

INTERACȚIUNI ALE DIETEI CU MECANISME FIZIOLOGICE DE LIMITARE A ATEROGENEZEI

MIRCEA CUCUIANU¹, ROMANA VULTURAR²

¹Disciplina Biochimie Clinică, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Disciplina Biologie Celulară și Moleculară, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Studii populaționale sugerează că dieta mediteraneană bogată în fructe și legume, ulei de măsline, brânză de capră și ulei de pește oceanic ar proteja de aterosgeneză, dar mecanismele prin care acționează sunt incomplet elucidate. S-a arătat totuși că fosfolipidele de sinteză, incluzând acizii grași cu lanț mediu de atomi de carbon (acizii caproic, caprilic și capric) inhibă agregarea plachetelor sanguine, iar astfel de acizi grași aflați în mod normal în brânza de capră sunt mai eficient metabolizați. Numeroase publicații au adus dovezi conform cărora acizii polinesaturați din uleiul de pește (acid eicosapentaenoic și acid docosahexaenoic) intervin în dezvoltarea sistemului nervos și exercită efecte hipolipemice, antioxidante și antiinflamatorii. Încărcarea particulelor de LDL cu lipide oxidate, precum și creșterea producerii de lizolecitină în cursul reacției de esterificare a colesterolului în plasmă exercită efecte toxice asupra celulelor din peretele arterial, aceste efecte nocive fiind însă prevenite prin activitatea hidrolitică a paraoxonazei, enzimă produsă în ficat și inclusă în particulele de HDL. Sinteza paraoxonazei precum și activitatea sa sunt diminuate de o dietă aterogenă și de procese inflamatorii, iar datele clinice pledează pentru rolul aterogen al unui deficit în activitatea paraoxonazei.

Cuvinte cheie: brânza de capră, ulei de pește, paraoxonază.

INTERACTION BETWEEN DIET AND THE PHYSIOLOGICAL MECHANISMS LIMITING ATHEROGENESIS

Abstract

Populational studies suggest that a mediterranean diet rich in fruits and vegetables, olive oil, fish oil and goat cheese may protect against atherogenesis. However, the mechanisms involved are not completely elucidated. Evidence was nevertheless provided that synthetic phospholipids including medium chain fatty acids (caproic, caprilic, capric) inhibit platelet aggregation. It was also reported that fatty acids such as naturally found in goat cheese are more readily metabolized. It was also repeatedly reported that fish oil including the polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) are important for the development of brain and exert hypolipemic, antioxidant and antiinflammatory activities. Loading of LDL particles with oxidized lipids as well as an excessively increased lysolecithin, mainly produced during the reaction of cholesterol esterification in plasma, may exert toxic effects on the arterial wall cells, this deleterious action being prevented by the hydrolytic activity of paraoxonase, an enzyme synthesized by the liver and included into HDL particles. Paraoxonase synthesis and activity may be decreased by an atherogenic diet and by an inflammatory process and clinical data are supporting an atherogenic role of paraoxonase deficiency.

Keywords: goat cheese, fish oil, paraoxonase.

INTRODUCERE

S-a constatat că locuitorii zonelor rurale din vecinătatea Mediteranei, cum sunt cei din insula Sardinia sau din insula Creta, se bucură de longevitate și par a fi protejați față de dezvoltarea bolilor cardiovasculare și mai ales față de declanșarea complicațiilor acute ale aterosclerozei. Încercându-se stabilirea unei legături între aceste beneficii și dieta consumată, s-a putut preciza că particularitățile unei „*diete mediteraneene*” ar consta din:

- a) o varietate de fructe și legume proaspete, consumate fie crude, fie gătită și incluzând ceapă și usturoi;
- b) consum de nuci bogate în acid α -linolenic;
- c) pește oceanic bogat în acizi grași polinesaturați de tip omega 3;
- d) ulei de măsline bogat în acizi grași mononesaturați;

e) lactatele consumate constau mai ales din lapte de capră preparat sub formă de iaurt sau brânză (neutilizându-se smântâna sau untul);

f) consum moderat de alcool sub formă de vin, bogat în polifenoli [1,2].

