

Factores de riesgo del síndrome metabólico asociados al incremento de la natriuresis

Risk factors associated with metabolic syndrome increased natriuresis

Jesús D. Hernández, Ph.D.^{1,3,4}; Anna B. Alfieri, M.Sc., Ph.D.^{2,3}; Irene S Hoffmann Ph.D.^{2,3}; Alcira Ramírez, Lic.⁴

Unidad de Farmacología Clínica. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela

¹Profesor Instructor. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología UCV

²Profesora Titular. Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia UCV

³Unidad de Farmacología Clínica. Facultad de Farmacia UCV

⁴Bioanalista del Hospital Universitario de Caracas

Correspondencia: Dr. Jesús Hernández. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Odontología. Cátedra de Bioquímica. Tf. 02126053768. e-mail: biojesusucv@yahoo.es
Auspiciado por: FONACIT, subproyecto S1.20010000679 y por el CDCH, subproyectos 06-006247-2006, P106-00-6248.2006, PG06.00.6513.2006 y 06-7273-2008

Recibido: 16/05/2012

Aceptado: 27/07/2012

53

Resumen

Objetivo: Establecer si existe asociación entre cada componente del Síndrome Metabólico (SM) y el incremento de la natriuresis. Metodología: se evaluaron 998 sujetos de $48,8 \pm 0,35$ años de edad, a los que se les midió: Índice de Masa Corporal (IMC), Circunferencia Abdominal (CA), Presión Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD), glicemia, perfil lipídico y excreción urinaria de electrolitos en 24 horas. Resultados: la CA elevada fue el parámetro más frecuente (61,6%), la natriuresis fue mayor en los sujetos con SM respecto a los que no presentaban tal síndrome ($173 \pm 4,9$ Vs. $157 \pm 2,7$ mEq/ 24 horas) ($p < 0,0032$), y sólo tuvo correlación significativa con el IMC, la CA, la PAS y la PAD ($r = 0,394$; $0,293$; $0,183$ y $0,214$ respectivamente, $p < 0,0001$). Conclusión: el incremento de la natriuresis en el SM, pareciera estar asociado a la adiposidad, mas no a alteraciones en la glicemia o en la lipemia.

Palabras Clave: Síndrome metabólico, Sodio urinario, Factor de riesgo

Abstract

Objective: To establish whether an association exist between each component of Metabolic Syndrome (MS) and increased natriuresis. Methodology: We analyzed 998 subjects of $48,8 \pm 0.35$ years of age and measured: Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WC), Systolic Blood pressure (SBP), Diastolic (DBP), glycemia, lipid profile and urinary electrolyte excretion in 24 hours. Results: The high WC was the most frequent parameter (61,6%), natriuresis was higher in subjects with MS compared to those without SM (173 ± 4.9 vs. 157 ± 2.7 mEq / 24 hours) ($p < 0.0032$), and only significantly correlated with BMI, WC, SBP and DBP ($r = 0.394, 0.293, 0.183$ and 0.214 respectively, $p < 0.0001$). Conclusion: increased natriuresis in MS subjects, seems to depend on adiposity, but not related to changes in glycemia or lipemia.

Keywords: Metabolic Syndrome, Urinary sodium, Risk Factor

Introducción

Han sido muchos los criterios tomados en cuenta a la hora de precisar cuales son los factores de riesgo que determinan al SM¹, y estos a su vez han sufrido ciertas adaptaciones dependiendo del país que se trate². Parámetros como la adiposidad central medida a través de un incremento la CA, una PA elevada, la alteración de los lípidos y la hiperglicemia, figuran como unos de los principales componentes del SM³, sin embargo, se han propuesto otros factores que quizás puedan jugar un rol protagónico. De esta manera, existen reportes que asocian a la ingesta de sal con el SM^{4,5}, lo cual tiene sentido debido a los efectos que se ha descrito tiene

la elevación sérica de este catión, no solamente sobre la PA, sino que también se ha propuesto un efecto deletéreo sobre la célula, al ser capaz de incrementar el estrés oxidativo⁶, propiciando la activación de diferentes vías proinflamatorias, que en última instancia pueden favorecer a la instauración de enfermedades cardiometabólicas⁷.

