

Síndrome X. Un nuevo enfoque

Dr. Román Arreaza-Cardier

En la Conferencia Banting de 1988, Reaven expuso la hipótesis de que la resistencia a la acción de la insulina por los tejidos, puede ser la base de una serie de eventos patológicos que podrían correlacionarse entre sí. Esta conferencia aparece luego publicada bajo el nombre de Síndrome X (1). Destaca Reaven la posibilidad de predecir, con mucha anterioridad, quiénes van a morir de consecuencia cardiovascular aterosclerótica, en razón de que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina pueden apreciarse desde mucho antes, incluso en niños aparentemente sanos (2).

La conferencia de Reaven viene desencadenando una gran cantidad de trabajos epidemiológicos (3,4), clínicos (5-7) y experimentales (8,9), los que no han podido esclarecer suficientemente, los mecanismos mediante los cuales el hiperinsulinismo o la resistencia a la insulina puedan intervenir, los cuales permanecen oscuros, excepto por el hecho de que la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina preceden siempre, durante años, la aparición del síndrome metabólico (2,8,10).

Reaven configura su síndrome de acuerdo con el siguiente cuadro.

Cuadro 1
Síndrome X

1. Resistencia a la captación de la glucosa estimulada por la insulina
2. Intolerancia a la glucosa
3. Hiperinsulinemia
4. Disminución del colesterol-HDL
5. Hipertensión arterial

Adaptado de Reaven (1).

Presentado en la Academia Nacional de Medicina, el 02 de mayo de 1996.

En el cual el componente fundamental sería la resistencia a la insulina, mientras que los otros componentes serían consecuencias de éste.

Llama la atención que Reaven no incluye la obesidad en su primer trabajo, no obstante de que ya Modam y col., en un trabajo publicado en 1985 (10), la menciona como consecuencia conspicua del hiperinsulinismo.

El estudio más sólido en favor de la existencia del síndrome X es el llamado San Antonio Heart Study (11).

En una población de casi 3 000 individuos divididos en 2 grupos, según presentaran la combinación de los componentes del síndrome X o sólo una forma aislada del mismo, se observa: (Cuadro 2).

Cuadro 2
San Antonio Heart Study

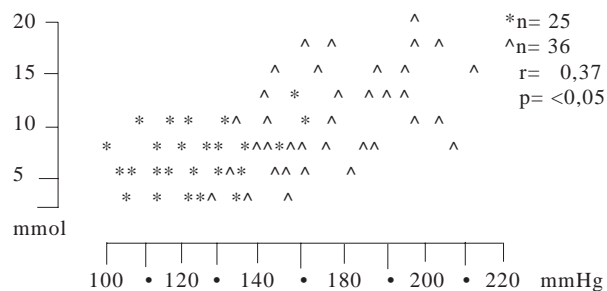
n= 2 930	Prevalencia %	
	Total	Aislada
Obesidad	54,3	29,0
DMNID	9,3	1,3
Intolerancia a la glucosa	11,1	1,8
Hipertensión	9,8	1,8
Hipertrigliceridemia	10,3	1,0
Hipercolesterolemia	9,2	1,7

DMNID=diabetes mellitus no insulino-dependiente.
Adaptado por Ferranini (11).

Tres estudios prospectivos correlacionan estos componentes con la enfermedad aterosclerótica cardiovascular; el primero, es el Helsinki Prospective Study, publicado en 1979 (12). Es un seguimiento por 9 años a 1 250 miembros del cuerpo de policía de esa ciudad, donde se observa un aumento lineal en la aparición de infarto agudo del miocardio (IAM)

entre los sujetos con hiperinsulinemia por sobrecarga oral de 75 g de glucosa y un aumento abrupto en los sujetos que además presentaban hiperinsulinemia basal. El segundo, es el París Prospective Study, publicado en 1991 (13). Es el seguimiento durante 15 años de 2 300 sujetos adultos sanos. En él se establece como predicción de muerte por IAM, en orden de importancia: 1. Persistencia de hiperinsulinemia dos horas después de la sobrecarga glucosada. 2. Hipercolesterolemia. 3. Número de cigarrillos fumados al día y 4. Hipertensión sistólica.

