

Hipertensión arterial y síndrome metabólico

Alberto Cordero, José Moreno y Eduardo Alegría

Departamento de Cardiología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Las interrelaciones entre la hipertensión arterial y el síndrome metabólico obedecen a nexos fisiopatológicos comunes y tienen importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. La obesidad, la resistencia insulínica y las alteraciones de la función renal se encuentran en el centro del sustrato fisiopatológico y deben ser el objetivo al que dirigir todas las estrategias preventivas y terapéuticas.

Palabras clave: *Hipertensión arterial. Resistencia insulínica. Obesidad. Síndrome metabólico.*

Hypertension and Metabolic Syndrome

The relationship between hypertension and metabolic syndrome is based on are common pathophysiologic factors. This has important therapeutic and prognostic implications. Obesity, insulin resistance, and renal dysfunction form the central core of the pathophysiologic substrate. They must be the main targets of preventive and therapeutic strategies.

Key words: *Hypertension. Insulin resistance. Obesity. Metabolic syndrome.*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo para las principales complicaciones cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica¹ y los accidentes cerebrovasculares². Los trastornos metabólicos asociados a la HTA desempeñan un papel importante en la aparición y el pronóstico a largo plazo de la HTA pero, además, pueden modificar la estrategia terapéutica. La frecuente asociación entre HTA y diabetes mellitus (DM) ha sido ampliamente descrita³, pero la interrelación con la obesidad u otras situaciones de riesgo, como las alteraciones del metabolismo de la glucosa, hacen pensar que la base de esta asociación epidemiológica podría responder a vínculos fisiopatológicos comunes. La resistencia insulínica, la inflamación o la disfunción endotelial son algunos de los posibles mecanismos. El síndrome metabólico (SM) es una asociación de factores de riesgo cardiovascular que engloba todas estas situaciones⁴ y, además, la HTA desempeña un papel clave en el manejo clínico de los sujetos con SM⁵.

El diagnóstico de SM es sencillo y se basa en la presencia de al menos tres de los cinco criterios diagnósticos bien conocidos⁶. El criterio diagnóstico en relación con la presión arterial (PA) es presentar valores $\geq 130/85$ mmHg. El séptimo informe del Joint National Committee (JNC-VII)⁷ definió la prehipertensión como una categoría independiente de HTA para los sujetos que muestran valores de PA sistólica entre 120 y 139 mmHg o valores de PA diastólica entre 80 y 89 mmHg, que englobaría el criterio diagnóstico de SM.

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los estudios coincide en que los sujetos que presentan HTA tienen con más frecuencia alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o dislipemia⁸. En estudios clásicos se puso de manifiesto que los pacientes hipertensos mostraban con más frecuencia curvas de sobrecarga de glucosa anormales e hiperinsulinemia. Incluso el propio Reaven defiende que la HTA es una manifestación más de la resistencia insulínica, sobre la base de tres observaciones. La primera es que las alteraciones metabólicas no aparecen en las formas de HTA secundarias; la segunda, que las alteraciones no mejoran cuando se controlan las cifras de PA; por último, pueden empeorar con algunos tratamientos antihipertensivos.

Estos argumentos estaban centrados en la relación entre la HTA y la DM, pero de manera más reciente

Correspondencia: Dr. A. Cordero.
Departamento de Cardiología. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, 36. 31080 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: acordero@unav.es

ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus.
HTA: hipertensión arterial.
PA: presión arterial.
SM: síndrome metabólico.

hemos asistido a la comprobación de que el SM está igualmente involucrado. Incluso las asociaciones son más estrechas, puesto que las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, la dislipemia y unos valores ligeramente elevados de PA son criterios diagnósticos de SM. La mayoría de los estudios realizados en cohortes coinciden en que el criterio de PA $\geq 130/85$ mmHg es uno de los más prevalentes⁹⁻¹² y que los pacientes diagnosticados de HTA presentan una elevada prevalencia de SM¹³. Ante estas evidencias cabe cuestionarse cuál es el motivo para la aparición de estos factores de riesgo en un mismo sujeto.

