

Temas de actualidad en cardiología preventiva: el síndrome metabólico

Alfonso del Río Ligorit^a, Ignacio J. Ferreira Montero^a, José A. Casasnovas Lenguas^b, Eduardo Alegría Ezquerro^c, Martín Laclaustra^a, Monserrat León^a, Alberto Cordero^c y Alberto Grima^d

^aHospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. ^bHospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España. ^cClínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España. ^dClínica ASEPEYO. Valencia. España.

Se citan los principales ensayos clínicos en prevención cardiovascular concluidos en el último año. Se revisan el concepto y la fisiopatología del síndrome metabólico, su prevalencia en nuestro medio, los medios diagnósticos más adecuados y la necesidad de establecer medidas preventivas.

Palabras clave: *Síndrome metabólico. Resistencia a la insulina. Dislipemia. Obesidad. Hipertensión arterial. Prevención cardiovascular.*

Current Topics in Cardiovascular Prevention: the Metabolic Syndrome

This paper refers to the main clinical trials in cardiovascular prevention in the previous year. Further, it reviews the concept and pathophysiology of metabolic syndrome, its prevalence in our setting, the most appropriate diagnosis and the need to establish preventive measures.

Key words: *Metabolic syndrome. Insulin resistance. Hyperlipidemia. Obesity. Hypertension. Cardiovascular prevention.*

INTRODUCCIÓN

La prevención continúa siendo una de las prioridades en la investigación cardiovascular. El análisis de los factores de riesgo (FR), clásicos y emergentes, el estudio de las dislipemias, la irrupción de la diabetes mellitus (DM) y el aumento de la obesidad han supuesto una prioridad en muy diversas publicaciones.

En este sentido, algunos ensayos publicados recientemente tienen una especial relevancia:

1. PROVE IT-TIMI 22¹. Este ensayo, que incluye a más de 4.000 pacientes, demuestra que un tratamiento intensivo con estatinas disminuye la incidencia de muerte y eventos cardiovasculares.

2. REVERSE². En esta ocasión se comparan 2 tratamientos distintos. Por una parte 40 mg de pravastatina y por otra 80 mg de atorvastatina, y se demuestra mediante ultrasonidos intravasculares coronarios la regre-

sión, o al menos la no progresión, de las placas de ateroma en el brazo tratado de forma más intensa.

3. CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Se estudia a 2.838 pacientes con DM tipo 2; un grupo fue tratado con 10 mg de atorvastatina y otro, con placebo. Este ensayo tuvo que interrumpirse 2 años antes de su teórica conclusión al comprobarse un descenso muy significativo de los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes tratados con la estatina. Fue presentado en la reunión de la American Diabetes Association en junio de 2004³.

4. Recientemente se han publicado los primeros estudios de un nuevo grupo de fármacos, los inhibidores de la proteína transportadora de los ésteres del colesterol (CETP). El primer representante es el torcetrapib, que ha demostrado aumentar las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) hasta el 60% en pacientes que tomaban atorvastatina, y en el 46% en los que no la tomaban⁴.

Con los resultados de estos estudios, el Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program ha modificado algunos aspectos en las guías publicadas en el año 2002⁵. Una de estas modificaciones consiste en establecer las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por debajo de 70 mg/dl en prevención secundaria, insistiendo con fuerza en las modificaciones en el estilo de vida⁶.

Correspondencia: Dr. A. del Río Ligorit.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: 976439771@telefonica.net

ABREVIATURAS

CETP: proteína transportadora de los ésteres de colesterol.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

DM: diabetes mellitus.

FR: factores de riesgo.

IL-6: interleucina 6.

IMC: índice de masa corporal.

PA: presión arterial.

SM: síndrome metabólico.

TNF- α : factor necrosis tumoral.

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

La combinación de FR aumenta de forma exponencial la aparición de eventos cardiovasculares; adquiere una cierta personalidad la asociación de DM tipo 2, dislipemia, obesidad troncular e hipertensión arterial, que constituye el llamado síndrome metabólico (SM). La Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación se ha propuesto conocer la prevalencia del SM en la población española, establecer la valoración del riesgo en esta población y encontrar las medidas de prevención primaria dirigidas a evitar la incidencia de enfermedad cardiovascular. Es un trabajo que se viene desarrollando desde hace 1 año, y creemos que tendrá implicaciones prácticas en un futuro próximo y por ello merece incluirse en este número de la Revista.

CONCEPTO

Ya en 1923 Kylin denominó síndrome X a un síndrome caracterizado por la asociación de hipertensión arterial, obesidad, hiperglucemia y gota⁷.

En 1966, Welborn encontró una asociación entre hipertensión arterial e hiperinsulinemia. Modan, en 1985, describe en los hipertensos una prevalencia de hiperinsulinemia y tolerancia alterada a los glúcidos mayor que en la población general^{8,9}.

Por otra parte, también hay evidencias epidemiológicas de que los FR cardiovasculares suelen presentarse asociados. Estudios como el de Framingham o el MRFIT ya demostraban que la prevalencia de la hiperlipemia y de la hiperglucemia era mayor en la población hipertensa.

No fue, sin embargo, hasta 1988 que Reaven acuñó el término síndrome X metabólico para referirse a un conjunto de alteraciones que tienden a darse en el

mismo sujeto, entre las que se encuentran la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, el aumento de los valores de triglicéridos, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con disminución de las HDL e hipertensión arterial¹⁰. Ésta sería la primera referencia en la bibliografía en la que se sugiere que la resistencia a la insulina/hiperinsulinismo pueda ser el vínculo común de las demás alteraciones que participan en la definición del síndrome. Otras denominaciones de este síndrome han sido: cuarteto mortal¹¹, síndrome aterotrombótico y síndrome de resistencia insulínica¹², síndrome plurimetabólico y, finalmente, SM¹³. Arnesen lo define a partir de los siguientes criterios: resistencia a la insulina, dislipemia, trombogenicidad, estado proinflamatorio, hipertensión arterial y obesidad troncular.

