca entre el S.M. y la D.E.; en hombres; los TGC, C-HDL e hiperglucemia están ligados íntimamente a la D.E., no siendo esto cierto para la T.A y el P. Abd; en las mujeres no parece haber influencia aislada de las variables sobre la D.E.

Palabras claves: Síndrome Metabólico. Disfunción endotelial. Aterosclerosis

## INTRODUCCIÓN

En la transición epidemiológica sucedida durante el siglo XX, el relativo control de enfermedades transmisibles (infecciosas, parasitarias, etc.) observadas como consecuencia de los grandes progresos; trabajando sobre esa centuria, en su prevención y tratamiento (antibióticos, antiparasitarios, etc.), facilitó la eclosión progresiva de otras enfermedades crónicas no transmisibles, de las cuales las más representativas son: cardiovasculares, el cáncer, la obesidad y la diabetes mellitus (DM).

El Síndrome Metabólico (SM), se ha constituido en una verdadera pandemia, es una asociación de patologías, las cuales pueden aparecer en forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, causado por la combinación de factores genéticos y ambientales, asociados a su vez al estilo de vida en la cual la resistencia a la insulina (I.R) se considera el componente patogénico fundamental.

La presencia del S.M. se relaciona con un incremento significativo en el desarrollo de enfermedades tales como la DM, enfermedad coronaria, enfermedad cerebro vascular (ECV); todas estas patologías se caracterizan fundamentalmente por presentar aterosclerosis, por lo que son enfermedades de afección sistémica.

La anterior patología es la principal causa de mortalidad en los países desarrollados (1), de hecho, se considera a la D.E. como un fenómeno temprano en el desarrollo del proceso aterosclerótico, reflejando un estado funcional previo a los cambios morfológicos que ocurren en la misma.

Dada la prevalencia e importancia socioeconómica de la aterosclerosis, los esfuerzos actuales se centran en la prevención primaria, teniendo presente el desarrollo de técnicas no invasivas como la ecografía.

Así mismo, el estudio de la función endotelial (F.E.) en las arterias periféricas podría convertirse en un marcador funcional aún más temprano con respecto al estudio de los cambios anatómicos observados en la aterosclerosis. (2)

Por lo tanto, la D.E. es reconocida como el principal factor en el desarrollo aterosclerótico (3), la cual puede detectarse por métodos no invasivos aún en estadios subclínicos (4).

# CARACTERÍSTICAS DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

## ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

Se denomina S.M. al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por obesidad de distribución central, disminución del colesterol hdl (C- HDL), elevación de los triglicéridos (TGC), aumento en la Tensión Arterial (TA) e hiperglucemia (5) (6) (47).

El S.M se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, asociado a un incremento de unas 5 veces en la prevalencia de D.M., coronariopatías y ECV.

La morbilidad y mortalidad prematuras debidas a las anteriores patologías podrían desequilibrar completamente los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo.

El S.M. no es una enfermedad nueva; su descripción tuvo lugar hace al menos 80 años (en la década de los años veinte) por parte de Kylin, éste médico sueco definió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota; Marañón, el fundador de la endocrinología moderna en España, señaló de manera explícita - la hipertensión arterial es un estado prediabético... este concepto también se aplica a la obesidad... - y debe haber alguna predisposición de carácter general para la asociación con la DM, la obesidad y quizás también con la gota... de ésta manera la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones - .

En 1947, Vague publicó un artículo ya clásico en el cual llamaba la atención sobre el fenotipo en la obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo, el cual se asociaba con las alteraciones metabólicas observadas en la DM. Veinte años después, Avogaro et col, documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión:

La importancia clínica del SM fue destacada nuevamente 20 años después por Reaven, éste describió la presencia de un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la I.R, Reaven denominó a este cuadro - síndrome X - pero, de manera sorprendente, no incluyó la obesidad; sin embargo, la obesidad se ha recogido en el concepto de S.M. en todas las definiciones posteriores:

Desde la primera definición oficial del SM realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, se han propuesto diversas definiciones alternativas. Estas han sido elaboradas por el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) y Federación Internacional de Diabetes (IDF) (7)

## RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME METABÓLICO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

### Expresión génica y endotelio

La D.E. implica una alteración profunda en su patrón de expresión génica, conllevando la inducción de genes, los cuales en condiciones fisiológicas estarían reprimidos, y la inhibición de otros genes expresados en condiciones normales. Los diferentes factores implicados en la D.E. actúan a través de receptores específicos, los cuales conducen a la activación de un reducido número de factores de transcripción implicados en la inducción/represión de genes que van a determinar la activación de las células endoteliales (CE).

En los últimos años se han acumulado evidencias donde se subraya la relevancia del factor nuclear kB (NF-kB), como un común denominador en la expresión coordinada de los genes inducidos por procesos inflamatorios en la activación endotelial. A diferencia de otros factores de transcripción, la activación del NF-kB no requiere la inducción de su expresión. Este factor se encuentra en forma de un heterodímero inactivo en el citoplasma unido a proteínas inhibitoras (I $\kappa$ B). El heterodímero típico del NF-kB consiste en una subunidad p50 y otra p65.

Cuando la célula es estimulada, el I $\kappa$ B se fosforila y experimenta ubiquitinación, el cual sirve de señal para la degradación proteolítica. Entonces, el dímero p50/p65 se transloca al núcleo, donde activa la transcripción de genes diana, los cuales poseen en su promotor elementos de respuesta del NFkB. Entre los numerosos genes regulados por NF-kB se encuentran citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL (interleukinas) -1, IL-6 e IL-8, factores estimuladores en la formación de colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), factor tisular, y varias moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1). Por lo tanto, la activación del NF-kB parece ser un punto clave en la activación de los múltiples efectos ligados al proceso aterosclerótico en el endotelio y en el resto de las células implicadas.

Sin embargo, la D.E. puede involucrar a otros factores de transcripción. En éste sentido, en un reciente estudio realizado en porcinos con hipercolesterolemia, aplicando técnicas de análisis diferencial sobre expresión génica se ha puesto de manifiesto a el Colesterol LDL (C-LDL) a través de la regulación de factores de transcripción, entre los cuales están las proteínas de unión a elementos de regulación por esteroides (SREBP), éstas modulan la expresión de enzimas implicadas en la síntesis endógena de colesterol, tanto en las C.E. en cultivo como en la pared vascular in vivo.

El número de genes regulados por SREBP es muy amplio e incluye algunos de marcado interés en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, como los receptores del C - LDL y el C-HDL; por lo tanto la lipoproteinlipasa y el receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR) podrían afectar a otros genes a través de la modulación en la actividad de estos factores de transcripción. (8)

## INSULINA Y ENDOTELIO VASCULAR

Mucha evidencia apoya a la I.R como el disturbio fisiopatológico fundamental responsable del racimo de desordenes metabólicos y cardiovasculares conocido colectivamente como S.M. (9). La insulina se relaciona con la D.E. a través de unos mecanismos complejos los cuales trataremos de resumir:

Cuando señaliza a través de su receptor, se activan por fosforilación de serina unos sustratos denominados sustrato del receptor de insulina (IRS), el cual desencadena en el citosol la expresión del fosfoinositol 3 cinasa (PI3K). Esta molécula da lugar a la activación de la proteína de cinasa B (AKT) la cual induce la expresión del GLUT 4, ésta es la molécula encargada del transporte facilitado de glucosa al interior de la célula muscular.

Los ácidos grasos libres después de su metabolismo inducen la expresión de la protein-cinasa C0 (PKC0) la cual bloquea 3 niveles moleculares claves en la señalización de la insulina: a) inhibe la fosforilación de tirosina los sustratos del IRS, b) inhibe la expresión del PI3 K, y c) inhibe de manera directa la expresión y translocación del GLUT4.

Este es precisamente el punto clave para entender el mecanismo fisiopatológico por el cual la I.R y la hiperinsulinemia contribuyen a desarrollar el proceso aterosclerótico. Para empezar a desentrañar estas vías proaterogénicas es necesario conocer primero los mecanismos señalatorios donde se implica la acción insulínica. Hay dos mecanismos principales, uno de ellos está relacionado con el transporte facilitado de glucosa (mencionado anteriormente), el cual involucra a la vía del PI3K.

Estas acciones fosforilan al PI3K y dan lugar al transporte de glucosa al interior de la célula. El punto crucial es entender la producción de óxido nítrico (ON) a nivel endotelial mediada por insulina, produciendo de esta forma un efecto benéfico vasodilatador. Cuando ésta vía se encuentra alterada por causas genéticas o debido a sustancias secretadas por el tejido adiposo como los ácidos grasos libres o el TNF, los cuales inhiben la acción de la insulina en el músculo esquelético, también existe una alteración en las funciones de la insulina a nivel del transporte de glucosa y de la producción de ON en la C.E.

Se ha podido demostrar desde hace varios años en los pacientes con I.R, e incluso antes de ser diabéticos francos, la presencia de alteraciones en la producción de ON en arterias resistentes, incluyendo las coronarias. La insulina es bien conocida como factor de crecimiento tisular.

La otra vía se relaciona con la activación de enzimas denominadas RAS, RAF y MEK, éstas en última instancia estimulan la activación de la vía relacionada con la proteína mitogénica activada, (MAP)-cinasa. Esta cinasa es muy importante a la hora de incitar el crecimiento del tejido vascular, también contribuye en la migración de células

del músculo liso vascular, monocitos, macrófagos y las mismas C.E., además de estimular la producción de endotelina.

Se ha podido demostrar cómo ésta vía estimula o regula a nivel renal, en los vasos sanguíneos y el músculo cardiaco, la producción del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1), sustancia perfectamente catalogada como protrombótica y profibrótica.