La resistencia insulínica se puede definir como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones en sus órganos diana, especialmente en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. Esto conlleva la elevación de la glucemia y una hiperinsulinemia reactiva. Los motivos por los que los tejidos disminuyen la sensibilidad a la insulina no están bien esclarecidos, aunque la obesidad y la acumulación intraabdominal de tejido adiposo se correlacionan estrechamente con las alteraciones del metabolismo

hidrocarbonado y la resistencia insulínica. El perímetro abdominal, que es otro de los criterios diagnósticos de SM, es uno de los mejores estimadores de la grasa intraabdominal y puede ser medido de forma sencilla. Según un estudio realizado en España, el perímetro abdominal se asocia de forma estrecha e independiente con la resistencia insulínica (*odds ratio* [OR] = 2,4), estimada por el método HOMA¹⁴, junto con la hipertrigliceridemia (OR = 2,7). Además, el perímetro abdominal, la resistencia insulínica y la edad eran las únicas variables que se asociaron de manera independiente con la presencia de SM, aunque no se incluyó la HTA en los modelos multivariados.

En estudios recientes se cuestiona que la resistencia insulínica sea la base fisiopatológica fundamental del SM, aunque esté presente en buena parte de los casos¹⁵. La sensibilidad de la medición de la resistencia insulínica para el diagnóstico de SM basado en las recomendaciones del ATP-III es baja, en torno al 46%, aunque la especificidad y el valor predictivo positivo son más elevados (el 93 y el 78%, respectivamente). De forma paralela, el sobrepeso y la obesidad han ido ganando interés por su vinculación con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, y más especialmente con la diabetes mellitus, la HTA y el SM. La obesidad potencia la aparición de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular¹⁶ y es un factor de riesgo independiente de las complicaciones cardiovasculares¹⁷. Como se muestra en la figura 1, la obesidad y la resistencia insulínica, de forma conjunta e independiente, activan múltiples mecanismos de HTA. En uno de los primeros resultados del Registro Nacional

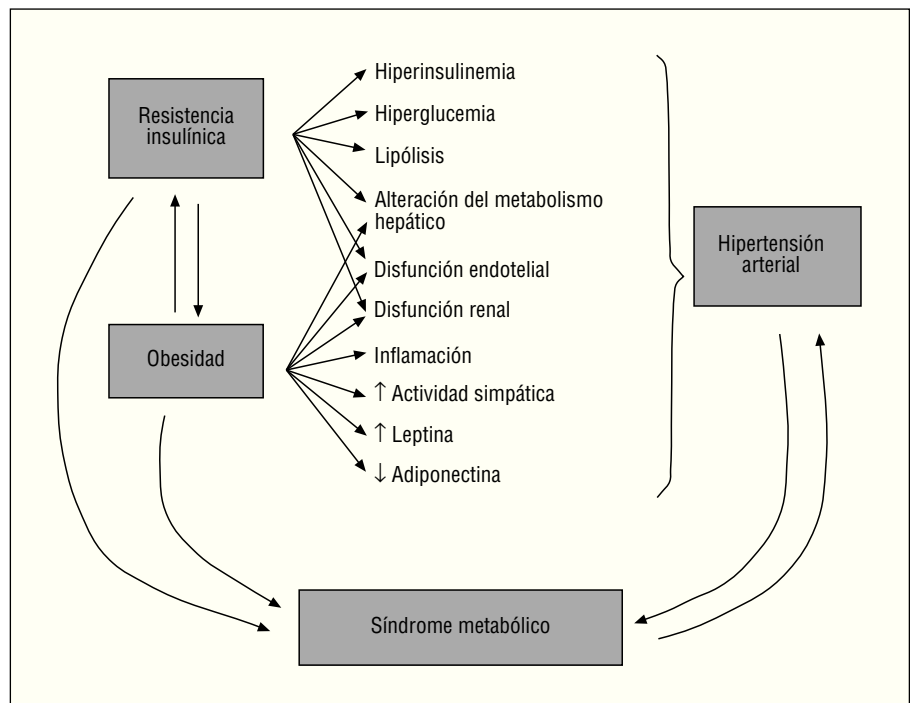


Fig. 1. Fisiopatología de los mecanismos comunes a la hipertensión arterial y el síndrome metabólico.

