



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



REVISIÓN

La asociación de hiperinsulinemia con riesgo cardiovascular y cáncer plantea nuevos retos en el abordaje del paciente con diabetes tipo 2, insulinorresistente

Andreu Nubiola^{a,*}, Marga Ferrer^a e Imma Remolins^b

^a Unitat d'Endocrinologia, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de L'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

^b Unitat de Nutrició, PAMEM (IMAS), Barcelona, España

Recibido el 12 de junio de 2014; aceptado el 16 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Hiperinsulinemia;
Insulinorresistencia;
Cardiovascular;
Cáncer

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Hyperinsulinemia;
Insulin resistance;
Cardiovascular;
Cancer

Resumen La hiperinsulinemia se ha relacionado con riesgo cardiovascular, tanto de forma independiente como por facilitar la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular. Además, por diferentes vías, se ha asociado con un incremento en el riesgo de cáncer. Ello hace prioritario identificar y tratar de forma precoz al paciente hiperinsulinémico, con el fin de retrasar o evitar el riesgo cardiovascular, así como el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) y algunos tipos de cáncer. Debemos plantear una nueva estrategia en el tratamiento de la hiperglucemia en estos pacientes, con el objetivo principal de reducir peso, para disminuir la insulinorresistencia y con ello, la hiperinsulinemia. Por este motivo, la prescripción de insulinosecretoras e insulina debería utilizarse con precaución en estos pacientes.

© 2014 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The association of hyperinsulinemia with cardiovascular risk and cancer poses new challenges in the treatment of the insulin resistance type 2 diabetes patient

Abstract Hyperinsulinemia has been associated with cardiovascular risk, both independently and by facilitating the development of other cardiovascular risk factors. It has also been associated by different routes with increased cancer risk. Thus, this makes it a priority to identify and treat the hyperinsulinemic patient early in order to delay or prevent cardiovascular risk and the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and certain types of cancer. A new

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: anubiola@hes.scs.es, seixes@hotmail.com (A. Nubiola).

strategy is needed for the treatment of hyperglycemia in these patients, whose primary objective would be to achieve weight loss, reduce insulin resistance and thereby hyperinsulinemia. That is, prescribing insulin secretors and insulin should be used with caution in these patients. © 2014 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los individuos con insulinoresistencia (IR) suelen presentar hiperinsulinemia compensadora tras una ingesta rica en glúcidos, con relación al grado de IR que poseen¹. La hipótesis de Neel (1962) hace referencia al gen ahorrador o gen hiperinsulinémico, que facilita la supervivencia en un medio adverso, con escasez alimentaria, gracias a una respuesta exagerada de insulina, principal hormona anabólica. Así, el organismo es capaz de ahorrar energía, incrementando masa grasa y muscular. Sin embargo, como decía Neel, ese mismo gen, ante la abundancia de alimento y una vida sedentaria, se convertiría en su asesino silente, promoviendo, mediante la hiperinsulinemia, la aparición y progresión de diferentes factores de riesgo cardiovascular y con ello, una muerte prematura. Su metabolismo anabólico, otrora virtud, sería causa de muerte cardiovascular en un entorno favorable. Además, el incremento ponderal progresivo incrementaría el grado de IR, con mayor respuesta hiperinsulinémica, cerrando el círculo². La hiperinsulinemia se ha asociado a riesgo cardiovascular, dado que promueve los denominados factores tradicionales, como son obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia, con LDL pequeñas y densas, particularmente aterogénicas, así como otros factores de riesgo menos conocidos: hipercoagulabilidad, disfunción endotelial, inflamación arterial, reducción de la luz arterial mediante el engrosamiento de la íntima y media, entre otros^{3,4}. Es importante resaltar que un paciente con IR podrá desarrollar una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a lo largo de su vida, tanto por el incremento de su IR con relación al *aumento de peso progresivo*, que no podrá ser controlada adecuadamente a pesar de una respuesta hiperinsulinémica compensadora, como por un deterioro progresivo de la función beta pancreática, apareciendo, por todo ello, hiperglucemia⁵. Ello es particularmente evidente en el contexto de un estilo de vida no adecuado.

Por otro lado, la hiperinsulinemia induce un incremento en la síntesis hepática de insulín-like grow factor 1 (IGF-1), factor de crecimiento endotelial, responsable, entre otros, de la reducción de la luz arterial, pero también reconocido factor mitogénico de facilitación y crecimiento tumoral. En este sentido, son numerosos los estudios que relacionan hiperinsulinemia y diferentes tipos de cáncer (mama, colon, etc.)⁶.