Lo anterior nos lleva a una reflexión sobre los efectos paradójicos de la insulina a nivel del endotelio vascular: por un lado ejerce una estimulación vasodilatadora y protectora en la producción de ON, y por el otro, estimula la vía proaterosclerótica de la MAP-cinasa logrando la migración de monocitos y macrófagos, el crecimiento celular en el músculo liso vascular, e incremento en la producción de endotelina y PAI-1 en el endotelio.

Por lo tanto, la definición por excelencia de un sujeto con I.R. se relaciona con un defecto en la vía del PI3K, el cual condiciona una alteración en el transporte de la glucosa, y una alteración en la producción de ON. Se ha podido demostrar en modelos animales y humanos una alteración de ésta vía en la I.R., por el contrario la vía de la MAP-cinasa opera normalmente. (10) (11)

### **GLUCOTÓXICIDAD, LIPOTÓXICIDAD E INFLAMACIÓN - DISFUNCIÓN ENDOTELIAL**

La hiperglucemia induce la expresión de proteínas procoagulantes y disminución de la fibrinólisis, a su vez incrementa la apoptosis de la C.E., por consiguiente conduce a la D.E. (12). La glucotoxicidad depende de un cambio en el metabolismo de la glucosa y del camino glucolítico a las formas de menor importancia incluyendo el sorbitol y la hexosamina.

Estos caminos aumentan la tensión oxidativa y/o bloquean la insulina conduciendo a otra declinación en la acción de esta hormona. Un defecto genético en la acción de la insulina (la variante del sustrato 1 del receptor de la insulina de g972R) puede llevar a la D.E. Además, la hiperglucemia incluso en ausencia de la I.R., activa el camino de las hexosaminas en la C.E, afecta la producción del ON, aumenta la producción y la actividad de la metaloproteinasa 2 y 9, activando así al endotelio para producir D.E. (11) (13)

Se ha podido establecer con certeza, la relación entre I.R. y los procesos inflamatorios implicados en la lesión del endotelio, por lo tanto deberíamos preguntarnos:

¿ Existe un mediador común en la enfermedad antes del inicio de las características del S.M.?, la respuesta posible sería una condición inflamatoria común, expresada por un aumento en la proteína c reactiva ( PCR ) y otras citocinas inflamatorias como la IL 6 y el TNF ( 14 ) ( 15 ) .

Existe un marcador muy importante, la fracción de las LDL pequeñas y densas, éstas si bien no expresan directamente el estado inflamatorio, son más susceptible a la tensión oxidativa en comparación al C - LDL reportado

habitualmente por el laboratorio, su importancia radica por que sus niveles son proporcionales a los TGC y también indicadores en la respuesta al tratamiento a largo plazo (14). Actualmente se ha podido establecer los vínculos comunes por los cuales la I.R. ejerce una profunda influencia en el desarrollo del proceso aterosclerótico.

Es ampliamente aceptada la existencia de una elevación de ácidos grasos libres provenientes del sistema porta-hepático en los estados de I.R. Existe una sólida evidencia de su participación agravando el daño arterial.

También se acepta a los niveles del TNF muy elevados en la I.R. (16). Hay evidencia demostrada de éste TNF elevado a nivel de la pared vascular lesionada. Los niveles de LDL oxidado se relacionan directamente con la inflamación sistémica, estando aumentados en aquellas personas con perímetro abdominal (P. Abd.) aumentado (17).

El TNF es muy deletéreo y potente producto proinflamatorio de expresión en los adipocitos, endotelio y macrófagos principalmente, el cual contribuye a causar I.R. glucometabólica y D.E. Su señalización a nivel de la membrana celular se encuentra en antagonismo fisiológico-molecular con la adiponectina.

Desde hace varios años se ha descrito a la PCR como un excelente predictor de eventos cardiovasculares coronarios en pacientes con o sin D.M. Recientemente su importancia se ha magnificado como un marcador temprano de inflamación endotelial. Sus niveles elevados también se relacionan como un predictor en el desarrollo de D.M.

Los ácidos grasos libres intramiocelulares estimulan la expresión del TNF, el cual al señalar su mensaje al interior del citosol, induce la expresión del Janus-C-terminal kinasas (JNK) y la activación de la vía relacionada con la MAP cinasa causando dos acciones importantes: inhiben la señalización del receptor de insulina y provoca una expresión aumentada de la vía proinflamatoria con la participación del NFk Beta. Este último induce a nivel genómico estrés oxidativo, incremento en la expresión de las ICAM -1 y VCAM - 1, I.R., D.E., intolerancia a la glucosa y aterogénesis. Todas estas acciones son bloqueadas a nivel endotelial por la adiponectina, la cual estimula la producción de ON a nivel endotelial usando la vía de la PI3K. (11) (18)

La pregunta obligada sería: ¿por qué estos ácidos grasos permanecen en el interior del citosol y no son oxidados en la mitocondria?

La respuesta parece estar dirigida hacia los novedosos e impactantes conceptos, los cuales postulan la presencia de una hormona liporreguladora necesaria para mantener una homeostasis lipídica intracelular normal de forma similar a la insulina, la cual es requerida para una normal glucorregulación, ésta hormona es la leptina.

En efecto, la leptina, al unirse a su receptor en el gen ob (OB-R) en la membrana celular, induce la fosforilación de una proteína denominada signal transducer and activators of transcription 3 (STAT-3) la cual al activarla, penetra al núcleo y regula la actividad transcripcional de los genes bajo el control de la leptina. Por lo tanto, ésta disminuye la actividad de los factores de transcripción lipogénicos, principalmente los PPAR y, en el hepatocito, la SREBP



De esta manera, induce una disminución en la expresión de las enzimas lipogénicas acetil CoA carboxilasa (ACC) y la sintetasa de ácidos grasos (FAS) e incrementa la expresión de enzimas clave en la oxidación de los ácidos grasos como la acil CoA oxidasa (ACO) y la carnitin-palmitoil transferasa (CPT-1), especialmente en el adipocito.

Al mismo tiempo, la leptina incrementa la actividad en la MAP cinasa cuya acción es bloquear la formación de ACC. Este es el paso clave para ejercer su efecto antiesteatósico. Al bloquear ACC, bloquea al mismo tiempo la formación de malonil CoA. Esta enzima es el primer paso para la síntesis de TGC y ácidos grasos. Si la expresión de malonil CoA es inhibida, se desinhibe la expresión de la enzima CPT-1, provocando de esta manera una adecuada oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

Esta hormona incrementa también la expresión intracelular del coactivador-1 $\alpha$  de PPAR  $\gamma$  (PGC-1 $\alpha$ ), incrementando de esta manera la actividad enzimática mitocondrial para la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial.

Cuando existe resistencia a la leptina, la MAP cinasa no ejerce su inhibición sobre ACC, con lo cual se sobre expresa la enzima malonil CoA incrementándose de esta forma la síntesis de TGC y ácidos grasos y bloqueándose simultáneamente su oxidación por inhibir a la CPT-1.

Estas anormalidades moleculares secundarias a una falla en la señalización en la leptina a nivel de su receptor en individuos obesos, integran en sí, la fisiopatología de la obesidad común poligénica en los seres humanos, caracterizada por un exceso de ácidos grasos circulantes, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, I.R., hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, los cuales son los componentes claves en la patogénesis del S.M. .

La acumulación de lípidos en el interior de la célula beta pancreática, el músculo esquelético y el hepatocito son al parecer los detonantes para inducir I.R. periférica y hepática, y propiciar una secreción de insulina inadecuada.

Estas observaciones han fortalecido la hipótesis unificada sobre la lipotóxicidad, resaltando como la diabetes es causada por una acumulación de TGC y ácidos grasos de cadena larga en el interior de tejidos claves (páncreas, músculo, hígado).

Esta esteatosis parece ser revertida o prevenida por una apropiada señalización en la leptina en su receptor. Investigaciones recientes parecen sugerir, a el producto final del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, el cortisol, como el principal factor local en inducir la expresión de factores implicados en la resistencia a la leptina, el cual causa una inhibición en la señalización a nivel de tejidos no adiposos (músculo, hígado, célula beta, corazón y riñón).

## INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Los agonistas de los PPAR – gama ó tiazolidindionas son una clase de agentes para el tratamiento en la D.M., actúan mejorando la sensibilidad a la insulina. En paralelo a su acción antihiper glucemiante ejercen efectos beneficiosos sobre los otros componentes del S.M., como reducir las cifras de T.A.

Además hay evidencia considerable, mediante el cual se le han descubierto muchas propiedades, como es la de restablecer la vasodilatación en la D.E., inhibir el aumento del calcio intracelular y la proliferación de células lisas vasculares; por todo lo anterior, se avala su utilización en el S.M. como parte de la terapéutica.

Los subtipos alfa, beta, delta y gama tienen diferencias significativas en sus especificidades del ligando y del gen, es así como PPAR alfa es activado por los ácidos grasos poliinsaturados y por drogas derivadas de los fibratos, controlan la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico, PPAR gama es activado por los derivados de los ácidos grasos tales como, el ácido hidrooctadecadienoico ( HODESs ), los derivados de las prostaglandinas y las tiazolidindionas; todos los PPAR se expresan en las C.E. donde ejercen efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos y por ende vasculoprotectores.

PPAR gama y alfa tienen efectos sobre la angiotensina II in vitro e in vivo además de acciones antioxidantes y antiinflamatorias cardiovasculares (19).

Recientemente Samaha FF et al, demostraron que la rosiglitazona disminuía los niveles de la PCR, IL 6, Receptor 2 soluble del TNF, así como también el aumento en los niveles de adiponectina, no se encontró efecto significativo favorable sobre los lípidos (20) (12)

Están en desarrollo combinaciones de los PPAR alfa, gama y delta; su uso a veces está obstaculizado por los efectos nocivos relacionados con la adipogénesis creciente, el aumento de peso, la sobrecarga hídrica y la carcinogénesis (21).