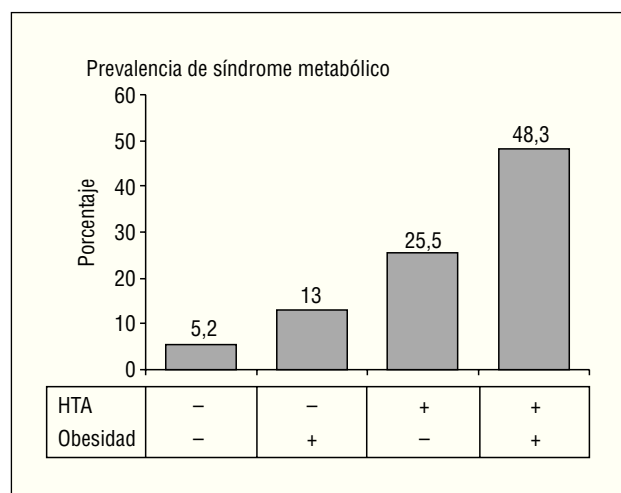


Fig. 2. Prevalencia de síndrome metabólico en función de la presencia o ausencia de obesidad (índice de masa corporal > 30) o hipertensión arterial en el Registro MESYAS. HTA: hipertensión arterial.

de Síndrome Metabólico (Registro MESYAS)¹⁸ se ha demostrado que el SM es más prevalente en los pacientes con HTA que en los que tienen obesidad, pero que la presencia de ambos potencia la aparición de SM (fig. 2).

El tejido adiposo es un órgano endocrino muy activo, capaz de sintetizar gran cantidad de hormonas e interleucinas que, globalmente, reciben el nombre de adipocinas. Algunas de ellas, como la resistina¹⁹, se han relacionado de manera directa con la disfunción endotelial, y otras más estrechamente con la aparición de HTA. Más concretamente, se ha descrito que los valores bajos de adiponectina²⁰ se asocian con la aparición de HTA y que, además, se asocian con mayores sobrepeso, edad y trigliceridemia y menores cifras de partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esto hace que esta citocina haya sido propuesta como factor de riesgo independiente de HTA. Los pacientes con HTA o insuficiencia cardíaca, independientemente del sobrepeso, presentan valores elevados de otra adipocina: la leptina²¹. Ésta fue una de las primeras hormonas identificadas como originarias del tejido adiposo y de manera reciente se ha descrito que es capaz de estimular el sistema nervioso simpático, lo que ha incrementado su interés como otro mecanismo de HTA relacionado con el SM.

Por otra parte, determinadas alteraciones de la función renal pueden condicionar la aparición y la persistencia de HTA. El aumento primario de las resistencias vasculares periféricas, que producirían mayor natriuresis, o la menor capacidad de excretar sodio en el riñón, que activaría mecanismos que aumentasen la PA para elevar la presión de filtrado glomerular, son dos de las principales teorías para la implicación de la función renal con la HTA²². Clínicamente, la disfunción renal puede detectarse por la presencia de algún grado de al-