A pesar de que resulta evidente el daño que puede causar la hipernatremia en el organismo, pareciera no estar claro cual es la asociación que tiene la elevación plasmática de este catión, con cada uno de los factores de riesgo hasta ahora propuestos como componentes del SM; es por ello

que en la presente investigación, nos propusimos evaluar la prevalencia de cada factor de riesgo postulado por la ATP III (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adult) en un grupo de habitantes de la Gran Caracas entre los años 2009 y 2011, y establecer la posible asociación de estos con la natriuresis presentada en los sujetos con SM

Reclutamiento y selección de los sujetos evaluados

Inicialmente se hizo una convocatoria por diferentes medios audiovisuales, para un programa de despistaje de diabetes e hipertensión a realizarse en la Unidad de Farmacología Clínica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, donde acudió un total de 998 sujetos entre los años 2009 y 2011, quienes debían ser mayores de 18 años y no podían padecer de enfermedades metales para poder ingresar al protocolo.

En el momento del ingreso, cada sujeto fue informado acerca de la finalidad del estudio a realizar, así como de cada una de las evaluaciones cardiometabólicas y antropométricas a las cuales iba a ser sometido. Posteriormente, se entregó a cada participante un consentimiento informado, el cual debió firmar en caso de estar de acuerdo, para así poder entrar en el estudio.

Este protocolo de investigación, fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, todo esto en apego a la Convención de Helsinki.

Evaluación inicial. Registro de los parámetros cardiovasculares y antropométricos

El primer día que acudieron los sujetos a evaluar, se realizó una encuesta donde se registraron diferentes datos demográficos y antecedentes familiares de diabetes e hipertensión, y seguidamente se procedió al registro de los parámetros cardiovasculares y antropométricos.

La medición de la PA se realizó por esfigmomanometría, tres veces, con un intervalo de un minuto entre cada lectura, en el mismo brazo, luego de un reposo de 15 minutos en posición acostada y posteriormente se midió la frecuencia de pulso. Para el registro de los datos antropométricos se midió el peso (en Kg.), la talla (en metros), para el cálculo del IMC, y la CA (en cm), para medir adiposidad central.

Evaluación de los parámetros metabólicos y natriurésis

Para la determinación sérica de glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos y electrolitos urinarios, los sujetos acudieron a una segunda consulta con un ayuno de 12 horas y una muestra de orina de 24 horas para la extracción de sangre. Las determinaciones séricas se realizaron por métodos enzimáticos y se midieron por espectrofotometría, utilizando para ello reactivos INVELAB y el equipo STAT FAX 1904 Plus (Awareness Technology, Inc., USA). En aquellas muestras cuya concentración de

triglicéridos fue inferior a 400 mg/dL, los valores de LDL-colesterol se calcularon por la fórmula de Friedewal. Las determinaciones urinarias se realizaron por un electrodo ión selectivo, con el equipo EasyLyte Plus Na/K/Cl analyzers (Medica Corporation MA 01730-1413 USA).

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como el valor de la media \pm el error estándar de la media ($m \pm E.E.M$). Se realizó la prueba de Wilk-Shapiro para determinar si existía una distribución normal en los datos a analizar. Para la comparación de los dos grupos de estudio, es decir, de los sujetos con SM y los sujetos sin SM respecto a la excreción urinaria de sodio, se empleó la prueba t de Student-Fisher, ya que se cumplió con los criterios para su aplicación, y para establecer si había correlación entre las variables, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. En todos los análisis, se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. Para los cálculos se utilizó el programa estadístico GraphPad Prism Versión 3.02.