El descubrimiento reciente con el Telmisartán e Irbesartán; bloqueantes del receptor de la Angiotensina II (ARBs), sobre la capacidad de activar únicamente los PPAR gama, han proporcionado un acercamiento en la intervención de los componentes del S.M.

Ambas drogas han establecido perfiles favorables de seguridad, activando los PPAR gama a dosis terapéuticas. Los estudios han demostrado perfiles metabólicos beneficiosos. Esta información proporciona un análisis razonado estratégico y una plataforma farmacológica en el desarrollo de los agonistas duales ARBs / PPAR gama, para apuntar al S.M y sus secuelas cardiovasculares.

Los efectos beneficiosos de éstos agentes incluyen gasto energético creciente, perfil lipídico mejor, sensibilidad creciente a la insulina, reducción en la T.A y un mejor perfil inflamatorio y aterogénico (21); Vitale Cristina et al, en una publicación demostró éstos efectos solamente con el Telmisartan, pero no con Losartan en pacientes con S.M. (22)

Los estudios realizados con inhibidores de la enzima convertidora (IECA) son menos prometedores, recientemente Williams IL et al, publicaron los efectos divergentes de éstos sobre la T.A. y la F.E. en obesos humanos donde solamente mostró resultados benéficos sobre la T.A. y no sobre las citocinas, lípidos y F.E. medida ésta por dilatación mediada por flujo (DMF) (23), por el contrario otras investigaciones han tenido efectos favorables sobre la F.E. , especialmente los realizados con enalapril, desconociéndose el mecanismo exacto de estos beneficios ( 24 )

Otro insulino sensibilizador, la metformina también puede utilizarse en el tratamiento con los mismos efectos de las tiazolidindionas (11) (25)

Por el nivel inflamatorio observado en el S.M, actualmente están en marcha muchas investigaciones en base a éste mecanismo, es así como Berteins LE et al, a través de la escuela médica de la Universidad de Harvard, publicaron recientemente un estudio sobre los efectos del etanercept, el cual puede interrumpir la cascada inflamatoria existente en el S.M. disminuyendo de esta manera los niveles de la PCR, Fibrinógeno y un aumento en la concentración de adiponectina, obviamente se requieren más estudios para llegar a confirmar los beneficios de éste medicamento (15).

El uso de las estatinas a través del efecto antiinflamatorio también está en investigación como terapéutica, hay evidencia como éstas disminuyen los marcadores inflamatorios encontrados en el S.M (26), muy recientemente Kotani et al, demostraron la relación de los niveles del mRNA del FasL (leucocitos), considerado éste un factor derivado de la familia del TNF, el cual induce apoptosis en la C.E., se estudió mediante DMF a nivel de la arteria braquial en pacientes con dislipemia antes y después de administrar simvastatina, se encontró unos niveles elevados del anterior marcador en aquellas personas con una DMF deteriorada, la cual fue seguida por una reducción en los niveles del mRNA del FasL y una mejoría en la DMF después de la administración de la simvastatina ( 27 ) .

Los mecanismos para su uso se fundamentan por tener un efecto pleiotrópico significativo sobre la inflamación, la activación de plaquetas y cascada de la coagulación, por lo tanto estas drogas afectan a la fisiopatología de la aterosclerosis desde el inicio hasta la ruptura de la placa y trombogénesis, por ende pueden estar en ventaja en pacientes hipertensos e incluso con valores de lípidos convencionalmente normales, previniendo así los efectos patológicos de la hipertensión; actualmente hay una base clínica en aumento sobre el uso de las estatinas en pacientes hipertensos. (28) (11)

Los fibratos también tienen utilidad en la terapéutica del S.M. Su fundamento en la mejoría de la F.E esta como lo describimos anteriormente activando a los PPAR alfa, expresados principalmente en el hígado, riñón y músculo esquelético, también están implicado en la oxidación de ácidos grasos, sin embargo también está demostrado la expresión sobre células lisas vasculares, C.E. y macrófagos donde ejercen efectos antiinflamatorios y antioxidante, por

lo anterior, además de sus efectos conocidos en reducir los niveles de los TGC, su uso en el S.M. pueden mejorar sustancialmente la F.E. (29) (30).

Los fibratos son más eficaces para normalizar los niveles de TGC y C – HDL con respecto a los inhibidores de la hidroximetilglutaril Co A reductasa. (32)

El orlistat ayuda a reducir y, a mantener un peso corporal más bajo disminuyendo el riesgo de enfermedad cardiovascular, mejorando a su vez el metabolismo de los carbohidratos protegiendo así contra la D.M., es un potente inhibidor de las lipasas gástrica y pancreática, este efecto lo ejerce por unión covalente a la serina la cual se encuentra en el extremo activo de ellas.

Administrado por vía oral, actúa a nivel intraluminal, reduce la hidrólisis de los TGC excretándose como tales, además disminuye la absorción de las grasas en forma dosis-dependiente. Este efecto es máximo cuando se administran 120 mg 3 veces al día, dosis capaz de inhibir la absorción intestinal de grasa en un 30%; además de lo anterior contribuye a crear un déficit adicional de 200 kilocalorías en 24 h. (48)(49)

La sibutramina pertenece al grupo de los medicamentos inhibidores del apetito o sacietógenos. Su mecanismo de acción es a nivel del sistema nervioso central; actúa por inhibición en la recaptación de serotonina y noradrenalina, y por aumento en la sensación de la saciedad. Produce además incremento en la actividad termogénica mediante un efecto simpaticomimético, reduce el peso hasta un 10 %, manteniendo un perfil metabólico adecuado con disminución en la glucosa, colesterol, TGC y ácido úrico.

El descubrimiento reciente del receptor endocannabinoid-canabinoi (receptor CB 1) y su impacto en el metabolismo energético representa un avance significativo apuntando hacia la obesidad central típica del S.M., el primer bloqueante CB1 descubierto es el Rimonaban, más sin embargo se requiere mucha evidencia para el empleo sistemático de éste fármaco. (50)

La vitamina C, a altas dosis como antioxidante es ineficaz como terapéutica para mejorar la F.E. en el S.M. y en los pacientes con D.M., más sin embargo existe evidencia con respecto a los efectos benéficos de la vitamina C (31)

El S.M. también se interviene con una terapia dirigida a la actividad física y factores dietéticos; la actividad física disminuye la I.R. e incrementa los niveles de adiponectina, mejorando así la F.E; combinando una dieta mediterránea con la actividad física se aumenta mucho más los valores de adiponectina en plasma, disminuyendo los niveles de aquellos marcadores inflamatorios conocido (11)

Se está en la búsqueda de terapias farmacológicas dirigida a los factores dietarios, fue así como, Campertier Ya, et al, han abierto la idea mediante el cual, los productos o suplementos de los ácidos grasos poliinsaturados n - 3 pueden mejorar los efectos de la insulina y así evitar las alteraciones en la homeostasis de la glucosa previniendo el desarrollo D.M., esta clase de ácido disminuye el acumulo de grasa a nivel muscular y hepático, además disminuye los TGC en

el plasma y mejora el perfil lipoproteico, disminuyendo así las partículas del C - LDL pequeñas y densas aterogénicas, haciendo esto a través de genes implicados en el metabolismo lipídico, además de lo anterior disminuye la carga inflamatoria y activación de plaquetas.

El uso de éste tipo de terapia aún está en investigación, y se debe incluir en estrategias globales que incluyan cambios en el estilo de vida, una dieta saludable mediterránea y la practica de una actividad física regular ( 33 ).

## **OBJETIVOS**

### **General**

1. Establecer la influencia del Síndrome Metabólico en el desarrollo de la Disfunción Endotelial.

### **Específico**

1. Comparar el impacto sobre la Disfunción Endotelial de cada variable del Síndrome Metabólico: hipertensión arterial, perímetro abdominal, triglicéridos, colesterol hdl y glucemia según los puntos de corte del Adult Tranment Panel III

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño y ámbito del estudio**

Realizamos un estudio descriptivo prospectivo comparativo sobre una muestra de pacientes ingresados por consulta externa en el servicio de medicina interna del Instituto Médico Platense (IMP) atendidos por médicos de la carrera de especialización de medicina interna.

A cada participante se le realizó un reconocimiento médico, el cual incluyó una anamnesis mediante un cuestionario estructurado realizado por el médico investigador, una exploración física y exámenes de laboratorio (anexo 1), los cuales permitieron recoger todas las variables enumeradas más adelante, además se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos.

Datos de identificación, índice de masa corporal (IMC), antecedentes patológicos, antecedentes heredofamiliares, T.A. según el Joint Nacional Committed (JNC -7), tabaquismo, alcohol, actividad física, medicación ingerida al momento del ingreso al estudio y medidas antropométricas.

## **Población de estudio**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de S.M., entre Junio/05 y Mayo/06, seguidamente fue medida la F.E. mediante ecografía a nivel de la arteria humeral, posteriormente se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- 1.- Ambos sexo.
- 2.- Edad mayor a 20 años.
- 3.- Consentimiento para la realización del estudio.
- 4.- Cumplir con los criterios del ATP III

Criterios de exclusión:

- 1.- Edad menor a 20 años.
- 2.- Enfermedad aguda.
- 3.- Enfermedad crónica no compensada
- 4.- Falta del consentimiento para el estudio.

## **Normativa para la recolección de datos bioquímicos**

Una vez finalizada la encuesta, el médico debió citar al paciente para la extracción de sangre.