buminuria (microalbuminuria o macroalbuminuria) o el filtrado glomerular estimado a partir de la creatinina sérica. La HTA y la DM son dos de los principales factores de riesgo para la insuficiencia renal y el SM ha demostrado estar asociado con cualquier grado de disfunción renal²³, lo que añade una vía fisiopatológica más para la presencia de HTA asociada al SM. Un subanálisis del citado Registro MESYAS²⁴ demuestra que el SM se asocia con la presencia de filtrado glomerular reducido y que el SM es un factor de riesgo independiente para la presencia de disfunción renal, valorada mediante el filtrado glomerular, junto con la HTA, la DM y otros factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Esta asociación fisiopatológica entre HTA y SM conduce, además, al aumento de riesgo cardiovascular. El SM potencia los efectos dañinos de la HTA sobre las arterias al aumentar la rigidez arterial²⁵ y multiplica el riesgo de presentar alguna complicación cardiovascular¹³. En el largo seguimiento de una cohorte de hipertensos europeos, el estudio PIUMA²⁶, se ha observado que los pacientes que fueron diagnosticados de DM en el seguimiento, sin que estuviesen diagnosticados al inicio, presentan igual índice de complicaciones cardiovasculares que los que ya eran diabéticos, y muy superiores que los no diabéticos. Este hallazgo deja entrever que los pacientes hipertensos que desarrollan DM en el seguimiento ya presentaban resistencia insulínica, puesto que tenían valores medios superiores de glucemia basal y tras una sobrecarga. Estos dos estudios de seguimiento demuestran que la resistencia insulínica no es sólo un vínculo fisiopatológico común entre la HTA y el SM sino que, además, tiene importancia pronóstica.

Aunque se detalla en otro capítulo de este monográfico, el SM se caracteriza por una dislipemia muy aterogénica que ya había sido descrita en relación con la resistencia insulínica y la DM²⁷. Los valores bajos de HDL, junto con la hipertrigliceridemia y las partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), están estrechamente relacionados con la resistencia insulínica y, por ello, suelen detectarse en los pacientes con sobrepeso, obesidad, DM o SM.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las series internacionales⁹⁻¹² y nacionales^{18,24,28,29} coincide en que el criterio de PA $\geq 130/85$ mmHg es uno de los más prevalentes y que los sujetos diagnosticados de HTA muestran una elevada prevalencia de SM. En general, en los estudios internacionales se ha encontrado que el criterio de PA está presente en el 35-60% de los sujetos incluidos, con una amplia variación en función de si los estudios son de prevención primaria o secundaria. Además, en un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes diagnosticados de HTA el SM aumentó el riesgo de complicaciones

cardíacas y cerebrovasculares en un 40% respecto a los que no tenían SM²⁶. El riesgo de complicaciones cardiovasculares que confiere el SM en esta cohorte de hipertensos es similar al de la hipercolesterolemia, el tabaquismo o la hipertrofia ventricular izquierda.

La situación en España está menos descrita y contamos con pocos estudios de seguimiento. En la encuesta realizada en la Comunidad Canaria²⁸ se encontró que la prevalencia de SM era del 24% y que el criterio de PA $\geq 130/85$ mmHg estaba presente en el 48,9% de los encuestados. En el estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con DM, Gimeno et al²⁹ han demostrado que el SM confiere un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares. Teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes estaban diagnosticados de HTA, no parece aventurado extrapolar los resultados de las cohortes americanas a la población española.

La tercera encuesta nacional de salud americana, NHANES III⁹, demostró la elevada prevalencia de SM en una muestra no seleccionada de población. Concretamente, el 24% de los sujetos encuestados presentaba al menos tres criterios diagnósticos de SM, lo que supondría más de 40 millones de estadounidenses si extrapolamos los datos al censo del año 2000. El criterio de PA estaba presente en el 34% del total de los encuestados y era el tercero más prevalente después de la obesidad abdominal (38,6%) y el HDL bajo (37,1%), pero en los varones y los afroamericanos era el componente más frecuente. En subsiguientes análisis de cohortes tan importantes como las de los estudios Framingham¹⁰, WOSCOPS¹¹ o Womens Health Study¹² se han encontrado resultados superponibles. Además, to-

dos coinciden en que más del 75% de los sujetos diagnosticados de SM son, además, hipertensos.

