

Guías de actuación clínica de la diabetes mellitus

Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la resistencia a la insulina

MARTÍN LÓPEZ DE LA TORRE

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

CONCEPTO

La resistencia a la insulina (RI) se conoce como la alteración de la respuesta biológica a la insulina, que en la práctica se refiere a una menor captación de glucosa mediada por insulina en los tejidos, entre los que destaca el músculo, el hígado y el tejido adiposo.

La hipótesis actualmente más aceptada para el desarrollo de la RI atribuye un papel trascendental a la actividad metabólica del tejido graso abdominal¹. La acumulación de grasa intraabdominal (grasa visceral) aumenta la secreción de ácidos grasos libres (NEFA) gracias a la mayor actividad metabólica lipolítica de esta grasa con respecto a la grasa subcutánea². Los NEFA llegan directamente al hígado por vía portal y allí alteran la acción de la insulina. Como consecuencia aumenta la secreción hepática de glucosa, a la vez que la síntesis y liberación de triglicéridos en partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Aunque los NEFA también se han involucrado en la RI en el músculo esquelético y son capaces de disminuir la secreción de insulina por parte del páncreas^{3,4}, los valores de NEFA procedentes de la grasa visceral que alcanzan estos tejidos no son tan elevados como para atribuirles un gran protagonismo en esta zona⁵.

Hay otros muchos productos biológicamente activos segregados desde el tejido adiposo que pueden influir en la RI y sus consecuencias metabólicas y cardiovasculares⁶⁻⁹: adipocinas (resistina), mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral α [TNF- α], interleucina [IL] 6) y procoagulantes (inhibidor del activador del plasminógeno 1 [PAI-1]), y viceversa: existen adipocinas que mejoran la sensibilidad a la insulina, como la adiponectina, cuyos valores son inversamente proporcionales a las acumulaciones de grasa visceral.

La RI acaba también por producir alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, como intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mediante el agotamiento de secreción de insulina en los individuos cuyos islotes pancreáticos no pueden proveer toda la insulina necesaria.

En la práctica clínica, la distribución de la grasa intraabdominal ha adquirido una gran importancia como marcador de RI, por cuanto se asocia a una constelación de factores de riesgo cardiovascular, algunos de los cuales (dislipemia, hipertensión arterial [HTA], hiperglucemias) se agrupan en el concepto de síndrome metabólico (SM).

La definición del SM pivota entre quienes consideran que la RI es un fenómeno fundamental y un criterio necesario¹⁰⁻¹² y los que creen que la obesidad abdominal es un criterio importante¹³.

e incluso imprescindible¹⁴ (tabla 1). A pesar de las dudas planteadas acerca de la consideración del SM como entidad clínica independiente¹⁵, y a falta de un consenso para su diagnóstico (Adult Treatment Panel III [ATPIII], Organización Mundial de la Salud [OMS], International Diabetes Federation [IDF], European Group for the Study of Insulin Resistance [EGIR]), muchos son los estudios que atribuyen a los pacientes con SM un mayor riesgo cardiovascular y un desarrollo más frecuente de DM2¹⁶⁻¹⁹.

ETIOLOGÍA

La RI es un proceso multifactorial, de modo que en su etiología intervienen factores adquiridos (entre los que destaca la acumulación de tejido adiposo visceral y la falta de ejercicio) que actúan sobre un sustrato genético ampliamente desconocido.

Aunque hay defectos primarios graves de la célula diana de la insulina que pueden justificar un pequeño número de casos (síndrome de RI tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, lipodistrofia congénita), la mayoría de los defectos en el receptor de la insulina, o posreceptor, son más leves y todavía no se conocen bien.

En pacientes con un defecto primario más o menos intenso con frecuencia se sobreponen trastornos secundarios que agravan la RI, derivados de situaciones fisiológicas (ayuno, sedentarismo, pubertad, vejez, embarazo) y patológicas (obesidad abdominal, estrés, infecciones, cirrosis, uremia, hiperglucemias, síndrome del ovario poliquístico [SOP]), o bien condicionados por aumento de hormonas contrarreguladoras (síndrome de Cushing, acromegalía, glucagonoma, feocromocitoma) o el uso de algunos fármacos (glucocorticoides, andrógenos).

Son raras las causas inmunológicas (síndrome de RI tipo B por anticuerpos antirreceptor de insulina).