El paciente tenía que estar, preferentemente, en condiciones metabólicas estacionarias, manteniendo su dieta habitual y peso por lo menos dos semanas antes de la extracción.

El paciente concurrió en todos los casos con ayuno de doce horas, sin haber fumado en las horas previas a la extracción. Se informó al paciente la no realización de actividad física vigorosa desde el día anterior, manteniendo una hidratación adecuada, y no someterse a períodos de ayuno más prolongados a los estipulados.

En general, la toma de medicamentos debió ser suspendida hasta después de la extracción durante la mañana, en caso contrario, el médico informó al paciente los medicamentos a tomar y el técnico extraccionista, realizó el debido interrogatorio y toma de notas sobre los fármacos ingeridos.

Previo a la extracción el paciente debió permanecer sentado durante diez minutos. El técnico o bioquímico realizó un breve interrogatorio, lo cual permitió asegurar las condiciones anteriormente citadas. De esta manera, si el paciente

omitió hacer el ayuno correspondiente, no se realizó la debida extracción. La oclusión venosa durante la extracción no debía ser mayor a 1 minuto.

El laboratorio donde se realizaron las pruebas bioquímicas, debería contar con un programa de evaluación del control de calidad interno y además, participar de al menos un programa de Evaluación Externa de Química Clínica.

- TGC y Glucemia: fueron determinados por el método GODPAP (glucosa. oxidaba peroradas 4 - aminofenazona (4 – AF) con buffer fosfato. C. Auto analizador ALCION 300i (ABBOT).
- Colesterol total, C-HDL y C - LDL: se utilizó el método CHODPAP (Colorimetría oxidasa peroxidasa).

Los resultados de dichas determinaciones se enviaron a la central operativa del programa en el Instituto IMP para su incorporación al informe del paciente.

### **Normativas para la recolección de datos biométrico.**

#### **Medición de la tensión arterial**

**Condiciones del medio ambiente:** El entorno del paciente en el momento de la medición debió ser lo más tranquilo posible; en una habitación sin ruidos y temperaturas templada, la silla fue ubicada en forma paralela a la mesa de apoyo, para permitir el correcto descanso del brazo derecho sobre la misma. El esfigmomanómetro fue ubicado a la altura de los ojos del observador.

**Condiciones del paciente:** La medición se realizó al final de la encuesta (período en el cual el paciente ha estado en reposo por al menos 10 minutos). El paciente debió permanecer sentado con la espalda apoyada en el respaldo de su silla y los pies apoyados en el piso.

Durante los últimos 30 minutos el sujeto no debió haber ingerido alimentos, fumado o bebido café. Tampoco conversar mientras se hacían las tomas de la T.A., ni entre intervalos entre toma y toma.

Se le explicó al paciente antes de iniciar las tomas todos los pasos a seguir, el número aproximado de tomas a realizar, y los datos obtenidos, los cuales se informaron al final de la consulta. Esto disminuyó en parte, el fenómeno de alerta. Para los propósitos del estudio, la T.A. fue medida en el brazo derecho, apoyado sobre el escritorio.

**Condiciones del observador:** El operador se ubicó cómodamente frente al paciente con ambas manos libres para operar. La columna de mercurio se colocó frente a los ojos del observador para evitar errores de paralelelaje.

**Condiciones del equipo de medición:** El equipo ideal para la medición fue el esfigmomanómetro de mercurio con regla calibrada cada 2 mm hg. La cámara goma del manguito debió cubrir el 80% de la circunferencia del brazo, en

caso de obesos se usó un manguito para éstos, en caso contrario, se midió la T.A en el antebrazo colocando el estetoscopio sobre la arteria radial en la muñeca.

**Registro de la Tensión Arterial:** Se realizaron al menos tres medidas separadas por intervalo no inferior a los tres minutos, si la diferencia entre las tomas fuese mayor a los 5 mm hg se recomendó continuar con una cuarta o quinta medición hasta lograr estabilidad.

Se sugirió comenzar con la medición palpatoria para evitar el gap auscultatorio que subestimaría la T.A. sistólica. Luego de obtenida la T.A. sistólica palpatoria se procede a la medición auscultatoria.

La presión máxima de inflado del manguito fue de 20 a 30 mm hg por encima de la T.A. sistólica palpatoria. La campana del estetoscopio se colocó sobre el latido de la arteria humeral por fuera del manguito (nunca debajo de él). El descenso de la columna de mercurio se realizó lentamente, 2 mm hg por latido.

La lectura de la T.A. sistólica se realizó con el primero de, por lo menos, dos ruidos sucesivos de Korotkoff. La T.A. diastólica se identificó por la audición del último ruido de Korotkoff en todos los casos (fase V), cuando sea 0 ó cercano a 0 se anotó fase IV y V (ejemplo: 110 / 60-0 mmhg)

No se recomendó la re-insuflación del manguito luego del descenso parcial de la columna de mercurio, en tal caso se prefirió desinflar y volver a inflar hasta superar la T.A sistólica palpatoria (la maniobra incorrecta sobrestima la T.A. sistólica y diastólica)

### **Medición del perímetro abdominal**

Se realizó en posición erguida a la altura del punto medio de una línea que une la espina iliaca anterior con el reborde de la última costilla, con cinta métrica metálica inextensible de 0.5 cm de ancho. Los brazos del participante debieron estar paralelos al tronco.

### **Medición del peso**

En balanza de pesas, posición erguida, sin zapatos con ropa liviana.

### **Medición de la Función Endotelial**

El diámetro de la arteria braquial se midió con imágenes ecográficas en modo B, con el uso de un transductor de 7.0 MHz de matriz lineal. El sujeto se abstuvo de consumir alcohol, cafeína y tabaco por 8 horas y descansó tranquilamente por al menos 10 minutos antes de la primera medición en decúbito dorsal.



Las imágenes se obtuvieron con el sujeto en reposo, durante la hiperemia reactiva y de nuevo con el sujeto en reposo. La arteria braquial se midió por su sección longitudinal, 2 a 15 cm por encima del codo, identificándose el centro de la arteria una vez obtenida la imagen más clara de las capas íntimas anterior y posterior.

La zona de trasducción (foco) se ubicó en la profundidad de la pared más cercana, por la mayor dificultad para evaluar la línea "m" (la interfaz entre la media y la adventicia) de la pared más cercana en comparación con la pared más alejada. Los marcos de profundidad y de ganancia se establecieron para optimizar las imágenes de interfaz entre la luz y la pared arterial, así las imágenes se magnifican.

Cuando se encontró una posición satisfactoria, con el transductor, se marcó la piel, el brazo se mantuvo en la misma posición durante todo el estudio. Se obtuvo una imagen en reposo y se midió la velocidad del flujo con una señal doppler pulsada en un ángulo de 70 grados sobre el vaso.

El incremento del flujo se indujo por el inflado del manguito del esfigomanómetro situado alrededor del antebrazo a una presión de 200 mm hg por 4. 5 minutos, seguido de una liberación.

Una segunda determinación se realizó en forma continua por 30 segundos antes y 90 segundos después de desinflar el manguito, incluyendo una grabación repetida sobre la velocidad del flujo durante los primeros 15 segundos luego de la liberación del manguito.

Se calculó la DMF y se registraron los resultados promediando las dos observaciones.

Los criterios para definir D.E. no han sido estandarizados, existiendo diferentes valores de corte, en varios estudios. Schroeder y col definieron la DE como la DMF post-injuria menor al 10 %.

Para hacer el diagnóstico de SM utilizamos los criterios del ATP III, dado por la coexistencia de 3 de sus postulados.

### Criterios de ATP III (51)

- P. abd. Superior a 102 centímetros en hombres u 88 centímetros en las mujeres
- C – HDL inferior a 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres
- TA mayor a 130/85 mm hg
- Glucemia en ayunas mayor o igual a 110 mg/dl

- TGC Mayor a 150 mg/dl

A los fines operativos utilizaremos los siguientes conceptos:

1. Enfermedad cardiovascular: se consideró para el estudio la presencia de cardiopatía isquémica crónica, y/o enfermedad arterial periférica.
2. ECV: pacientes con antecedentes de enfermedad isquémica o hemorrágica.
3. Factores de riesgo habitual para enfermedad cardiovascular: se aceptaron como tal aquellas patologías y/o hábitos con asociación conocida y demostrada con la enfermedad como, TA alta, D.M., dislipemia, obesidad, tabaquismo y sedentarismo.
4. Enfermedad aguda: enfermedades intercurrentes que, al momento del estudio, requirieran tratamiento y/u hospitalización.
5. Descompensación de enfermedad de base: reagudización y/o descompensación de cardiopatía isquémica, TA elevada y/o D.M., que requirieran adaptación del tratamiento y/u hospitalización.
6. Índice de masa corporal: relación existente entre el peso en kg. y la talla al cuadrado expresada en cms y cuyos resultados comprenden: normal (20 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) y obeso (30 kg/m<sup>2</sup> o mayor).
7. Sedentarismo: Se consideró como tal la no realización de actividad física regular (3 o más días a la semana)

### **Análisis estadístico**

Las variables fueron descritas por los promedios y desvíos estándar (DS)

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables estudiadas, TA sistólica, TA diastólica, P.Abd, TGC, C - HDL, Hiperglucemia, Diámetro basal arterial, Diámetro post injuria y porcentaje de cambio para cada uno de los siguientes dos grupos:

- 1) Varones normales y anormales
- 2) Mujeres normales y anormales

A continuación se compararon los promedios y DS mediante el Test de Student, para así detectar las posibles diferencias significativas entre los grupos comparados.

Posteriormente dividimos la muestra en 4 grupos con el fin de establecer diferencias o no entre las variables, para lo cual utilizamos el Test de la varianza (ANOVA); en aquellos casos en los cuales se encontró diferencias significativas o altamente significativas, para establecer entre cuáles y cuánto era esa diferencia realizamos el Test de TUKEY.