Tras la publicación del JNC-VII⁷ se evaluó la prevalencia de prehipertensión en la población del NHANES III y los resultados son altamente relevantes: la prehipertensión está presente en el 31% de la muestra³⁰. Aunque la prevalencia de HTA fue igual en ambos sexos, los varones mostraron una prevalencia llamativamente superior de prehipertensión (el 40 frente al 23%). Casi simultáneamente se dieron a conocer resultados más amplios de esta población en relación con la prehipertensión, que mostraron que los sujetos englobados en esta categoría presentan mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, como son la dislipemia, la DM o el sobrepeso-obesidad, pero menor prevalencia de tabaquismo³¹. Esto demuestra que la categoría de prehipertensión se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, aunque ningún estudio de seguimiento ha demostrado su relación con la mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares. En la serie de Kanauchi et al³² se demuestra que los sujetos con prehipertensión tienen una mayor prevalencia de SM (19,2%) respecto a los normotensos (9,9%), aunque menor que los hipertensos (29,8%). Además, demuestran que los valores de resistencia y sensibilidad a la insulina son muy diferentes en estas tres categorías, de tal forma que cuanto mayor es el grado de hipertensión mayor es el valor de los parámetros de resistencia a la insulina.

En el Registro MESYAS se ha demostrado, en los más de 11.000 trabajadores incluidos en el momento del análisis, que la prehipertensión está presente en casi el 50% de los trabajadores activos, y que la ca-

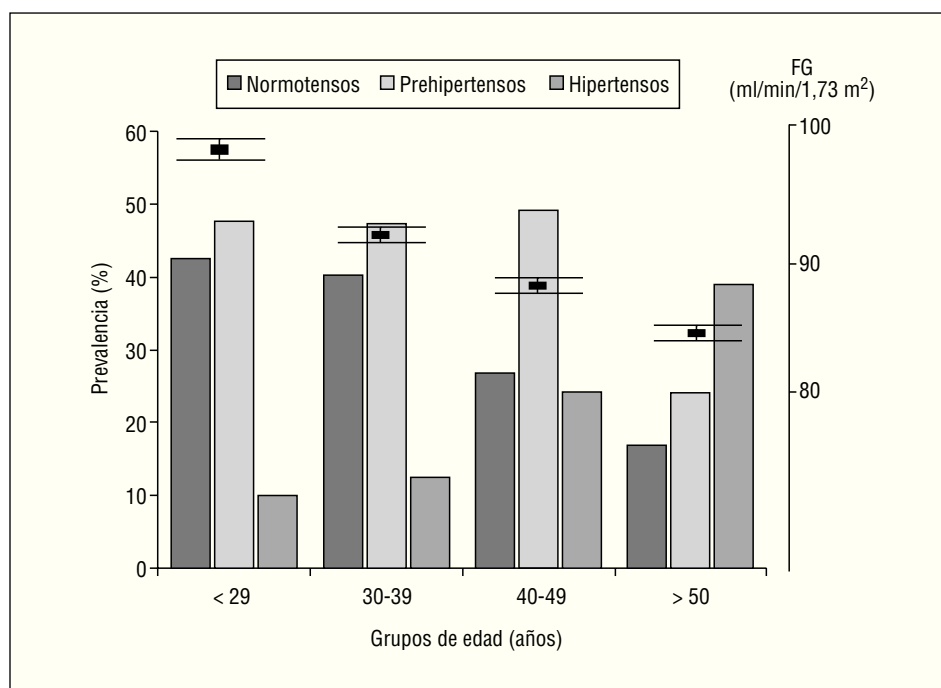


Fig. 3. Prevalencia de las diferentes categorías de presión arterial (columnas) y el valor medio de filtrado glomerular (puntos con los intervalos de fiabilidad) en función de la edad.

FG: filtrado glomerular.