El tercer estudio corresponde a la parte prospectiva del San Antonio Heart Study, con un seguimiento por ocho años de 1 125 sujetos que se dividen en 4 grupos de acuerdo con las concentraciones de insulina, colocando en el grupo inferior a los sujetos con insulinemias más bajas, los cuales se compararon con el grupo de los sujetos con insulinemias más altas, resultando de la relación que, en el grupo superior, se presentaron durante el tiempo de estudio, 2 veces más hipertensión arterial; 1,6 veces más cifras bajas del colesterol-HDL; 3,5 veces más hipertrigliceridemia y 5,6 veces más DMNID (11).

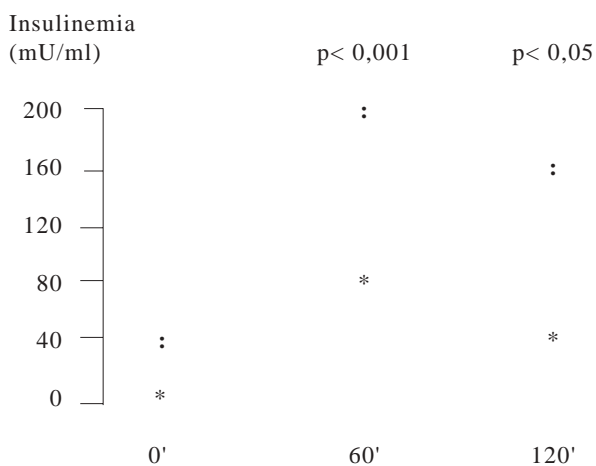
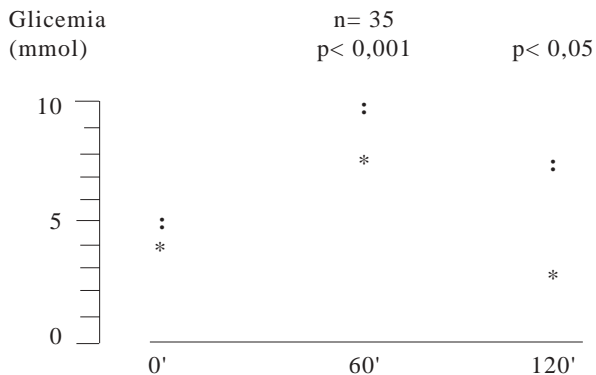


Hipertensos= ^
Normotensos= *

Figura 1. Relación entre la presión sistólica y la tolerancia a la glucosa 1 hora poscarga de 100 g. Adaptado de Berglund (15).

Existen muchos trabajos clínicos que correlacionan la hipertensión arterial con la intolerancia a la glucosa, uno de los primeros, publicado por Berglund (15) en 1976, compara la presión sistólica y la tolerancia a la glucosa una hora poscarga de 100 g de glucosa por vía oral, en 36 sujetos hipertensos, no diabéticos, con 25 controles normotensos: observó una clara intolerancia a la glucosa, con significación estadística, en el grupo de los hipertensos.

Otro trabajo que merece citarse, es el publicado en 1986 por Manicardi (16).



Hipertensos= :
Normotensos= *

Figura 2. Relación entre hipertensos y normotensos obesos no diabéticos durante la sobrecarga de 75 g de glucosa. Adaptado de Manicardi (16).

Compara el comportamiento de los valores de las glicemias, durante el curso de la prueba de tolerancia oral a la glucosa tras la ingestión de 75 g de glucosa e insulinemias, entre 2 grupos de pacientes obesos, uno de hipertensos y el otro de normotensos y encuentra que el promedio de los valores de las glicemias, a los 60 minutos entre los hipertensos, estaba sobre los 9,5 mmol y a los 120 minutos permanecía en los 9,0 mmol, mientras que los normotensos cursaron dentro valores fisiológicos.

Cuando se evaluaron los valores de insulinemias, ambos grupos mostraban valores basales altos y similares (40 mU/ml). Los hipertensos mostraban valores sobre 180 mU/ml a los 60 minutos y sobre 160 mU/ml a los 120 minutos, mientras que los normotensos evolucionaban con 50 y 50 mU/l, respectivamente. Clara demostración de que la hipertensión es un factor relacionado con la intolerancia a los carbohidratos y con hiperinsulinemia e insulinoresistencia, independiente de la obesidad.