Hoy se acepta que el denominador común es la resistencia a la insulina en la inmensa mayoría de los casos, por lo que el grupo europeo EGIR propuso en 1999 la denominación de síndrome de resistencia a la insulina¹⁴. De hecho, hoy se tiende a utilizar ambos términos (SM y síndrome de resistencia insulínica) como sinónimos. Si bien en un sentido estricto no debiera ser así, ya que no todos los pacientes que cumplen criterios diagnósticos del SM tienen resistencia insulínica. Por otro lado, algunos pacientes con resistencia a la insulina demostrada o DM tipo 2 no cumplen otros criterios del SM.

El SM se reconoce en la actualidad como una entidad patológica con personalidad propia esencialmente por 3 aspectos:

- Los FR que componen el síndrome concurren con frecuencia en determinada población de forma simultánea.
- Estos FR contribuyen individualmente al riesgo cardiovascular. Su asociación lo incrementa de forma meramente adictiva.
- Diversos autores defienden un mecanismo subyacente y causal común para los diferentes componentes del síndrome.

El SM se caracteriza, por tanto, por la convergencia de varios FR cardiovascular en un solo sujeto, con un marcado carácter de alteración metabólica subyacente:

- Obesidad abdominal.
- Perfil lipídico aterogénico: disminución del cHDL, aumentos de los triglicéridos, las VLDL y el cLDL (LDL pequeñas).
- Hipertensión arterial.
- Insulinorresistencia o intolerancia a la glucosa/DM.
- Estado protrombótico: aumento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno, disminución del activador del plasminógeno tisular y aumento del factor VII.

- Estado proinflamatorio: aumento de la proteína C reactiva (detectable mediante determinaciones de alta sensibilidad) y de las proteínas de adhesión y las citocinas (factor necrosis tumoral [TNF- α] e interleucina 6 [IL-6]).
- Disminución del aclaramiento de ácido úrico. Hiperuricemia.

Como los factores que lo integran se presentan con poca frecuencia separados entre sí, ha resultado difícil aislar la aportación de cada uno de ellos al riesgo global. Sin embargo, quedan pocas dudas respecto de que la presencia de este síndrome, en su conjunto, es perjudicial para cualquier nivel de cLDL. Ese riesgo añadido es debido, en parte, a factores no clásicos cuya influencia no está tipificada y mecanismos aún desconocidos¹⁵⁻¹⁸.

FISIOPATOLOGÍA

Resistencia insulínica y obesidad troncal

El SM está estrechamente asociado a un trastorno metabólico generalizado que se conoce con el nombre de resistencia insulínica y se caracteriza por un deterioro del grado de respuesta a la insulina de los tejidos periféricos: el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo principalmente¹⁹. Probablemente, en individuos con predisposición genética a la insulinoresistencia, los factores adquiridos (exceso de grasa corporal y sedentarismo) provocan su expresión y el SM. La mayoría de las personas con insulinoresistencia presenta obesidad abdominal, pero cuando esto no ocurre, suele indicar un marcado componente genético. Existe una alta correlación entre la obesidad abdominal y los FR característicos del SM²⁰. La asociación con la elevación de los triglicéridos séricos también es muy estrecha. El hiperinsulinismo secundario podría tener un efecto anabolizante, estimulante del apetito, y actuar como factor de crecimiento para la hiperplasia y la hipertrofia de los adipocitos. Sin embargo, es más probable que la relación causal ocurra en sentido opuesto y la insulinoresistencia suponga un cambio adaptativo para limitar la reserva grasa. Probablemente la obesidad troncal, mediante finas regulaciones de tipo hormonal, sea la que promueva la resistencia a la insulina. Se ha postulado que la insulinoresistencia aparece como consecuencia de incremento de peso, por un mecanismo adaptativo impidiendo que progresen el aumento ponderal y el depósito adiposo²¹. Hoy se trata de dilucidar la acción de las hormonas y las citocinas segregadas en el tejido adiposo: adiponectina, resistina, leptina, TNF- α e IL-6. Los valores de adiponectina son inversamente proporcionales al grado de resistencia insulínica. Por el contrario, la resistina induce resistencia insulínica por medio del bloqueo posreceptor de la señal de la insulina. La leptina interviene en el control de las

sensaciones de apetito y saciedad de origen diencefálico. Una deficiente producción de leptina induce hiperfagia y obesidad. Sin embargo, los valores de leptina están elevados en el SM con obesidad, por lo que cabe especular con una actuación defectiva de ésta en el diencefalo^{21,22}. Las acciones mediadas por la producción en el tejido adiposo de TNF- α e IL-6 implicarían, junto a la resistencia insulínica, la existencia de un estado inflamatorio leve crónico, con elevación de la proteína C reactiva, que sería capaz de producir una disfunción endotelial e hipertensión, con independencia de sus efectos metabólicos²³.

Entre las hipótesis recientes más firmes se encuentra la que distingue al ambiente lipídico desfavorable, en especial la elevación de los ácidos grasos libres y la hiperlipemia posprandial, como inductor de resistencia a la insulina, tanto en el músculo como en el hígado. Este evento fisiopatológico podría dar lugar a la disfunción endotelial y a la hipertensión directamente, sin depender de la insulinoresistencia²⁴⁻²⁶. Tanto el control del peso como el ejercicio reducen la insulinoresistencia y modifican favorablemente los FR metabólicos. Sin embargo, muy recientemente hemos aprendido que la liposucción de tejido adiposo subcutáneo abdominal no modifica la resistencia insulínica, por lo que cabe argüir que sería la grasa intraabdominal la implicada en la patogenia del SM y la resistencia insulínica.

