Hipertensión arterial y síndrome metabólico

J.L. Llisterri Caro[a] y M. Luque Otero[b]

[a]Médico de Familia. Centro de Salud de Ingeniero Joaquín Benlloch. Valencia. España.
[b]Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid. España.

Los pacientes con síndrome metabólico (SM) constituyen un grupo prioritario para la prevención y tratamiento del riesgo cardiovascular en Atención Primaria (AP). Su identificación sobre la base de los criterios clínicos recomendados por el NCEP-ATP (*National Colesterol Education Program-Adult Treatment Panel)* III facilita enormemente el diagnóstico en nuestro medio. La resistencia a la insulina (RI) constituye la base patogénica común del SM, aunque también tienen un papel importante la obesidad y la distribución abdominal de la grasa, estando bien contrastada la relación entre algunos marcadores de inflamación (proteína C reactiva [PCR], interleucina 6 [IL-6], factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el SM. La intervención multifactorial con adopción de estilos de vida saludables debe presidir el tratamiento de estos pacientes. No disponemos de evidencias que hayan demostrado superioridad de un subgrupo terapéutico antihipertensivo sobre otro en el devenir de eventos cardiovasculares o mortalidad en el tratamiento del paciente con SM, sin embargo la utilización de determinados antihipertensivos podría ser clave por su influencia sobre la RI. El adecuado manejo de los fármacos antidiabéticos sensibilizadores a la insulina también puede ser relevante para neutralizar la RI y la aparición de diabetes tipo 2.

Palabras clave: hipertensión arterial, síndrome metabólico, Atención Primaria.

Patients with metabolic syndrome (MS) make up a priority group for the prevention and treatment of cardiovascular risk in Primary Health Care (PHC). Their identification based on clinical criteria recommended by the NCEP-ATP (*National Colesterol Education Program-Adult Treatment Panel)* III enormously facilitates the diagnosis in our setting. Insulin resistance (IR) constitutes the common pathogenic base of MS, although obesity and abdominal distribution of fat also have an important role, the relationship between some inflammation markers (proteine C reactive [PCR], interleucin 6 [IL-6], tumor necrosis factor alfa [TNF-α])" and MS being well-compared. Multifactorial intervention with adoption of healthy life styles should head the treatment of these patients. We do not have evidence that has demonstrated the superiority of an antihypertensive treatment subgroup over another in the future of cardiovascular events or mortality in the treatment of the patient with MS. However, the use of certain antihypertensive agents could be key due to their influence on IR. Adequate management of insulin sensitizing antidiabetic drugs may also be relevant to neutralize IR and the appearance of type 2 diabetes.

Key words: high blood pressure, metabolic syndrome, Primary Health Care.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular (FRCV) y un poderoso indicador para la supervivencia. En España, una de cada tres muertes totales y una de cada dos muertes por enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la presión arterial (PA), y la HTA como entidad propia lo está con una de cada cuatro muertes totales y una de cada 2,5 muertes cardiovasculares[1]. El riesgo de enfermedad cardiovascular en el paciente hipertenso se incrementa cuando coexisten otros FRCV, principalmente diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad y tabaquismo. En los últimos años numerosos estudios transversales han puesto de manifiesto la elevada prevalencia de estos FRCV en la población española[2]. Específicamente en población hipertensa asistida en Atención Primaria (AP) el estudio DIORISC[3] (n = 9.374) encontró que el 47% de los pacientes tenían hipercoleste-

Correspondencia: J. L. Llisterri Caro.
C/ Tallafoc del Ferro, 11.
46012 El Saler. Valencia.
Correo electrónico: jllisterri@medynet.com

El riesgo de enfermedad cardiovascular en el paciente hipertenso se incrementa cuando coexisten otros FRCV, principalmente diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad y tabaquismo.

rolemia, el 32% eran fumadores, el 23% obesos y el 22% diabéticos, y en el estudio PRESCAP[4] (n = 12.754) se observó la coexistencia de obesidad en el 31,9% de los pacientes, tabaquismo en el 22%, diabetes en el 21,6% e hipercolesterolemia en el 27%. En unidades de HTA, el estudio CLUE[5] (n = 4.049) mostró que el 41,1% eran obesos, el 35,5% tenían hipercolesterolemia, el 29,4% microalbuminuria, el 22,4% hipertrofia ventricular izquierda y el 22,1% diabetes; en el total de la muestra el 28,4% tenía tres o más factores de riesgo asociados. Asimismo en otros estudios se ha observado que los pacientes hipertensos, comparados con normotensos, presentan un mayor índice de masa corporal (IMC)[6], concentraciones séricas más elevadas de creatinina y ácido úrico[7], fibrinógeno[8], colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), triglicéridos (TGC) y menores concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL)[9], así como mayores concentraciones de insulina y leptina séricas[10].

Precisamente es la agregación de varios FRCV en un mismo individuo lo que constituye la definición de síndrome metabólico (SM), alteración que identifica a una población con un riesgo mayor de padecer enfermedades cardiovasculares. En los últimos años hemos asistido a un gran avance en la investigación sobre el SM y la resistencia a la insulina (RI), habiéndose demostrado la presencia de un estado circulatorio proinflamatorio en dichas alteraciones, en el sentido de que muchos marcadores de inflamación, como citoquinas o sustancias consideradas como reactantes de fase aguda, están elevados en el SM y en la RI[11]. Debido a su mayor riesgo los pacientes con SM constituyen un grupo prioritario en la prevención y tratamiento del riesgo cardiovascular.