Resultados

D

e los 998 sujetos atendidos en el programa de prevención de factores de riesgo cardiovascular, 443 fueron del sexo masculino. Al evaluar las diferentes características antropométricas y cardiovasculares, se encontró que aunque la mayoría de ellos resultaron ser normotensos, presentaron sobrepeso y el diámetro de la circunferencia abdominal elevado (Tabla I).

Al realizar las determinaciones de glicemia, lípidos séricos y electrolitos urinarios a los 998 sujetos, se encontró que aunque la concentración de dichos analitos resultó estar dentro de los valores de referencia, el valor promedio de la concentración de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos séricos, fue cercana al límite superior (Tabla II)

Basado en los datos presentados en las tablas I y II, se determinó que un 26,8% de los sujetos atendidos presentó SM según lo establecido en las líneas guías del ATPIII, para lo cual inicialmente se calculó el número de factores de riesgo que presentó cada sujeto evaluado. Se determinó además que de los componentes del SM tomados en cuenta por el ATP III, el diámetro de la circunferencia abdominal elevado, fue el factor presentado con mayor frecuencia en la población en estudio (61,6%), seguido de valores disminuidos de HDL-Colesterol (52,8%) (Fig. 1).

Por otra parte, se determinó que la excreción urinaria de sodio fue mayor en los sujetos con SM respecto a los que no presentaban tal síndrome ($173 \pm 4,9$ Vs. $157 \pm 2,7$ mEq/24 horas) (Fig. 2), y al estratificar a los sujetos en grupos según el número de factores de riesgo de SM, se encontró que el incremento de la natriuresis fue proporcional a la cantidad de dichos factores (Tabla III).

De todos los parámetros evaluados, sólo se encontró correlación positiva entre la natriuresis y el IMC, la CA, la PAS y la PAD (Tabla IV).

Tabla I. Características antropométricas y cardiovasculares de la población atendida (n=998)

Parámetro evaluado	Media	E.E.M.
Edad (años)	48,8	0,35
Estatura (metros)	1,62	0,002
Peso (Kg.)	76,9	0,43
IMC (Kg./m ²)	29,4	0,14
Circunferencia Abdominal (cm)	99,2	0,35
PAS (mm Hg)	125,8	0,47
PAD (mm Hg)	79,1	0,32
Frecuencia Cardíaca (latidos/ min.)	77,2	0,35

Tabla II. Concentración de glucosa, lípidos séricos y electrolitos urinarios en orina de 24 horas, de los 998 sujetos atendidos

Parámetro evaluado	Media	E.E.M.
Glicemia (mg/dL)	94,9	0,86
Colesterol total (mg/dL)	197,5	1,44
Triglicéridos (mg/dL)	140,0	4,35
HDL Colesterol (mg/dL)	45,8	0,39
LDL Colesterol (mg/dL)	125,2	1,24
Sodio Urinario (mEq/ 24 horas)	162,2	2,38
Potasio Urinario (mEq/24 horas)	49,3	0,67
Cloro Urinario (mEq/24 horas)	176,8	3,49

Tabla III. Excreción urinaria de sodio según el número de factores de riesgo de SM

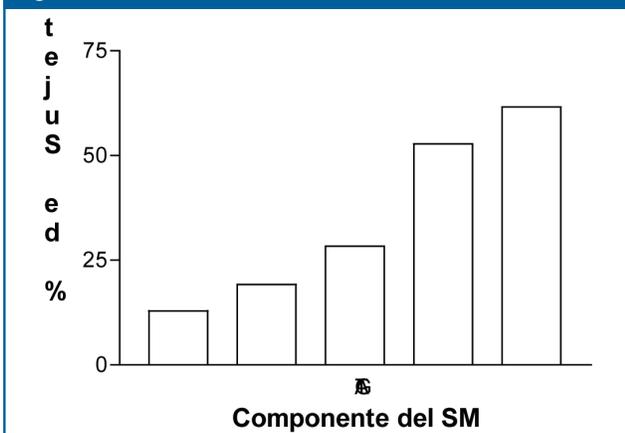
Nº de Factores	0+1	2+3	4+5
Nº de Sujetos	328	477	206
Na (mEq/ 24 h)	149,8 ± 3,6 ***	164,3 ± 3,3 ***	188,2 ± 5,8