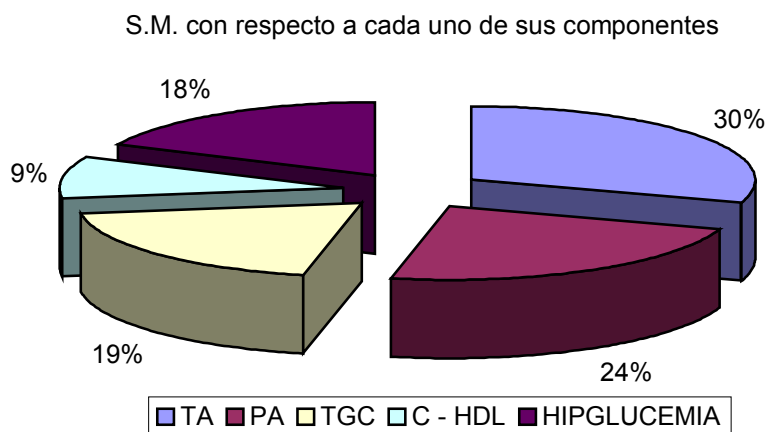
- 1) Hombres con F.E. anormal (H F.E. A)
- 2) Mujeres con F.E. anormal (M F.E. A)
- 3) Hombres con F.E. normal (H F.E. N)
- 4) Mujeres con F.E. normal (M F.E. N)

## RESULTADOS

En el período de doce meses ingresaron 75 pacientes, el 58.7 % (n = 44) fueron de sexo masculino y el 41.3% (n = 31) correspondieron al sexo femenino, la edad mínima fue de 20 años y la máxima de 70 años, se encontró una media de 50.82 años

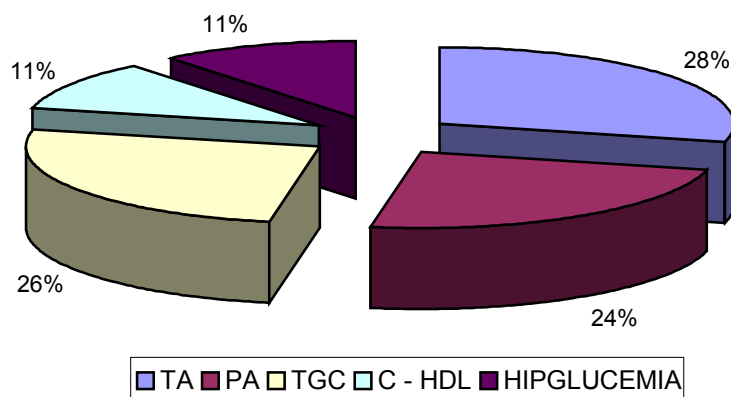
En la muestra total, la variable del S.M. más prevalente fue la T.A. 30 %; le siguieron el P.Abd. 24 %, TGC 19 %, Hiperglucemia 18 % y el C – HDL con un 9 %.

Grafico 1.



Con respecto a aquellos con D.E., los componentes más prevalentes siguieron el orden anterior, presentado un comportamiento similar la hiperglucemia y C – HDL; los resultados fueron: T.A. 28 % ; P. Abd. 24 % , TGC 26 % Hiperglucemia 11 % y el C – HDL con un 11 %. Gráfico 2

### Disfunción endotelial en el S.M. con respecto a cada uno de sus componentes



La D.E. estuvo presente en el 50.6 % (n = 38); el 63.1 % (n = 24) fueron hombres y el 36.9 % (n = 14) fueron mujeres. El porcentaje de cambio en hombres y mujeres con F.E. normal y anormal mostró una diferencia altamente significativa, con un rango desde 0 % hasta el 25.91 %, siendo el porcentaje de cambio 8 veces superior en hombres con F.E. normal respecto a aquellos con F.E. anormal (25.91 + - 6.42 versus 1.48 + - 2.7; p = 0.0000); en las mujeres fue 6 veces superior cuando se compararon ambos grupos (19.65 + - 5.00 versus 3.09 + - 3.88; p = 0.0000).

A continuación hacemos una descripción según sexo con respecto a la F.E. normal y anormal de cada variable, en el sexo masculino n = 20 y n = 24 respectivamente, y en el sexo femenino con F.E. normal y anormal n = 17 y n = 14 respectivamente, esto con el fin de establecer aquella variable más ligada a la D.E.

En los hombres con F.E. normal y anormal encontramos en los TGC e hiperglucemia un valor altamente significativo (155.1 + - 15.55 versus 177.4 + - 26.81 y 111.8 + - 5.7 versus 100.16 + - 10.46; p = 0.002 y 0.000 respectivamente), en el C – HDL obtuvimos una diferencia significativa (44 + - 4.43 versus 47.4 + - 4.88; p = 0.021). Con respecto al diámetro basal se encontró una diferencia significativa entre estos 2 grupos (3.24 + - 0.77 versus 4.01 + - 1.15; p = 0.014).

Con respecto a la T.A. sistólica-diastólica y el P. Abd. no hubo diferencias significativas tal como lo observamos en la tabla 2.

Visto lo anterior, en el sexo masculino, las variables más impactantes sobre la F.E., fueron: TGC, Glucemia y el C-HDL. Tabla 1

	<b>PROMEDIOS</b>	<b>DS</b>	<b>PROMEDIOS</b>	<b>DS</b>	<b>P</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
	<b>N = 20</b>		<b>N = 24</b>			
T.A sistólica	143.0	8.16	145.4	5.09	0.240	N / S
T.A diastólica	88.75	6.32	87.92	2.92	0.568	N / S
P. Abd.	103.3	3.86	103.9	3.35	0.584	N / S
TGC	155.1	15.55	177.4	26.81	0.002	A / S
C - HDL	44.0	4.43	47.4	4.88	0.021	S
Hiperglucemia	111.8	5.7	100.46	10.16	0.000	A / S
Diámetro basal	3.24	0.77	4.01	1.15	0.014	S
Diámetro pos injuria	3.98	0.86	3.64	1.03	0.247	N / S
% de cambio	25.91	6.42	1.48	2.7	0.000	A / S

Con respecto a las mujeres, los promedios y DS con F.E normal y anormal, fueron similares en todas las variables no encontrándose diferencias significativas entre éstas, por lo que ninguna impacta sobre la F.E. Tabla 2.

	<b>PROMEDIOS</b>	<b>DS</b>	<b>PROMEDIOS</b>	<b>DS</b>	<b>P</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
	<b>N = 17</b>		<b>N = 14</b>			
T.A sistólica	138.2	9.06	139.3	11.41	0.767	N / S
T.A diastólica	87.35	5.35	84.29	7.56	0.198	N / S
P. Abd.	86.47	2.76	88.71	5.22	0.136	N / S
TGC	159.2	21.46	166.6	32.27	0.451	N / S
C - HDL	50.2	6.71	47.0	3.78	0.124	N / S
Hiperglucemia	110.06	12.25	104.0	11.51	0.090	N / S
Diámetro basal	3.49	0.31	3.49	1.41	0.999	N / S
Diámetro pos injuria	4.19	0.29	3.55	1.65	0.126	N / S
% de cambio	19.65	5.00	3.09	3.88	0.000	A / S

Analizando los cuatro grupos anteriores encontramos los siguientes resultados:

**Análisis de la Tensión arterial Sistólica. Diferencias entre grupos:** se encontró un valor significativo entre el grupo de hombres con F.E. anormal y mujeres con F.E. normal ( $145.4 \pm 5.09$  mm hg frente  $138.2 \pm 9.06$  mm hg;  $p = 0.0145$ ). El comportamiento de ésta variable en el resto de los grupos fue similar.

Por TUKEY el valor mínimo estuvo presente en el grupo de mujeres con F.E. normal con  $138.2 \pm 11.41$  mm hg y el valor máximo en los hombres con F.E. anormal con  $145.4 \pm 5.09$  mm hg. Tabla 3

GRUPOS	T.A. SISTÓLICA
Mujeres con F.E. normal	X
Mujeres con F.E. anormales	XX
Hombres con F.E. normal	XX
Hombres con F.E. anormal	X

**Análisis de la Tensión Arterial Diastólica. Diferencia entre grupos:** se encontró un valor significativo entre el grupo de mujeres con F.E. anormal y hombres con F.E. normal ( $84.29 \pm 7.56$  mmhg frente  $88.75 \pm 6.32$  mm hg;  $p = 0.0441$ ).

El comportamiento de ésta variable en el resto de los grupos fue similar.

Por TUKEY el valor mínimo estuvo presente en las mujeres con F.E anormal con  $84.29 \pm 7.56$  mm hg y el valor máximo en los hombres con F.E. normal con  $88.75 \pm 6.32$  mm hg. Tabla 4

GRUPOS	T.A. DIÁSTOLICA
Mujeres con F.E. anormal	X
Mujeres con F.E. normal	XX
Hombres con F.E. anormal	XX
Hombres con F.E. normal	X

**Análisis del Perímetro Abdominal. Diferencia entre grupos:** encontramos una diferencia altamente significativa entre el grupo de hombres con F.E anormal y mujeres con F.E anormal y normal (  $103.9 \pm 3.35$

centímetros frente a  $88.71 \pm 5.22$  centímetros y  $86.47 \pm 2.76$  centímetros;  $p = 0.000$  ), también hubo diferencia altamente significativa con el mismo valor de  $p$ , en el grupo de mujeres con F.E. anormal frente el grupo de hombres con F.E normal (  $88.71 \pm 5.22$  frente a  $103.9 \pm 3.86$  ), igualmente se obtuvo el mismo significado entre el grupo de hombres con F.E. normal y mujeres F.E. normal (  $103.9 \pm 3.86$  centímetros frente a  $86.47 \pm 2.76$  centímetros )

En el resto de los grupos el comportamiento fue similar.