DEFINICIÓN

La descripción de SM ha sido y es objeto de debate por parte de la comunidad científica, experimentando con el paso de los años cambios significativos en su definición y consideración de los aspectos fisiopatológicos más relevantes. En el año 1922 ya se recoge en la literatura la posible asociación de obesidad, HTA, gota y diabetes en un mismo individuo[12]. En el año 1988 Reaven define como "síndrome X" la asociación de una serie de alteraciones entre las que destaca como elemento fisiopatológico clave el incremento de la RI con hiperinsulinismo compensador[13]. En años posteriores esta agregación de factores de riesgo, presidida por la RI y acompañada de otras alteraciones (intolerancia hidrocarbonada, diabetes, dislipidemia, obesidad y HTA) recibió nombres tan diversos como "cuarteto de la muerte", "síndrome de insulina resistencia", "dislipidemia aterogénica" o "síndrome dismetabólico". En el año 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS)[14] estableció una serie de criterios basados en la RI y en las alteraciones del metabolismo de la glucosa para el diagnóstico de SM (tabla 1). Para realizar el diagnóstico de SM el paciente tiene que ser diabético o tener resistencia periférica a la insulina, definida como un valor del HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) superior al percentil 75 de la población a estudio. En el año 2001 el *Adult Treatment Panel III* (ATP-III) del *National Colesterol Education Program* (NCEP)[15] recomendó una definición clínica sencilla para definir SM que excluye de los criterios la medición de la RI. Los criterios de SM propuestos por el NCEP-ATP III[15] (tabla 1) simplifican enormemente su diagnóstico sobre la base del concepto de agrupación de factores de riesgo, quedando la RI en un segundo plano y concediendo un papel protagonista a la obesidad abdominal[16]. Para ello se descarta la existencia de diabetes o la necesidad de efectuar mediciones complejas de laboratorio; por lo tanto podemos definir SM incluso con una glucemia basal normal. Recientemente la Federación Internacional de Diabetes (FID)[17] ha establecido unos nuevos criterios para definir el SM que difieren de los criterios del NCEP-ATP III[15]. La obesidad abdominal se constituye como piedra angular de la definición (tabla 1) con valores específicos según etnias. El punto de corte para el perímetro abdominal se reduce en 8 cm para la etnia europea y se contempla como criterio el estar recibiendo tratamiento farmacológico para la dislipidemia. La glucosa basal se reduce a valores de 100 mg/dl y cuando se encuentren valores por encima de éstos se recomienda la sobrecarga oral de glucosa, pero esta condición no es estrictamente necesaria para definir SM.

Por lo tanto, actualmente el SM puede describirse como la agrupación, en un mismo sujeto, de alteraciones metabólicas y vasculares o hemodinámicas, entre las que destacan la obesidad abdominal o visceral, la HTA, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado de variada intensidad y anomalías lipoproteicas que suelen incluir concentraciones de TGC elevadas, c-HDL bajo y aumento del c-LDL[16].

PREVALENCIA

La prevalencia de SM en población general americana[18] es del 23,7% según criterios del NCEP-ATP III, incremen-

Es la agregación de varios FRCV en un mismo individuo lo que constituye la definición de síndrome metabólico (SM), alteración que identifica a una población con un riesgo mayor de padecer enfermedades cardiovasculares.

Los criterios de SM propuestos por el NCEP-ATP III simplifican enormemente su diagnóstico sobre la base del concepto de agrupación de factores de riesgo, quedando la RI en un segundo plano y concediendo un papel protagonista a la obesidad abdominal.

Tabla 1. Definición de síndrome metabólico

A. Criterios de la OMS (1998)
1. Resistencia a la insulina identificada por uno de los siguientes:
   – Diabetes tipo 2 o glucemia elevada en ayunas o intolerancia hidrocarbonada
   – En pacientes con glucemia basal normal (< 110 mg/dl) captación de glucosa por debajo del menor cuartil en el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico de la población de referencia

+

2. Uno o más de los siguientes criterios:
   – Tratamiento antihipertensivo y/o presiones elevadas (≥ 140 mmHg y/o ≥ 90 mmHg)
   – Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
   – c-HDL < 35 mg/dl en varones, o < 40 mg/dl en mujeres
   – IMC > 30 kg/m^2 y/o cociente cintura/cadera > 0,9 en varones y > 0,85 en mujeres
   – Excreción urinaria de albúmina > 20 µg/min o cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g

B. Criterios del NCEP-ATP III (2001)
(3 ó más de los siguientes):
– Obesidad abdominal (diámetro de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres)
– Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl
– c-HDL < 40 mg/dl en varones, o < 50 mg/dl en mujeres
– Presión arterial ≥ 130 y/u 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo
– Glucosa basal ≥ 110 mg/dl

C. Criterios de la FID (2005)
– Obesidad abdominal: diámetro de la cintura ≥ 94 cm en varones, y ≥ 80 cm en mujeres (europeos)

+

Dos o más de los siguientes criterios:
– Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico
– c-HDL < 40 mg/dl en varones, o < 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento farmacológico
– Presión arterial ≥ 130 y/o 85 mmHg o en tratamiento farmacológico de la HTA
– Glucosa basal ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2

OMS: Organización Mundial de la Salud; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; NCEP-ATP III: *National Colesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*; FID: Federación Internacional de Diabetes; HTA: hipertensión arterial.

tándose con la edad y con el IMC, y del 25,1% según criterios de la OMS. En nuestro país, utilizando estos mismos criterios, la prevalencia encontrada ha sido del 19,3%[19] y del 24,4%[20], y del 28,9%[21] según criterios del NCEP-ATP-III. En población laboral española un reciente estudio[22] que incluyó 7.256 individuos mostró que uno de cada 10 trabajadores activos tiene SM; la prevalencia global fue del 10,2% y aumentó con la edad y el sexo masculino. En población hipertensa de mediana edad un estudio italiano ha observado la presencia de SM en el 34% de los pacientes[23]. En España, también en población hipertensa, la prevalencia de SM varía según series; en población natural la prevalencia encontrada ha sido del 12% en normotensos, del 29% en pacientes sin tratamiento antihipertensivo y del 37% en hipertensos tratados[24]. En población hipertensa no diabética se ha encontrado SM en el 35% de los pacientes y su existencia estuvo asociada a un mayor riesgo coronario, requerir más fármacos antihipertensivos para el control de la PA, a un menor control de valores de c-LDL y a un 26% de menos posibilidades de cumplir ambos objetivos de control[25]. En población hipertensa asistida en AP el estudio PRESCOT[26] (12.954 pacientes) encontró una prevalencia (criterios NCEP-ATP-III) del 51% (46% en los varones y 58% en las mujeres), aumentando significativamente con la edad. El porcentaje de pacientes con la PA controlada fue significativamente inferior en los pacientes con SM (17,2% frente a 33,6%) y lo mismo se observó para la tasa de control de c-LDL (17,2% frente a 35,7%). En otro estudio realizado en AP (estudio PREVENCAT)[27], diseñado para analizar el grado de control de los principales FRCV, la prevalencia fue del 50,6%, siendo la elevación de la PA y la obesidad abdominal los componentes más frecuentes para diagnosticar SM.