Pese a lo anterior, todavía no está totalmente aclarado cómo actúa la insulinoresistencia, si la consideramos como el evento primario, para expresar el SM y el exceso de riesgo cardiovascular. En la figura 1 se muestran las relaciones fisiopatológicas sugeridas hasta la actualidad entre los componentes del SM.

Resistencia a la insulina e intolerancia a los glúcidos

La insulinoresistencia que acompaña al SM es una de las causas subyacentes de la DM tipo 2. La falta de respuesta a la insulina circulante da lugar a un hiperinsulinismo compensador que consigue durante años mantener la glucemia en valores normales.

Cuando el balance ya no se mantiene aparece la hiperglucemia y, por tanto, la intolerancia a la glucosa en ayunas (110-125 mg/dl), que frecuentemente viene acompañada de otros FR metabólicos²⁸ y debe considerarse un indicador de insulinoresistencia.

Un porcentaje de las personas que presenta intolerancia a la glucosa en ayunas acabará experimentando DM tipo 2, cuando se produce un fracaso relativo de la función endocrina de la célula betapancreática facilitada por la glucotoxicidad²⁹. La DM tipo 2 presenta múltiples alteraciones metabólicas y es el prototipo mejor conocido del SM^{20,30}.

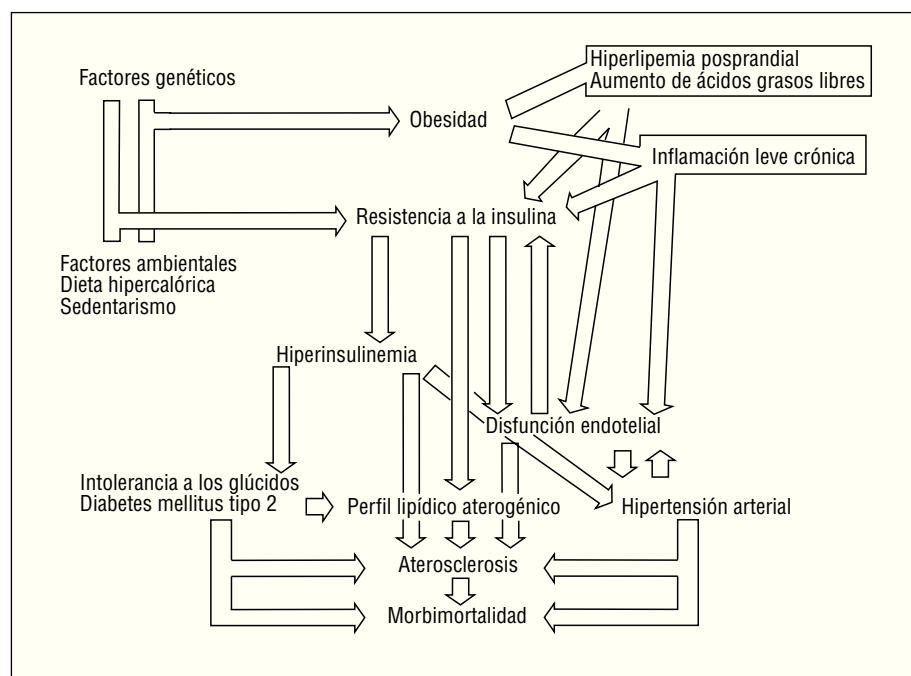


Fig. 1. Panorama fisiopatológico del síndrome metabólico. La obesidad, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial están vinculadas entre sí y con el resto de los componentes clínicos del síndrome metabólico, en parte por la presencia de un ambiente lipídico desfavorable y de una inflamación crónica leve.

Resistencia a la insulina y perfil lipoproteínico aterogénico

La asociación entre hipertrigliceridemia e insulino-resistencia fue descrita tempranamente en la configuración del síndrome. Un valor superior de triglicéridos suele ir acompañado de menores concentraciones de cHDL³¹.

Un pequeño aumento del colesterol sérico refleja una reducción de las HDL y un incremento del colesterol transportado por las VLDL. También aumenta el contenido en triglicéridos de las HDL y las LDL³².

La falta de acción periférica de la insulina induce a un aumento de la lipólisis; los triglicéridos se movilizan desde el tejido adiposo abdominal en forma de ácidos grasos libres hacia el músculo para su consumo y hacia el hígado, donde se sintetizan partículas VLDL. Por tanto, los ácidos grasos libres circulantes aumentan, y en el músculo también se incrementa la resistencia a la insulina.

Paralelamente, la disminución en la actividad de la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo no produce el aclaramiento de los triglicéridos de las VLDL, por lo que también se acumulan las partículas en las que se convierten, IDL y LDL. La vida media de las partículas ricas en triglicéridos se alarga, lo que favorece su exposición a la CETP, que produce un intercambio de lípidos con otras lipoproteínas. Las partículas VLDL reciben colesterol a cambio de los triglicéridos que ceden. De esta forma se transfieren triglicéridos desde las VLDL a las LDL y paso del colesterol de éstas hacia las VLDL. Así, aparecen partículas LDL ricas en triglicéridos y relativamente pobres en colesterol. Es-

tas partículas, al producirse la hidrólisis de los triglicéridos en el hígado por la lipasa hepática, empuerqueñecen e incrementan su densidad, formando las «LDL pequeñas y densas» propias de este síndrome, muy aterogénicas. También las HDL experimentan este intercambio mutuo de triglicéridos y colesterol con las VLDL. Las HDL ricas en triglicéridos cedidos por las VLDL presentan la hidrólisis de la lipasa hepática y dan lugar a las partículas HDL pequeñas y densas, con escaso poder antioxidante y vida media más corta, lo que deviene en el descenso del cHDL^{19,33}.