Cada número representa el valor de la media ± E.E.M. ***: diferencia significativa para un valor de p < 0,001 respecto al grupo de sujetos con 4+5 factores de riesgo de SM

Tabla IV. Correlación entre la excreción urinaria de sodio y los parámetros cardiometabólicos evaluados

Parámetro	r	P
IMC	0,394	<0,0001
CA	0,293	<0,0001
PAS	0,183	<0,0001
PAD	0,214	<0,0001

Figura 1



Prevalencia de cada componente del SM. Cada barra representa el % de sujetos que presentó los diferentes componentes del SM según lo establecido en las líneas guías del ATPIII (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adult), en la población estudiada de 998 sujetos. Factores: Glicemia sérica, P art (Presión Arterial), TAG (triacilglicéridos séricos), HDL C (HDL- colesterol sérico) y C Ab (Circunferencia Abdominal).

Figura 2

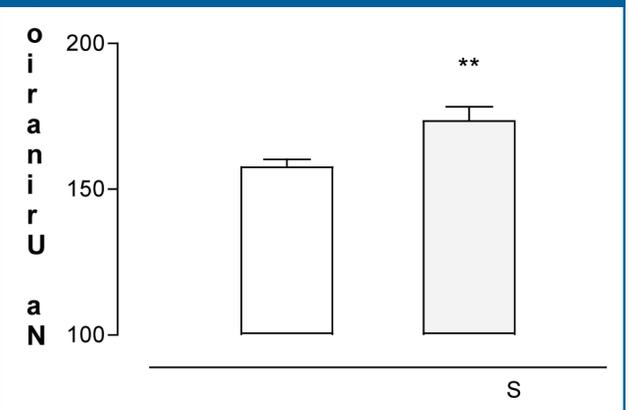


Fig. 2. Excreción urinaria de sodio. Cada barra representa el valor de la media ± E.E.M. de la cantidad de Na urinario (mEq/ 24 horas) excretado por los sujetos sin SM (n=730) o con SM (n=268). (**: p<0,0032).

Discusión

La cantidad de sujetos que en este estudio presentó SM según los criterios establecidos por el ATP III (26.8%), fue inferior a la anteriormente reportada en esta misma localidad por Hoffmann y Cubeddu⁵ (33.4%); sin embargo, es de hacer notar que la prevalencia es comparable con la presentada para el mismo año en México (27%), y superior a la dada en varias ciudades de Latinoamérica como Santiago de Chile (21%), Bogotá (20%), Lima (18%), Buenos Aires (17%) y Quito (14%), según lo reportado por el grupo de Escobedo⁸.

El SM comprende un conjunto complejo de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes, dentro de los que se incluyen un aumento de la concentración de glucosa y triglicéridos sanguíneos, disminución de la concentración de HDL Colesterol, aumento de la PA y del diámetro de la CA³. Se ha determinado que la presencia del SM duplica el riesgo a sufrir enfermedades cardiovasculares e incrementa hasta 5 veces el riesgo a sufrir de diabetes tipo II³. Tomando en cuenta esta última aseveración, es necesario destacar que aunque la población estudiada presentó un valor promedio de PAS, PAD y FC normal, la presencia de un IMC y diámetro de la circunferencia abdominal elevados (Tabla IV), incrementa el riesgo de dicha población a sufrir de enfermedades cardiometabólicas.