En este sentido, Pollare, Lithell y Berne, presentaron un trabajo, en conjunto, en el IV Congreso Europeo sobre Hipertensión celebrado en Milán, entre el 18 y el 21 de junio de 1989, titulado "La insulinoresistencia como un componente característico de la hipertensión primaria independientemente de la obesidad" (17) publicado en una monografía y que resumimos en el Cuadro 3.

Cuadro 3
Disminución de la sensibilidad a la insulina en hipertensos no diabéticos

	Normotensos (n= 51)	Hipertensos (n= 58)	+ Obs. (n= 85)
Sensibilidad a la insulina (mg/kg/min)	8,4	7,5	5,1
	p< 0,05		p< 0,001
Glicemia en ayunas (mmol)	4,7	5,6	5,3
	p< 0,05		p< 0,001
Insulinemia en ayunas (mU/l)	5,0	8,0	12,0
	p< 0,05		p< 0,001

Adaptado de Pollare T, Lithell H, Berne C (17).

Por otra parte, ¿Son hipertensos los pacientes con insulinoma, virtuales modelos experimentales humanos, con hiperinsulinemia?. Sawicki (14) compara 34 pacientes con insulinomas y 34 controles, a todos se les midió tensión arterial sistólica, diastólica y media. Las diferencias no tuvieron significación. Además, la resección del insulinoma no condujo a reducción significativa de la presión arterial. El mismo autor cita otros trabajos, uno de O'Brien, en la Clínica "Mayo" quien comparó 286 pacientes con insulinoma y 217 controles y encontró que ocurría

lo mismo: la presión arterial aumentaba en pacientes con insulinoma, pero en forma tan leve que no resultó estadísticamente significativa y, finalmente, otro de Leonetti y col. (también citados por Sawicki), en Roma, descubren sólo 3 hipertensos en una población de 69 pacientes con insulinoma.

Cuadro 4
Lípidos e hipertensión

	Normotensos controles (n= 51)	Hipertensos no obesos (n= 58)	Hipertensos obesos (n= 85)
CT mmol	5,4	6,3	6,1
	p< 0,01		p< 0,01
LDL-C mmol	0,9	4,6	4,4
	p<0,01		p< 0,05
HDL-C mmol	1,3	1,2	1,0
	p< 0,001		p< 0,001
TG mmol	1,2	1,7	2,3
	p< 0,01		p< 0,001
VLDL-TG mmol	0,6	1,0	1,5
	p< 0,05		p< 0,001
AGNS mmol	0,5	0,6	0,6
	p< 0,05		p<0,01
LDL/HDL	3,4	4,0	4,4
	p< 0,05		p< 0,001

(Adaptado de Pollare (5). CT= colesterol total, LDL-C= LDL-colesterol, HDL-C= HDL-colesterol, TG= triglicéridos, VLDL-TG= VLDL-triglicéridos, AGNS= ácidos grasos no saturados, LDL/HDL= relación entre LDL y HDL-colesterol).

En definitiva, puede representarse el síndrome X como un gigantesco "iceberg" en el que flota a la vista la hipertensión, la intolerancia a la glucosa, dislipidemia y obesidad, permaneciendo sumergidos en la "mar de lo desconocido" los mecanismos de la hiperinsulinemia y la resistencia periférica a la acción de la insulina.

La "carta de navegaciones" por este mar sería: (Figura 3).

