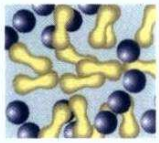
O.J.D.: 10045
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 26000

TIEMPOS MEDICOS

Fecha: 01/05/2010
Sección: TEMA A FONDO
Páginas: 9-16

SÍNDROME METABÓLICO EN EL PACIENTE HIPERTENSO



Dra. N. Martell Clarós
Jefe de Sección. Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid

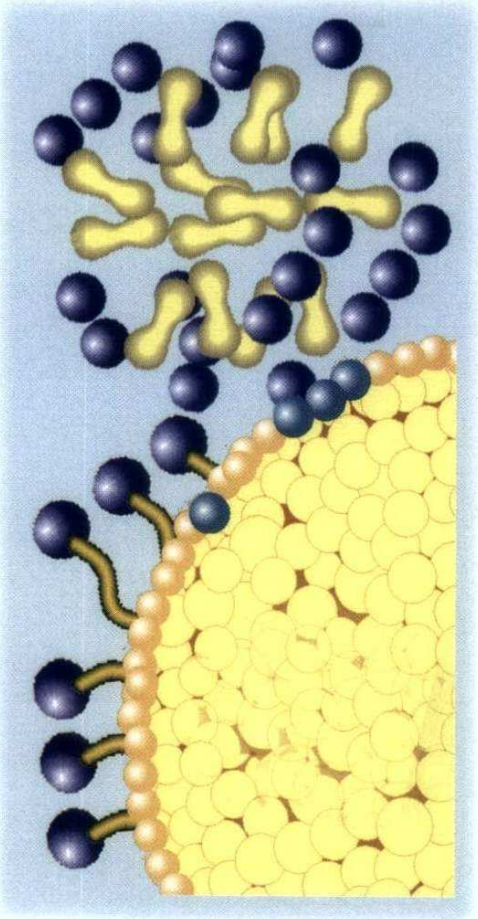
En una proporción superior a la esperada, en el hipertenso encontramos asociación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (1, 2, 3). Esto sugiere que podrían existir mecanismos fisiopatológicos comunes. Un ejemplo de ello lo vemos en el estudio CLUE (4) realizado en más de 4.000 hipertensos estudiados en las unidades hospitalarias de hipertensión en España; la prevalencia de los factores de riesgo metabólicos fue 22% de diabetes, 35% hipercolesterolemia y 41% obesidad y el 28,4% tenía 3 o más factores de riesgo asociados.

Una particular modalidad de agrupación de FRCV es el denominado Síndrome Metabólico (SM), que si bien resulta una entidad controvertida, parece imprimir un especial RCV a los pacientes que lo presentan.

El gran interés del SM, reside en que su presencia eleva de forma importante la posibilidad de que el paciente debute con diabetes, y la morbi-mortalidad cardiovascular (CV). Esta agrupación de FRCV puede estar presente no sólo en hipertensos, sino también en normotensos y a veces los niveles de los factores de riesgo que lo caracterizan no son determinantes de intervención terapéutica por sí mismos, pero agrupados, confieren una mayor probabilidad de diabetes y pone al sujeto en riesgo CV.

CONCEPTO DE SÍNDROME METABÓLICO

Esta agrupación de factores de riesgo, fue denominada por Gerard Reaven en 1988 como Síndrome X, considerando como sustrato fisiopatológico del mismo un incremento de la resistencia a la insulina (RI) (5), aunque su descripción primera tuvo lugar en la década de los 20 y su concepto ha evolucionado hasta hoy (Tabla I-Página 8).



Durante años, esta constelación de FR recibió diversos nombres (el cuarteto de la muerte, el síndrome de insulino-resistencia, dislipemia aterogénica, síndrome dismetabólico).

Hay varias definiciones del SM que se expresan en la (Tabla II-Página 8), pero la más utilizada es la definición del NCEP-ATP III (6), que además es más robusta en la predicción del riesgo de enfermedad CV, con un valor predictivo positivo más alto que las otras.

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

En Estados Unidos, su prevalencia es de alrededor del 25%, aumentando con la edad (7). En España, la prevalencia fue del 24,4% en un estudio realizado en Canarias sobre 578 adultos (8) y en Valencia del 31,8% (9) en una muestra de 292 personas no diabéticas entre 25 y 65 años.

Entre los hipertensos, la prevalencia del síndrome metabólico es del 34% en una población italiana con una edad media de 50 años (10) y aumenta en los hipertensos mal controlados (11), tal vez por el incremento de la RI que se encuentra en la hipertensión refractaria (12).

O.J.D.: 10045
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 26000

TIEMPOS MEDICOS

Fecha: 01/05/2010
Sección: TEMA A FONDO
Páginas: 9-16

Nuestro grupo (13) estudió la prevalencia de SM en una muestra de 938 personas de la población natural de Aranda de Duero (Burgos) con edades comprendidas entre 35 y 75 años, encontrando el 12% en normotensos, aumentando hasta el 29 y el 37% en los hipertensos sin y con tratamiento respectivamente.