Resistencia a la insulina e hipertensión

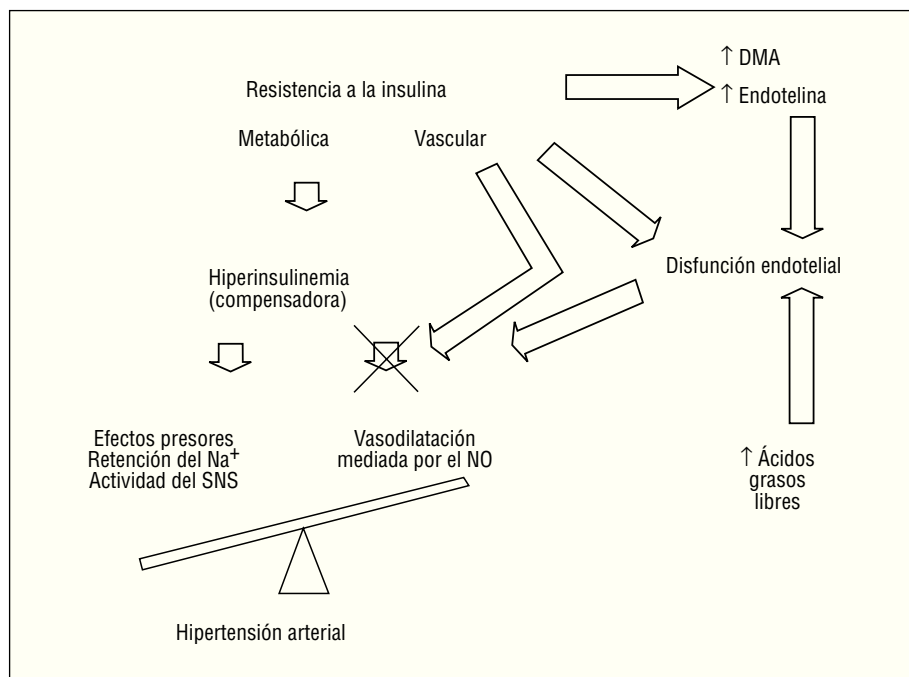
La resistencia a la insulina es más prevalente en hipertensos que en la población general. La insulino-resistencia está asociada asimismo a una presión arterial (PA) superior y a una mayor prevalencia de hipertensión^{34,35}.

Aunque algunos autores sugieren que la hipertensión o la disfunción endotelial son la causa de la resistencia insulínica, una gran mayoría defiende que la resistencia insulínica da lugar a hipertensión o a daño vascular³⁶.

Mientras que en la hipertensión secundaria no está presente la resistencia a la insulina, sí lo está en hijos normotensos de pacientes hipertensos, lo que apunta a que la hipertensión es la consecuencia y no la causa³⁷ de la resistencia a la insulina.

La insulina tiene efectos presores mediante una estimulación del sistema nervioso simpático. También facilita la absorción renal de sodio y promueve modificaciones del transporte iónico de la membrana celular,

Fig. 2. Resistencia a la insulina y la hipertensión. La desaparición de los efectos vasodilatadores de la insulina, por resistencia del endotelio a sus efectos, se asocia con disfunción endotelial y desarrollo de patología vascular. DMA: dimetil arginina; NO: óxido nítrico; SNS: sistema nervioso simpático.



así como hiperplasia de las células de músculo liso de la pared vascular. La insulina produce un incremento de la sensibilidad de la PA al sodio de la dieta, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular.

La insulina parece causar vasodilatación mediante, al menos en parte, la estimulación de la producción endotelial de óxido nítrico. La disminución de la sensibilidad corporal total a la insulina atenuaría o anularía esta respuesta vasodilatadora e incluso facilitaría la vasoconstricción dependiente de la endotelina.

Por otra parte, el ambiente lipídico con exceso de ácidos grasos libres, como el presente en el SM, es capaz de producir disfunción endotelial en sujetos sanos, corregible con la infusión de insulina. Se desentrañan de esta forma 2 mecanismos más que conducen a la disfunción endotelial en el paciente insulinoresistente: el exceso de ácidos grasos libres y la incapacidad de evitar su efecto nocivo con la acción de la insulina.

Existe una relación entre la resistencia a la insulina y las concentraciones plasmáticas de dimetil arginina asimétrica, que es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa. Ambos parámetros se modifican favorablemente con la administración de un fármaco sensibilizante a la insulina. La dimetil arginina asimétrica puede contribuir a la disfunción endotelial presente en la insulinoresistencia.

Todo parece apuntar hacia el hecho de que la resistencia insulínica deteriora la función endotelial y que es esta alteración la que conduce a la hipertensión arterial, por desequilibrar el «tono» endotelial hacia la vasoconstricción (fig. 2).

Este papel fisiopatológico de la disfunción endotelial como nexo llega a desplazar, en teoría, el papel de la propia insulina, y se observa que la glucosa elevada es suficiente para elevar la PA cuando existe una disfunción endotelial³⁸⁻⁴².

Genética y antropología en el síndrome metabólico

Las necesidades de supervivencia de nuestros antepasados promovieron la selección de genes que facilitasen el desarrollo del tejido adiposo y así poder acumular reservas energéticas de las que disponer cuando los mayores requerimientos o la escasez lo requirieran.

El medio ambiente cambió drásticamente hace unos 10.000 años con la llegada de la agricultura y el pastoreo. El desarrollo tecnológico y la revolución industrial en los últimos siglos fueron facilitando y reduciendo el trabajo corporal.