Hiperinsulinemia y riesgo cardiovascular

La hiperinsulinemia se asoció con aumento en la prevalencia de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular, a

Tabla 1 La hiperinsulinemia promueve riesgo cardiovascular mediante:

| Factores clásicos | Factores no clásicos |
|--------------------------|--|
| Obesidad visceral | Factor de crecimiento endotelial (IGF-1) |
| Diabetes mellitus 2 | LDL pequeñas y densas |
| Hipertensión arterial | Disfunción endotelial |
| Dislipidemia aterogénica | Factores de procoagulación |
| | Factores de inflamación |

partir de 3 grandes estudios prospectivos, poblacionales⁷⁻⁹. Estos hallazgos fueron corroborados posteriormente por otros autores¹⁰⁻¹³. Sin embargo, no todos los estudios han hallado esta relación de causalidad¹⁴⁻¹⁶. La principal diferencia metodológica entre ellos radica en el hecho de que, en estos últimos, se incluyó a pacientes de edad avanzada y el tiempo de seguimiento fue más corto, lo que podría explicar en parte, estos resultados contradictorios¹⁷. Todo ello ha suscitado un cierto debate sobre si el riesgo es promovido de forma independiente por la hiperinsulinemia, o si esta favorece la aparición de otros factores de riesgo reconocidos, tanto clásicos, como no clásicos (tabla 1). Desde un punto de vista práctico, en lo que sí hay un acuerdo unánime es en la importancia de reducir peso en estos pacientes, con el fin de disminuir la insulinoresistencia y, con ello, el riesgo cardiovascular. La hiperinsulinemia compensadora, en un estado de insulinoresistencia, puede promover obesidad por diferentes vías. Fundamentalmente, mediante el aumento de los depósitos grasos por la inhibición de la lipólisis y la estimulación de la lipogénesis, así como por un incremento de la masa muscular (miogénesis), favoreciendo, con ello, el incremento ponderal¹⁸. Además, la respuesta hiperinsulinémica posprandial ante una ingesta rica en glúcidos puede inducir hipoglucemia reactiva y la necesidad de ingerir mayor cantidad de glúcidos para corregirla, lo que dificulta seguir un plan de dieta correcto. Por ese motivo se aconsejan dietas con baja carga glucémica en el paciente con IR¹⁹. La obesidad induce aterogénesis por múltiples vías que incluyen dislipidemia e hipertensión, mientras que los depósitos grasos en la pared arterial provocan inflamación, que aceleraría el proceso¹⁸. Además, la hiperinsulinemia favorece el incremento en la síntesis endógena, a nivel hepático fundamentalmente, de lipoproteínas plasmáticas, responsables del característico perfil lipídico de estos pacientes. La denominada dislipidemia aterogénica (HDL-colesterol bajo, triglicéridos elevados y LDL-colesterol ligeramente alto). No obstante, se trata de un LDL-colesterol particularmente

aterogénico, dado que al ser partículas más pequeñas y densas, son fácilmente oxidables y, por ello, difícilmente reconocibles por el receptor y los macrófagos que deberían depurarlas. Por otro lado, también se ha descrito una reducción en la actividad de la lipoproteinlipasa, que contribuiría a empeorar este perfil lipídico²⁰. Además, la hiperinsulinemia facilita el desarrollo de hipertensión arterial por diferentes vías, favoreciendo la retención de sodio renal, aumentando la actividad del sistema nervioso simpático, así como del eje renina-angiotensina y reduciendo la luz arterial mediante el aumento del grosor de la pared, a nivel de íntima y media (mediado por IGF-1). Por este motivo, estos pacientes suelen presentar hipertensión arterial de difícil control, que a menudo requiere de asociación de fármacos que actúen por diferentes vías para su correcto control²¹. Además de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular que hemos comentado, existirían otros factores no tan habituales, asociados también con hiperinsulinemia. Se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad con relación a un aumento en la concentración del factor inhibidor del plasminógeno, así como disfunción endotelial y mecanismos de inflamación arterial, directamente relacionados con la hiperinsulinemia, que conducirían a un notable incremento de los fenómenos aterotrombóticos^{22,23}. Por todo ello, el paciente IR suele desarrollar lesiones macroangiopáticas, años antes de que aparezca la DM2. El estudio de Bressler et al. fue el primero en demostrar que los pacientes con enfermedad coronaria difusa eran marcadamente hiperinsulinémicos, en comparación con los participantes con tolerancia normal a la glucosa que presentaban coronarias sanas²⁴. Posteriormente, Reaven et al. corroboraban estos hallazgos²⁵. Múltiples estudios prospectivos, incluyendo el San Antonio Heart study (SAHS) y el estudio Botnia, han demostrado que la insulinoresistencia en sujetos con tolerancia normal a la glucosa predice futura enfermedad cardiovascular, aun después de ajustar para los diferentes factores de riesgo. De ese modo, se estima que estos pacientes doblarían la incidencia de enfermedad cardiovascular, de igual modo que los pacientes ya diagnosticados de DM2^{26,27}. Se han detallado observaciones similares en los estudios de Bruneck, Verona Diabetes y el Insulin Resistance Atherosclerosis (IRAS)²⁸⁻³⁰. El modo en cómo la insulinoresistencia y la respuesta hiperinsulinémica compensadora conducen a cada uno de los componentes del síndrome metabólico ha sido revisado en detalle³¹.