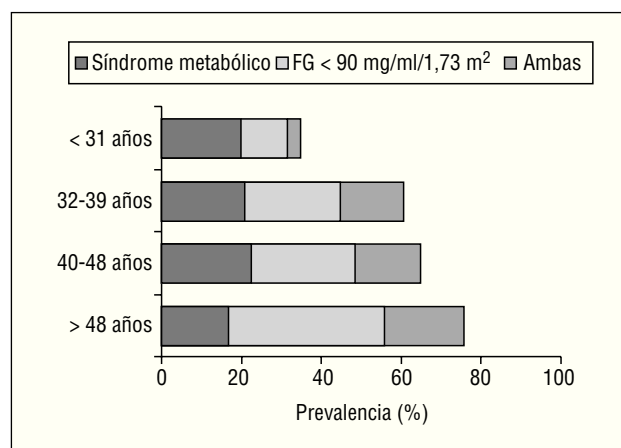


Fig. 4. Prevalencia de síndrome metabólico y filtrado glomerular < 90 mg/dl/1,73 m² en los 2.530 trabajadores hipertensos incluidos en el Registro MESYAS.

tegoría de PA es la más prevalente en la muestra³³. Coincidiendo con los datos del NHANES III, la prevalencia de prehipertensión se mantiene relativamente constante en función de la edad, mientras que la HTA tiende a aumentar de forma paralela a la edad (fig. 3). La prehipertensión se asocia con una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y una peor función renal, pero el análisis multivariable demuestra que únicamente los marcadores clínicos de resistencia insulínica (glucemia basal alterada, DM, cociente triglicéridos/HDL y obesidad) se asocian con la presencia de prehipertensión. Este subanálisis del Registro MESYAS nos ha permitido defender la idea de que la prehipertensión afecta a la mitad de los trabajadores laboralmente activos y es un estado de resistencia insulínica, pero no de disfunción renal inicial.

En el análisis comparativo de los 2.530 hipertensos respecto a los no hipertensos incluidos en este Registro, hemos encontrado que los primeros muestran una mayor prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos y, además, de SM (el 33,6 frente al 6,8%) o filtrado glomerular < 90 mg/dl/1,73 m² (el 41,0 frente al 27,6%). La presencia de HTA se asocia con una mayor prevalencia de al menos una de estas dos entidades (el 50,7 frente al 38%) respecto a los no hipertensos. Como se muestra en la figura 4, esta tendencia aumenta marcadamente en cada cuartil de edad, de esta forma cerca del 80% de los hipertensos de más de 50 años presenta alguna o ambas situaciones. El análisis multivariable demuestra que el sobrepeso-obesidad, la glucemia basal y el HDL bajo son las principales situaciones asociadas con la presencia de SM o disfunción renal, por lo que podemos concluir que estos dos factores de riesgo asociados con la HTA están estrechamente vinculados con los estilos de vida y los hábitos dietéticos.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las directrices actuales no recomiendan la elección de un grupo farmacológico concreto para el control de la HTA en los pacientes con SM⁵, si bien recomiendan el empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) por los efectos beneficiosos que han demostrado en el caso de la DM.

Sin embargo, tanto las directrices de tratamiento del SM⁵ como las de la HTA⁷ o las dislipemias⁶ especifican tajantemente que las medidas no farmacológicas deben ser aplicadas de forma enérgica. El control del sobrepeso, la dieta equilibrada y la práctica de ejercicio físico son las estrategias fundamentales para el control global de los factores de riesgo cardiovascular⁵⁻⁷.

En la actualidad contamos con pocos estudios en los que se haya cuantificado el efecto de estas medidas en pacientes con SM. Un subanálisis de los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono del estudio Diabetes Prevention Program³⁴ demuestra que la estrategia de control de los estilos de vida es más eficaz sobre la aparición de los componentes del SM, con 3 años de seguimiento, que el tratamiento con metformina. Además, únicamente la estrategia de control intenso del sobrepeso, los hábitos dietéticos y la actividad física consiguió disminuir la progresión de las cifras de PA y los triglicéridos, y es la estrategia más eficaz para el tratamiento del SM.