CLINICA Y DIAGNÓSTICO

La tabla 2 orienta acerca del grupo de pacientes en que se puede sospechar la presencia de RI. En ellos se impone una historia completa que incluya los antecedentes personales y familiares, y la determinación de los parámetros clínicos que permitan conocer si el paciente tiene RI y/o SM (fig. 1).

Para establecer un diagnóstico preciso de RI es necesario determinar la utilización de glucosa en situación de hiperinsulinemia inducida, lo que se denomina clamp hiperinsulinémico. Como se trata de una técnica no disponible en la práctica clínica, se han propuesto diversos modelos matemáticos que orientan en la existencia de RI, entre los que destaca el índice HOMA (*homeostasis model assessment*), que se calcula mediante la fórmula: glucemia (mmol/l) \times insulinemia ($\mu\text{g/ml}$) / 22,5. En la población española se habla de RI si el índice HOMA supera 3,2.

Correspondencia: Dr. M. López de la Torre Casares. San Juan de Dios, 52, 2.^o D. 18001 Granada. España.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico

Criterio		OMS	NCEP	EGIR	IDF
Principal		intolerancia a la glucosa o DM2 o RI		RI o hiperinsulinemia (> P75)	Obesidad central CC ≥ 94 cm (v) o ≥ 80 cm (m)
Otros criterios	Obesidad central	ICC $> 0,9$ (v), $> 0,85$ (m) o IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	CC ≥ 102 cm (v), ≥ 88 cm (m)	ICC ≥ 94 (v) o ≥ 80 (m) o IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	
	Presión arterial (mmHg)	$\geq 140/90$	$\geq 130/85$ o tratamiento previo	$\geq 140/90$ o tratamiento previo	$\geq 130/85$ o tratamiento previo
	Glucemia (mg/dl)		≥ 110 o DM2	≥ 110	≥ 100 o DM2
	cHDL (mg/dl)	≤ 35 (v) o ≤ 39 (m)	< 40 (v) o < 50 (m)	≤ 40	< 40 (v) o < 50 (m) o tratamiento previo
	Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	≥ 150	≥ 180	> 150 o tratamiento previo
	Microalbuminuria	EUA $\geq 20 \mu\text{g/min}$ o albúmina/creatinina $> 30 \text{ mg/g}$			
Diagnóstico		Principal y ≥ 2 criterios	≥ 3 criterios	Principal y ≥ 2 criterios	Principal y ≥ 2 criterios

CC: circunferencia de cintura; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; EUA: excreción urinaria de albúmina; ICC: índice de cintura-cadera; IDF: International Diabetes Federation; IMC: índice de masa corporal; m: mujeres; NCEP: National Cholesterol Education Program; OMS: Organización Mundial de la Salud; v: varones.

TABLA 2. Sospecha clínica de resistencia a la insulina

Síndrome metabólico o alguno de sus componentes
Glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2
Enfermedad arteriosclerótica
Hiperuricemia
Síndrome de ovarios poliquísticos
Esteatosis hepática no alcohólica
Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Acantosis nigricans
Antecedentes personales de diabetes mellitus gestacional
Antecedentes familiares de síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2

Como no siempre se tiene a mano la determinación de insulinenia, algunos criterios permiten el diagnóstico de SM sin incluirlo (ATPIII). Los pacientes con DM merecen una consideración aparte: la mayoría de ellos presenta RI, pero también una secreción insuficiente de insulina, por lo que pueden no tener hiperinsulinemia, por lo que no es necesario determinar su RI.

Siguiendo con el algoritmo de la figura 1, confirmada la existencia de RI y determinado si se está o no frente a un SM²⁰, se han de buscar causas secundarias de sus componentes. Probablemente éste sea el ejercicio práctico más complicado, pero es ciertamente rentable: investigar y tratar adecuadamente las causas solucionables de resistencia insulínica: HTA, dislipemia, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y obesidad. Encontrar y tratar adecuadamente un hipotiroidismo, por ejemplo, puede mejorar mucho a un paciente con dislipemia y ahorrar inútiles tratamientos hipolipemiantes.

A continuación se tiene que catalogar el tipo y el grado de obesidad, HTA, alteración hidrocarbonada y dislipemia, según las guías clínicas al uso^{16,21-23}.