Se ridică însă întrebarea dacă protecția față de bolile cardiovasculare se datorează doar dietei sau și altor particularități ale modului de viață al locuitorilor din satele aflate în jurul Mediteranei, iar pescarii și păstoriile acestor sate depun zilnic muncă fizică, fiind totodată scutiți de stres-ul cronic cauzat de solicitările impuse de societatea contemporană excesiv de competitivă. Ca urmare, rolul dietei va trebui analizat în context cu particularitățile fiziologice și patologice ale subiecților investigați. De fapt, în cursul unui interviu acordat revistei Tango, profesorul N. Hâncu se întrista față de naivitatea semenilor care se încred orbește în mesajele pseudonutriționiștilor [3]. În acest sens trebuie arătat că cercetătorii nu se mai limitează la observațiile obținute prin compararea patologiei și dietei diverselor populații, încercând să descifreze modul în care o dietă adecvată fiecăruia devine utilă în context cu mecanismele fiziologice proprii organismului, având rol de protecție față de dezvoltarea și progresiunea leziunilor aterosclerotice.

MECANISMELE DE ACȚIUNE ALE DIETEI

S-au adus dovezi conform cărora fosfolipidele sintetice inhibă agregarea și secreția plachetară [4], iar particularitatea biochimică a acestor compuși a constatat din includerea de acizi grași cu lanț mediu de atomi de carbon cum sunt acizii caproic ($C_6H_{12}O_2$), caprilic ($C_8H_{16}O_2$) și capric ($C_{10}H_{20}O_2$), care așa cum indică denumirile, provin din laptele (brânza) de capră [5], ceea ce cadrează cu observația mai sus menționată, referitoare la efectul protector al acestor alimente față de dezvoltarea leziunilor aterosclerotice și mai ales față de apariția unor complicații trombotice (infarct miocardic, accident vascular cerebral, moarte subită). De notat că, spre deosebire de acizii grași cu lanțuri de 16-18 atomi de carbon, cum sunt acizii

palmitic, stearic, oleic, acizii grași cu lanț mediu sau scurt nu pot fi sintetizați în organismul uman și provin din laptele (lactatele) furnizate de rumegătoare, în special brânza de capră [6]. Astfel de acizi grași cu lanț mediu se absorb rapid din tractul digestiv și se metabolizează relativ mai eficient, deoarece pătrunderea lor prin membrana internă a mitocondriilor nu necesită o prealabilă formare a complexului acil-carnitină [7].

Deși acizii grași cu lanț mediu sunt saturați, această particularitate nu implică efecte nocive, acești compuși fiind rapid metabolizați. Chiar și acizii grași cu lanțuri de 16-18 atomi de carbon devin nocivi doar când sunt în exces, astfel de acizi grași fiind o sursă concentrată de energie și totodată favorizând solubilizarea, absorbția și transportul vitaminelor liposolubile [8,9]. S-a constatat că dezvoltarea unei dislipidemii aterogene, ca urmare a unei diete bogate în lipide, depinde de particularități individuale de ordin metabolic, iar o dietă bogată în hidrați de carbon poate duce la o sinteză sporită de acizi grași saturați încorporați în trigliceride [10,11].

Deși s-au semnalat cazuri de encefalită transmisă prin căpușe în cazul unui consum de produse din lapte de capră nepasteurizat [12], utilizarea acestor produse naturale tratate corespunzător merită a fi luată în considerare.

O atenție sporită s-a acordat rolului jucat de acizii grași din uleiul de pește oceanic, cum sunt acidul eicosapentaenoic (20:5n omega 3) și acidul docosahexaenoic (22:6n omega 3).

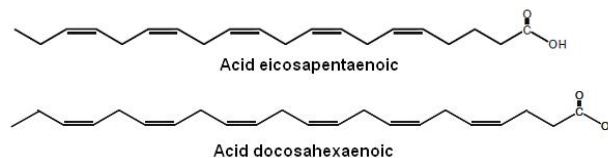


Fig. 1. Structura acizilor grași polinesaturați omega 3 din uleiul de pește oceanic *eicosapentaenoic* (20: 5n omega 3) și *acid docosahexaenoic* (22: 6n omega 3).