Hiperinsulinemia y diabetes mellitus 2

Los individuos con IR pueden mantener la normoglicemia durante muchos años de su vida, a expensas de una respuesta compensadora hiperinsulinémica por parte de las células beta pancreáticas. Sin embargo, poseen 5 veces más posibilidades de desarrollar DM2 que los individuos normales. En un estado de IR, en un principio, la hiperinsulinemia compensadora podría mantener la normoglicemia durante un tiempo variable, pero si se incrementa la insulinoresistencia por la obesidad progresiva y la vida sedentaria, dicha hiperinsulinemia no sería capaz de compensar y, tras un fracaso relativo de las células beta pancreáticas, aparecería la hiperglicemia y, con ella, el diagnóstico de DM2³².

Hiperinsulinemia y cáncer

En los últimos años, numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han relacionado hiperinsulinemia y cáncer^{6,33}. El mecanismo de esta asociación no se ha dilucidado por completo, aunque se relaciona mayoritariamente con el sistema IGF-1. El Aerobic Center Longitudinal Study incluyó 33.230 varones, libres de cáncer, que fueron seguidos durante 14 años, demostrando un aumento en el riesgo de muerte por cáncer superior al 56% en pacientes con IR³⁴. También otros estudios han observado una mayor incidencia de diferentes tipos de tumores, así como un peor pronóstico en estos pacientes^{35,36}. El documento de consenso de 2010, presentado por la American Diabetes Association y la American Cancer Society, refiere que la hiperinsulinemia podría estimular la carcinogénesis mediante la estimulación de los receptores celulares IGF-insulina, al modo como lo hacen los estrógenos con el cáncer de mama³⁷. Se ha asociado DM2 con muerte prematura, tanto por riesgo cardiovascular como por cáncer de hígado, páncreas, ovario, colorrectal, pulmón, vejiga y mama, aconsejando la necesidad de considerar un estudio apropiado a la edad y sexo, para el despistaje de neoplasia en individuos con diabetes³⁸. Un metaanálisis reciente destaca que un tratamiento intensivo para obtener la normoglicemia en DM2 no reduciría el riesgo de cáncer, considerando que probablemente no sería la hiperglicemia la principal responsable, sino la hiperinsulinemia de estos pacientes³⁹.

La hiperinsulinemia aumenta la biodisponibilidad de IGF-1, aumentando su síntesis hepática por un lado y reduciendo las proteínas transportadoras (IGFBP-1 y IGFBP-2) por otro. Así, aunque la hiperinsulinemia puede, por sí misma, inducir crecimiento tumoral, la mayoría de los efectos mitogénicos y antiapoptóticos son mediados por IGF-1⁶. Otro mecanismo propuesto consistiría en la reducción de proteína transportadora de hormonas sexuales, mediada principalmente por insulina, que incrementaría los niveles de estrógenos, facilitando el crecimiento del cáncer de mama⁴⁰. Finalmente, el estado proinflamatorio que se observa en el paciente IR, con una producción excesiva de ácidos grasos libres, interleucina-6, leptina, factor de necrosis tumoral-alfa y factor inhibidor del plasminógeno, permitiría un medio ideal para el desarrollo y el crecimiento tumoral⁴¹.