El siguiente paso es buscar lesiones producidas en los órganos diana de la HTA, la dislipemia, la obesidad y la DM, mediante la determinación de creatinina y microalbuminuria (lesión renal), electrocardiograma (hipertrofia ventricular izquierda), ecografía carotídea (placas de ateroma), fondo de ojo (retinopatía hipertensiva o diabética) e índice tobillo-brazo (arteriosclerosis), entre otros.

Asimismo, es necesario diagnosticar y tratar otras afecciones asociadas al SM. Para ello, la orientación clínica es de gran ayuda. La presencia de roncopatía asociada a somnolencia diurna obliga a descartar el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS); las alteraciones menstruales asociadas a clínica de hiperandrogenismo, el SOP, etc. En otras ocasiones, las determinaciones analíticas básicas serán las que den la pista, como la sospecha de esteatosis hepática no alcohólica ante una determinación patológica de transaminasas.

Considerando el SM como marcador de riesgo cardiovascular, no podemos pasar por alto determinar si existe ya una arteriosclerosis (ecografía carotídea, índice de tobillo-brazo, electrocardiograma, etc.), en cuyo caso las actuaciones habrán de ser más exigentes, por tratarse de una prevención secundaria. Si no se descubre arteriosclerosis, conviene estimar el riesgo cardiovascular mediante uno de estos 2 métodos: sistema de Framingham^{24,25} y Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)^{26,27}. El primero estima el riesgo de presentar un acontecimiento coronario “duro”, es decir, infarto agudo de miocardio y muerte coronaria, en un período de 10 años. Hay adaptaciones para la población española^{28,29}. La Escala SCORE se elaboró a partir de estudios en cohortes europeas, para estimar el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular también a 10 años (muerte coronaria, muerte súbita, cerebrovascular, por aneurisma aórtico y por insuficiencia cardíaca). Se ha propuesto de forma arbitraria considerar de alto riesgo al paciente que supere un riesgo absoluto de episodios coronarios por el sistema Framingham del 20% en 10 años²⁴ o un riesgo de mortalidad vascular por el sistema SCORE del 5% o mayor en 10 años²².