Por otra parte, se ha determinado que la prevalencia de los diferentes componentes del SM, varía dependiendo de la localidad y el grupo étnico que se trate. En este sentido, en el presente estudio realizado con habitantes de la gran Caracas, el aumento del diámetro de la CA fue el componente más frecuente (Fig. 1), a diferencia de lo que sucede en otros países como Corea por ejemplo, en donde la concentración disminuida de HDL Colesterol es el principal componente, mientras que en los Estados Unidos, es el aumento de la circunferencia abdominal acompañada de hiperglicemia e hipertriglicéridemia⁹ o en países del sur de

Asia, en donde a pesar de que su población presenta un valor promedio menor de IMC y de obesidad abdominal respecto al resto de los países, hay una elevada tasa de diabetes y enfermedades coronarias¹⁰.

Se ha vinculado a la obesidad abdominal con el riesgo cardiometabólico, sin embargo, no se conocen los mecanismos que originan tal vinculación¹¹; así, se ha propuesto que debido a la elevada densidad de receptores beta adrenérgicos y una disminución de los receptores de insulina en el tejido adiposo omental, se incrementa la cantidad de AGL liberados a la circulación portal, los cuales pueden causar un efecto deletéreo en el hígado¹². Además, se ha descrito que las células del tejido adiposo visceral, pueden liberar diferentes citoquinas que favorecen el estado proinflamatorio observado en el obeso y de esta manera se propicia la génesis o la progresión de las enfermedades cardiometabólicas¹³. Por todo lo explicado anteriormente, se ha propuesto que la presencia de un diámetro elevado de la CA, deba considerarse como un requerimiento casi obligatorio para poder establecer el diagnóstico de SM³, por lo que el hallazgo encontrado en este estudio cobra aún más importancia.

Ahora bien, aunque muchos autores han propuesto diferentes factores como componentes del SM, esto no excluye la existencia de otros que potencien al riesgo cardiometabólico³. En este sentido, se ha determinado que los sujetos con SM tienen mayor ingesta de sodio^{4,5}, lo cual se evidenció en el presente estudio, en donde la excreción urinaria de este catión en 24 horas, fue mayor en los sujetos que presentaron tal síndrome (Fig. 2), lo que a su vez indica una mayor ingesta de sal respecto a los que no lo presentaron; además, el hecho de que se haya evidenciado que el aumento de la natriuresis fue mayor al aumentar el número de factores de SM (Tabla III), nos confirma nuestra hipótesis inicial de que evidentemente existe una asociación entre algunos componentes del SM y la hipernatremia. También cabe destacar que los sujetos evaluados tenían valores de depuración de creatinina y microalbuminuria normales (datos no mostrados), por lo que probablemente su función renal no estaba comprometida y el incremento de la natriuresis pudo deberse en parte a otro factor.

Es sabido que la alta ingesta de sal está asociada con un incremento de la PA, así como también se ha reportado que en los sujetos con SM, la restricción de sal provoca disminución de la PA y de la prevalencia de la HTA¹⁴, lo cual fue corroborado en el presente estudio, donde se encontró una correlación positiva entre la natriuresis en 24 horas y la PA (Tabla IV), aun cuando el valor promedio de la PA resultó estar dentro del rango normal.

A diferencia de lo encontrado con la PA, en este estudio se evidenció que los principales descriptores de obesidad, es decir, IMC y CA estaban aumentados. Se ha reportado

que la obesidad está asociada con un incremento de la ingesta de alimentos y de sal¹⁵, y en la presente investigación, se encontró correlación positiva entre la ingesta de sodio, la CA y el IMC, sin embargo, no se conocen cuales son los mecanismos que establecen tal asociación. Se ha propuesto que el incremento de la ingesta de sal pueda por si misma conducir a la obesidad y viceversa. Así, en un estudio hecho con niños, se determinó que la alta ingesta de sodio está vinculada con el aumento del consumo de bebidas gaseosas dulces, lo que a su vez favorece el incremento de peso y por ende conduce a la obesidad¹⁶.