Actualmente el SM puede describirse como la agrupación, en un mismo sujeto, de alteraciones metabólicas y vasculares o hemodinámicas, entre las que destacan la obesidad abdominal o visceral, la HTA, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado de variada intensidad y anomalías lipoproteicas que suelen incluir concentraciones de TGC elevadas, c-HDL bajo y aumento del c-LDL.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME METABÓLICO

La Guía Europea de Prevención Cardiovascular[28] destaca que los individuos con SM tienen un incremento de su riesgo cardiovascular y una mayor probabilidad de desarrollar diabetes. Varios estudios epidemiológicos avalan esta consideración. Lakka et al[29] mostraron que en una cohorte de 1.209 varones no diabéticos seguidos durante 11,4 años la presencia de SM multiplicaba por 3,7 el riesgo de fallecimiento por cardiopatía isquémica, por 3,5 el de fallecimiento por causa cardiovascular y por 3,6 la mortalidad total. En la encuesta NHAHES III[30] los individuos con SM tuvieron de tres a cuatro veces mayor riesgo de morir por enfermedad coronaria y en el estudio de San Antonio[31] seis veces más riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 que los sujetos sin SM. La presencia de SM en pacientes con enfermedad coronaria previa sin diabetes se ha relacionado con la aparición de ictus y accidente isquémico transitorio, siendo la glucosa basal alterada y la HTA los más fuertes predictores de riesgo[32]. En los hipertensos con SM el riesgo cardiovascular es mayor que en los hipertensos sin SM, y en un seguimiento de 10 años, aquéllos presentaron casi el doble de episodios cardiovasculares, tanto

En población hipertensa asistida en AP el estudio PRESCOT (12.954 pacientes) encontró una prevalencia (criterios NCEP-ATP-III) del 51% (46% en los varones y 58% en las mujeres), aumentando significativamente con la edad.

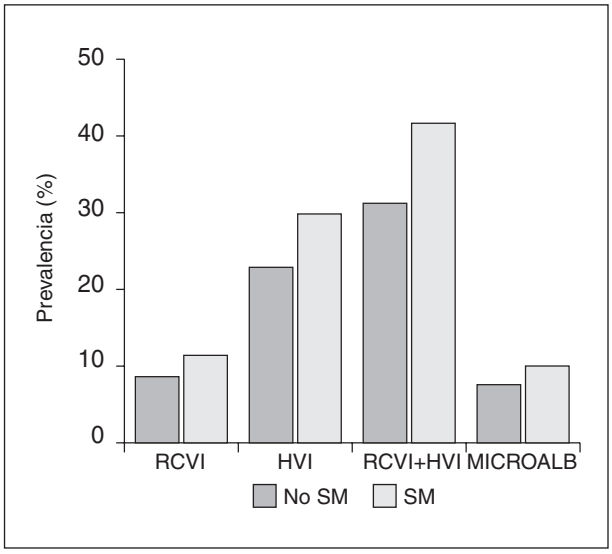

Figura 1. Síndrome metabólico y daño en órganos diana en pacientes hipertensos nunca tratados. SM: síndrome metabólico; RCVI: remodelado concéntrico de ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; MICROALB: microalbuminuria.

coronarios como cerebrovasculares, incluso tras ajustar los factores de riesgo cardiovascular clásicos[33]. Cuspidi et al[34] observaron que los pacientes hipertensos con SM diagnosticados según los criterios del NCEP-ATP-III, y nunca tratados, presentaban más repercusión orgánica (presencia de hipertrofia ventricular izquierda [HVI], remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo y excreción urinaria de albúmina) que los hipertensos sin SM (fig. 1). Recientemente Mule et al[35], en un estudio que incluyó 352 pacientes hipertensos de mediana edad sin diabetes y libres de enfermedad cardiovascular, demuestran que el SM es un marcador de daño orgánico en la HTA.

Cada componente del SM es un factor de riesgo cardiovascular, con un riesgo específico para determinadas complicaciones (tabla 2); sin embargo es la combinación de los diferentes componentes lo que potencia de forma significativa la aparición de las mismas.

Tabla 2. Riesgos asociados a los diferentes componentes del síndrome metabólico

Componente	Riesgo
Obesidad	Resistencia a la insulina Diabetes tipo 2 Hipertensión Enfermedad coronaria
Resistencia a la insulina	Diabetes tipo 2 Dislipidemia Obesidad Aterosclerosis Aumento de la activación simpática
Microalbuminuria	Marcador precoz daño renal Riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular Riesgo aumentado de diabetes
Diabetes mellitus tipo 2	Daño vascular Enfermedad coronaria Enfermedad vascular renal Enfermedad renal Arteriopatía periférica Retinopatía
Dislipidemia	Aterosclerosis Enfermedad coronaria Enfermedad vascular cerebral Arteriopatía periférica Resistencia a la insulina y secuelas
Hipertensión	Enfermedad coronaria Enfermedad vascular cerebral Enfermedad renal Insuficiencia cardíaca Hipertrofia ventricular izquierda
Estado circulatorio proinflamatorio	Enfermedad coronaria
Estado circulatorio protrombótico	Trombosis arterial Síndrome coronario agudo Hipertensión Posible resistencia a la insulina

Adaptada de van Zwieten PA, et al[60].

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La RI ocupa un lugar fundamental en la patogenia del SM, aunque también tienen un papel importante la obesidad y la distribución abdominal de la grasa, que suelen acompañarse de un incremento de la RI. Esta RI está relacionada con factores genéticos y ambientales, fundamentalmente dieta hipercalórica, tabaquismo y sedentarismo. El exceso de tejido adiposo resulta en un incremento de la circulación de ácidos grasos libres (que se acumulan en el músculo y el hígado aumentando la RI), de citoquinas (como la PCR) que expresan un estado proinflamatorio, del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (expresión de un estado protrombótico) y reducción de los valores circulantes de adiponectina, que se correlacionan con un mal perfil de los factores de riesgo metabólicos[24]. Actualmente quedan pocas dudas de que el SM, por asociarse a valores elevados en plasma de proteína C reactiva (PCR), interleu-

Cada componente del SM es un factor de riesgo cardiovascular, con un riesgo específico para determinadas complicaciones; sin embargo es la combinación de los diferentes componentes lo que potencia de forma significativa la aparición de las mismas.

La RI ocupa un lugar fundamental en la patogenia del SM, aunque también tienen un papel importante la obesidad y la distribución abdominal de la grasa, que suelen acompañarse de un incremento de la RI.