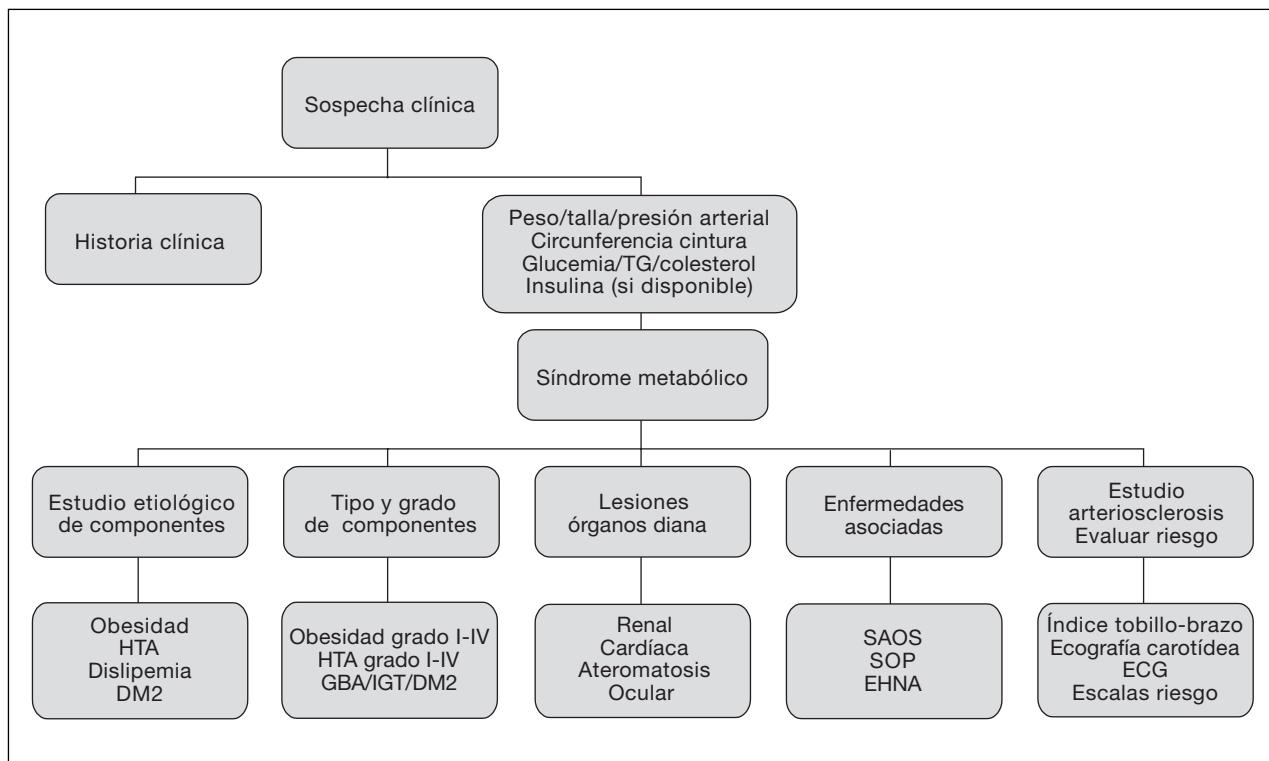


Fig 1. Algoritmo diagnóstico de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. DM2: diabetes mellitus tipo 2; EHNA: esteatosis hepática no alcohólica; ECG: electrocardiograma; GBA: glucosa basal alterada; HTA: hipertensión arterial; IGT: intolerancia a la glucosa; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SOP: síndrome del ovario poliquístico; TG: triglicéridos.

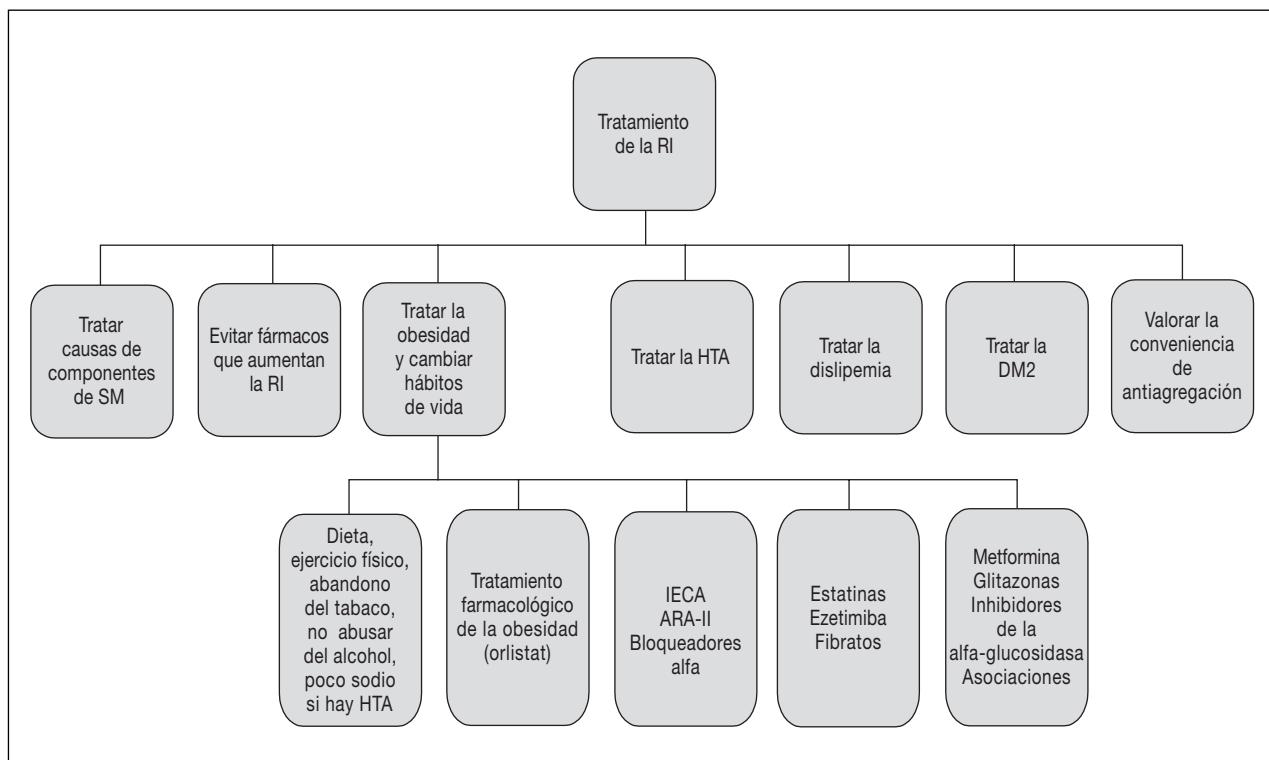


Fig 2. Algoritmo terapéutico de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina-II; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; RI: resistencia a la insulina; SM: síndrome metabólico.

