

TEMAS DE ACTUALIZACIÓN

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular

SÍNDROME X. ALTO RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL

Dr. Andrés S. Fleitas Estévez¹

DeCS: SÍNDROME X; ENFERMEDADES VASCULARES; FACTORES DE RIESGO; RESISTENCIA A LA INSULINA.

Las investigaciones y los análisis realizados sobre la patogénesis de la aterosclerosis en la segunda mitad del siglo XX, han llevado a la descripción de un nuevo síndrome, denominado de *Reaven*, en honor al investigador que lo describió por primera vez, aunque en la práctica médica es más conocido por *Síndrome X*, llamado así por las cuatro afecciones que lo componían inicialmente. Otros grupos han estudiado la patogenia del síndrome con otras denominaciones, como “cuarteto de la muerte”,^{1,2} por la relación y la importancia que tiene en la morbimortalidad, por enfermedades cardiovasculares.

En el *Síndrome X* se presenta un estado en el cual coexisten alteraciones del tipo clínico, bioquímico y hemodinámico; también ha sido asociado con una disfunción endotelial,³⁻⁶ incluye resistencia al consumo de glucosa mediado por insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia mixta e hipertensión arterial.

Los elementos que componen el Síndrome X muchas veces se manifiestan de forma ligera, discreta y moderada. En ocasiones pasan inadvertidos para el paciente y el médico de asistencia. Esta afección puede presentarse en individuos obesos y no obesos y se ha informado que uno de cada cuatro norteamericanos aparentemente sanos está en riesgo de desarrollar este síndrome.

Al parecer la resistencia a la insulina es la alteración primaria en las distintas situaciones en las cuales hay hiperinsulinismo (*Síndrome X de Reaven*)⁷ o síndrome metabólico de *De Fronzo*, *Ferannini* y otros,⁸ llamado también síndrome de resistencia a la insulina, y varias otras denominaciones entre las cuales la más reciente es la de síndrome dismetabólico cardiovascular.⁹

La dislipidemia de los estados de resistencia a la insulina, con hiperinsulinemia, se caracteriza por aumento de los triglicéridos (TG), con disminución de la concentración de

¹ Especialista de II Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Investigador Auxiliar.

colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta dislipidemia también incluye la aparición de partículas del LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas, con aumento de la lipemia posprandial (Lpp), factores que incrementan el riesgo de cardiopatía coronaria.

Se conoce que entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, las personas tienden a desarrollar una obesidad ligera predominantemente visceral o abdominal. Este almacenamiento energético en el tejido adiposo va inhibiendo la lipasa sensible a hormonas de este tejido, así como las lipasas hepáticas y lipoproteica, que degradan los triglicéridos almacenados para ser utilizados en los períodos de ayuno, mientras que la síntesis de triglicéridos que van a formar parte de las VLDL se mantiene, lo que da lugar a VLDL ricas en triglicéridos y pobres en el resto de los componentes de la partícula, estas se transforman en LDL pequeñas y densas, con un alto poder aterogénico y una vida plasmática larga.³⁻⁶

La insulina actúa como activador de la lipasa lipoproteica (LPL), que es la enzima encargada de degradar los triglicéridos de las VLDL. Cuando la estructura de la insulina está alterada, como puede ser el caso de los pacientes con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, esta enzima no funciona correctamente lo que provoca una hipertrigliceridemia, que contribuye o refuerza el Síndrome X. El aumento de los triglicéridos conlleva a que se desencadenen eventos como la disminución de las HDL, aumento de los remanentes, oxidación de las lipoproteínas plasmáticas y su remoción por vías no convencionales, como es la de los receptores *Scavengers* de los macrófagos, lo que a su vez favorece la formación de células espumosas y el depósito de lípidos extracelulares cuando estas células se rompen, lo cual favorece también la acumulación de células colágenas, la invasión de células que participan en el proceso inflamatorio en la íntima de la pared arterial, así como daño endotelial que facilita el proceso aterotrombótico y la perpetuidad de este, con la producción de nuevos factores de crecimiento provenientes de la adhesión y la liberación plaquetaria, interleuquinas, etc. En resumen la formación de la placa aterosclerótica y sus posibles complicaciones.^{3,4,10,11}