Actualmente quedan pocas dudas de que el SM, por asociarse a valores elevados en plasma de proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), es un proceso inflamatorio.

Por consiguiente, sobre la base de una respuesta insulínica alterada, todas las estrategias terapéuticas a utilizar en el SM deben estar orientadas a neutralizar la misma y a disminuir el estado proinflamatorio asociado.

cina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), es un proceso inflamatorio[11]. La adiponectina puede desempeñar un papel relevante en todo el proceso ya que regula el metabolismo energético del organismo estimulando la oxidación de ácidos grasos, reduciendo los TGC plasmáticos y aumentando la sensibilidad a la insulina[36].

La RI constituye la base patogénica común del SM y diferentes estudios han valorado esta cuestión. Zavaroni et al[37] encontraron que los individuos cuya respuesta a la insulina durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa era elevada tenían presiones arteriales, glucemia y concentraciones de TGC más altas y concentraciones de c-HDL más bajas que en los sujetos con una respuesta menor de insulina. En el estudio de San Antonio[38] los sujetos que estaban en el cuartil superior de la distribución de la insulina basal, es decir, los que presentaban mayor RI, tuvieron una mayor incidencia de HTA, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia y concentraciones más bajas de c-HDL que los que estaban en el primer cuartil de la distribución de insulina. En el estudio Bruneck[39], en el que se evaluó la RI mediante el índice HOMA, se encontró RI en el 66% de los sujetos con intolerancia hidrocarbonada, en el 84,2% de los sujetos con hipertrigliceridemia, en el 88% de los sujetos con concentraciones bajas de c-HDL, en el 84% de los diabéticos tipo 2 y en el 58% de los hipertensos; la prevalencia de RI alcanzó el 95% en los sujetos que presentaban conjuntamente intolerancia hidrocarbonada o diabetes tipo 2, dislipidemia, hiperuricemia e HTA. Finalmente Martell et al[40] han observado que tanto el valor absoluto de HOMA como la prevalencia de HOMA superior a 3,8 (valor que indica la RI) es significativamente superior en los sujetos con SM.

Las manifestaciones iniciales de la RI ocasionan que la célula beta-pancreática secrete más insulina, generando hiperinsulinismo que puede conducir a un agotamiento funcional de la célula beta y al desarrollo de diabetes mellitus y de otras complicaciones cardiovasculares (fig. 2). La elevación mantenida de los niveles de insulina induce HTA por dos mecanismos: por una parte aumentando la reabsorción de sodio a nivel del túbulo renal, y por otra ejerciendo una acción trófica en las células musculares lisas de los vasos que conduce a su hipertrofia y contribuye al remodelado vascular; el hiperinsulinismo, además, provoca disfunción endotelial e incremento de la actividad adrenérgica.

Por consiguiente, sobre la base de una respuesta insulínica alterada, todas las estrategias terapéuticas a utilizar en el SM deben estar orientadas a neutralizar la misma y a disminuir el estado proinflamatorio asociado.

ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

La importante significación clínica del SM implica la necesidad de una atención prioritaria en la práctica clínica a la hora de prevenir y tratar la enfermedad cardiovascular. La

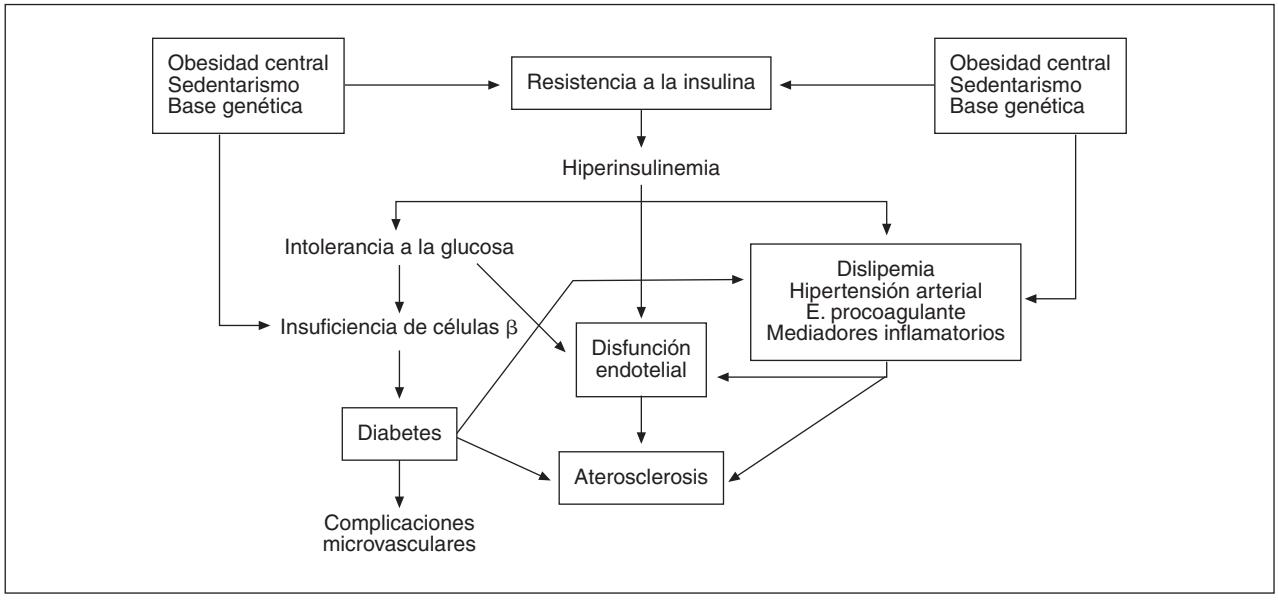

Figura 2. Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular.

La adopción de estilos de vida saludables debe presidir el tratamiento de estos pacientes y si es necesario se deben utilizar fármacos antihipertensivos, hipolipidemiantes y sensibilizadores a la insulina.

adopción de estilos de vida saludables debe presidir el tratamiento de estos pacientes y si es necesario se deben utilizar fármacos antihipertensivos, hipolipidemiantes y sensibilizadores a la insulina. La modificación del estilo de vida, aspecto fundamental para el tratamiento de la RI, debe centrarse en la dieta y el ejercicio físico (tabla 3). La intervención multifactorial (control de los factores de riesgo) y la reducción del riesgo cardiovascular con los fármacos que han demostrado reducirlo (tabla 4) son otros aspectos a considerar. El tratamiento farmacológico debe estar orientado hacia fármacos que además de su acción específica sean capaces de mejorar la RI.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DE OTROS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Hipertensión arterial

Las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión/Sociedad Europea de Cardiología[41] recomiendan iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo, así como antiagregante e hipolipidemiante, cuando los valores de PA están en rango normal-alto (130-139 y/o 85-89 mmHg para PA sistólica/diastólica respectivamente) y los pacientes presentan un riesgo cardiovascular elevado (tres o más FRCV, lesión en órgano diana o diabetes), lo cual es muy frecuente encontrar en los pacientes con SM.