Por TUKEY el valor mínimo se presentó en las mujeres con F.E. normal con un valor de  $86.47 \pm 2.76$  centímetros y el máximo entre los hombres con F.E. anormal con un valor de  $103.9 \pm 3.35$  centímetros. Tabla 5

	PERÍMETRO ABDOMINAL
<b>GRUPOS</b>	
Mujeres con F.E. normal	X
Mujeres con F.E. anormal	X
Hombres con F.E. normal	X
Hombres con F.E. anormal	X

**Análisis de los Triglicéridos. Diferencia entre grupos:** obtuvimos una diferencia significativa entre el grupo de hombres con F.E. anormal y hombres con F.E. normal ( $177.4 \pm 26.81$  mg/dl frente a  $155.1 \pm 15.55$  mg /dl;  $p = 0.0167$ ).

Su comportamiento fue similar en el resto de los grupos.

Por TUKEY el valor mínimo se observó en el grupo de hombres con F.E. normal con  $155.1$  mg/dl  $\pm 15.55$  y el valor máximo en los hombres con F.E. anormal con  $177.4 \pm 26.81$  mg/dl. Tabla 6.

GRUPOS	TRIGLICERIDOS
Hombres con F.E. normal	X
Mujeres con F.E. normal	XX
Mujeres con F.E. anormal	XX
Hombres con F.E. anormal	X

**Análisis del C – HDL. Diferencia entre grupos:** encontramos una diferencia altamente significativa entre el grupo de hombres con F.E normales y mujeres con F.E. normal (44.0 + - 4.43 mg/dl frente a 50.2 + - 6.71 mg/dl; p = 0.0042). Su comportamiento fue similar en el resto de los grupos.

Por TUKEY el valor mínimo se observó en el hombres con F.E normal con 44.0 + - 4.43 mg /dl y el máximo en las mujeres con F.E. normal con 50.2 + - 6.71 mg/dl. Tabla 7

<b>GRUPOS</b>	<b>C - HDL</b>
Hombres con F.E. normal	X
Mujeres con F.E. anormal	XX
Hombres con F.E. anormal	XX
Mujeres con F.E. normal	X

**Análisis de la Hiperglucemia. Diferencia entre grupos:** se obtuvo una diferencia altamente significativa entre el grupo de hombres con F.E. anormal frente a los hombres con F.E. normal y mujeres con F.E. normal (100.46 + - 10.16 mg/dl frente a 111.8 + - 5.7 mg/dl y 110.06 + - 12.05 mg/dl; p = 0.0021).

Fue similar el comportamiento en los grupos restantes.

Por TUKEY el valor mínimo se encontró en los hombres con F.E anormal con 100.46 + - 10.16 mg/dl y el máximo en los hombres con F.E normal con 111.8 + - 5.7 mg/dl. Tabla 8

<b>GRUPOS</b>	<b>HIPERGLUCEMIA</b>
Hombres con F.E. anormal	X
Mujeres con F.E. anormal	XX
Mujeres con F.E. normal	X
Hombres con F.E. normal	X

**Análisis del Diámetro basal:** no hay diferencias significativas; (p = 0.0874)

**Análisis del Diámetro post injuria:** no hay diferencias significativas (p = 0.2023)



**Análisis del porcentaje de cambio:** se encontró una diferencia altamente significativa entre los hombres con F.E. anormal y el grupo de hombres y mujeres con F.E. normal (1.48 + - 2.7 % frente a 25.91 + - 6.42 % y 19.65 + - 5.00 %; p = 0.0000), el mismo valor de p, se encontró entre las mujeres con F.E. anormal frente a los hombres y mujeres con F.E. normal (3.09 + - 3.88 % frente a 25.91 + - 6.42 % y 19.65 + - 5.00 %).

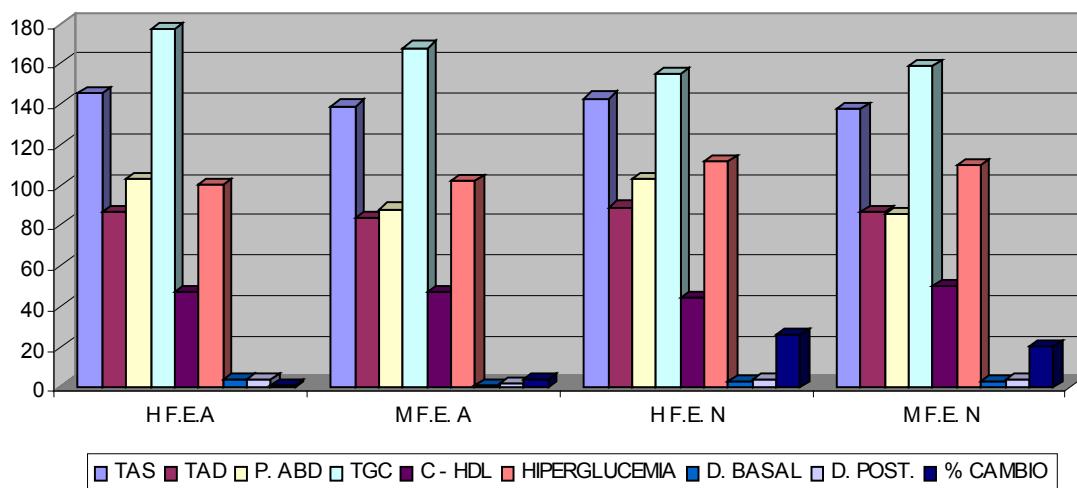
No se encontró diferencias entre los restantes grupos.

Por TUKEY el valor mínimo se observó en los hombres con F.E. normal 1.48 + - 2.7 % y el máximo en los hombres con F.E. normal con 25.91 + - 6.42 %. Tabla 9

GURPOS	% CAMBIO
Hombres con F.E. anormal	X
Mujeres con F.E. anormal	X
Mujeres con F.E. normal	X
Hombres con F.E. normal	X

En el siguiente gráfico observamos las descripciones anteriores. Tensión arterial sistólica ( TAS ), Tensión arterial diastólica ( TAD ), TCG, C –HDL, hiperglucemia , diámetro basal ( D. BASAL ), diámetro post injuria ( D. POST. ) y % de cambio. Gráfico 3.

**Función endotelial normal y anormal según sexo con respecto a cada variable del Síndrome Metabólico**



## DISCUSIÓN

Es bien sabido la estrecha relación existente entre el funcionamiento anormal del endotelio y los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, por lo tanto, conocer el estado endotelial mediante ecografía como lo hemos descrito, podría constituir un arma interesante en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular durante la práctica clínica; es un procedimiento sencillo y sensible de gran ayuda para hacer un diagnóstico del proceso aterosclerótico en su inicio, así como un pronóstico de la enfermedad en su fase preclínica o clínica, es también una herramienta excelente en la estratificación del riesgo en los pacientes con dolor de pecho, especialmente antes de realizársele la angiografía y cuando los primeros resultados son negativos.(34)

Existen pocas evidencias con diseño similar a nuestra investigación, la mayoría de los estudios están realizados sobre individuos con enfermedad cardiovascular manifiesta (prevención secundaria), nuestros resultados se superponen a aquellas escasas investigaciones realizadas, uno de ellos es el NOINVASIVE ASSESSEMENT OF ENDOTELIAL DYSFUNCTION BY ARTERY FLOW MEDIATED DILATATION IN PREDICTION OF CORONARY ARTERY DISEASE IN INDIA SUBJECTS (35); el cual reportó una prevalencia de alrededor del 66.6 % en la D.E. incluyendo éste estudio a pacientes en prevención primaria y prevención secundaria; en nuestra investigación incluimos solamente sujetos en prevención primaria e incluso muchos de ellos desconocían al inicio de la encuesta ser hipertensos o tener una glucemia alterada en ayunas.

Las variables del S.M. más prevalentes en el total de la muestra y en aquellos con D.E. fue la hipertensión arterial con un 93.3 % y 91.2 % , estos hallazgos coinciden con los resultados encontrados en el estudio WOSKOPS, en el cual el 95 % de las personas con S.M. cumplían con el criterio de T.A elevada, lo importante de ésta descripción es la asociación de ésta variable con el riesgo de presentar una alteración cardiovascular, presentando el odds ratios, (O.R.) más elevados en comparación a las otras variables para enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, y arteriopatía periférica, 1.76 (1.42-2.18), 1.96 (1.45-2.64), 1.47 (1.14-1.90) respectivamente (6).

En el estudio citado anteriormente se obtuvo una asociación estadísticamente significativa con ésta variable similar a la encontrada por nosotros. Celermanger et al, también demostró una diferencia altamente significativa con respecto a la dislipemia, habiéndose realizado el estudio en sujetos asintomáticos (36), otro trabajo del autor anterior demostró el deterioro de la F.E. en familiares con historia prematura de enfermedad coronarias, encontrándose alteración de la F.E. en pacientes dislipemicos (37); otros postulan a la inflamación un papel más significativo en el deterioro de la F.E. (38)

En referencia a las variables del S.M, que repercutieron negativamente en la F.E, es decir, los TGC, C-HDL e hiperglucemia en el sexo masculino, también hay evidencias acordes a nuestros resultados (39)(40)(35), relacionando el efecto al elevado nivel de stress oxidativo tal como está demostrado en extensos estudios poblacionales, entre

ellos, el DECODE y FUMAGATA, y también a la participación de radicales libres de oxígeno los cuales inducen un aumento en los productos avanzados de la glicación ( AGEs ).