Prima cifră indică numărul de atomi de carbon; a doua cifră cu sufixul en indică numărul de duble legături, iar notația omega 3 semnalează că dubla legătură cea mai apropiată de capătul acidului gras terminat cu grupul metil (CH_3) se află la atomul de carbon 3.

Datele despre sursa, sinteza și efectele acestor acizi polinesaturați având dubla legătură cea mai apropiată de capătul acidului gras, la nivelul atomului de carbon 3 (deci omega 3), pot fi găsite în volumul publicat în 2009 în editura Springer [13]. Întrucât expunerea acestor detalii ar depăși scopul prezentului articol, ne vom limita la o prezentare extrem de rezumativă.

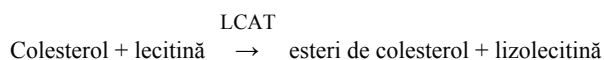
Acești acizi grași polinesaturați omega 3 (n-3), proveniți din uleiul de pește oceanic, exercită efecte hipolipemice, antiobezitate, antioxidante și antiinflamatorii; inserându-se în fosfolipidele din membranele celulare,

se produc modificări conformaționale care modifică accesibilitatea receptorilor la stimuli, facilitează generarea unor factori de transcriere care modulează activarea genelor prin fosforilare sub acțiunea unor protein kinaze și exercită astfel efectele mai sus menționate.

Avându-se în vedere posibilitatea unui transfer al fosfolipidelor din lipoproteinele plasmatice spre membranele plachetelor sanguine [14], s-a presupus că și fosfolipidele sintetice [4] mai sus amintite ar acționa transferându-se în membrana plachetelor sanguine la nivelul căreia se află receptori care transmit stimulii externi în plachete, declanșând răspunsuri.

De notat că anterior s-a arătat că și alți compuși amfifilici (lipo- și hidrosolubili), între care și lizolecitina, exercită efecte asupra agregabilității plachetare, producând un efect inhibitor cu caracter trecător, care se atenuează și poate deveni stimulator pe măsură ce lizolecitina se metabolizează [15]. S-a putut demonstra că lizolecitina (lizo-fosfatidilcolina) favorizează interacțiunea factorului von Willebrand plasmatic cu receptorii plachetari, potențând astfel agregarea plachetară indusă de ristocetina dar, pe de altă parte, expunerea receptorilor la suprafața plachetelor le face mai susceptibile la inhibitori, ca de exemplu aspirina [16].

Generarea de lizolecitină poate surveni și în cursul peroxidării acizilor grași din fosfatidilcolină (lecitină), urmată de îndepărtarea restului de acid gras peroxidat, dar principala sursă este reprezentată de reacția catalizată de către LCAT (lecitin cholesterol aciltransferază) prin care se ajunge la esterificarea colesterolului cu un acid gras transferat din lecitină, care se transformă astfel în lizolecitină:



De precizat că activitatea LCAT crește semnificativ în plasma subiecților cu hipertrigliceridemie, evoluând cu stimularea secreției de VLDL și de colinesterază [17,18], iar producerea de lizolecitină sporește în astfel de cazuri compatibile cu diagnosticul de sindrom metabolic. Acumularea de lizolecitină în plasmă și încărcarea particulelor de LDL cu lipide peroxidate ar exercita efecte toxice asupra celulelor endoteliale [19], dar organismul uman este dotat cu mecanisme care acționează în sensul limitării proceselor oxidative, reducerii încărcării particulelor de LDL cu lipide peroxidate și îndepărtarea prin lipoliză a acizilor grași oxidați și a lizolecitinei. Suplimentarea dietei cu vitamina E (α -tocopherol) și cu alți antioxidanți (ubiquinol, β -caroten) oferă o protecție limitată, necesitând o regenerare prin interacțiunea cu antioxidanți hidrosolubili, cum sunt acidul ascorbic (vitamina C) și acidul uric. Conform datelor actuale, cel mai eficient mecanism de prevenire a acumulării de lipide oxidate este asigurat de intervenția unor enzime hidrolitice denumite paraoxonaze [20-22].