Se ha mencionado la asociación de concentraciones altas de ácido úrico con este síndrome, y también del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I), cuyos niveles están muy asociados con la concentración de triglicéridos en el plasma. No está claro si la relación entre el metabolismo de la insulina y el PAI-I es directa o indirecta, a través de los cambios de concentración de los triglicéridos. Posteriormente se les han incorporado otros muchos factores como la microalbuminuria, los niveles elevados de fibrinógeno, la Lp(a) y la hiperhomocisteinemia, de ahí que en la actualidad se conoce como síndrome plurimetabólico. A menudo estos factores coinciden en el mismo individuo y se ha especulado la existencia de un mecanismo fisiopatológico común que puede ser responsable de este síndrome. El mismo está condicionado genéticamente y su manifestación o expresión va a ocurrir cuando las condiciones medioambientales como la dieta, el estilo de vida y la edad son propicias.³⁻⁶

El síndrome dismetabólico es un síndrome clínico de naturaleza multifactorial, cuyo concepto fue introducido por primera vez en 1966 por *Camus*.¹² En 1988 *Reaven*¹³ señaló que la resistencia al consumo de glucosa por la insulina en el músculo esquelético podría ser la base fisiopatológica para explicar muchas de las alteraciones clínicas y metabólicas del síndrome, que denominó "X". En el estudio cardiovascular de Quebec se demostró que este conjunto de anomalías metabólicas está asociado con un incremento del riesgo de la enfermedad isquémica cardíaca,¹⁴ aunque todavía no se ha demostrado por estudios epidemiológicos que la insulinoresistencia incremente el riesgo de enfermedad cardiovascular,

la hiperinsulinemia se ha encontrado asociada con un aumento del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria.^{15,16} Sin embargo, otros estudios epidemiológicos prospectivos no son concluyentes para definir la hiperinsulinemia como un factor de riesgo independiente.¹⁷ El estilo de vida, el exceso de comida y la inactividad física juegan un papel importante. Se dice que este es el síndrome del tenedor hiperactivo y los pies inactivos. Actualmente existen evidencias de que ciertos nutrientes pueden ayudar a proteger contra el Síndrome X. La típica dieta occidental caracterizada como una ingesta excesiva, pobre en fibras dietéticas y abundantes en carbohidratos refinados, combinados con una pobre actividad física y el hábito de fumar, propician la resistencia a la insulina que precede al Síndrome X.

Mecanismo de producción de resistencia a la insulina

Las primeras referencias a la existencia de lo que actualmente se llama resistencia a la insulina son, posiblemente, las observaciones publicadas por *Himsworth* a partir de 1936,^{18,19} como resultado de las cuales se diferencia a los diabéticos en dos grupos: los insulino sensibles y los insulino insensibles, que corresponden a los que *Lanceraux* y *Lapiere*, ya desde 1879, habían designado como “diabéticos delgados” y “diabéticos gordos”. De esta manera, se inicia la clasificación de los diabéticos en dos grandes clases que corresponden, a los que ahora se denominan: insulino dependientes (tipo 1) y no insulino dependientes (tipo 2).²⁰ Más tarde, ya al comienzo de la década de los 60, cuando *Berson* y *Yalow* desarrollaron el radio inmunoanálisis para la insulina, se encontró el hecho aparentemente paradójico, de que los diabéticos no insulino dependientes pueden presentar valores normales o incluso elevados de insulina circulante, a diferencia de los insulino dependientes, en los cuales la secreción de insulina está ausente.²¹ Este aumento de la secreción de insulina, se observó también en los sujetos no diabéticos con obesidad. Aunque existen considerables estudios que evidencian y caracterizan la insulino resistencia en la diabetes y la obesidad pocos estudios se han realizado para caracterizar la insulino resistencia en el Síndrome X.

La insulino resistencia se describe como una respuesta biológica inadecuada en el organismo, menor a la normal en presencia de concentraciones fisiológicas de la hormona y puede definirse como una disminución del efecto de la insulina, o sea, una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores de la acción biológica de ella a una concentración de insulina dada, para estimular el consumo normal de glucosa por las células.²² Los efectores de la insulina incluyen, principalmente, a las células musculares, los adipocitos, los hepatocitos y a las mismas células beta de los islotes pancreáticos.

La consecuencia inmediata de la insulina resistencia es el incremento compensador de la secreción de estas células, produciéndose el hiperinsulinismo, sin que las concentraciones elevadas de insulina se acompañen de hipoglicemia, lo cual lleva a un fallo en la producción de las células beta de los islotes pancreáticos.