En el estudio VAS HTA (14) realizado en pacientes hipertensos en Atención Primaria, la prevalencia de SM fue del 43,7%.

En hipertensos de la Unidad de HTA del Hospital Clínico, en una muestra de 720 pacientes, la prevalencia del SM fue del 58,8% (15).

Tabla I **VARIACIÓN CONCEPTUAL DEL SM, A LO LARGO DE LA HISTORIA**

Año	Autores	Configuración sindrómica
1923	E. Kylin	Hipertensión, hiperglucemia, gota
1927	G. Marañón	Hipertensión, diabetes, obesidad, gota
1947	J. Vague	Obesidad androide, diabetes, y ECV
1967	P. Avogaro, et al.	Obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, e hipertensión
1988	G. Reaven	Síndrome de resistencia a la insulina, y otras alteraciones
1999	OMS	Síndrome de resistencia a la insulina, y otras alteraciones

Tabla II **CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO: OMS, EGIR, ATP-III, IDF**

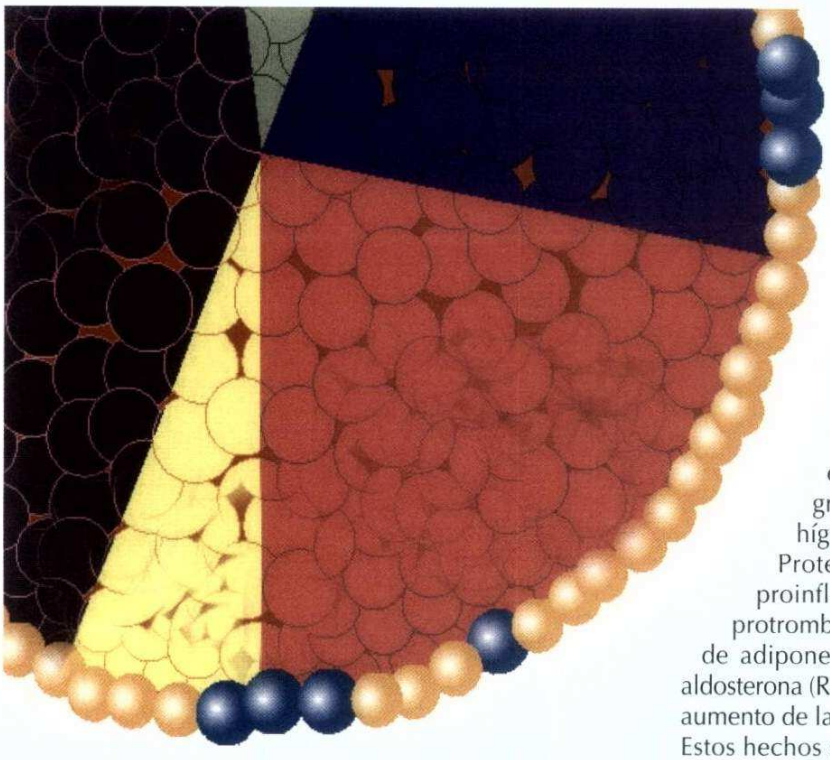
OMS – 1999	EGIR – 1999	ATP-III – 2005	IDF
DM, o alteración de la tolerancia a la glucosa, o IR	IR, o hiperinsulinemia (únicamente si no hay DM)		Obesidad central: PC: > 94 cm en V o >80 en M (europeos, para otras etnias existen otros valores).
Más: dos o más de los factores siguientes: • 1 Obesidad: IMC>30 o CCC>0.9 en V, o >0.85 en M • 2 Dislipemia: Triglicéridos >150 mg/dl, o cHDL<35 en V, o <40 en M • 3 HTA: PA≥140/90, o fármacos • 4 MAU: Excreción de albúmina ≥20 µg/min o albúmina/creatinina >30 mg/g	Más: dos o más de los factores siguientes: • 1 Obesidad central: PC≥94 cm en V, o ≥80 cm en M • 2 Dislipemia: Triglicéridos>150 mg/dl, o cHDL<40 mg/dl • 3 HTA: PA≥140/90, o fármacos • 4 Glucemia en ayunas: ≥100 mg/dl	Tres o más de los factores siguientes: • 1 Obesidad central: PC>102 cm en V, o >88 cm en M • 2 Hipertrigliceridemia: Tiglicéridos ≥150 mg/dl o tratamiento • 3 cHDL bajo: <40 g/dl en V, o <50 M o tratamiento • 4 HTA: PA≥130/85, o fármacos • 5 Glucemia en ayunas: ≥100 o tratamiento	2 o más de los siguientes criterios: 1 Hipertrigliceridemia: • 1 Triglicéridos ≥150 mg/dl o tratamiento • 2 cHDL bajo: <40 mg/dl en V, o <50 en M o tratamiento •3 HTA: PA≥130/85, o fármacos Glucemia en ayunas: ≥100 mg/dl o tratamiento

DM = Diabetes Mellitus; IR = Insulino-resistencia; IMC = Índice de Masa Corporal; CCC = Cociente cintura/cadera; PC = Perímetro de cintura; V = Varones, M = Mujeres; PA = Presión arterial.