No disponemos de evidencias que hayan demostrado superioridad de un subgrupo terapéutico antihipertensivo sobre otro en el devenir de eventos cardiovasculares o mortalidad en el tratamiento del paciente con SM. Sin embargo, la utilización de determinados antihipertensivos podría ser clave por su influencia sobre la RI (tabla 5). En este sentido debemos reseñar que importantes estudios han analizado y demostrado claramente que diuréticos y bloqueadores beta aumentan la incidencia de diabetes y que inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) la previenen[42]. En un reciente metaanálisis[43] de siete estudios (58.010 pacientes), que comparó antihipertensivos antiguos frente a modernos, se ha observado una reducción del 20% en la incidencia de diabetes en los pacientes tratados con IECA o ARA II y del 16% con calcioantagonistas; sus autores concluyen que tratando 60-70 pacientes durante cuatro años con fármacos modernos en lugar de los clásicos evitaremos un nuevo caso de diabetes. En la tabla 6 se exponen los principales estudios que han analizado la incidencia de nuevos casos de diabetes en pacientes tratados con diferentes pautas. Al amparo de los resultados del estudio VALUE[44], en el que se comparó una estrategia basada en valsartán frente a una basada en amlodipino, parece definitivo que el antagonismo de la actividad del sistema renina angiotensina obtiene efectos positivos sobre la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus, que superan a los conseguidos con otros fármacos, incluidos los calcioantagonistas. En el

El tratamiento farmacológico debe estar orientado hacia fármacos que además de su acción específica sean capaces de mejorar la RI.

Tabla 3. Recomendaciones del estilo de vida en el síndrome metabólico

- Restricción calórica para reducir el exceso de peso corporal
- Dieta equilibrada, con incremento de la proporción de hidratos de carbono complejos (50%-55% del total de la ingestión calórica), adecuado aporte de fibra (30-40 g/día), reducción del componente graso (< 30% del aporte calórico total con < 7% de grasas saturadas y en torno al 10% de monosaturadas y poliinsaturadas) y aporte de proteínas adecuado a las circunstancias fisiológicas particulares
- Evitar el excesivo consumo de alcohol (< 30 g/día) y de sal (> 300 mg/día)
- Ejercicio físico aeróbico realizado con regularidad e individualizado en tipo e intensidad
- Intervención enérgica sobre otros factores de riesgo que puedan estar presentes (tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial, hiperglucemia)

Tabla 4. Objetivos generales del tratamiento en el síndrome metabólico

A. Modificación del estilo de vida
B. Control de los principales factores de riesgo cardiovascular
   - Abandono del hábito tabáquico
   - Presión arterial < 140/90 mmHg (< 130/80 mmHg en diabetes)
   - c-LDL < 100 mg/dl
   - Triglicéridos < 150 mg/dl
   - Glucemia < 100 mg/dl
C. Reducción del riesgo cardiovascular
   - Tratamiento antiagregante
   - Estatinas/fibratos
   - IECA/ARA II
   - Insulinsensibilizadores (metformina/glitazonas)
   - Acarbosa/orlistat

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II.

No disponemos de evidencias que hayan demostrado superioridad de un subgrupo terapéutico antihipertensivo sobre otro en el devenir de eventos cardiovasculares o mortalidad en el tratamiento del paciente con SM. Sin embargo, la utilización de determinados antihipertensivos podría ser clave por su influencia sobre la RI.

Tabla 5. Efectos de los fármacos antihipertensivos sobre la resistencia a la insulina

Fármaco	Efecto sobre RI	Mecanismo
Tiazidas	Desfavorable	Disminución insulina pancreática
Bloqueadores beta	Desfavorable	
Antagonistas del calcio	Neutro	
IECA	Favorable	Posibles efectos sobre el endotelio
ARA II	Sin efectos	
Excepción: telmisartán	Favorable	Agonista receptor PPAR-γ
Alfabloqueantes (ejemplo: doxazosina)	Favorable	
Antihipertensivos de acción central (clonidina, α-metil-dopa, moxonidina)	Favorable	Disminución actividad sistema nervioso simpático

Adaptada de van Zwieten PA, et al[60].
RI: resistencia a la insulina; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; PPAR-γ: receptores nucleares gamma activadores de la proliferación de los peroxisomas.

Tabla 6. Incidencia de nuevos casos de diabetes con fármacos antihipertensivos

Estudio	Fármacos	RRR nuevos casos DM (%)
CAPPP	IECA frente a convencional	–14
STOP-2	IECA frente a convencional	–4 (NS)
ALLHAT	IECA frente a diurético	–40/*30
HOPE	IECA frente a placebo	–34
ANBP 2	IECA frente a diurético	–33
STOP-2	BCC frente a convencional	–2 (NS)
INSIGHT	BCC frente a diurético	–23
ALLHAT	BCC frente a diurético	–25/*16
INVEST	BCC frente a bloqueador beta	–16
NORDIL	BCC frente a convencional	–13
LIFE	ARA frente a bloqueador beta	–25
SCOPE	ARA frente a convencional	–20
CHARM*	ARA frente a placebo	–22
ALPINE	ARA frente a diurético	–87
VALUE	ARA frente a BCC	–23

*pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
RRR: reducción relativa del riesgo; DM: diabetes mellitus; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales del calcio.

estudio ALPINE[45], diseñado específicamente para comparar la incidencia de diabetes en hipertensos tratados con hidroclorotiazida y atenolol frente a candesartán y felodipino, se observó al final del seguimiento de un año que en el grupo tratado con el diurético las concentraciones de glucemia, TGC, c-LDL, apolipoproteína B, insulina basal e índice de resistencia a la insulina HOMA fueron significativamente superiores a las del grupo tratado con el ARA II. En los pacientes tratados con el diurético la prevalencia de SM fue mayor, mostrando una incidencia de diabetes del 4%, mientras que en los tratados con el ARA II fue del 0,5%. En el estudio CROSS[46], realizado en pacientes hipertensos obesos, el tratamiento con candesartán respecto a hidroclorotiazida redujo significativamente la actividad simpática con aumento de la sensibilidad a la insulina. Los alfabloqueantes, de los cuales el más estudiado es la doxazosina, han demostrado que no modifican los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, hemoglobina glucosilada y péptido C, pero disminuyen la RI y mejoran el perfil lipídico[47]; estas características pueden ser de interés para su utilización en el tratamiento de la HTA en el SM.