Ello ha suscitado un interés creciente de la oncología por conocer el mecanismo de acción de los diferentes fármacos insulinosensibilizadores. Evans et al., en 2005, relacionaron por primera vez una disminución de la incidencia de cáncer en pacientes con DM2 que recibían tratamiento con metformina⁴². Posteriormente se observó una notable reducción en el riesgo de cáncer en pacientes que recibían metformina, en comparación con aquellos que recibían sulfonilureas o insulina⁴³. Un reciente metaanálisis observa una reducción del 31% en el riesgo de cáncer en pacientes con DM2 que recibían metformina, en comparación con otros tratamientos y concluye que la hiperinsulinemia incrementa el riesgo de cáncer en individuos sanos y puede justificar, en parte, la asociación obesidad-cáncer⁴⁴. Se han publicado varios estudios con metformina, que han podido demostrar notables beneficios, tanto en el control del crecimiento tumoral como en la respuesta al tratamiento con quimio- y radioterapia^{45,46}. Se ha sugerido que la metformina inhibiría el crecimiento tumoral mediante la activación de la cinasa

activa por monofosfato de adenina (AMPK), o directamente, reduciendo niveles de insulinemia. En este sentido destacan sendos metaanálisis que observan una reducción significativa, tanto de cáncer colorrectal como de cáncer de mama en pacientes con DM2 tratados con metformina^{47,48}. La utilización de otro tipo de fármacos insulinosensibilizadores, las tiazolidinodionas, ha mostrado un efecto neutro en cuanto a la incidencia de cáncer, salvo en un estudio que observó una reducción significativa en el cáncer de pulmón⁴⁹. Sin embargo, el incremento ponderal asociado a estos fármacos y un reciente estudio de cohortes que los relacionan con cáncer de vejiga, han promovido cierta reticencia en su uso⁵⁰. Por otro lado, se ha asociado el empleo de insulino-secretores e insulina en el tratamiento de la DM2, con un aumento en la incidencia de cáncer en estos pacientes⁵⁰⁻⁵². No obstante, estos datos no han sido corroborados por otros autores⁵³. Los datos del reciente estudio Origin no resuelven totalmente nuestras dudas. Los investigadores concluyen que el tratamiento con insulina glargina para obtener la normoglucemia en pacientes con DM2 no empeora el riesgo cardiovascular ni la incidencia de cáncer, pero tampoco los reduce con relación al grupo control. Por otro lado, llama la atención que, en el grupo tratado con glargina, el 50% recibían también metformina, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Además, las dosis de insulina que se emplearon fueron notablemente bajas (0,3-0,4 u/kg), en comparación con las que requieren habitualmente en clínica real los pacientes con IR. Por supuesto, se observó un aumento de peso significativo en el grupo tratado con insulina⁵⁴.

Tratamiento de la hiperinsulinemia

Ante todo lo expuesto, parece lógico que debamos identificar y tratar al paciente hiperinsulinémico, incluso antes de que aparezcan los diferentes factores de riesgo cardiovascular y, por supuesto, antes de que aparezca DM2. Numerosos estudios han demostrado un notable beneficio en este sentido⁵⁵. En el apartado de tratamiento no farmacológico se aboga por un cambio en el estilo de vida, fundamentalmente dieta y ejercicio, así como por abandonar el hábito tabáquico, si lo hubiera. En cuanto al tipo de ejercicio y la frecuentación, es amplia la bibliografía, pero nos remitiremos a una magnífica revisión de este tema que se ha publicado recientemente⁵⁶. En general se aconseja la práctica de ejercicio, principalmente aeróbico, con regularidad, un mínimo de 120 min semanales. Las recientes recomendaciones nutricionales de la American Diabetes Association (ADA) aconsejan 3 tipos de dietas para el control de la DM2: dieta hipocalórica, baja en grasas, dieta mediterránea y dieta hipoglucídica⁵⁷. Existen numerosos estudios que demuestran que, de todas ellas, la que obtiene mejores resultados en cuanto a reducción de hiperinsulinemia posprandial sería, sin duda, la de menor contenido en glúcidos^{58,59}. En cuanto al tratamiento farmacológico, se ha pronunciado también la ADA en sus últimas recomendaciones y cito textualmente: «Los estudios aleatorizados controlados han demostrado que los individuos con riesgo elevado para el desarrollo de diabetes pueden recibir intervenciones que reducen significativamente la tasa de inicio de la diabetes. Estas intervenciones incluyen un programa

intensivo de modificación del estilo de vida que ha demostrado ser muy eficaz (58% de reducción del riesgo a los 3 años), así como el empleo de agentes farmacológicos: metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, orlistat y tiazolidinodionas»⁵⁷.