Por otro lado, la mayor parte de la población dispone y consume alimentos en cantidad excesiva y con una elevada proporción de grasa. De esta forma, el hombre actual se encuentra con una genética que favorece el ahorro energético y el acúmulo de reservas grasas, en un medio ambiente que lo impulsa a una alimentación excesiva y a un acusado y creciente sedentarismo que favorece la aparición del SM.

El SM es, sin duda, de origen poligénico. Se han identificado *locus* relacionados con la obesidad y la DM en múltiples cromosomas. Hay 3 regiones genómicas, 3p, 15p y 18q, que demuestran un vínculo sólido con la obesidad y la DM. Se han identificado muta-

ciones en el 7q, que se asocian a hiperinsulinemia, hipertensión y obesidad. En este mismo *locus* se localiza el gen de la leptina⁴³⁻⁴⁶.

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Reaven¹⁰ describió el SM como una asociación de características clínicas con un nexo fisiopatológico común: la resistencia insulínica. A pesar de que los FR cardiovascular han sido ampliamente estudiados, la prevalencia y el impacto del SM en las enfermedades cardiovasculares no han cobrado interés hasta hace pocos años, a pesar de la sencillez de su diagnóstico⁵.

Los resultados de la tercera encuesta nacional de salud estadounidense (NHANES III) arrojaron la alarmante prevalencia del 24%. Estos datos extrapolados a la población estadounidense, según el censo del año 2000, significaría que cerca de 40 millones de norteamericanos tienen SM. Además, analizando por grupos de edad, la prevalencia llegaba hasta el 42% en las mujeres por encima de los 60 años de edad⁴⁷.

El impacto de estos resultados animó al análisis de la prevalencia del SM en las poblaciones de otros estudios. Una cohorte tan importante como la del estudio de Framingham, unida a la del estudio San Antonio, obtuvo una prevalencia igual que la del NHANES III⁵. Otro estudio tan relevante en la prevención cardiovascular como el Women's Health Study encontró, además de una idéntica prevalencia, una excelente correlación entre la presencia de los componentes del SM y los valores de proteína C reactiva⁴⁷.

En Europa contamos con varios estudios que verifican un estado similar. Probablemente el estudio WOSCOPS fue el primero en analizar su prevalencia; halló un valor del 26,6%, y además una estrecha correlación con la proteína C reactiva. Además se demostró el alto poder predictivo para las complicaciones cardiovasculares y los nuevos casos de DM⁴⁸. Por no estar inicialmente diseñados para evaluar la presencia de SM, algunos de estos estudios no medían el perímetro abdominal. Para analizar el componente de obesidad abdominal utilizaron y validaron el índice de masa corporal (IMC)^{49,50}.

Prevalencia en España

Estudios hasta el momento

En España disponemos de amplios estudios sobre la prevalencia de los FR cardiovascular y su impacto en la enfermedad cardiovascular⁵¹⁻⁵³, pero ninguno hasta hace poco acerca del estado del SM. Uno de los primeros datos disponibles fue la encuesta realizada en la Comunidad Canaria, que encontró una prevalencia del 24%⁵⁴. Pese a que el tamaño muestral fue discreto, el valor de este estudio es muy relevante, además de idéntico a los de los estudios ya mencio-

nados. Otro estudio nacional demostró una prevalencia muy diferente entre pacientes en función de la presencia de cardiopatía isquémica: el 8% en los sujetos sin cardiopatía isquémica respecto del 41% de los que sí la presentaban⁵⁵. Además de estos análisis descriptivos, otros estudios han demostrado la elevada prevalencia de resistencia insulínica y el papel crucial que desempeña la obesidad central⁵⁶, tanto para la presencia del SM como para las diferencias intersexuales⁵⁷.

El Registro MESYAS (registro de prevalencia del síndrome metabólico en población activa española)

Este registro fue ideado para describir la prevalencia del SM con un diseño transversal. Se está reclutando prospectivamente a trabajadores activos mediante las revisiones anuales de los servicios de medicina y mutuas laborales. Hasta ahora disponemos de datos comprobados de las evaluaciones anuales en 7.256 trabajadores, el 82,4% varones, con una edad media de $45,4 \pm 8,9$ años. El diagnóstico del SM se realiza según los criterios diagnósticos del ATP III modificados, valorando la obesidad abdominal mediante el $IMC \geq 28,8^{50,58}$. Respecto a la actividad laboral, se clasifican en trabajadores manuales, trabajadores de oficina y directivos.

La prevalencia global del SM es del 10,2% (743 de 7.256), y es mucho mayor en varones que en mujeres (el 11,92 frente al 2,35%; $p < 0,001$). Los trabajadores con SM son significativamente de más edad y más frecuentemente varones, y tienen valores superiores de glucemia basal, IMC, PA sistólica y diastólica, triglicéridos y cLDL, pero concentraciones inferiores de cHDL (en todas las diferencias con una $p < 0,001$). Es interesante la observación de que todos los componentes del SM son significativamente más prevalentes en los varones, excepto el criterio de cHDL bajo, que es más frecuente en las mujeres.

La prevalencia del SM aumenta de forma paralela a la edad; en los sujetos con edades menores de 60 años es más prevalente en los varones, diferencia que no se observa ya en los mayores de esta edad. Después de estratificar según el IMC, la prevalencia del SM aumenta drásticamente con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (el 35% en varones y el 42,8% en mujeres) o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (el 43% en varones y 57,2% en mujeres). Las diferencias entre ambos sexos no son estadísticamente significativas en ningún grupo de IMC. Las mujeres con un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ tienen la mayor prevalencia de toda la cohorte (el 57,2%). La prevalencia aumenta de forma paralela a la PA y el IMC, especialmente con la asociación PA sistólica $> 140 \text{ mmHg}$ e $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$.