Recientemente[48] hemos sabido que telmisartán, un ARA II ampliamente utilizado en el tratamiento de la HTA, tiene una actividad agonista parcial de los receptores nucleares gamma activadores de la proliferación de los peroxisomas (PPAR-γ), los cuales tienen un papel relevante en la regulación del metabolismo hidrocarbonado y lipídico. A este respecto debemos recordar que la actividad agonista parcial de los receptores PPAR-γ es el mecanismo por el cual las glitazonas aumentan la sensibilidad a la insulina y se utilizan en el tratamiento de la diabetes tipo 2[24]. La disponibilidad de fármacos que bloqueen el sistema renina angiotensina y tengan además un efecto agonista sobre los receptores PPAR-γ propician la obtención de efectos beneficiosos combinados a nivel hemodinámico y metabólico, especialmente en pacientes con HTA y diabetes. Estos hallazgos hacen atractiva la propuesta del tratamiento del SM con telmisartán; esperamos con interés la confirmación de esta línea de investigación con los ensayos clínicos que están en marcha.

Obesidad

Los cambios en el estilo de vida son elemento clave para el manejo del sobrepeso y la obesidad en el paciente con SM. Por el momento sólo dos fármacos están autorizados por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la obesidad a largo plazo: sibutramina y orlistat. La metformina, biguanida ampliamente utilizada como antidiabético oral, frecuentemente causa reducción del peso corporal, en contraste a otros antidiabéticos orales (sulfonilureas) que lo suelen aumentar. Próximamente dispondremos en el arsenal terapéutico de rimonabant, antagonista de los receptores cannabinoides cerebrales (CB1), el cual ha demostrado a altas dosis (20 mg/día) reducir significativamente el porcentaje de sujetos con SM[49]. Actualmente se encuentran en fase de desarrollo como agentes farmacológicos algunas adipocitoquinas como la leptina y la adiponectina; se trata de proteínas secretadas por el tejido adiposo que desempe-

Recientemente hemos sabido que telmisartán, un ARA II ampliamente utilizado en el tratamiento de la HTA, tiene una actividad agonista parcial de los receptores nucleares gamma activadores de la proliferación de los peroxisomas (PPAR-γ), los cuales tienen un papel relevante en la regulación del metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

Próximamente dispondremos en el arsenal terapéutico de rimonabant, antagonista de los receptores cannabinoides cerebrales (CB1), el cual ha demostrado a altas dosis (20 mg/día) reducir significativamente el porcentaje de sujetos con SM.

ñan un papel primordial en diversas alteraciones ligadas a la obesidad; la adiponectina, concretamente, estimula la oxidación de ácidos grasos y aumenta la sensibilidad a la insulina desempeñando un papel relevante en la regulación del metabolismo energético del organismo[36].

Intolerancia a la glucosa y diabetes

La diabetes mellitus y sus estados precursores, intolerancia a la glucosa y RI, deben ser tratados mediante adecuación de estilos de vida, control del peso, fármacos antidiabéticos orales y en casos necesarios terapia con insulina. El tratamiento farmacológico debe estar orientado a la utilización de fármacos sensibilizadores a la insulina: metformina, glitazonas y acarbosa. La metformina mejora la RI debido a su capacidad de reducir la producción hepática de glucosa y la glucotoxicidad acompañante. Las glitazonas o tiazolinendionas (pioglitazona y rosiglitazona) aumentan la sensibilidad a la insulina como resultado de la activación de los receptores PPAR-γ, además de mejorar la utilización de glucosa en el músculo, disminuir los ácidos grasos circulantes, la excreción urinaria de albúmina[50] y la presión arterial[51]. La acarbosa también mejora la RI y ha demostrado prevenir el paso a diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa[52], así como reducir los eventos cardiovasculares en diabéticos tipo 2[53]. En la tabla 7 se especifican los principales agentes antidiabéticos orales y su mecanismo de acción.

Tabla 7. Mecanismo de acción de los antidiabéticos orales

	Fármaco	Modo de acción
Sulfonilureas	Tolbutamida Glibenclamida Glicacida Glipizida Glimepirida	Aumento de liberación pancreática de insulina
Glinidas	Nateglinida Repaglinida	Aumento de liberación pancreática de insulina
Inhibidores de la α-glucosidasa	Acarbosa Miglitol	Disminución absorción glucosa
Metformina	Metformina	Aumento sensibilidad insulina Aumento tolerancia glucosa
Glitazonas	Pioglitazona Rosiglitazona	Aumento sensibilidad insulina Aumento tolerancia glucosa

Dislipidemia

El tratamiento farmacológico en la dislipidemia aterogénica del SM tiene como objetivos fundamentales descender los valores de TGC, aumentar los niveles de c-HDL y reducir los de c-LDL. En los pacientes en los cuales la modificación del estilo de vida no ha resultado efectiva o en aquellos que presentan un riesgo cardiovascular alto debe considerarse la administración de fármacos hipolipidemiantes. En función de la anomalía lipídica encontrada puede ser recomendable utilizar estatinas y/o fibratos. En algunos casos pueden ser útiles los inhibidores de la absorción intestinal de colesterol (ezetimiba).

Los fibratos, agonistas de los receptores PPAR-α, mejoran todos los componentes de la dislipidemia aterogénica, reducen el riesgo cardiovascular en individuos con SM[17] y la incidencia de eventos coronarios[54]. Pueden ser utilizados para descender los valores de TGC y aumentar el c-HDL.