Conclusiones

Es prioritario identificar y tratar de forma precoz al sujeto hiperinsulinémico, antes de que desarrolle las complicaciones macrovasculares que comportan un incremento del riesgo cardiovascular y, por supuesto, antes de que el paciente sea diagnosticado de DM2. Probablemente, obtendríamos un beneficio adicional en la reducción de determinados tipos de cáncer en estos pacientes.

El objetivo principal del tratamiento de la DM2 consiste en normalizar las cifras de glucemia, sin olvidar el control de las comorbilidades que frecuentemente la acompañan. Sin embargo, en el caso de la DM2, en el contexto de un paciente IR, nos encontramos con una disyuntiva razonable. La hiperglucemia se relaciona fundamentalmente con microangiopatía (retinopatía, nefropatía y polineuropatía), mientras que la hiperinsulinemia lo hace con macroangiopatía. Por otro lado, sabemos de la asociación entre hiperinsulinemia y cáncer. En el momento de indicar un tratamiento farmacológico adecuado, deberemos intentar normalizar la glucemia, sin empeorar la hiperinsulinemia de estos pacientes. Por tanto, aquellos fármacos que puedan condicionar incremento ponderal, fundamentalmente sulfonilureas e insulina, deberían prescribirse con precaución en estos pacientes. Sin duda, la mejor opción sería la combinación de metformina con buenos hábitos higiénico-dietéticos. El objetivo primordial sería la reducción ponderal. Es por ello por lo que, en los últimos años, se han desarrollado diferentes familias de fármacos que apuestan decididamente por este fin. Los agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) son un grupo farmacológico que, además del efecto hipoglucemiante por el efecto incretínico, inducen una pérdida ponderal y una mejora de la presión arterial y la dislipidemia, lo que se traduce en un beneficio global del riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes que podría devenir en una reducción de complicaciones macrovasculares a largo plazo. Otro grupo farmacológico apostaría por la misma finalidad pero por caminos diferentes, utilizando un mecanismo no insulínico, como serían los inhibidores del cotransportador renal de sodio-glucosa (SGLT2), obteniendo resultados parecidos a los anteriores e incrementando la pérdida de glucosa en orina (glucosúricos). Probablemente, deberíamos plantearnos si los pacientes con DM2 y obesidad merecerían guías terapéuticas específicas, que priorizaran en este sentido. Probablemente nos encontramos en un momento de cambio en el enfoque terapéutico de nuestros pacientes, pasando de un criterio meramente glucocentrista a otro más global, adipocentrista.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–607.
2. Neel JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353–62.
3. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hiperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men The Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Arch Intern Med*. 2000;160:1160–8.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson D, Elam MB, Shaeffer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease subgroup analysis from the department of veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162:2597–604.
5. Chaoyang L, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH, Little RR, Reaven GM. Trends in hyperinsulinemia among nondiabetic adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2006;29:396–402.
6. Arcidiacono B, Liritiano S, Nocera A, Posidente K, Nevolo M, Ventura V. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012; 789174. doi:10.1155/2012/789174.
7. Fontbonne AM, Eschwège EM. Insulin and cardiovascular disease: Paris prospective study. *Diabetes Care*. 1991;14:461–9.
8. Mitchell BD, Hazuda P, Haffner SM, Patterson JK, Stern MP. Myocardial infarction in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The San Antonio Heart Study. *Circulation*. 1991;83:45–51.
9. Després JP, Lamarche SB, Mauriège P, Cantin P, Dagenais GR, Moorjani S, et al. The Cardiovascular Quebec study. *N Engl J Med*. 1996;13:976–87.
10. Pyörala M, Miettinen H, Laakso M, Pyörala K. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 2000;23:1097–102.
11. Baltali M, Korkmaz ME, Kiziltan HT, Muderris IH, Ozin B, Anaral R. Association between postprandial hyperinsulinemia and coronary artery disease among non-diabetic women: A case control study. *Am J Cardiol*. 2003;88:215–21.
12. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyörälä K, DECODE Insulin Study Group. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: A meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia*. 2004;47:1245–56.
13. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1754–9.
14. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson LO, Svardsudd K, Tibblin G. Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men: The study of men born in 1913. *Diabetologia*. 1990;35:766–70.
15. Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA. Insulin as a predictor of coronary heart disease: Interaction with apolipoprotein E phenotype: A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol*. 1994;4:40–5.
16. Ferrara A, Barret-Connor EL, Edelstein SL. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: The Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol*. 1994;140:857–69.
17. Stern MP. The insulin resistance syndrome: The controversy is dead, long life the controversy! *Diabetologia*. 1994;37: 956–8.
18. Han TS, Williams K, Sattar N, Hunt KJ, Lean ME, Haffner SM. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome. San Antonio Heart study. *An Obes Res*. 2002;10:923–31.
19. Brun GF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab (Paris)*. 2000;26:337–51.
20. Sparks JD, Sparks CE, Adell K. Selective hepatic insulin resistance VLDL overproduction and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:12, 2104.
21. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H, The EGIR study. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure, role of age and obesity. *Hypertension*. 1997;30:1144–9.
22. Gupta AK, Ravussin E, Johanssen DL, Stull AJ, Cefalu WT, Jhonson WD. Endothelial dysfunction: An early cardiovascular risk marker in asymptomatic obese individuals with prediabetes. *Br J Med Res*. 2012;2:413–23.
23. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: The road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22:423–36.
24. Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996;39:1345–50.
25. Reaven G. Insulin resistance hypertension and coronary heart disease. *J Clin Hypertens*. 2003;5:269–74.
26. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1177–84.
27. 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.
28. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: The Bruneck study. *Diabetes Care*. 2007;30:318–24.
29. Bonora E, Formentini G, Calcattera F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-stimulated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1135–41.
30. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman, et al., for the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93:1809–17.
31. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in pre-diabetes: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108 3 Suppl:3B–24B.
32. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving B-cell-dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53 12 suppl 3:516–21.
33. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci*. 2011;7:1003–15.
34. Jagger JR, Sui X, Hooker SP, LaMonte MJ, Mathews CE, Hand GA, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men. *Eur J Cancer*. 2009;45:1831–43.