Las células beta de los islotes de *Langerhans* del páncreas ofrecen la primera línea de defensa contra la insulino resistencia, incrementando la secreción de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. Aunque la hiperglicemia y la diabetes son el resultado final del fallo, más a menudo el Síndrome X está compensado por la función pancreática, resultando la hiperinsulinemia. La hiperglicemia y la insulino resistencia son factores dominantes que enlazan las características clínicas del Síndrome X. Esta insulino resistencia y la

hiperinsulinemia compensatoria conspiran, junto a los conocidos factores de riesgo de aterosclerosis en el proceso patológico.²³

Desde hace más de 40 años comenzaron a hacerse descripciones de la asociación entre obesidad, diabetes, aterosclerosis y otros trastornos que pueden presentarse con frecuencia, en una misma persona. Hay que recordar, especialmente, que una de las primeras descripciones de esta condición patológica, fue hecha en 1956 por *J. Vague*,²⁴ quien resaltó la asociación de obesidad de tipo central (androide) con la aterosclerosis.

Estudios epidemiológicos prospectivos han indicado que el riesgo de enfermedad coronaria se incrementa significativamente no sólo en función de la obesidad general, sino también con la obesidad central.²⁵⁻²⁷ Varios estudios han demostrado que la obesidad y la distribución central de la grasa están asociadas con la insulinoresistencia^{28,29} y la obesidad troncular está muy relacionada con la diabetes y la enfermedad cardiovascular. Las lectinas plasmáticas, el factor de necrosis tumoral y la elevación de los ácidos grasos libres no esterificados están elevados en la obesidad y juegan un papel en la patogénesis de la insulinoresistencia.³⁰⁻³²

La insulinoresistencia es un factor mayor para el desarrollo de complicaciones metabólicas que incrementan el riesgo cardiovascular, pero esto varía de un sujeto a otro, y diversos factores genéticos podrían estar involucrados para determinar el impacto de la insulinoresistencia sobre el riesgo cardiovascular.³³

La insulinoresistencia, con el consiguiente hiperinsulinismo, se ha encontrado en una serie de estados fisiológicos y patológicos, entre los primeros están el embarazo, el ayuno y el envejecimiento; entre los segundos se pueden mencionar la diabetes tipo II (incluyendo la disminución de la tolerancia a la glucosa) y otros trastornos tales como: las hiperlipemias, la hipertensión arterial y la aterosclerosis, así como también, la obesidad. Por otra parte, la sensibilidad a la insulina puede variar mucho de una persona a otra, de tal manera que *Hollenbeck y Reaven*³⁴ han encontrado que puede haber un grado de insulinoresistencia comparable al que se observa en diabéticos tipo 2 en casi un 25 % de sujetos sin obesidad y con tolerancia a la glucosa normal.

En diversos estudios epidemiológicos experimentales y clínicos se ha encontrado que la hiperinsulinemia, respuesta fisiológica a la resistencia a la insulina puede relacionarse con el desarrollo de la arteriosclerosis. La consecuencia más importante de esta asociación, es el aumento de la incidencia de accidentes coronarios y cerebrovasculares relacionados con la enfermedad aterosclerótica.

Estos estudios se han realizado a partir de las investigaciones clínicas de *Peter y Hales*³⁵ que encontraron en 1963, una relación entre la concentración plasmática de insulina y el infarto del miocardio, y de las observaciones experimentales de *Stuot y Vallance-Owen* en 1969.³⁶

La insulina es un factor de crecimiento mitogénico, que puede favorecer la proliferación de células musculares lisas que se encuentran en la pared arterial y su migración desde la túnica media hasta la íntima, acelerando el proceso de la aterogénesis. También puede aumentar la reabsorción tubular de sodio e incrementar la actividad simpática, lo cual puede contribuir al desarrollo de la hipertensión. El hiperinsulinismo además, eleva la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), causando hipertrigliceridemia, especialmente cuando la resistencia a la insulina reduce la remoción de triglicéridos. A esto hay que agregar que también se ha encontrado, al menos en el sexo masculino, que el

hiperinsulinismo puede disminuir los niveles de hidroepiandrosterona (DHEA), hormona que se ha relacionado con un efecto protector contra la aterosclerosis.³⁷

Patogenia de la resistencia a la insulina

En el desarrollo de la resistencia a la insulina están implicados factores genéticos tales como mutaciones del receptor de la insulina y trastornos funcionales del receptor, a los cuales se agregan factores adquiridos que contribuyen a causarla, como son los trastornos del metabolismo de los lípidos que generan resistencia a la insulina, lipotoxicidad y obesidad.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS GLÚCIDOS COMO CAUSA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA. GLUCOTOXICIDAD

Cuando las vías metabólicas funcionan de forma normal, el tubo digestivo humano degrada los carbohidratos complejos y los azúcares que se ingieren. La absorción a la sangre se realiza en forma de glucosa simple, la elevación de la glicemia que se produce después de la ingestión y se presenta un pico máximo a la hora, vuelve a sus niveles basales a las 2 h después de la absorción.