TRATAMIENTO

Mejorar la RI previene las enfermedades cardiovasculares y la DM2, por lo que es una inversión costosa a corto plazo, pero rentable a más largo plazo.

Siguiendo el algoritmo terapéutico de la figura 2, hay que tratar las enfermedades que causan la RI y evitar, en lo posible, los fármacos que la producen (fig. 2).

Como la obesidad abdominal es un determinante mayor de RI y su tratamiento ha demostrado disminuir la RI y ayudar a controlar el desarrollo de los diferentes componentes del SM³⁰, así como mejorar la respuesta al tratamiento farmacológico de éstos. La pérdida de peso del paciente con sobrepeso u obesidad se convierte en un objetivo prioritario. Los cambios en los hábitos de vida no sólo incluyen recomendaciones dietéticas³¹, sino también ejercicio físico y abandono del hábito tabáquico, evitar el abuso del alcohol y, en el caso de HTA, la limitación del sodio.

El ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina incluso sin pérdida de peso, siempre que se pueda mantener en el tiempo. En casos concretos, pueden ayudar medicamentos específicamente indicados para la obesidad, haciendo algunas consideraciones. La respuesta en cuanto al descenso del peso en pacientes con DM2 es menor que en aquellos sin esta enfermedad; la sibutramina no se debe administrar cuando la presión arterial está mal controlada o hay antecedentes de coronariopatía, fallo cardíaco congestivo, arritmias cardíacas o accidentes cerebrovasculares; el orlistat puede utilizarse con menor riesgo en estos pacientes, con la ventaja de que consigue una disminución de la aparición de DM2 y un descenso del valor de colesterol y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mayor de lo esperado por la pérdida de peso³². Los inhibidores de los receptores CB1 del sistema cannabinoides (rimonabant) son herramientas prometedoras en este sentido, ya que consiguen asociar a la pérdida de peso una reducción adicional del diámetro de la circunferencia de la cintura y mejoras del perfil lipídico mayores a las observadas por la pérdida de peso, que parecen derivadas de una mejoría de la resistencia insulínica conseguidas por un aumento de la adiponectina³³.

El tratamiento de la HTA, la dislipemia y la obesidad sigue criterios más estrictos cuando nos enfrentamos a un paciente que, además, presenta RI o SM. En todas las guías al uso, el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con DM tiene una consideración especial en función de su elevado riesgo cardiovascular^{16,34}. Esta misma razón nos empuja a ser estrictos también en pacientes con SM, aunque todavía no presenten DM. Pero no sólo se necesita rigor, sino también ciertas apreciaciones al indicar medicación. Por ejemplo, la mejoría de la resistencia a la insulina obtenida inhibiendo el sistema renina-angiotensina-aldosterona como tratamiento de la HTA del paciente con SM puede ayudar a retrasar el desarrollo de DM2 y conseguir beneficios añadidos en pacientes que ya la presentan. Conviene evitar algunos fármacos antihipertensivos que se asocian a un empeoramiento de la resistencia insulínica (bloqueadores beta, diuréticos tiacídicos). Algunos otros, en cambio, mejoran la situación metabólica (bloqueadores alfa-1, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina), por lo que, en general, son preferibles.

Por las alteraciones de la coagulación del SM, sería recomendable la antiagregación plaquetaria³⁵, aun sin DM, plenamente aceptada para los que ya presentan cardiopatía isquémica o DM. Se utiliza generalmente ácido acetilsalicílico a dosis entre 81-325 mg/día³⁶ siempre que no haya alergia a la medicación, los pacientes no presenten alguna contraindicación y tengan buena tolerancia.

Por último, se puede considerar un tratamiento farmacológico específico de la RI³⁷, cuya indicación terapéutica queda oficialmente limitada a los diabéticos, aun cuando estudios di-

versos hayan demostrado beneficio en pacientes no diabéticos, para prevenir la DM2 o para mejorar la ovulación en pacientes con SOP.