SÍNDROME X

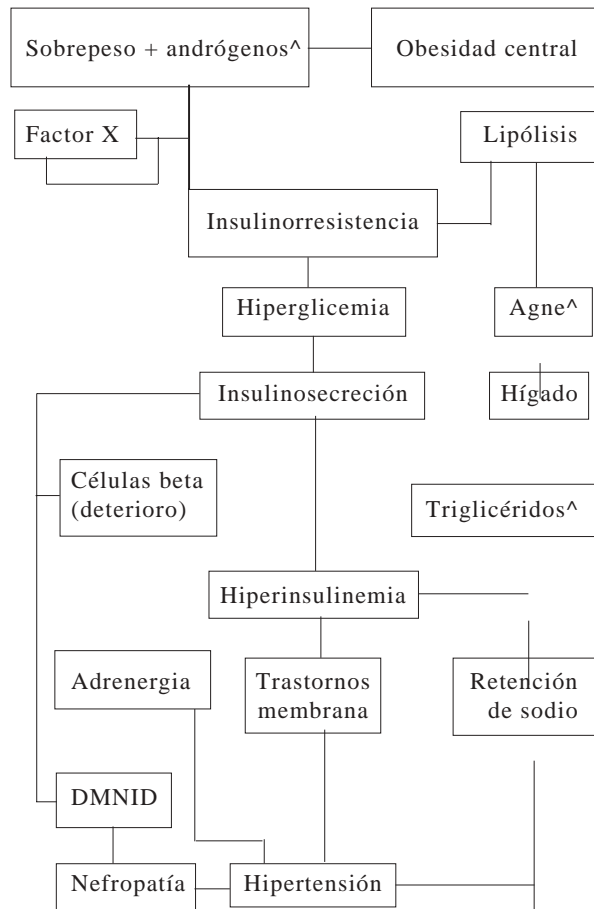


Figura 3. Adaptada de Pollare (5).

En esta propuesta secuencia de eventos, el sobrepeso inducido por factores endocrinos que aumentan los andrógenos, determinaría la obesidad del alto abdomen o central, que por mecanismo desconocido (Factor X), generaría, por una parte, insulinorresistencia seguida de lipólisis con aumento de los ácidos grasos no saturados y consiguiente hipertrigliceridemia; por la otra parte, la insulinorresistencia provocaría hiperglicemia que induce la nueva insulinosecreción que expoliaría las células beta de las ínsulas pancreáticas agotándolas e induciría la DMNID.

La repetida insulinosecreción determinará hiperinsulinemia que provocaría respuesta adrenergica, trastornos de transporte de membrana, especialmente de calcio y magnesio y retención de sodio en el glomérulo renal, todo lo cual propiciaría

la hipertensión que se agrava, por la condición de nefropatía diabética.

Creemos que, hasta el presente, se desestima la acción neuronal y que deben trazarse nuevas rutas para mejor entender los hechos epidemiológicos y clínicos que son muy concretos.

Comenzaremos por lo clásicamente establecido (Figura 4).

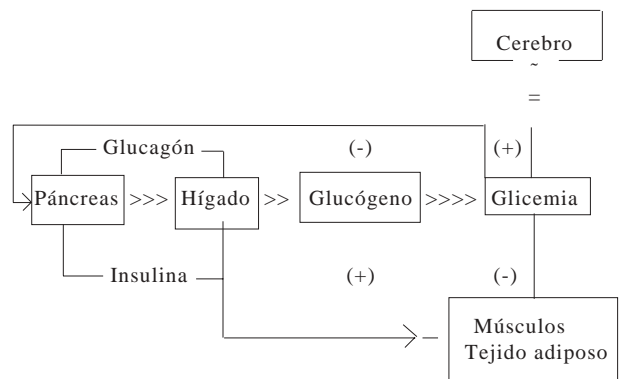


Figura 4.

Esta figura simplificada describe la relación de las concentraciones de glucosa durante el ayuno. Un aumento de la glicemia, es señal para el páncreas de incrementar la insulinosecreción y disminuir la secreción de glucagón. Lo contrario pasa cuando los niveles de glucosa son muy bajos.

El glucagón estimula la producción de glucosa por el hígado, mientras que la insulina la inhibe e incrementa el consumo en los tejidos muscular y adiposo. Durante el ayuno el hígado es la única fuente de glucosa, que es suplida por la degradación del glucógeno hepático, así como por la conversión del lactato, glicerol y aminoácidos en glucosa por el hígado. La captación de glucosa por el cerebro no es dependiente de la insulina pancreática, la cual no atraviesa la barrera hemato-encefálica.