35. Belfiore A, Malaguarnera R. Insulin receptor and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:125–47.
36. Hursting SD, Dunlap SM. Nutrition and physical activity in aging, obesity and cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271:82–7.
37. Giovannucci E, Harlam DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33:1674–85.
38. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, di Angelantonio E, Gao P, Sarwar, et al., The Emerging Risk Factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–41.
39. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: A meta-analysis of major trials. *Diabetologia*. 2011;54:25–31.
40. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3:10.
41. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes and cancer: The insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:19–45.
42. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330:1304–5.
43. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: A cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1620–5.
44. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: A systematic review and metaanalysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3:1451–61.
45. Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: Systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia*. 2012;55:2593–603.
46. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e33411.
47. Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk, a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:639–46.
48. Rattan R, Ali Fehmi R, Munkarah A. Metformin: An emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis. *J Oncol*. 2012;2012:928127.
49. Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:485–92.
50. Mamtani R, Haynes K, Bilker WB, Vaughn DJ, Strom BL, Glanz K, et al. Association between longer therapy with thiazolidinediones and risk of bladder cancer: A cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1411–21.
51. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM. Oral insulin secretagogues, insulin and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:170–7.
52. Currie CJ, Pole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1176–7.
53. Van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: A study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia*. 2012;55:654–5.
54. The Origin Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2012;367:319–28.
55. Armato J, DeFronzo RA, Addul-Ghani M, Ruby R. Successful treatment of prediabetes in clinical practice. *Endocr Pract*. 2012;18:342–50.
56. Aguirre-Urdaneta MA, Rojas-Quintero JJ, Lima-Martinez MM. Actividad física y síndrome metabólico: citius-altius-fortius. *Av Diabetol*. 2012;28:123–30.
57. American Diabetes Association. A position statement. *Diabetes Care*. 2012;35:s11–63.
58. Scholl J. Traditional dietary recommendations for the prevention of cardiovascular disease: Do they meet the needs of our patients? *Cholesterol*. 2012;2012:367898. doi: 10.1155/2012/367898.
59. Nubiola A, Remolins I. Dieta hipoglucídica en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2012;28:131–5.