La metformina mejora la RI en el hígado y disminuye la salida de glucosa desde el hígado hacia el torrente sanguíneo, y es ligeramente anorexígeno. Se propugna como primer medicamento a utilizar en la DM2³⁸, y es especialmente eficaz en pacientes obesos³⁹, siempre que no esté contraindicado (insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y hepáticas graves). Las tiazolidindonas o las glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona) mejoran la sensibilidad muscular, hepática y del tejido graso a la acción de la insulina. En ensayos clínicos, han demostrado su utilidad en prevenir la DM2 y mejorar el riesgo cardiovascular en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono⁴⁰. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal mejoran también la RI en pacientes con DM2 mediante la mejoría de la glucemia posprandial⁴¹.

Es interesante la acción complementaria de las asociaciones de fármacos. Tanto las biguanidas como las glitazonas se pueden asociar entre ellas y con otras medicaciones antidiabéticas, si bien por el momento la asociación glitazonas-insulina no está autorizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tebar F, García MD. Etiopatogenia y fisiopatología del síndrome metabólico. Rev Esp Obes 2005; Suppl 3: 17-23.
2. Griera JL. Obesidad y síndrome metabólico. Rev Esp Obes. 2005; Supl 3:36-54.
3. Lam TK, Carpenter A, Lewis GF, Van de Werve G, Fantus G, Giacca A. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;284:E863-73.
4. Jenssen MD. Adipose tissue as an endocrine organ: implications of its distribution on free fatty acid metabolism. Eur Heart J Suppl. 2006;8 Suppl B:B13-9.
5. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud D, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. J Clin Invest. 2004;113:1582-8.
6. Ahima R, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. TEM. 2000;11:327-32.
7. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. Curr Atheroscler Rep. 2004;6:424-31.
8. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2548-56.
9. Fernández-Real JM. Inflamación y síndrome metabólico. Rev Esp Obes. 2005; Supl 3:24-9.
10. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
11. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15:539-53.
12. Balkan B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med. 1999;6:442-3.
13. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JL, Smith SC, Lenfant C, for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of The National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation. 2004;109:433-8.
14. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. Apr 14, 2005. Disponible en: www.idf.org
15. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2005;28:2289-304.
16. 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;285:2486-97.
17. 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;24:683-9.
18. Laaksonen DE, Lakka HM, 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;156:1070-7.
19. Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes (SED). Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. Med Clin (Barc). 2002;119:458-63.

López de la Torre M. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la resistencia a la insulina

20. Becerra F. Concepto, criterios diagnósticos y epidemiología del síndrome metabólico. *Rev Esp Obes.* 2005; Suppl 3:7-16.
21. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SE-EDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2000;115:587-97.
22. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) Executive Summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiol Prev Rev.* 2003;10 Suppl 1:S1-78.
23. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
24. Grundy SM, Pasternak RC, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1348-59.
25. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al, SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
26. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
27. European Society of Cardiology. Score Risk Charts, 2005. Disponible en: www.escardio.org/initiatives/prevention/SCORE+Risk+Charts.htm
28. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino RB, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
29. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc).* 2004;123:686-91.
30. Toumilehto J, Lindstrom J, Ericksson J, Valle T, Hamaleinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
31. Bellido D, Rubio M, Ballesteros M. La dieta en el síndrome metabólico. *Rev Esp Obes.* 2005; Suppl 3:87-94
32. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;110:2952-67.
33. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; 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;295:761-75.
34. Einhorn D. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9 Suppl 2:5-21.
35. Shields TM, Hennekens CH. Tratamiento del síndrome metabólico: ácido acetilsalicílico. *Clin Endocrinol Metab North Am (ed. esp.).* 2004;3:531-48.
36. American Diabetes Association. Tratamiento con aspirina en la diabetes. *Diabetes Care (ed. esp.).* 2003;4/6:329-30.
37. De Pablos P, Peiro I, Martínez FJ. Tratamiento farmacológico del síndrome metabólico. *Rev Esp Obes.* 2005; Suppl 3:95-100.
38. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for diabetes mellitus type 2, 2005. Disponible en: <http://www.idf.org/home/>
39. UKPDS Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
40. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
41. Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C, et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 1996;19:1190-3.