Los AGEs no sólo derivan de la hiperglucemia crónica, éstos también se producen por el aporte exógeno de la dieta y por el tabaquismo, el cual induce la glicación de lípidos y proteínas; la asociación de unas concentraciones reducidas del C - HDL y TGC elevados, es el resultado de un aumento en la carga de TGC sobre las partículas del C-HDL.

Estos TGC reducen el tamaño del C-HDL, el cual es filtrado por el riñón, produciéndose una reducción en la Apolipoproteína A, (ApoA) y el C -HDL, además la insulina promueve la transcripción genética de la ApoA, (40) (41) (42); por los resultados anteriores no podemos descartar reflejos de estilos de vida y alimentación propios, en especial si consideramos a las concentraciones de TGC, C- HDL e hiperglucemia las que más justifican estas diferencias en el sexo masculino.

De hecho, los resultados del citado WHITEHALL II STUDY sugieren en el SM diferencias sociales en función del grado educativo de sus integrantes.

En ese estudio, las cifras del colesterol total y el C - LDL no se relacionaron con el grado de educación, pero sí las de C-HDL y triglicéridos, como en nuestra muestra. Por lo anterior nos vemos obligados a practicar terapéuticas energéticas contra estas variables en nuestra atención médica de rutina, teniendo siempre presente el concepto que las variables del S.M. evolucionan con el tiempo en cada individuo y en cualquier momento estamos observando un punto de un proceso evolutivo.

Contradiendo lo anterior, Markus Juonala et al; deja expresado en un artículo publicado en Circulation, sobre la D.E. refiriendo que ésta no puede determinarse por la carga individual de cada factor de riesgo (43).

A pesar de todas esas contradicciones sobre las variables del S.M. además del tratamiento convencional conocido, se está avanzando para llegar a un tratamiento eficaz en etapas tempranas y frenar la producción de radicales libres de oxígeno, encontrándose los resultados más alentadores al parecer con el Adiponectin humano recombinante a través del bloqueo de la MAP-quinasa (44)

Con respecto a la TA y al P. Abd. en los hombres; y las cinco variables del S.M en las mujeres donde se encontró una diferencia no significativa, citamos un reciente meta análisis de Juonala Markus et al, investigó la ocurrencia de aterosclerosis subclínica en adultos jóvenes con antecedentes familiares de enfermedad cardíaca coronaria con respecto aquellos sin historia familiar, querían probar la hipótesis mediante el cual sus arterias son más vulnerables a los efectos proaterogénicos causados por los factores de riesgo metabólicos, allí ellos demostraron la no existencia de diferencias significativas entre ambos grupos cuando usaron DMF ( $p = 0.2$ ), más sin embargo a pesar de no ser éste el objetivo en nuestra investigación si hubo diferencia altamente significativa cuando usaron como medida la íntima media carotídea entre ambos grupos ( $p = 0.003$ ) ( 45).

Por lo anterior en el S.M. no todo está clarificado y se está en la continua búsqueda de interrogantes sobre cual variable influye más en la generación de D.E, en nuestra atención médica representan variables continuas constituyéndose en puntos de corte normativos para la comparación de grupos diferentes, llevándonos a implantar programas de prevención y promoción así como una terapéutica enérgica sobre cada componente en particular.

**Aportes y ventajas del estudio:** Este estudio se suma a los pocos realizados; queremos resaltar la importancia en la aplicación clínica de técnicas no invasivas, para evidenciar una vez más cómo los factores de riesgo cardiovasculares clásicos alteran, ya de forma temprana la F.E.

Lo anterior también tiene gran relevancia a la hora de intensificar el tratamiento en los factores de riesgo, por lo tanto a iguales cifras de lípidos, un hipercolesterolémico con F.E. anormal probablemente tenga mayor riesgo de desarrollar acontecimientos cardiovasculares futuros, con respecto a aquellas personas con F.E. normal

Esta técnica puede ser una herramienta más para el seguimiento de enfermos cardiovasculares y monitorizar el efecto de las terapias empleadas. Sin embargo, se debe mantener por el momento un punto de cautela; todavía esperamos estudios confirmatorios sobre el valor pronóstico de la D.E. periférica evaluada por ecografía vascular, independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares.

Probablemente, en el futuro y cuando estos puntos estén más aclarados, el uso de ésta técnica como un medidor de riesgo vascular pueda ayudar al médico internista o cardiólogo a estratificar el riesgo individual en cada paciente e incluso a diseñar terapias o dosificaciones a medida. Mientras tanto, nuestros esfuerzos deben dirigirse también a hacer madurar ésta técnica, y hacerla suficientemente reproducible para convertirla en una medida clínicamente útil en el riesgo cardiovascular individual.

**Limitaciones de estudio:** Nos encontramos con la heterogeneidad en los sujetos participantes, lo cual nos limita la comparación entre grupos. Sin embargo, nuestro estudio sólo pretende conocer el resultado de acuerdo a los objetivos planteados, por ello, creemos que éstas limitaciones metodológicas sólo restan parcialmente validez y nunca interés a lo analizado por nosotros, por lo anterior se requieren más estudios poblacionales para determinar con certeza la influencia de los componentes del S.M. sobre la F.E. y así reafirmar o refutar lo hallado en ésta investigación.

Otra limitación es la variabilidad en los resultados obtenidos cuando definimos D.E. evaluada mediante DMF. Los valores del % con respecto a la DMF en nuestra investigación pueden revelar diferencias en valor absoluto con respecto a las presentadas por otros autores. Esto se puede explicar por los diferentes intervalos de injuria, y el tiempo en recoger las imágenes tras la hiperemia.

Además, la muestra de pacientes puede ser heterogénea entre las distintas publicaciones. Esta variabilidad explicaría la ausencia de puntos de corte a la hora de considerar una DMF patológica, nosotros tomamos un valor del 10 % basándonos en experiencias sobre publicaciones previas. Esto ha obligado recientemente a introducir guías para su realización con el fin de uniformizar los resultados. Nosotros reafirmamos lo descrito por Bots Michiel et al, donde los aspectos técnicos del observador en cuanto a las medidas, la localización, y la duración de la obstrucción pueden explicar algunas de estas diferencias, no siendo esto cierto con respecto al equipo, y la presión durante la obstrucción.

(46)

## CONCLUSIONES

1. Está claramente demostrada la relación recíproca entre el Síndrome Metabólico y la Disfunción endotelial, por lo tanto, una intervención agresiva a sus componentes retrasa la aparición de D.M y una marcada reducción de eventos cardiovasculares entre éstos individuos.
2. En los hombres; la hiperglucemia, triglicéridos y el C-HDL parecen estar ligados íntimamente a la Disfunción Endotelial
3. En los hombres la tensión arterial sistólica y diastólica, como también el perímetro abdominal tienen igual significado, no influyendo en la Disfunción endotelial.
4. En las Mujeres las cinco variables del Síndrome Metabólico tienen igual significado con respecto a la Función Endotelial, por lo que ninguna de ellas influye en la Disfunción Endotelial.
5. Existe Disfunción Endotelial con valores inferiores a los puntos de corte actual del Adult Treatment Panel III, principalmente en el sexo femenino con respecto a la hiperglucemia  $104 \text{ mg/dl} \pm 11.51$  y el C- HDL  $47 \pm 3.78$ ; en el sexo masculino, esto se halló con la hiperglucemia encontrándose valores de  $100.46 \text{ mg/dl} \pm 10.16$
6. Los valores de corte en las variables del S.M, propuesto por el Adult Treatment Panel III deberían modificarse en base a la conclusión anterior, requiriendo más estudios que confirmen nuestros resultados.

**Agradecimientos:** El autor expresa su agradecimiento a sus directores, a la Dra Liliana Alfano, ecografista, I.M.P. e Ing. María Inés Urrutia, CESPI, UNLP, en la revisión metodológica y estadística para la versión final de la investigación.

# ANEXO 1

## PROTOCOLO MÉDICO

APELLIDO Y NOMBRE  
ESTADO CIVIL  
PROCEDENCIA

SEXO  
DOMICILIO  
TELÉFONO

### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

MÉDICOS
QUIRÚRGICOS

### ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

PADRE
MADRE
HIJOS
HERMANOS
OTROS

### MEDICAMENTOS

NOMBRE	DOSIS

### TENSIÓN ARTERIAL

NORMAL
PREHIPERTENSION
HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESTADIO 1
HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESTADIO 2

### TABAQUISMO

NÚMERO DE CIGARRILLOS
AÑOS DE TABAQUISTA
TABAQUISTA ACTUAL
AÑO DE ABANDONO

### ALCOHOL

VINO
CERVEZA
BEBIDA BLANCA
CANTIDAD

### ACTIVIDAD FÍSICA ( A.F. )

SEDENTARISMO	SI	NO
A. F. PROGRAMADA	SI	NO
A. F. INFORMAL REGULAR	SI	NO
AERÓBICA		
ANAERÓBICA		
FRECUENCIA/SEMANAL		
DESDE CUANDO		

### MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

PESO
TALLA
INDICE DE MASA CORPORAL
PERÍMETRO ABDOMINAL

### ECOGRAFÍA ARTERIA BRAQUIAL ( AREA VASCULAR )

BASAL
POST INJURIA

### LABORATORIOS

TRIGLICÉRIOS
GLUCEMIA
COLESTEROL HDL

### MÉDICO RESPONSABLE

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Téllez Mendoza Jorge et col, Adiponentina y disfunción endotelial. RESPYN. Revista salud publica y nutrición, edición especial No 16- 2005.
2. Campuzano Raquel et al. Asociación de la disfunción endotelial y grosor medio intimal carotideo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. Revista española de cardiología, 2003; 56: 54.
3. Witte, Daniel R, Westerink Jan, De Koning Eelco, Van der Graaf Yolanda, Grobbee Diederick, Bots Michiel. Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? Journal of American College of Cardiology, 2005, 45:1987-1993.
4. Manfredi, Jose Anibal; Pisabarro, Raúl; Recalde. Disfunción endotelial, espesor de intima media y placas de ateroma carotídea en pacientes con factores de riesgo ateroscleróticos. Revista uruguaya de cardiología, 2005, 20:21-31.
5. Dallngevill, Jean; Grupposo, Marie-Catherine; Cottel, Dominique; Ferrières, Jean; Arveiler, Dominique; Bingham, Annie; Ruidavets, Jean-Bernard; Haas, Pierre, Ducimetière; and Amoyel Philippe. Associations between the metabolic syndrome and parental history of premature cardiovascular disease. European Heart Journal, 2006, 47: 722-728.
6. He, Yao; Jiang, Bin; Wang, Jie; Feng, Kang; Chang, Qing; Fan, Li; Li, Xiaoying; B, Frank. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its Relation to Cardiovascular Diseases in an Elderly Chinese Population. Journal American College, 2006; 47: 1588-1594.
7. Zimmet Paul et al. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamentos y resultados. Revista española de cardiología, 2005, 58: 1371-1376.
8. Badimón Lina, Martínez-González José. Actualización y futuro del oxido nítrico en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Revista Española Cardiología 2006; 6: 21 – 30.
9. Cersosimo E, Defronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2006; Feb 28.
10. Bastarrachea Raúl. Biología integrativa del eje adipo–vascular: De la primera generación del triunvirato (miocito, hepatocito, célula B) a su segunda generación (macrófago, endotelio y adiposito). Revista de salud pública y nutrición, RESPYN, edición especial 16-2005.
11. Kin Jeong, Montagnani Mónica, Koh Kon Kwang, Quon Michel. Reciprocal relationship between insulin resistance and endothelium dysfunction molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation, 2006, 113: 1888-1904.
12. Girard J., Glitazones and pancreatic function. Annals Endocrinology 2005, 66: 18-23



13. Federici M, Lauro R. Diabetes y atherosclerosis-running on a common road. *Aliment Pharmacology Therapeutic*, 2005, 2:11-5
14. Robert H Knopp and Pathmaja Paramsothy. Oxidized LDL and abdominal obesity: a key to understanding the metabolic syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83: 1-2
15. Bernstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Archives of Internal of Medicine*, 2006; 166: 902-908.
16. Picchi et al. Tumor Necrosis Factor-alfa Induces Endothelial Dysfunction in the Prediabetic Metabolic. *Circulation Research*, 2006; 99: 69-77
17. Couillard, G. Ruel, W. R. Archer, S. Pomerleau, J. Bergeron, P. Couture, B. Lamarche, and N. Bergeron. Circulating Levels of Oxidative Stress Markers and Endothelial Adhesion Molecules in Men with Abdominal Obesity. *Journal of Clinical. Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90: 6454 - 6459.
18. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Hibuse T, Ryo M, Nishizawa H, Maeda N, Maeda K, Shibata R, Walsh K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension*, 2006, 47: 1108-1116.
19. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vascular Pharmacology*, 2006; 45: 19-28.
20. Samaha FF, Szapary PO, Iqbal N, Williams milímetro, Kochar A, Wolfe ml, Rader DJ. Efectos de la rosiglitazona en los lípidos, las adipokinas, y los marcadores inflamatorios en pacientes no diabeticos con colesterol de alta densidad bajo y Síndrome Metabólico. *Biology de Arteriosclerosis Thrombosis Vascular*, 2006,26: 1413-1414.
21. Harrihar A. Pershadsingh. Treating the metabolic syndrome using angiotensin receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor-gama. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2006, 38: 766-781
22. Cristiana Vitale , Giuseppe Mercurio , Carlotta Castiglioni , Alessandra Cornoldi, Arianna Tulli , Massimo Fini Maurizio Volterrani and Giuseppe MC Rosano. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, 2005, 4: 6
23. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB, Patel AG, Sherwood RA, Shah AM, Kearney MT. Divergent effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on blood pressure and endothelial function in obese humans. *Diabetes Vascular Disease*, 2006,3:34-38.
24. Tezcan H, Yavuz D, Toprak A, Akpınar I, Koc M, Deyneli O, Akalin S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and insulin patients., 2003:119-123.

25. Dde Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger N, Bottino D, Bouskela E. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006, 29: 1083-1089
26. Helena Dominguez, Heidi Storgaard, Christian Rask-Madsen, Thomas Steffen Hermann, Nikolaj Ihlemann, Dorthe Baunbjerg Nielsen, Camilla Spohr, Lars Kober, Allan Vaag, Christian Torp-Pedersen. Metabolic and Vascular Effects of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Blockade with Etanercept in Obese Patients with Type 2 Diabetes, *Journal of Vascular Research*. 2005, 42: 517-525.
27. Kotani N, Fukuo K, Yasuda O, Sugimoto K, Katuya T, Takemura Y, Kawamoto H, Yokoi T, Suzuki A, Ogihara T; Fas Ligand mRNA Levels of Circulating Leukocytes Reflect Endothelial Dysfunction in Hyperlipidemic but Not in Non-Hyperlipidemic Patients. *Hypertension Research*, 2006, 29: 217-225.
28. Rughese, Patel JV, labio GY, Varma C. Novel Concepts of Statin Therapy for Cardiovascular Risk Reduction in Hypertension Current Pharmaceutical Design. 2006, 12:15931-609
29. Gouni-Berthold, I.; Krone, W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor? (PPAR?) and Atherosclerosis. *Current Drug Targets - Cardiovascular and Hematological Disorders*. 2005, 5: 513-525
30. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Therapeutical effects of PPAR agonists assessed by biomarker modulation. *Biomarkers*. 2005, 10 Suplemento 1:S30-36.
31. Chen H, Karne RJ, Hall G, Campia U, Panza JA, Cannon RO 3rd, Wang Y, Katz A, Levine M, Quon MJ. High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. *Heart and circulatory physiology*. 2006; 290: 137-145
32. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *American Journal Cardiovascular Drugs*, 2005 5: 379-387.
33. A Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ : n-3 fatty acids and the metabolic syndrome: *American Journal Clinical Nutrition*, 2006, 83: 1499S-1504S
34. An L. Moens, MD; Inge Goovaerts; Marc J. Claeys, MD, PhD and Christiaan J. Vrints, MD, PhD. Flow-Mediated Vasodilation A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool?. *Chest*, 2005, 127: 2254-2263
35. Jadhav UM, Sivaramakrishnan A, Kadam NN, Noninvasive assessment of endothelial dysfunction by brachial artery flow-mediated dilatation in prediction of coronary artery disease in Indian subjects. *Indian Heart Journal*; 2003 55: 44.

36. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *Journal of the American College of cardiology*, 1994, 24:1468-74.
37. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation*. 1997; 96: 3378-3383.
38. Gustiene O, Slapikas R, Marcinkeviciene J, Petraskiene I, Milaseukiene Z, Griskeviciute R, Plepyte J, Zaliunas R. Relationship between the metabolic syndrome, endothelial function and intima-media thickness in asymptomatic middle-aged individuals, *Medicina (Kaunas)*, 2005 41:825-836
39. Aino Soro-Paavonen, Jukka Westerbacka, Christian Ehnholm, Marja-Riitta Taskinen, Metabolic syndrome aggravates the increased endothelial activation and low grade inflammation in subjects with familial low HDL. *Annals of medicine*, 2006:38, 229-238
40. Markus Juonala, MD; Jorma S.A. Viikari, MD, PhD; Tomi Laitinen, MD, PhD; Jukka Marniemi, PhD; Hans Helenius, MSc; Tapani Rönnemaa, MD, PhD; Olli T. Raitakari, MD, PhD. Interrelations Between Brachial Endothelial Function and Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults, The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*, 2004, 2918-2823
41. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdiaie A, Vaziri ND, Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome, 2006, 55: 928-34
42. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic Syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*, 2005; 111: 1448-1454
43. Markus Juonala, MD; Jorma S.A. Viikari, MD, PhD; Tomi Laitinen, MD, PhD; Jukka Marniemi, PhD; Hans Helenius, MSc; Tapani Rönnemaa, MD, PhD; Olli T. Raitakari, MD, PhD. Interrelations Between Brachial Endothelial Function and Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults .The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*, 2004, 110: 2918-2923.
44. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, Hough K, Scalia R, Goldstein BJ. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes*, 2006, 55: 1840-1846.
45. Markus Juonala; Jorma S. A. Viikari; Leena Räsänen; Hans Helenius; Matti Pietikäinen; Olli T. Raitakari, Young Adults With Family History of Coronary Heart Disease Have Increased Arterial Vulnerability to Metabolic Risk Factors. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study Atherosclerosis, Trombosis, and Vascular Biology. 2006, 26: 1376

46. Michiel L. Bots , Jan Westerink , Ton J. Rabelink and Eelco J.P. de Koning. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *European Heart Journal Advance Access* originally published online on December, 2004, 26: 363-368
47. Sarafidis, A. Lasaridis Actions of Peroxisome Proliferator–Activated Receptors–?. Agonists Explaining a Possible Blood Pressure–Lowering Effect. *American Journal of Hypertension*, 2006;19, 646-653 .
48. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB, Bertolami M, Falsetti AC, Yunes MA. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study, 2006, 50:368-376.
49. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, Hooper M, Marks S, Proietto J, Strauss BJ, Sullivan D, Welborn TA, Caterson ID. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes, Obesidad, Metabolismo*. 2005, 7:254-662
50. Despres JP, Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology Invest*, 2006; 29: 77-82.
51. 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- 2992.