La prevalencia del tabaquismo es igual en los trabajadores con y sin SM, y es mayor la de ex fumadores en los que tienen SM (el 29,7 frente al 19,8%; $p < 0,001$).

Los trabajadores con DM tienen una prevalencia muy elevada de SM (el 58,4%), seguidos de los que tienen intolerancia hidrocarbonada (el 50,4%). Los trabajadores con normoglucemia presentan una baja prevalencia de SM (el 6,5%).

Los trabajadores manuales, que representan 2 tercios del total, tienen la mayor prevalencia de SM (el 12,5%), mientras que los ejecutivos tienden a tener una prevalencia mayor que los trabajadores de oficina (el 7 frente al 5,7%). Los directivos son el colectivo con mayores valores de glucemia, colesterol total y cLDL, mientras que son los que menos fuman.

BASES PARA EL DIAGNÓSTICO

En 1998, la OMS consideró que una persona con DM presenta SM si cumple 2 o más de los criterios siguientes⁵⁹:

- Hipertensión arterial (> 160/90 mmHg).
- Dislipemia (triglicéridos > 150 mg/dl; cHDL < 35 mg/dl).
- Obesidad (IMC > 30 kg/m²).
- Cociente cintura-cadera > 0,9 en varones y > 0,85 en mujeres.
- Microalbuminuria.

Estos criterios definen la necesidad de tener cifras de glucemia elevadas y las cifras de PA estarían en los límites de la hipertensión moderada, según guías publicadas con posterioridad.

En la práctica clínica se puede observar que los pacientes con obesidad troncal tienen otros FR que pueden reconocerse con cierta facilidad. Por ello, el ATP III establece el diagnóstico de SM cuando existen 3 o más de los siguientes hallazgos¹⁵:

- Obesidad abdominal (circunferencia de cadera > 102 cm en varones y > 82 cm en mujeres).
- Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl).
- cHDL bajo (< 40 mg/dl en hombres; < 50 mg/dl en mujeres).
- Hipertensión arterial (> 130/85 mmHg).
- Glucemia en ayunas elevada (> 110 mg/dl).

Al basarse en criterios de fácil reconocimiento, permite la detección de un mayor número de pacientes y valorarlos con precisión. Además se reconoce que los pacientes afectados de SM son más susceptibles de experimentar litiasis biliar, apnea del sueño y determinados tipos de cáncer⁶⁰.

Uno de los inconvenientes del diagnóstico, según los criterios del ATP III, es que no identifica con precisión a los pacientes con resistencia a la insulina en la que se basa gran parte de su patogenia⁶¹.

Se han propuesto diversos análisis para profundizar en el diagnóstico del SM y en su relación con la enfer-

medad cardiovascular; se demostró una correlación entre el SM, las concentraciones de fibrinógeno más altas y el aumento del número de leucocitos, lo que podría confirmar un mayor grado del proceso inflamatorio en relación con la enfermedad vascular concomitante⁶².

Como la prevalencia del SM es importante y su relación con las enfermedades cardiovasculares es alta, es necesario tener instrumentos que permitan el diagnóstico para iniciar con la mayor antelación posible una prevención eficaz⁶³.

EL SÍNDROME METABÓLICO COMO FACTOR DE RIESGO

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados y su incidencia y forma de presentación varían en función de variables geográficas y genéticas y de la presencia de distintos FR. La elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares en España determina que su prevención sea un objetivo primordial de salud. De ahí el interés en identificar y conocer mejor el SM, que se reconoce en la actualidad como una asociación de distintos FR que constituyen una auténtica entidad patológica.

El SM y sus FR asociados se han situado a la par del tabaquismo como factor parcialmente causante de la enfermedad cardiovascular prematura⁶⁴.

Los diversos componentes del SM entrañan unos riesgos cardiovasculares en sí mismos, por lo que es lógico que su conjunción multiplique este riesgo, como se explica en la tabla 1.

Considerados sus componentes, el SM supone un riesgo muy aumentado de enfermedad cardiovascular⁶⁵, pero la cuantía del incremento no se explica meramente por la coincidencia de ellos⁶⁶.

Como los factores que lo integran se presentan con poca frecuencia separados entre sí, ha resultado difícil aislar la aportación de cada uno al determinismo del riesgo. Sin embargo, quedan pocas dudas de que la presencia de este síndrome, en su conjunto, es perjudicial sea cual fuere el valor del cLDL. Cuando la DM coexiste con el SM, el riesgo de estos pacientes se multiplica⁶⁷. Ese riesgo añadido se debe, en parte, a factores no clásicos cuya influencia no está tipificada y también a mecanismos aún desconocidos, de los que se han explicado los principales.

Esta situación de alto riesgo de enfermedad vascular se ha vuelto a demostrar en el caso concreto de la arteriopatía coronaria. En el estudio de Lakka et al⁶⁸ se observó, en el seguimiento de una cohorte de 4.000 individuos durante más de 11 años, que el SM era el causante del 18% de la varianza en el riesgo cardiovascular, y que los sujetos que lo presentaban tenían el doble de mortalidad total y el triple de mortalidad coronaria que los que no lo tenían. Distintos estudios en

otras cohortes han confirmado esos datos⁶⁹. Todo ello ha hecho que el SM sea considerado como un FR cardiovascular independiente por el último ATP III¹⁵.

Si asociamos los datos de prevalencia del SM en la población adulta de los países industrializados con el riesgo cardiovascular que este síndrome determina, comprenderemos enseguida su trascendencia clínica. La tendencia actual de nuestra sociedad hacia el aumento del sobrepeso y de la obesidad, así como el sedentarismo, es otro motivo de preocupación que convertirá la lucha contra el SM en un objetivo fundamental de la prevención cardiovascular en España.

FUNDAMENTOS PARA SU PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Como en cualquier enfermedad cardiovascular, la mejor forma de luchar contra el SM y sus consecuencias es con la prevención.