MECANISME ENZIMATICE CU ROL DE PREVENIRE ȘI DE LIMITARE A ATEROGENEZEI

Paraoxonaza umană (arildialkilfosfataza; EC 3181) cu notația prescurtată PON1 face parte din clasa hidrolazelor, este o glicoproteină cu greutate moleculară de 43 kDa, sintetizată în ficat, iar după expunerea la suprafața hepatocitelor se leagă de particulele de HDL, circulând în plasmă sub această formă.

Detalii despre aspectele biochimice și genetice precum și despre modularea activității PON1 au fost prezentate pe larg într-un articol de sinteză publicat în Clujul Medical [22].

Paraoxonaza a fost descoperită datorită proprietății sale de a hidroliza și inactiva compuși organofosforici între care paraoxon, un metabolit activ al insecticidului paration. Pentru patologia cardiovasculară este important de știut că PON1 previne încărcarea LDL cu lipide oxidate și astfel încetinește sau chiar previne dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Acest efect benefic se datorează îndepărtării prin hidroliză a acizilor grași oxidați de la nivelul fosfatidilcolinei, precum și a lizolecitinei. Activitatea hidrolitică poate acționa la nivelul legăturii B, având rol de fosfolipază A_2 și îndepărtând acidul gras oxidat din poziția 2, sau acționând ca fosfatază la nivelul legăturii fosfat prin care colina se leagă de glicerol, rezultând în final un monoglicerid și acizi grași. La degradarea și îndepărtarea fosfolipidelor oxidate contribuie și fosfolipaza D, aflată ca și PON1 în particulele de HDL (vezi fig. 2).

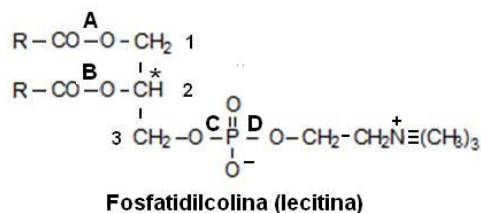


Fig. 2. Reprezentarea schematică a acțiunilor diverselor fosfolipaze asupra fosfatidilcolinei (PC): fosfolipaza A scindează legătura notată A, îndepărtând grupul acil 1, iar grupul acil 2 este îndepărtat sub acțiunea fosfolipazei A_2 , care scindează legătura notată B; îndepărtarea ambelor grupe acil (acil 1 și acil 2) decurge sub acțiunea fosfolipazei B; fosfolipaza C desface legătura C eliberând un diglicerid (1, 2 diacilglicerol) și o bază azotată (în acest caz colina fosforilată), iar sub acțiunea fosfolipazei D se eliberează colina și acidul fosfatidic (5).

* Îndepărtarea grupului acil 2 din fosfatidilcolină (lecitină) poate decurge atât ca urmare a unui proces oxidativ, care rupe lanțul de atomi de carbon ai acidului gras, restul de acid gras fiind ulterior îndepărtat prin hidroliză, dar mecanismul cel mai important se exercită sub acțiunea enzimei LCAT (lecitin-colesterol acil transferaza) care, așa cum s-a arătat anterior, catalizează esterificarea colesterolului și formarea de lizolecitină (lizofosfatidilcolină), vezi fig. 3.



Fig. 3. Așa cum s-a arătat în figura 2, lizolecitina rezultă prin îndepărtarea sau transferarea grupului acil 2 din lecitină. Para-oxonaza (PON1) poate iniția catabolizarea lizolecitinei acționând ca *fosfatază* și scindând legătura dintre glicerol și colina fosforilată, ajungându-se astfel la eliberarea unui monoglicerid, din care se eliberează ulterior și acidul gras din poziția 1. S-a decelat și posibilitatea trecerii lizolecitinei în lecitină când, în cadrul reacției de reacilare, se realizează cataliza *in revers* de către LCAT:



Dat fiind că din procesul de catabolizare a lizolecitinei rezultă cantități importante de monogliceride și acizi grași, reacția catalizată de paraoxonază pare a fi mult mai importantă decât acilarea.