Los sujetos que presentan los trastornos del metabolismo descritos anteriormente, muchas veces permanecen en estados hiperglicémicos, tiempos más largos que el normal, prolongando los picos posprandiales, lo que conduce en estos pacientes a una hiperglicemia crónica. Los islotes de *Langerham* en estos casos ante el estímulo de la hiperglicemia, responden con una mayor producción de insulina que da lugar a una hiperinsulinemia y a una resistencia a la insulina, mientras que las determinaciones de glicemia en ayunas permanecen dentro de rangos normales o ligeramente altas. Este descontrol es detectable en determinaciones de hiperglicemias provocadas (PTG) y determinaciones de hemoglobina glicosilada, ya que este fenómeno contribuye a la activación de la glicosilación no enzimática que altera la estructura química de muchas proteínas plasmáticas entre ellas las lipoproteínas ricas en colesterol que se vuelven aterógenas, ya que dañan el endotelio vascular y se acumulan en la pared arterial dando lugar a la formación de la placa de ateroma.³⁸

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, se deduce lo importante que sería mantener niveles normales de glucosa en sangre durante los períodos posprandiales. En individuos que no tienen voluntad de realizar cambios prudentes en la dieta y en los hábitos sedentarios, la administración de ciertos nutrientes o drogas puede ayudar a prevenir el establecimiento de las afecciones que componen el Síndrome X, entre ellos están: la fibra dietética, algunos oligoelementos como el magnesio, la ingestión de dosis moderadas de etanol (preferiblemente en forma de vinos rojos por su alto contenido en antioxidantes flavonoides), ácidos grasos polisaturados y tratamientos con drogas antihiperglicemiantes como los inhibidores de las alfas glicosidasas, la acarbosa y el miglitol, o sustancias que adsorben la glucosa intestinal como el glicolit, un derivado zeolítico en estudio como antihiperglicemiante, que ha mostrado buenos resultados *in vitro* y en animales de experimentación.³⁹ El suplemento de estos nutrientes y drogas antihiperglicemiantes puede constituir una estrategia práctica en la prevención de estas afecciones y es una buena opción

desde el punto de vista de la relación costo beneficio con respecto a las drogas y tratamientos empleados tradicionalmente. Otra ventaja sería que este tipo de tratamiento no requiere un monitoreo estricto por parte del médico para evitar efectos colaterales dañinos.

Son muchas las evidencias que sugieren que un estricto control metabólico, previene las complicaciones del paciente diabético. La mayoría de las drogas o tratamientos actuales, incluyendo la dieta, mejoran el estado metabólico, aunque nunca vuelve a la normalidad, y también reducen las complicaciones del diabético, pero no logran eliminarlas.

Las drogas que se utilicen en el futuro deben actuar en diferentes sitios de la ruta metabólica para lograr un efecto regulador amplio del metabolismo y mejorar la calidad de vida de los pacientes, o deben utilizarse combinadas,⁴⁰ por tanto, nuevos medicamentos son necesarios para complementar y hacer más útil a los ya existentes.⁴¹⁻⁴⁸

Los pacientes obesos, los que presentan un sobrepeso o una obesidad ligera de predominio abdominal, los intolerantes a los hidratos de carbono y los diabéticos de cualquier tipo, fundamentalmente los diabéticos tipo II, serían los más beneficiados con el tratamiento antihiperlipemizante.