Ya se ha visto en la fisiopatología de este síndrome cómo, además de los condicionantes genéticos, el entorno y las costumbres del individuo son importantes en la expresión del SM. Por ello, en la prevención del SM es fundamental conseguir un estilo de vida saludable, que aporte los elementos beneficiosos de una dieta mediterránea junto a una actividad física regular que evite el sobrepeso.

Siguiendo las recomendaciones del ATP III o de las guías españolas^{70,71}, hay que moderar la toma de grasas saturadas, aumentar la ingesta de las monoinsaturadas y de fibra, disminuir el contenido calórico diario, limitar el consumo de colesterol a unos 200 mg/día y quemar unas 200 kcal/día al día mediante el ejercicio físico. Dietas ricas en glúcidos reproducen el SM⁷², por lo que limitar la ingesta de carbohidratos puede ser también útil.

Tanto la pérdida de peso⁷³ como la realización de mayor actividad física⁷⁴ (caminar 30-60 min todos los días) reducen la insulinoresistencia y, de forma indirecta, atenúan los FR del síndrome, mejoran el perfil lipídico y la PA. Ambos objetivos, ejercicio y pérdida de peso, son la medida más eficaz para prevenir la aparición del SM.

Se ha podido observar cómo en el seguimiento prospectivo durante 15 años de una cohorte de jóvenes varo-

nes españoles sanos, el incremento ponderal se ha relacionado con un deterioro del perfil lipídico y de su función endotelial, y fue el marcador más importante de la posterior expresión de SM. Los sujetos que no han aumentado de peso durante este período no experimentan esos cambios ni expresan características de SM.

No existe un tratamiento farmacológico global específico del SM, por lo que habrá que atender al tratamiento individualizado de cada uno de los factores que lo integren.

Ya hemos mencionado la importancia del tratamiento de la obesidad, en la que, si el ejercicio físico y una dieta adecuada no son suficientemente eficaces, habrá que probar con medicamentos como el orlistat, que se ha mostrado útil en esta indicación⁷⁵. Más recientemente, en el último Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, celebrado en Múnich, se han presentado los resultados de los estudios RIO-Lipids y STRATUS-US, en los que la nueva molécula rimonabant consigue, además de un importante índice de abandono del tabaquismo, una reducción ponderal muy significativa, acompañada de la elevación del cHDL y la disminución de los triglicéridos, lo que abre una esperanzadora vía para ayudar a controlar esas facetas tan importantes del complejo SM.

El SM puede condicionar la decisión de iniciar tratamiento farmacológico, la intensidad del tratamiento y el tipo de medicación elegida.

Los medicamentos hipotensores se utilizarán siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas vigentes⁷⁶, pero atendiendo siempre a la especial situación de riesgo cardiovascular de los sujetos con SM, sobre todo cuando se asocie la DM tipo 2. Hay que tratar antes y con objetivos de PA más exigentes. Además, habrá que tener en cuenta que los medicamentos seleccionados no tengan efectos secundarios negativos para el resto de los FR de estos pacientes con SM. En este sentido, parece que los inhibidores de la enzima de conversión y los antagonistas de la angiotensina pueden reunir las mejores características.

El tratamiento de la hipercolesterolemia también está bien pormenorizado en las guías clínicas al efecto^{15,70}. Las estatinas, cuya eficacia en la prevención cardiovascular está más que demostrada, tienen en el contexto del SM un especial interés terapéutico. Sus

TABLA 1. Riesgo cardiovascular y riesgo de diabetes según las características acumuladas del síndrome metabólico en el subanálisis del WOSCOPS⁵²

Número de características	RR enfermedad cardiovascular (IC del 95%)	RR diabetes (IC del 95%)
1	1,79 (1,11-2,89)	2,36 (0,71-7,93)
2	2,25 (1,40-3,60)	4,50 (1,39-14,6)
3	3,19 (1,98-5,12)	7,26 (2,25-23,4)
4-5	3,65 (2,11-6,33)	24,4 (7,53-79,6)

Valor de referencia 0 para las características presentes.

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

acciones antiinflamatorias, antitrombóticas, antiproliferativas y reguladoras de la función endotelial en general son aquí las más oportunas. La cifra de cLDL a alcanzar será siempre inferior a 100 mg/dl.

El control terapéutico de la DM sigue sometido a polémica. Aunque no está claro el beneficio de un control riguroso de la glucemia en la prevención cardiovascular, parece que los nuevos medicamentos, como las glitazonas, pueden disminuir la resistencia a la insulina, lo que incidiría en la diana del problema del SM. Habrá que esperar a los resultados de distintos estudios de prevención cardiovascular en curso. La acarbosa también consigue mejorar la sensibilidad a la insulina y Hanefeld et al⁷⁷ han publicado recientemente un metaanálisis que demuestra cómo la adición de acarbosa al tratamiento de los diabéticos tipo 2 disminuye el riesgo de infarto de miocardio en un 64% y el riesgo de cualquier evento cardiovascular en un 35%.

En resumen, el mejor tratamiento del SM es su prevención, mediante una dieta saludable, el control del sobrepeso y el ejercicio físico. Si ya se ha expresado el SM, el tratamiento de los componentes presentes —hipertensión, dislipemia, obesidad o DM— debe ser especialmente temprano e intenso, y siempre se considerarán las acciones metabólicas o vasculares secundarias de los medicamentos empleados.