Se ha propuesto que el vínculo existente entre la cantidad de sodio consumido y el SM, pudiese ser debido a efectos de este catión por si mismo, o por otros compuestos aniónicos que formen parte de las sales sódicas ingeridas en la dieta. De esta manera, se ha demostrado que el sodio es capaz de incrementar el estrés oxidativo⁶, lo que provoca un aumento de los mediadores de inflamación⁷, los cuales a su vez interfieren en las vías de señalización de la insulina, originando resistencia a esta hormona y la hiperglicemia correspondiente¹⁷, que puede contribuir en última instancia a la instauración del SM.

Por otra parte, se ha determinado que la ingesta de glutamato monosódico (GMS) en los alimentos, está asociada a la presencia del SM¹⁸, y creemos que es muy probable que una porción significativa de la cantidad de sodio excretada por los sujetos evaluados en este estudio, provenga de este compuesto, de hecho, los sujetos con mayor natriuresis, manifestaron en la encuesta inicial, mayor ingesta de alimentos procesados o envasados (datos no mostrados), sin embargo, este hecho no es concluyente ya que no se cuantificó la cantidad de GMS ingerido.

La asociación entre la ingesta de GMS y el SM, puede ser debida a que este compuesto es capaz de provocar un incremento en la secreción de insulina en humanos¹⁸. Además, en animales de experimentación se ha determinado que el GMS puede de inducir intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina¹⁹. Obesidad²⁰, hiperleptinemia, y una disminución del transporte de glucosa a adipocitos y músculo esquelético^{21,22,23}. Desafortunadamente en este estudio no se realizaron pruebas para medir la insulino resistencia, sin embargo, la glicemia no mostró correlación significativa con la natriuresis.

A pesar de todo lo expuesto anteriormente, al hacer el análisis estadístico de las correlaciones entre los diferentes factores estudiados y la natriuresis, pareciera que en los sujetos evaluados, el incremento de la excreción urinaria de sodio observado en el SM, sólo depende entre otros factores, de la adiposidad, mas no de alteraciones en la glicemia o en la lipemia (Tabla IV), aún teniendo estos últimos parámetros un papel importante en las alteraciones cardiometabólicas, lo que refuerza los resultados previamente reportado por Hoffmann y Cubeddu en el año

2009⁵. Sin embargo, aún queda la interrogante de cuáles mecanismos vinculan la adiposidad con la natriuresis en estos sujetos.

Partiendo del hecho de que la obesidad es considerada como un estado proinflamatorio, probablemente ciertos mediadores de inflamación a nivel renal puedan estar involucrados en la génesis de la natriuresis en el obeso; así, se ha postulado que la pérdida de la integridad de los capilares peritubulares asociada a la inflamación y el daño tubulointersticial, provocan una alteración en la natriuresis y por lo tanto un aumento de la PA asociado a la ingesta de sal (Jonson y col., 2005), sin embargo, como se mencionó anteriormente, los sujetos evaluados aparentemente no tenían daño renal evidente.

Es importante señalar que independientemente de que los mecanismos que vinculan a la ingesta de sal y el SM no estén del todo comprendidos, resulta evidente que la ingesta de sal constituye un valor agregado al SM y por ende al riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y diabetes y nuestro país no escapa de ello, por lo que la prevención de este síndrome debe incluir una disminución en la ingesta de sal.

Agradecimientos

Este proyecto se pudo llevar a cabo ya que fue financiado por el FONACIT, a través del subproyecto S1.20010000679, por el CDCH a través de los subproyectos 06-006247-2006, P106-00-6248.2006, PG06.00.6513.2006 y 06-7273-2008. Además, se contó con la colaboración de los asistentes de investigación: Nayiret Sucre, Karina Otero, Reinaldo Viloria y Dante Cabeza