Las estatinas son fármacos ampliamente estudiados y utilizados[15]; simvastatina, atorvastatina y pravastatina son los agentes con mayor grado de evidencia. En pacientes hipercolesterolémicos con SM, en los que se comparó simvastatina con atorvastatina, ésta produjo un mayor descenso en los TGC, mientras que simvastatina aumentó más el c-HDL[55]; en un reciente estudio[56] que comparó cuatro estatinas (rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina y pravastatina) en pacientes dislipidémicos con SM, aunque todas tuvieron efectos favorables sobre la hipercolesterolemia, fue el tratamiento con rosuvastatina el que obtuvo el mejor impacto sobre la dislipidemia aterogénica del SM. En pacientes con SM y microalbuminuria pravastatina también ha demostrado reducir la incidencia de eventos cardiovasculares[57]. En el estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*)[58] la presencia de SM se mostró como fuerte predictor de enfermedad coronaria y de diabetes, observándose que en los pacientes tratados con pravastatina (media de 4,9 años de seguimiento) disminuyó un 30% la incidencia de diabetes. Un análisis post-*hoc* del estudio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*)[59] muestra que el tratamiento con simvastatina en los pacientes con SM, cuando se compara con los pacientes sin SM, consigue una mayor reducción absoluta del riesgo de eventos cardiovasculares.

El NCEP-ATP III enfatiza que el c-LDL debe constituir el objetivo primario del tratamiento hipolipidemiante y que la utilización de estatinas debe plantearse en pacientes de alto riesgo cuando sus valores plasmáticos superan los 100 mg/dl, y a partir de 130 mg/dl si no son de alto riesgo.

Estado protrombótico

El estado o condición protrombótica en los pacientes con SM se caracteriza por elevación del fibrinógeno, activación

El tratamiento farmacológico en la dislipidemia aterogénica del SM tiene como objetivos fundamentales descender los valores de TGC, aumentar los niveles de c-HDL y reducir los de c-LDL.

del factor VII y elevación plasmática de los factores II, IX y X[60]. El riesgo de eventos trombóticos puede reducirse con la utilización de aspirina. A este respecto la *American Heart Association*[61] aconseja profilaxis con aspirina (80-100 mg/día) en los pacientes que presentan un riesgo coronario igual o superior a 10% a los diez años según la escala de Framingham. Algunos pero no todos los pacientes con SM cumplirán estos criterios.

Estado proinflamatorio

Esta condición se caracteriza por elevación de PCR, IL-6 y TNF-α. La medición de la PCR es la prueba más útil para valorar la presencia de un estado inflamatorio, habiéndose observado que en los pacientes con SM los valores plasmáticos de PCR y de IL-6 son más elevados[11]. Unos niveles de PCR ≥ 3 mg/l se consideran un factor de riesgo coronario, precisando los individuos que los presentan modificación de estilos de vida, aspirina a bajas dosis y si es necesario corrección de los valores elevados de lípidos plasmáticos[61].

INVESTIGACIÓN FUTURA

A pesar de la abundante información disponible en los últimos años centrada específicamente en el SM y sus consecuencias, es necesario remarcar la necesidad de disponer de líneas de investigación que analicen aspectos tales como: etiología del SM, características del SM en diferentes poblaciones, valor predictivo de cada uno de los componentes y beneficios cardiovasculares de su tratamiento de manera individual o global, desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de los componentes del SM (obesidad, RI, dislipidemia aterogénica, estados asociados, etc.) y estudios comparativos entre los ya disponibles que profundicen en el impacto sobre la RI y sus consecuencias. En este sentido, señalar que actualmente se encuentran en marcha algunos estudios que analizan estos aspectos. Uno de los más importantes en este campo es el estudio NAVIGATOR[62] (7.500 pacientes prediabéticos), que constituye el estudio de prevención de diabetes más grande hasta la fecha y en el que también se valora la incidencia de eventos cardiovasculares con la combinación de natiglinida y valsartán. En la actualidad también se encuentra en marcha el estudio DREAM[63], que incluye más de 4.000 individuos con intolerancia a la glucosa y que pretende valorar el efecto, en un diseño factorial 2 x 2, de ramipril y rosiglitazona, en monoterapia o combinación para prevenir la progresión a la diabetes después de un seguimiento mínimo de tres años. El estudio ADOPT[64] compara los efectos de la monoterapia con metformina, rosiglitazona y glibenclamida en 3.600 pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada. El estudio RECORD[65] compara la incidencia de eventos cardiovasculares y progresión de la diabetes en 4.458 pacientes asignados a recibir rosiglitazona en combinación con metformina o sulfonilurea. El estudio ONTARGET/TRASCEND[66] compara la tasa de episodios cardiovasculares en hipertensos de alto riesgo tratados con telmisartán, ramipril o la combinación de ambos, siendo uno de sus objetivos secundarios valorar la incidencia de diabetes. Para finalizar, destacar que la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que actúen aumentando la concentración o estimulando la secreción de adiponectina pueden ser claves para la prevención y tratamiento de las enfermedades asociadas a la RI, especialmente la obesidad y la diabetes.

El riesgo de eventos trombóticos puede reducirse con la utilización de aspirina.

Unos niveles de PCR ≥ 3 mg/l se consideran un factor de riesgo coronario, precisando los individuos que los presentan modificación de estilos de vida, aspirina a bajas dosis y si es necesario corrección de los valores elevados de lípidos plasmáticos.

CONCLUSIONES

El SM puede describirse como la agrupación, en un mismo individuo, de alteraciones metabólicas y vasculares o hemodinámicas, entre las que destacan la obesidad abdominal o visceral, la HTA, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado de variada intensidad y diversas anomalías lipoproteicas. Actualmente se considera un proceso inflamatorio caracterizado por la elevación de las concentraciones plasmáticas de PCR ultrasensible y protrombótico con aumento de PAI-1, fibrinógeno y de la trombina, así como por el aumento de la agregación plaquetaria. Los criterios de SM propuestos por el NCEP-ATP III simplifican enormemente su diagnóstico en AP, habiéndose observado en diversos estudios epidemiológicos su elevada prevalencia en la población hipertensa y sus efectos deletéreos sobre el riesgo cardiovascular y la incidencia de diabetes. La adopción de estilos de vida saludables debe presidir el tratamiento de estos pacientes y si es necesario se deben utilizar fármacos antihipertensivos, hipolipidemiantes y sensibilizadores a la insulina. Por el momento no disponemos de evidencias que hayan demostrado superioridad de un subgrupo terapéutico antihipertensivo sobre otro en el devenir de eventos cardiovasculares o mortalidad en el tratamiento del paciente con SM, sin embargo la utilización de determinados antihipertensivos podría ser clave por su influencia sobre la RI.