Subject headings: SYNDROME X; VASCULAR DISEASES; RISK FACTORS; INSULIN RESISTANCE

Referencias bibliográficas

1. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
3. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(9):2140-7.
4. Kubat K. The paradox of insulin resistance. *Vnitr Lek* 1999;45(10):614-7.
5. McCarty MF. Toward practical prevention of type 2 diabetes. *Med Hypotheses* 2000;54(5):786-93.
6. Dodani S, Qureshi R, Ali BS. Syndrome X and family practitioners. *JPMA J Pak Med Assoc* 1999;49(7):177-80.
7. Reaven GM. Syndrome X: six years later. *J Intern Med Suppl* 1994;736:13-22.
8. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
9. Fagan TC, Deepwania PC. Cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med* 1998;105(1A):775-825.
10. Villa E, González-Albarrán O, Rabano A, García-Robles R. Effects of hyperinsulinemia on vascular blood flows in experimental obesity. *Biochem Mol Biol* 1999;69(1-6):273-9.
11. Leong KS, Wilding JP. Obesity and diabetes. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13(2):221-37.
12. Camus JP. Goutte, diabetes, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique. *Rev Rheumat* 1966;33:10-4.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
14. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.
15. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-41.
16. Després JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.

17. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:217-26.
18. Himworth HP. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936;1:127-30.
19. Himworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939;4:199-52.
20. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Banting Lecture* 1998. *Diabetes* 1998;37:1595-607.
21. Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentration in non-diabetic and early diabetic subjects. Determination by a new sensitive immunoassay technic. *Diabetes* 1960;9:254-60.
22. Olefsky JM, Garvey WT, Henry RR, Brillon D, Mattheai S, Freidenberg GR. Cellular mechanisms of insulin resistance to non-insulin-dependent (type II) diabetes. *Am J Med* 1988;85(Supl 5A):86-105.
23. Matsui J, Nakamura J, Ogawa Y, Nakamura T, Suda T. Insulin resistance induced by drugs of agents. *Nippon Rinsho* 2000;58(2):471-5.
24. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *J Clin Nutr* 1956;4:20-6.
25. Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J III. Hazards of obesity-The Framingham experience. *Acta Med Scand* 1988;723(Supl):23-36.
26. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K. Central obesity in coronary heart disease in men. *Lancet* 1987;1:821-4.
27. Ducimetiere P, Richard J, Cambien F. The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease. The Paris Prospective Study. *Int J Obes* 1986;10:229-40.
28. Ferranini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995;44(Supl 3):15-7.
29. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1121-5.
30. Leong KS, Wilding JP. Obesity and diabetes. *Baillieres. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1991;13(2):221-37.
31. Ten Hove WR, de Meijer PH, Meinders AE. Very-low, calorie diet in treatment of morbidly obese patient with diabetes mellitus type 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(23):1089-92.
32. Hamaguchi T, Nakajima H, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Insulin resistance and cytokine, cytokine receptor. *Nippon Rinsho* 2000;58(2):320-6.
33. Despres JP, Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:274-89.
34. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulate glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
35. Peter N, Hales CN. Plasma insulin concentration after myocardial infarction. *Lancet* 1965;1:1144-5.
36. Stout RW, Vallance-Owen J. Insulin and atheroma. *Lance* 1969;1:1078-80.
37. Nestler JE, Usiskin KS. Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin an evaluation of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1040-6.
38. Landgraf R. Approaches to the management of postprandial hyperglycaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(Suppl 4):S128-32.
39. Fleitas AS, Simón R, C Coma. Efecto del glicolit sobre la absorción intestinal de glucosa. *Rev Cubana de Angiol y Cir Vasc* 2000;2:14-20.
40. Niki I. Regulation of insulin release: analysis of the insulin secretory cascade and possible contribution to novel anti-diabetic drug development. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2000;115(6):329-35.
41. Heine RJ. Current therapeutic options in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 1999;29(Suppl 2):17-20.
42. Hermann LS. Optimizing therapy for insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2000;17(4):283-94.
43. Nolan JJ, Murphy E. Insulin sensitiser drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(6):1347-61.
44. Evans AJ, Krentz AJ. Recent developments and emerging therapies for type 2 diabetes mellitus. *Drugs RD* 1999;2(2):75-94.
45. Natrass M, Bailey CJ. New agents for Type 2 diabetes. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13(2):309-29.
46. Tack CJ, Smits P. New drugs for diabetes. *Neth J Med* 1999;55(5):209-21.
47. Bailey CJ: Insulin resistance and antidiabetic drugs. *Biochem Pharmacol* 1999;58(10):1511-20.
48. Gin H, Rigalleau V. Insulin resistance: therapeutic approaches. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999;60(3):188-96.

Recibido: 5 de julio de 2001. Aprobado: 18 de agosto de 2001.
 Dr. *Andrés S. Fleitas Estévez*. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro No. 1551. Cerro. Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf.: 77 6493.