CONCLUSIONES

1. El SM es una combinación de obesidad, hipertensión, dislipemia e hiperglucemia.

2. La resistencia a la insulina parece ser el mecanismo coadyuvante y causal de sus componentes.

3. Es de origen poligénico, aunque hay regiones genómicas que relacionan la obesidad y la DM.

4. La prevalencia aumenta con la edad; es más frecuente en varones (Registro MESYAS).

5. El diagnóstico ha de ser clínico, y debe basarse en la medida del diámetro abdominal, la toma de la PA y en las cifras de colesterol total, cHDL, triglicéridos y glucemia en ayunas.

6. La combinación de factores que constituyen el SM incrementa el riesgo cardiovascular.

7. Para su prevención, es necesario modificar el estilo de vida, sobre todo respecto a la dieta y la actividad física.

8. Los fármacos (antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos) se emplearán en casos concretos y después de agotar las otras medidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.

2. Nissen SE, Tyzan EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2004;291:1071-89.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-96.
4. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesterol ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2004;350:1505-15.
5. 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.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
7. Kylin E. Studien über das hypertonie-hyperglykämie-hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt Für Innere Med.* 1923;44:105-27.
8. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet.* 1966;1:1336-7.
9. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest.* 1985;75:809-17.
10. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
11. Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombotic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 8:5-10.
12. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs.* 1999;58 Suppl 1:7-10.
13. Arnesen H. The metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovas Pharmacol.* 1992;20 Suppl:IS.
14. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16:442-3.
15. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
16. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995;75:473-86.
17. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83:25F-9F.
18. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol.* 2000;152:908-11.
19. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: Mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med.* 1991;325:938-45.
20. Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in White, Black and Hispanic americans. *Ann Epidemiol.* 2000;10:263-70.
21. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, De Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892:25-44.
22. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S. Hyperadiponectinemia in obesity and type 2 Diabetes; close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-5.
23. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppock SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin re-

- sistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:972-8.
24. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. *Diabetes.* 2002;51:2005-11.
25. Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283 Suppl E:12-9.
26. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997;100:1230-9.
27. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2549-57.
28. Groop LC. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 1999;1 Suppl 1:1-7.
29. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest.* 2000;106:329-33.
30. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes.* 2000;49:975-80.
31. Grupo de Trabajo de Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a la diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc).* 2002;119:458-63.
32. Erkelens DW. Diabetic dyslipidaemia. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl H:27-40.
33. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987;317:350-7.
34. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:1457-62.
35. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991;34:416-22.
36. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med.* 1991;91:589-96.
37. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* 1991;87:2246-52.
38. Cabezas-Cerrato J. Síndrome metabólico e hipertensión arterial: una relación difícil. *Cardiovascular Risk Factors.* 2003;12:96-104.
39. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest.* 1994;94:2511-5.
40. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest.* 1994;94:1172-9.
41. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation.* 1996;93:1331-3.
42. Miller AW, Tulbert C, Puskar M, Busija DW. Enhanced endothelin activity prevents vasodilation to insulin in insulin resistance. *Hypertension.* 2002;40:78-82.
43. Bastarrachea RA, Shelley A, Cole A, Comuzzie G. Genómica de la regulación del peso corporal: mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. *Med Clin (Barc).* 2004;123:104-17.
44. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: The 2002 update. *Obes Res.* 2003;11:313-67.
45. Kagawa Y, Yanagisawa Y, Hasegawa K, Suzuki H, Yasuda K, Kudo H et al. Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;295:207-22.
46. Cheng LS, Davis RC, Raffel LJ, Xiang AH, Wang N, Quinones M, et al. Coincident linkage of fasting plasma insulin and blood pressure to cromosoma 7q in hypertensive hispanic families. *Circulation.* 2001;104:1255-60.
47. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
48. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of it's parts? *Circulation.* 2003;108:1546-51.
49. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes.* 2003;52:2160-7.
50. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003;107:391-7.
51. Grima A, Alegría E, Jover P. Prevalencia de los factores de riesgo clásicos en una población laboral mediterránea de 4.996 varones. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:910-8.
52. Rodríguez Artalejo F, López García E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Lafuente Urduguio PJ, Domínguez Rojas V. Changes in the prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-1997. *Prev Med.* 2002;34:72-81.
53. González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, Isidoro González Maqueda JM. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio Cardiotens 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:139-49.
54. Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc).* 2003;120:172-4.
55. Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Sola Izquierdo E, Oliver Oliver MJ, Martínez Triguero ML, Morillas Arino C, et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc).* 2003;121:204-8.
56. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmona R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med.* 2003;14:101-6.
57. Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gómez-Gerique JA, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the Metabolic syndrome. *Obes Res.* 2003;11:1480-7.
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. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, personal report of a WHO consultation. *Diabetes Med.* 1998;15:539-53.
60. Grundy SM, Brewer HB, Allman JL, Smith SC, Lenfant C, for the Conference participants. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute. American Heart Association Conference on Scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109:433-8.
61. Cheal KL, Abassi F, Lamendala C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care.* 2004;53:1196-200.
62. Ford ES. The Metabolic Syndrome and C-Reactive Protein, fibrinogen and leukocyte count findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2003;168:351-8.
63. Tonstad S, Hjermann I. A high risk score for coronary heart disease is associated with the metabolic syndrome in 40-year-old-men and women. *Journal of Cardiovascular Risk.* 2003;10:129-35

64. Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M. Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1819-24.
65. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation.* 1999;100:123-8.
66. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol.* 2000;152:897-907.
67. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julián B, Portilla Córdoba DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:507-13.
68. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-16.
69. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-76.
70. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casasnovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:815-37.
71. Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñiz J, Casasnovas JA, Plaza I, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1095-120.
72. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA.* 1994;271:1421-8.
73. Dengel DR, Galecki AT, Hagberg JM, Pratley RE. The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens.* 1998;11:1405-12.
74. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med.* 1996;335:1357-62.
75. Reaven G, Seagal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol.* 2001;87:827-31.
76. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
77. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch 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.