La secreción hormonal y la sensibilidad de los tejidos periféricos están regulados para mantener los niveles de glicemia, así como para el normal consumo de los tejidos, lo que evidentemente no puede estar desligado de la función del cerebro, la mayor de las glándulas endocrinas. Si bien el consumo cerebral de la glucosa parece no estar en

relación con la insulinosecreción pancreática, ésta no puede ser bien entendida sin considerar la función secretora cerebral (18-24).

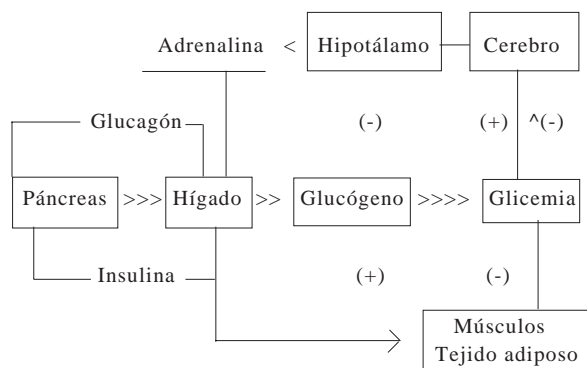


Figura 5.

La actividad cerebral sólo dispone de la glucosa como única fuente de energía. Más de la mitad de la glucosa procedente de la glucogenólisis durante el período interdigestivo y de reposo, es consumida por el cerebro, por tanto es indispensable la interacción funcional páncreas endocrino - sistema nervioso central. La hipoglicemia por consumo, provoca el estímulo del cerebro al hipotálamo que responde provocando la secreción de noradrenalina, (simpaticotonía adrenérgica, acción neuro paracrina), por las neuronas del sistema reticulado activador, cuyos axones emiten las fibras terminales a nivel del hepatocito, produciendo glucogenólisis (acción neurocrina, inmediata y breve), con aumento de la glicemia periférica, por acción similar a la del glucagón (19,25,26). Independiente del estímulo neurocrino, el mismo sistema estimula, paralelamente, a la médula adrenal (acción tardía y prolongada, neuro-endocrina), secreción de adrenalina suprarrenal.

La obesidad del abdomen u obesidad central que acompaña sistemáticamente el síndrome metabólico, es un fenómeno más morfológico que ponderal, se le determina midiendo con una cinta métrica la circunferencia abdominal a nivel del ombligo, la cual resulta mayor que el perímetro de la circunferencia a nivel de la cadera, en estos casos (27).

Curiosamente, esta adiposidad se distribuye no solamente en el panículo subcutáneo sino por los planos profundos inervados por la rama izquierda del X par craneano, en el abdomen: epiplones mayor y menor, estómago, hígado, páncreas, suprarrenales y mesenterio, primordialmente. Esto puede ser el resultado de una respuesta neuroendocrina del sistema reticular activador, sobre un componente genético que favorecería el desarrollo de este fenómeno, que es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular aterogénica (27,28).

La hiperuricemia como factor de riesgo ligado al síndrome X, también ha sido considerada por otros autores y puede ser explicada por la miolisis inducida por la insulino resistencia (29).

Un nuevo enfoque

En el campo de la hipótesis, nos parece congruente y con sólida base epidemiológica y clínica, postular:

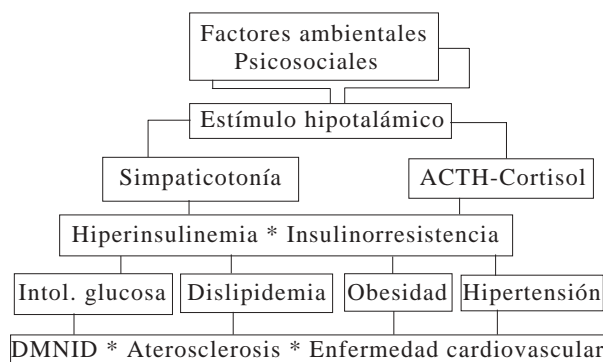


Figura 6.