La investigación y desarrollo de nuevos fármacos que actúen aumentando la concentración o estimulando la secreción de adiponectina pueden ser claves para la prevención y tratamiento de las enfermedades asociadas a la RI, especialmente la obesidad y la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz JJ, de Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. Med Clin (Barc). 1999;112:489-94.
2. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005;124(16):606-12.
3. Barrios V, Campuzano R, Peña G, Guzmán G, Ruilope LM. Estratificación del riesgo cardiovascular en hipertensión en Atención Primaria e impacto sobre el tratamiento antihipertensivo. Estudio DIORISC. Hipertensión. 2002;3:114-20.
4. Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, Divisón JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2002. Med Clin (Barc). 2004;122(5):165-71.
5. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al, CLUE Study Group Investigators. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. Hipertensión. 2004;43:1338-44.
6. Kannel WD, Brand N, Skinner JJ, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. Ann Intern Med. 1967;67:48-59.
7. Torres R, García J. Hipertensión e hiperuricemia. Hipertensión. 2002;19(6):279-84.
8. Kannel WB, Wolf OA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. JAMA. 1987; 258:1183-6.
9. Aranda P, Villar J, en representación del Grupo Al-Andalus. Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Al-Andalus 90. Sevilla: Consejería de Salud. Servicio de Salud; 1993.
10. Álvarez-Aguilar C, Mondragón-Jiménez LI, Ramírez-Enríquez J, Gómez-García A, Paniagua-Sierra R, Amato D. Hiperleptinemia como factor de riesgo en hipertensión arterial asociada a obesidad. Med Clin (Barc). 2004;123:766-9.
11. de Oya M. Inflamación y síndrome metabólico. Med Clin (Barc). 2004;123(10):381-2.
12. Hanefeldt M, Leonhardt W. The metabolic syndrome. Jena: G. Fischer; 1997. p. 13-24.
13. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15:539-53.
15. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) Final report. Circulation. 2002;106:3143-421.
16. Real J, Carmena R. Importancia del síndrome metabólico y de su definición dependiendo de los criterios utilizados. Med Clin (Barc). 2005;124(10):376-8.
17. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Backgrounder 1 (15th april, 2005). Available in the Webcast of Press Briefing of the New IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: www.idf.org/ webcast
18. Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287:356-9.
19. Martínez MJ, Martínez MT, Serrano M. Síndrome de resistencia a la insulina y síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. Cardiovasc Risk Factors. 2003;12:89-95.
20. Álvarez EE, Rivas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. Med Clin (Barc). 2003; 120:72-4.
21. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. Eur J Intern Med. 2003;14: 101-6.
22. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. Rev Esp Cardiol. 2005;58:797-806.
23. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1817-22.
24. Luque M, Martell N. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. Med Clin (Barc). 2004;123(18):707-11.
25. Rodilla E, García L, Merino C, Costa JA, González C, Pascual JM. Importancia del síndrome metabólico en el control de la presión arterial y de la dislipemia. Med Clin (Barc). 2004;123(16):601-5.
26. Barrios V, Calderon A, Llisterri JL, Alegría E, Muñiz J, Matalí A, et al. Metabolic Syndrome is very frequent in hypertension but is often misdiagnosed in primary care. Date from PRESCOT study. J Hypertens. 2005;23 Supl 2:s222.
27. Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR, et al. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. Med Clin (Barc). 2005;124(11):406-10.
28. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2003;24(17):1601-10.
29. Lakka HA, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilheto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002;288: 2709-16.
30. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. Circulation. 2004;109:42-6.
31. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The Metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003;26:3153-9.
32. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Stroke. 2005;36:1366-71.
33. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1817-22.
34. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. J Hypertens. 2004;22:1991-8.
35. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. J Intern Med. 2005;257:503-13.
36. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. Med Clin (Barc). 2005;124:388-95.
37. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med. 1989;320:702-6.
38. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes. 1992;41:715-22.
39. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. Diabetes. 1998;47:1643-9.
40. Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López-Eady MD, Fernández Pinilla C, Ávila M, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. Blood Pressure. 2003;12:149-54.
41. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.
42. Messerli FH, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. J Hypertens. 2004;22:1845-7.
43. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. J Hypertens. 2004;22:1453-8.
44. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363:2022-31.
45. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Antihypertensive treatment and lipid profile in a North of Sweden efficacy evaluation. ALPINE. J Hypertens. 2003; 21:1263-74.

46. Grassi G, Seravalle G, Delloro R, Travano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensives individuals: results of the CROSS study. J Hypertens. 2003;21:1761-9.
47. Lithell H. Effect of antihypertensive drug on insuline, glucose and lipid metabolism. Diabetes Care 1991;14: 203-9.
48. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR g- modulating activity. Hypertension. 2004;43:993-1002.
49. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet. 2005;365:1389-97.
50. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. J Human Hypertens. 2003;17:7-12.
51. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Hitoglou-Makedou AD, Pagkalos EM, Yovos JG, et al. The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Am J Hypertens. 2005;18:227-34.
52. Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C, et al. Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus. Results of a randomized clinical trial: the STOP-NIDDM Trial. Lancet. 2002;359:2072-7.
53. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowwitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J. 2004;25:10-6.
54. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. Circulation. 1999;99:2901-7.
55. Hunninghake DB, Ballantyne CM, Maccubbin DL, Shah AK, Gumbiner B, Mitchel YB. Comparative effects of simvastatin and atorvastatin in hypercholesterolemic patients with characteristics of metabolic syndrome. Clin Ther. 2003;25:1670-86.
56. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE, Jones PH, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2005;95:360-6.
57. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL, Bakker SJ, de Jong PE, Zijlstra F, et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. Eur Heart J. 2005;26:1314-20.
58. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2003;108:414-9.
59. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, Lee MW, Shah A, Davies MJ, et al. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care. 2004;27:1735-40.
60. van Zwieten PA, Mancia G. The metabolic syndrome. In: The metabolic syndrome - a therapeutic challenge. Netherlands: Van Zuiden Communications B.V.; 2005.
61. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. American Diabetes Association. Circulation. 2004;109:551-6.
62. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement. Report of an Expert Consensus Workshop 1-4 August 2001, Stoke Poges, UK. Diabet Med. 2002;19:708-23.
63. Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, Bosch J, Pogue J; The DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. Diabetologia. 2004;47:1519-27.
64. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman R, et al. Diabetes Outocome Progression Trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformina in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:1737-43.
65. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. Diabetologia. 2005; [PubMed in process].
66. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. Am Heart J. 2004;148:52-61.