En un estudio realizado con pacientes de una unidad de obesidad española, el control del sobrepeso mediante una estrategia dietética consiguió el control de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, proporcional a la pérdida de peso³⁵. En lo referente a la HTA, tanto si los pacientes estaban diagnosticados previamente de HTA como si no, la pérdida de peso se asoció con descensos significativos de la PA que fueron tan relevantes como 8 mmHg de PA sistólica con pérdidas del 5-10% de peso o hasta 20 mmHg con pérdidas superiores al 20% de peso. Los resultados respecto al descenso de la glucemia, la trigliceridemia y la colesterolemia fueron similares.

En cuanto a la intervención farmacológica, el control de la HTA con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona ofrece beneficios más allá del control de la PA. Concretamente, en los pacientes diabéticos estos grupos terapéuticos han demostrado proporcionar un efecto protector superior de la función renal en el tratamiento de la HTA de sujetos diabéticos³⁶ y, de manera más reciente, cuando se inician tras un síndrome coronario agudo^{37,38}. Las recomendaciones actuales (JNC-VII⁷ y la actualización de las guías de hipertensión arterial de Sociedad Española de Cardiología³⁹) recomiendan la utilización de los IECA o los ARA-II en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal crónica. En el documento de consenso de la Ame-

rican Heart Association junto con el National Heart, Lung, and Blood Institute y la American Diabetes Association⁵ se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo de los sujetos con SM mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aunque se reconoce que lo esencial es el control de la PA mediante cualquiera de las estrategias farmacológicas disponibles.

En el citado estudio de Verdecchia et al²⁶, el único tratamiento farmacológico que se asoció con la aparición de nuevos casos de DM fue el grupo de los diuréticos. Clásicamente, el tratamiento con bloqueadores beta se ha asociado con el empeoramiento del control metabólico de los pacientes con HTA, pero este estudio de seguimiento a largo plazo no lo corrobora. Este hecho discrepante respecto a la evidencia previa podría explicarse de acuerdo con los resultados del estudio GEMINI⁴⁰, un estudio aleatorizado que demuestra que no todos los bloqueadores beta tienen el mismo efecto sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Concretamente, el tratamiento con carvedilol no alteró el metabolismo hidrocarbonado e incluso mejoró la sensibilidad a la insulina comparado con metoprolol.

En el caso de la prevención secundaria, el tratamiento antihipertensivo combinado de un antagonista del calcio con un IECA ha demostrado reducir la aparición de nuevos casos de DM⁴¹, por lo que son una excelente alternativa para los pacientes con cardiopatía isquémica que tengan especial riesgo de desarrollar DM, como son los pacientes con SM¹¹.

En dos estudios recientes se demuestra la importancia del tratamiento con estatinas en sujetos de riesgo moderado, independientemente de los valores de colesterol total. En el estudio ASCOT-LLA⁴² se aleatorizó a pacientes con HTA sin hipercolesterolemia (colesterol < 220 mg/dl) para recibir una dosis baja de estatinas o placebo. El estudio fue suspendido precozmente, puesto que el tratamiento con 10 mg de atorvastatina se asoció con una reducción del 36% en la incidencia de complicaciones cardíacas, fatales o no. En el subgrupo de sujetos diagnosticados de SM, que fueron el 38%, el tratamiento con estatinas tendió a ser protector (cociente de riesgos = 0,77; intervalo de confianza del 95%, 0,52-1,12) aunque no estadísticamente significativo. La marcada tendencia protectora de complicaciones, la baja aparición de efectos secundarios y la suspensión precoz del estudio deben ser tenidos en cuenta y no parece muy arriesgado recomendar enérgicamente el tratamiento precoz con estatinas en los pacientes con SM.

El segundo estudio altamente relevante en el área de la prevención primaria ha sido el estudio CARDS⁴³. En este estudio aleatorizado de la misma dosis de estatina que el estudio anterior respecto al placebo, con más de 4 años de seguimiento, se ha demostrado que en pacientes con DM sin hipercolesterolemia se consi-

gue disminuir en un 30% la incidencia de una primera complicación cardiovascular. En este estudio no se especifica el efecto del tratamiento en los pacientes con SM.