Si partimos de la base de que los factores ambientales, de orden psicossocial, pueden ser capaces de producir respuestas hipotalámicas y desencadenar una reacción de alarma en el sentido de simpaticotonía adrenérgica (estrés, de los autores anglosajones) en la primera fase (de acción), de no producirse el colapso (shock), prosigue la segunda fase (de reacción, inmediata y breve) con secreción de noradrenalina por las neuronas de las fibrillas nerviosas terminales (26) a nivel de los hepatocitos

y también de la médula suprarrenal (acción tardía y mantenida), aumentando las concentraciones plasmáticas de adrenalina, lo que induce inmediata glucogenólisis con aumento de la glicemia y consiguiente insulinosécréción pancreática compensatoria.

Seguiría luego un período de resistencia (adaptación) donde la función se manifiesta notoriamente en el eje diencéfalo - adenohipófisis - suprarrenal, con secreción mantenida de cortisol corticosuprarrenal, cuya acción sobre los tejidos antagoniza la acción de la insulina (30), lo que explica la insulinoresistencia e hiperglicemia que estimula continuamente la insulinosécréción e hiperinsulinismo cayendo en un círculo vicioso. Tanto la adrenalina como el cortisol son hipertensinógenos (31), lo que explica otra etapa del síndrome X.

La acción insuficiente de la insulina sobre el tejido adiposo (insulinoresistencia), promueve la lipólisis con producción de ácidos grasos no saturados (AGNS) que inhiben, aún más, la acción de la insulina, promueven la adenil-ciclasa y la acción de las hormonas antagonistas de la insulina que, a través de ella, se expresan (catecolaminas, glucagón, cortisol, hormona del crecimiento). Finalmente, los AGNS son transformados en el hígado, en triglicéridos y secretados en el liposoma ligados a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-Tg) (32).

No puede pasar desapercibido que este enfoque que hemos querido dar al síndrome X, no es otra cosa que interpretar los hechos epidemiológicos actuales, a la luz de trabajos experimentales ya bien establecidos desde la década de los años 40 por el maestro de Montreal, el germano-austríaco Hans Selye, discípulo del padre de la endocrinología experimental, el alemán Ferdinand Höff, en su monumental monografía de 822 páginas titulada "Stress" (30,33). En otras palabras, el hiperinsulinismo y la insulinoresistencia son fenómenos por adaptación de acuerdo con lo ya establecido, experimentalmente, por Selye en el síndrome general de adaptación.

Tres trabajos avalan sólidamente esta hipótesis. El primer trabajo epidemiológico sobre las mismas poblaciones y con los mismos métodos estándar, durante un período de 13 años es el publicado por Collins y col. (34), que resumimos en el siguiente cuadro:

Cuadro 5

Aumento de la prevalencia de DMNID en la isla Samoa Oeste (Pacífico Sur) sobre un período de 13 años

Población: 1978 (n= 1 206) * 1991 (n= 1 776) * ^ %			
Apia (Urb.)			
Varones	8,1%	9,5%	^17,3%
Mujeres	8,2%	13,4%	^63,4%
Poutasi (Rur.)			
Varones	0,1%	5,3%	^5 200%
Mujeres	5,4%	5,5%	^3,7%
Tuasivi (Rur.)			
Varones	2,3%	7,0%	^204,3%
Mujeres	4,4%	7,5%	^70,5%

Adaptado por Collins y col. (35).

Este trabajo, realizado por el mismo equipo y bajo condiciones estandarizadas por el Instituto Internacional de Diabetes de Victoria, Australia, recoge los resultados de las encuestas realizadas en 1978 y en 1991 en las mismas poblaciones; una urbana, Apia, capital de la isla Samoa Occidental (Polinesia) y dos rurales, Poutasi y Tuasivi, actualmente centros turísticos. El incremento en la prevalencia de la DMNID es sorprendente. Hay que tomar en cuenta los cambios socio-económicos que han ocurrido en la isla; en Apia, ciudad capital y núcleo urbano, la mujer ha pasado de actividades propias del hogar a trabajos de oficina fuera del hogar, más sedentarios y de más responsabilidad; en ellas, la prevalencia de DMNID se incrementó en un 63,4%, mientras que en los varones, con las mismas actividades urbanas, el incremento fue de 17,3%. Es de advertir que durante ese período existió una gran prosperidad debido al desarrollo del turismo en la isla Samoa Occidental.