PARAOXONAZA ȘI ATEROSCLEROZA

Mai sus menționatele efecte protectoare ale paraoxonazei față de acumulările de lipide oxidate în particulele de LDL dezvoltă suspiciunea că un deficit al acestei enzime ar favoriza aterogeneza și apariția complicațiilor aterosclerozei. De fapt, activitatea PON1 s-a dovedit a fi scăzută în serul pacienților cu infarct miocardic acut [23]. Avându-se însă în vedere că activitatea PON1 scade în serul subiecților cu procese inflamatorii acute [24] se ridică întrebarea dacă o scădere în activitatea acestei enzime poate fi considerată o cauză sau este doar un efect al reacției de fază acută survenite la bolnavii cu infarct miocardic acut. Activități scăzute ale PON1 s-au depistat și la subiecți cu factori de risc, care au fost ulterior internați cu manifestări tipice de sindrom coronarian acut [21]. Valori scăzute ale activității PON1 au fost raportate în cazuri de hipercolesterolemie familială [25], la bolnavii cu insuficiență renală cronică evoluând cu hiperlipidemie [26]. S-a mai arătat că mutațiile Q192R și M55L se asociază cu activitate redusă a PON1, iar rezultatele au diferit în funcție de substratul utilizat în reacția enzimatică. Efectul protector față de încărcarea LDL cu lipide oxidate a fost însă maxim în cazul subiecților homozigoți 55MM și 192 QQ [27,28]. De altfel, scăderea activității PON1 a fost independentă de genotip în cazul bolnavilor cu diabet, hipercolesterolemie și insuficiență renală [21].

Activitatea PON1 poate fi moderată de factori de mediu, inclusiv de dietă și de modul de viață, iar fumatul, precum și o dietă aterogenă (în special uleiul prăjit) duc la scăderea activității enzimatice și antioxidante, în timp ce fibrații și statinele, precum și o dietă adecvată cresc activitatea exercitată de PON1 [22,29].

Astfel de observații sunt în măsură să atragă atenția că interacțiunea dietă-mecanisme fiziologice de protecție decurge sinergic și în ambele sensuri, accentuând sau

atenuând aterogeneza.

Nutriționiștii ca De Lorgeril [30] sunt de părere că terapia agresivă de reducere a colesteroliei nu scade mortalitatea în cazurile cu risc major, ca de exemplu după un infarct miocardic, întrucât colesterolul nu intervine ca mediator în funcția plachetelor sanguine, în coagulare și fibrinoliză sau în inflamație, cum sunt căile și mecanismele prin care se ajunge la obstrucția coronarelor și la moartea subită; în schimb, o dietă adecvată, asociată cu un consum moderat de vin ar fi mai eficientă și ar crește pofta de viață și bucuria de a trăi [2].

O importantă interacțiune a dietei cu mecanismele de reglare a metabolismului are loc la nivelul receptorului transmembranar GPR 40 din celulele β ale pancreasului endocrin. S-a arătat relativ recent [31,32] că, în condițiile unei alimentații bogate în grăsimi, ducând la creșterea concentrației de acizi grași liberi, acești receptori vor declanșa un răspuns insulinosecretor exagerat la stimularea cu glucoză, având ca rezultat o hiperinsulinemie care duce la obezitate, steatoză hepatică, rezistență la insulină și sindrom metabolic [31,32]. Repetarea zilnică a unui dejun din slănină și ouă, urmat de un desert bogat în zahăr, constituie un exemplu clasic de perturbare dietetică a mecanismelor de reglare, iar grăsimea prăjită mai are în plus un efect de reducere a activității paraoxonazei [29].