En lo referente al control del metabolismo hidrocarbonado, la evidencia de las estrategias terapéuticas en los pacientes con SM son muy escasas. El tratamiento con acarbosa en sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono⁴⁴ ha demostrado disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en un 49% y, de manera interesante, también la aparición de HTA en un 34%. Esta estrategia terapéutica ofrece disminuciones significativas en el peso, el perímetro abdominal y la PA, además de los beneficios metabólicos (disminución de la glucemia basal y los triglicéridos). Estos resultados resaltan que la acarbosa es una alternativa terapéutica eficaz en el SM, siempre que sea bien tolerada.

Las tiazolidinas, agonistas PPAR- γ , son un grupo terapéutico de creciente interés. Pese a que empeoran ligeramente el perfil lipídico, disminuyen la glucemia y, además, han demostrado reducir la PA, la insulinorresistencia y la disfunción endotelial en sujetos con SM sin cardiopatía isquémica⁴⁵. De manera más reciente se ha demostrado que en los pacientes diabéticos a los que se les implanta una endoprótesis coronaria, la adición de rosiglitazona al tratamiento previo disminuye los índices de reestenosis⁴⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355:688-700.
3. González Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisteri JL, García JM, González I. Impacto de la hipertensión en la cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54:139-49.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
5. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JJ, Kahn RA, for conference participants. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. 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. *Circulation*. 2004;109:551-6.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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.

7. Chobanian AV, Bakris GR, Black HF, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. for the National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
8. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996;334:374-81.
9. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NECP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
10. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-Reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation*. 2004;110:380-5.
11. 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.
12. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: a 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-7.
13. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati E, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1817-22.
14. 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.
15. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola 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*. 2004;53:1195-200.
16. Guallar-Castellón P, Banegas JR, García MJ, Gutiérrez-Fisac JL, López E, Rodríguez-Artalejo F. Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:616-8.
17. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998;338:1-7.
18. Alegría E, Cordero A, Grima A, Casasnovas JA, Laclaustra M, Luengo E, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
19. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation. Further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003;108:736-40.
20. Iwashima Y, Katsuyama T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318-23.
21. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41:1072-9.
22. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625-33.
23. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med*. 2004;140:167-74.
24. Cordero A, Laclaustra M, León M, Casasnovas JA, Grima A, Nájjar M, et al. Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico asociados con la disfunción renal subclínica. *Med Clin (Barc)*. En prensa. 2005.
25. Scuteri A, Najjar AS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *Am J Coll Cardiol*. 2004;43:1388-95.
26. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
27. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003;108:1546-51.
28. Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:172-4.
29. Gimeno JA, Lou JM, Molinero E, Poned B, Portilla DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:507-13.
30. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med*. 2004;164:2126-34.
31. Greenland KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med*. 2004;164:2113-8.
32. Kanauchi M, Kanauchi K, Hashimoto T, Saito Y. Metabolic syndrome and new category «pre-hypertension» in a Japanese population. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1365-70.
33. Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo E, et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment: a MESYAS registry substudy. *AJH*. En prensa. 2005.
34. Orchard TJ, Temerosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:611-9.
35. Bautista-Castaño I, Molina-Cabrillana J, Montoya-Alonso JA, Serra-Majem L. Factores de riesgo cardiovascular en el sobrepeso y la obesidad. Variaciones tras tratamiento de pérdida ponderal. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:485-91.
36. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
37. Hillege HL, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobee DE, De Graeff PA, et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibitor: the CATS randomized trial. *Eur Heart J*. 2003;24:412-20.
38. Tokmakova MP, Skali H, Kenchiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. The Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation*. 2004;110:1667-73.
39. González-Juanatey JR, Mazón P, Soria F, Barrios V, Rodríguez L, Bertomeu V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:487-97.
40. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A randomized controlled study. *JAMA*. 2004;292:2227-36.
41. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
42. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;361:1149-58.

43. 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.
44. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.
45. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Effects of rosiglitazone on endothelial function, c-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;93:362-5.
46. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, et al. Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2654-60.