En la población rural de Poutasi, para 1978, la totalidad de la población masculina se dedicaba a la agricultura informal o a la pesca rudimentaria, mientras que para 1991 estas actividades habían sido casi abandonadas y la ocupación laboral masculina estaba referida mayormente a las actividades hoteleras, con un incremento vertiginoso del 5 200% en la prevalencia de la DMNID, mientras que la mujer permanecía ocupándose de las labores domésticas y sin mayores cambios estadísticos.

Similares consideraciones se pueden hacer en lo referente a la población rural de Tuasivi, con

relación a la mujer, en este caso, ellas incrementaron su ocupación laboral como servicio doméstico. El valor de este trabajo es mayor cuando se considera que fue realizado sobre la misma etnia aborigen en todos los casos.

Otro trabajo compara la incidencia de DMNID en la población de Nauru (Isla Midway) Polinesia, durante el período 1975-1982, época cuando la economía de la isla giraba alrededor de las actividades de la base naval norteamericana situada allí y se producían 29,2 casos por cada 1 000 habitantes y año, la mayor incidencia conocida, más que la de los indios Pima en Estados Unidos. Se compara con el período 1982-1987, después de la desocupación de los norteamericanos y vuelta a los hábitos aborígenes, con el consiguiente cambio socio-económico, y se sitúa en 20,0 por mil habitantes y año (35).

Por último, recogemos el trabajo de O'Dea (36) en la etnia Papúa, Australia, que resumimos en el Cuadro 6.

Cuadro 6

Reversión de los factores de riesgo de ECV por cambio al estilo de vida tradicional por 7 semanas en etnias Papúas (Australia)

	Antes	Después	
n= 10			
Glicemia	11,6 mmol	6,6 mmo	p< 0,05
Insulinemia	23,0 mU/L	12,0 mU/l	p< 0,001
Colesterol	5,65 mmol	4,98 mmol	p< 0,05
Triglicéridos	4,02 mmol	1,15 mmol	p< 0,001
Peso (kg)	81,9	73,8	p< 0,001
IMC (kg/m ²)	27,2	24,5	p< 0,001

Adaptado de O'Dea (36).

ECV= enfermedad cardiovascular.

Este trabajo de O'Dea muestra la dramática remisión de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en 10 sujetos, diabéticos no insulino-dependientes bajo pobre control, residentes en la ciudad de Melbourne y de ascendencia étnica papúa, después de siete semanas de convivir al estilo tradicional de sus ascendientes (cazadores nómadas) y sin ningún tratamiento medicamentoso. En promedio, los valores de las glicemias en ayunas descendieron de 11,6 mmol a 6,6 mmol (209 mg/dl

a 119 mg/dl). El colesterol total de 5,65 mmol a 4,98 mmol (218 mg/dl a 192 mg/dl). Los triglicéridos de 4,02 mmol a 1,15 mmol (357 mg/dl a 102 mg/dl). Hubo un descenso de peso, en promedio, del 9% y del índice de masa corporal, desde 27,2 kg/m² a 24,5 kg/m² el cual está dentro de la normalidad.

CONCLUSIONES

Si echamos un "nuevo vistazo" a conocimientos ya antiguos, especialmente si estos están experimentalmente bien fundamentados (30,33), muchas veces nos encontramos, con sorpresa, respuestas a los novísimos "misterios" de la ciencia médica de la modernidad.

Posiblemente el trabajo más citado actualmente, en todas la publicaciones de todas las especialidades y sin la referencia del autor, sea "Stress" de Hans Selye; muchas veces sin conocer el exacto significado que da el autor a esta palabra, confundiéndola comúnmente con "Enfermedades por Adaptación" y sin haber leído su monumental monografía de 822 páginas y más de 5 000 referencias.

No es éste el lugar, ni mi intención, analizar las injusticias de la historia, ni la enorme fisura que dejó en la humanidad la segunda guerra mundial y que aún persiste.

Nuestra conclusión es que toda la secuencia de eventos patológicos agrupados bajo el síndrome X, pueden ser explicados como enfermedad por adaptación, con sólida base epidemiológica clínica y experimental.