Referencias

- Sarno F, Jaime PC, Ferreira SR, Monteiro CA. Sodium intake and metabolic syndrome: a systematic review *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(5):608-616
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5):469-480
- Alberti K G, Eckel R H, Grundy S M, Zimmet P Z, Cleeman J I, Donato K A, Fruchart J C, James W P, Loria C M, Smith S C, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16):1640-1645
- Ohta Y, Tsuchihashi T, Arakawa K, Onaka U, Ueno M. Prevalence and lifestyle characteristics of hypertensive patients with metabolic syndrome followed at an outpatient clinic in Fukuoka, Japan. *Hypertens Res* 2007; 30(11):1077-1182
- Hoffmann IS, Cubeddu LX. Salt and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(2):123-128
- Taylor N E, Glocka P, Liang M, Cowley A.W. Jr. NADPH oxidase in the renal medulla causes oxidative stress and contributes to salt-sensitive hypertension in Dahl S rats. *Hypertension* 2006; 47(4):692-698
- Tian N, Moore R S, Braddy S, Rose R A, Gu J W, Hughson MD, Manning R D Jr. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293(6):H3388-3395
- Escobedo J, Scharngrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, Torres M, Hernandez R, Wilson E. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; (8): 52
- Park J, Mendoza J A, O'Neil C E., Hilmers D C, Liu Y, Nicklas T A. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome in the United States (US) and Korea in young adults aged 20 to 39 years *J Clin Nutr*. 2008; 17(3):471-482
- Enas EA, Mohan V, Deepa M, Farooq S, Pazhoor S, Chennikkara H. The metabolic syndrome and dyslipidemia among Asian Indians: a population with high rates of diabetes and premature coronary artery disease. *J Cardiometab Syndr* 2007; 2(4):267-275
- Klein S, Allison D B, Heymsfield S B, Kelley D E, Leibel R L, Nonas C, Kahn R. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5):1197-1202
- Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of Risk Factors for Cardiovascular Disease and diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1990; (10): 493-496
- Lafontan M, Girard J. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism Part I: Heterogeneity of visceral adipose tissue : *Diabetes Metab* 2008; 34(4 Pt 1):317-327
- Hoffmann, I.S., Alfieri, A.B., Cubeddu, L.X. Effects of lifestyle changes and metformin on salt sensitivity and nitric oxide metabolism in obese salt-sensitive Hispanics. *J Hum Hypertens*. 2007; 21(7):571-578
- Cook N R, Cutler J A, Obarzanek E, Buring J E, Rexrode K M, Kumanyika S K, Appel L J, Whelton P K. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334(7599):885-888
- He F J, Marrero N M, MacGregor G A. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008; 51(3):629-634
- Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism - underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(5):816-823
- Insawang T, Selmi C, Cha'on U, Pethlert S, Yongvanit P, Areejitranusorn P, Boonsiri P, Khampitak T, Tangrassameeprasert R, Pinitsoontorn C, Prasongwattana V, Gershwin ME, Hammock BD. Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 9(1):50
- Chevassus H, Renard E, Bertrand G, Mourand I, Puech R, Molinier N, Bockaert J, Petit P, Bringer J Effects of oral monosodium (L)-glutamate on insulin secretion and glucose tolerance in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(6):641-643
- Nagata M, Suzuki W, Iizuka S, Tabuchi M, Maruyama H, Takeda S, Aburada M, Miyamoto K. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. *Exp Anim*. 2006; 55(2):109-115
- Zórad S, Macho L, Jezová D, Ficková M. Partial characterization of insulin resistance in adipose tissue of monosodium glutamate-induced obese rats. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 827:541-545
- Macho L, Ficková M, Jezová, Zórad S. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. *Physiol Res*. 2000; 49 Suppl 1:S79-85
- Baculikova M, Fiala R, Jezova D, Macho L, Zorad S. Rats with monosodium glutamate-induced obesity and insulin resistance exhibit low expression of Galpha(i2) G-protein. *Gen Physiol Biophys* 2008; 3:222-226
- Johnson R J, Rodriguez-Iturbe B, Nakagawa T, Kang D H, Feig D I, Herrera-Acosta J. Subtle renal injury is likely a common mechanism for salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45(3):326-330