Bibliografie

1. Kok FJ. Atherosclerosis. Epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. Eur J Nutr. 2004 (suppl. 1); 43:1/2-1/5.
2. De Lorgeril M, Salen P, The Mediterranean Diet: Rationale and Evidence for its benefit. Curr Atheroscler Rep, 2008; 10:518-522.
3. Hâncu N. A beautiful mind. Există trei mari plăceri: sexul, mâncatul și plăcerea de a conduce pe alții. Tango, revista de citit și iubit, 2011, Nr. 14: 28-34.
4. Kobayashi T, Yamada J, Satoh N, Setaka M, Kwan T. Inhibition of platelet aggregation by synthetic phosphatidylcholines: possible involvement of vesiculation of platelet plasma membranes.
5. White A, Handler P, Smith EL. Principles of Biochemistry. 5th edition, McGraw-Hill company, Blackiston publication, 1973; 60-64.
6. Jensen RG, Ferris AM, Lammi-Keefe CJ, Henderson RA. Lipids of bovine and human milks: a comparison. J Dairy Sci. 1990; 73(2):223-40.
7. Nagao K, Yamagita T. Medium-chain fatty acids: functional lipids for the prevention and treatment of the metabolic syndrome, Pharmacol Res 2010; 61:208-212.
8. Gotoh N, Matsumoto Y, Nagai T, et al. Actual ratio of triacylglycerol positional isomers in milk and cheese. J Oleosci, 2012; 61(4):173-180.
9. German JB, Dillard CJ. Saturated fats: A perspective of lactation and milk composition. Lipids, 2010; 45:915-923.
10. Hudgins LC, Effect of high-carbohydrate feeding on triglyceride and saturated fatty acid synthesis. Proc Soc Exp Biol Med. 2000; 225(3):178-183
11. Ordovas JM. The quest for cardiovascular health in the ge-

2. nomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63(1):145-152.
12. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(10):1671-1673.
13. Farooqui AA. Beneficial effects of fish oil on human brain. Springer Heidelberg, London, New York, 2009.
14. Joist JH, Delezel G, Lloyd JV, Mastard JF. Phospholipid transfer between plasma and platelets in vitro. *Blood*, 1976, 48:199-211.
15. Joist JH, Delezel G, Cucuianu M, Nishizawa E, Murtard JF. Inhibition and potentiation of platelet aggregation by lisolecithin. *Blood*, 1977; 49(1):101-112.
16. Cucuianu MP. Interaction between lysolecithin and platelets and its relationship to disease. In Kummerow, Benga, Holmes (Editors) *Biomembranes and cell function*. Annals New York Acad Sci, 1983; 414: 57-65.
17. Rose HG, Juliano J. Regulation of plasma lecithin:cholesterol acyltransferase in man. I. Increased activity in primary hypertriglyceridemia. *J Labor Clin Med*, 1976; 88(1):29-43.
18. Cucuianu M, Opincaru A, Tapalagă D. Similar behaviour of lecithin: cholesterol acyltransferase and pseudocholinesterase in liver disease and hyperlipoproteinemia. *Clini Chim Acta*, 1978; 85:73-79.
19. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*, 1991; 88(6):1785-1792.
20. Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atheroscler*, 1995; 115:243-253.
21. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol*, 2001;21:473-480.
22. Ilea I, Duncea C, Parv A. Paraoxonaza - implicații în aterogeneză. Aspecte biochimice și genetice. *Clujul Medical* 2010, 93(1): 9-12.
23. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol*, 1999; 19:330-335.
24. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atheroscler*, 1998; 139:307-315.
25. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atheroscler*, 1991; 86:193-199.
26. Paragh G, Seres I, Balogh Z, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron*, 1998; 80:166-170.
27. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, et al. Paraoxonase Active Site Required for Protection Against LDL Oxidation Involves Its Free Sulfhydryl Group and Is Different From That Required for Its Arylesterase/Paraoxonase Activities. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biology*, 1998; 18:1617-1624.
28. Leviev I, James RW. Promoter Polymorphisms of Human Paraoxonase PON1 Gene and Serum Paraoxonase Activities and Concentrations. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol*, 2000; 20:516-521.
29. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci*, 2004; 107:435-447.
30. De Lorgeril M, Salen P. Cholesterol lowering and mortality: Time for a new paradigm? *Nutr, Metab, Cardiovasc Dis*, 2006; 6:387-390.
31. Steneberg P, Rubins N, Bartoov-Shifman R, Walker MD, Edlund H. The FFA receptor GPR40 links hyperinsulinemia, hepatic steatosis, and impaired glucose homeostasis in mouse. *Cell Metab*, 2005; 1:245-258.
32. Medina-Gomez G, Vidal-Puig A. Gateway to the metabolic syndrome. *Nat Med*, 2005; 11(6):602-603.