REFERENCIAS

1. Reaven GM. Rol of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
2. Pettit DJ, Moll PP, Kottke BA. Insulin resistance in apparently healthy children. *Diabetes* 1990;39:75-79.
3. Stow RW. Insulin and atheroma: 20 years perspective. *Diabetes Care* 1990;13:631-655.
4. Zimmet PZ. Conferencia Kelly West 1991. Challenges in diabetes epidemiology - from West to rest. *Diabetes Care* 1992;15:232-252.
5. Pollare T. A new research frontier. Malmö, Suecia: Wastenson & Ljunberg AB, 1989.

6. De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
7. Sowers JR, Standley PR. Insulin resistance, carbohydrate metabolism, and hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:466-472.
8. Zimmet PZ. Hyperinsulinemia - How innocent a bystander? *Diabetes Care* 1993;16(Suppl 3):56S-70S.
9. Ferranini E, Haffner SM. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-422.
10. Modam M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
11. Ferranini E, Haffner FM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. The San Antonio Heart - Prospective Study. *Diabetes* 1992;41:715-722.
12. Pyörälä KE. Relationship of plasma insulin and the incidence of coronary heart disease: results of studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-141.
13. Fontenbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Echwege E, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in healthy population: The Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34:356-361.
14. Sawicki A. Relationship between insulinoma and hypertension. *Diabetologia* 1992;35:580-584.
15. Berglund G. Body composition and glucose metabolism in hypertensive middle-aged males. *Acta Med Scand* 1976;200:163-169.
16. Manicardi V. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1302-1304.
17. Pollare T. Hypertension as one part of metabolic cardiovascular syndrome. Malmö, Suecia: Wastenson & Ljugberg AAB, 1989.
18. Kaneto A, Kaneko T. Effects of substance P and neurotensin infused intrapancreatically on glucagon and insulin secretion. *Endocrinology* 1978;102:393-401.
19. Guillemin R. Peptides in brain; the new endocrinology of the neuron. *Science* 1978;202:390-402.
20. Guroff G. *Molecular neurobiology*. Nueva York: Marcel Dekker, 1979.
21. Kriegel DT, Liotta AS. Pituitary hormones in brain; where, how and why? *Science* 1979;205:366-372.
22. Wood SC, Porte D Jr. Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol Rev* 1974;54:596-602.
23. Leslie RDG, Pyke DA. Sensitivity to enkephalin as a cause of noninsulin dependent diabetes. *Lancet* 1979;1:341-343.
24. Pearce AGE, Takor TT. Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc* 1979;38:2288-2294.
25. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*, 5ª Ed. Filadelfia: WB Saunders Co., 1977.
26. Kriegel DT. The hypothalamus and neuroendocrine pathology. *Hops Pract*. September 1971:87-99 y November 1971:127-138.
27. Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ. Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 1994;18:199-205.
28. Björntrop P. Visceral fat accumulation: The missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *Int Med* 1991;230:195-201.
29. Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King H. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol* 1988;127:321-336.
30. Selye H. *Stress*. Montreal: Acta Endocrinológica Inc., 1950.
31. Goldblatt H, Shorr E, Stanley L, Dexter W, Dock T, Dougherty F, et al. Factors regulating blood pressure. En: Zweifach WB, Shorr E, editores. Nueva York: J Macy Foundation, 1948.
32. Bloodworth JMB Jr. *Endocrine pathology*. 2ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982.
33. Selye H. Adaptation: as a general syndrome. *J Clin Endocrinol* 1946;6:117-147.
34. Collins VR, Dowse GK, Toelups PM, Imo TT, Aloaina FL, Spark RA, Zimmet PZ. Increasing prevalence of NIDDM in the Pacific Island population of Western Samoa over a 13-years period. *Diabetes Care* 1994;17(Suppl)4:288S-296S.
35. Dowse GK, Zimmet PZ, Finc CF, Collins V. Decline in incidence of epidemic glucose intolerance in Nauruans: implications for the "thrifty genotype". *Am J Epidemiol* 1991;133:1093-1104.
36. O'Dea K. Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian aborigines. *Med J Aust* 1991;155:258-264.