O.J.D.: 10045
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 26000

TIEMPOS MEDICOS

Fecha: 01/05/2010
Sección: TEMA A FONDO
Páginas: 9-16



SIGNIFICADO CLÍNICO DEL SÍNDROME METABÓLICO

El SM está considerado como un importante factor de riesgo para la ECV, a través de dos mecanismos diferentes, uno, como factor predisponente para el desarrollo de DM2, y otro, como factor asociado a una mayor incidencia de eventos CV.

En Finlandia (16), el seguimiento durante 11 años de 1.209 varones no diabéticos demostró que la presencia de SM multiplicaba por 3,7 el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, por 3,5 el de muerte por causa cardiovascular y por 3,6 la mortalidad total. Y en un análisis de los sujetos incluidos en el NHANES III (17) también se ha encontrado un incremento del riesgo de infarto de miocardio e ictus entre personas de ambos sexos con SM.

Los datos del estudio de San Antonio (18) en un seguimiento de 8 años, han mostrado que el riesgo de presentar DM fue 6 veces superior entre los sujetos que presentaban SM y los que no lo presentaban, y tras ajustar por factores confundentes, incluida la intolerancia hidrocarbonada, el riesgo era todavía tres veces mayor, y se incrementa según lo hace el índice de masa corporal.

Por lo tanto, la significación clínica del síndrome metabólico es muy importante, y tiene mayor valor cuando se establece el diagnóstico sin que ninguno de los componentes del mismo haya alcanzado niveles de intervención farmacológica. Es en ese momento cuando las modificaciones del estilo de vida son cruciales, pues no existe ninguna recomendación específica farmacológica hasta el momento.

PATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

En la patogenia del síndrome metabólico ocupa un lugar fundamental la resistencia a la insulina (RI), jugando un papel crucial la obesidad y la distribución abdominal de la grasa. El exceso de tejido adiposo resulta en incremento de la circulación de ácidos grasos libres (que se acumulan en músculo e hígado aumentando la RI), de citokinas (como la Proteína C Reactiva y que expresan un estado proinflamatorio), de PAI-1 (expresión de un estado protrombótico) y reducción de los niveles circulantes de adiponectina (19). El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) está activado en la obesidad, produciendo aumento de la retención de sodio y expansión de volumen. Estos hechos se han relacionado con niveles elevados de aldosterona en la obesidad, sobre todo en la abdominal (20).

En la patogenia del síndrome metabólico ocupa un lugar fundamental la resistencia a la insulina (RI), jugando un papel crucial la obesidad y la distribución abdominal de la grasa

El incremento de aldosterona puede ser debido a un factor aún no identificado (que podrían ser ácidos grasos libres), liberado del tejido adiposo que estimula la síntesis de aldosterona (21).

La RI ocupa un lugar principal en la patogenia del síndrome metabólico. En el estudio de Bruneck (22) se evaluó la RI mediante el HOMA *(Homeostasis Model Assessment)*, encontrando insulinorresistencia 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 bajos niveles de HDL colesterol, en el 84% de los diabéticos tipo 2 y en el 58% de los hipertensos. La prevalencia de insulinorresistencia alcanzó el 95% en los sujetos que presentaban conjuntamente intolerancia hidrocarbonada o diabetes tipo 2, dislipemia, hiperuricemia e hipertensión.

O.J.D.: 10045
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 26000

TIEMPOS MEDICOS

Fecha: 01/05/2010
Sección: TEMA A FONDO
Páginas: 9-16

Mucho antes, Zavaroni (23) describió cómo, en sujetos con respuesta a la insulina, durante un test oral de tolerancia a la glucosa, elevada, se encontraban presiones arteriales, glucemia y concentraciones de triglicéridos más altas, y de HDL colesterol más bajas que en los sujetos con una respuesta menor de insulina con el mismo test.

En el seguimiento del estudio de San Antonio los sujetos que estaban en el cuartil superior de la distribución de la insulina basal, es decir, aquellos con mayor RI, presentaron una mayor incidencia de hipertensión, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL colesterol que los que estaban situados en el primer cuartil de la distribución de insulina (24).

Nuestros resultados en la población del área de Aranda de Duero (13) muestran cómo tanto el valor absoluto de HOMA como la prevalencia de HOMA > 3.8, valor de corte para RI, es significativamente superior en los sujetos con síndrome metabólico.

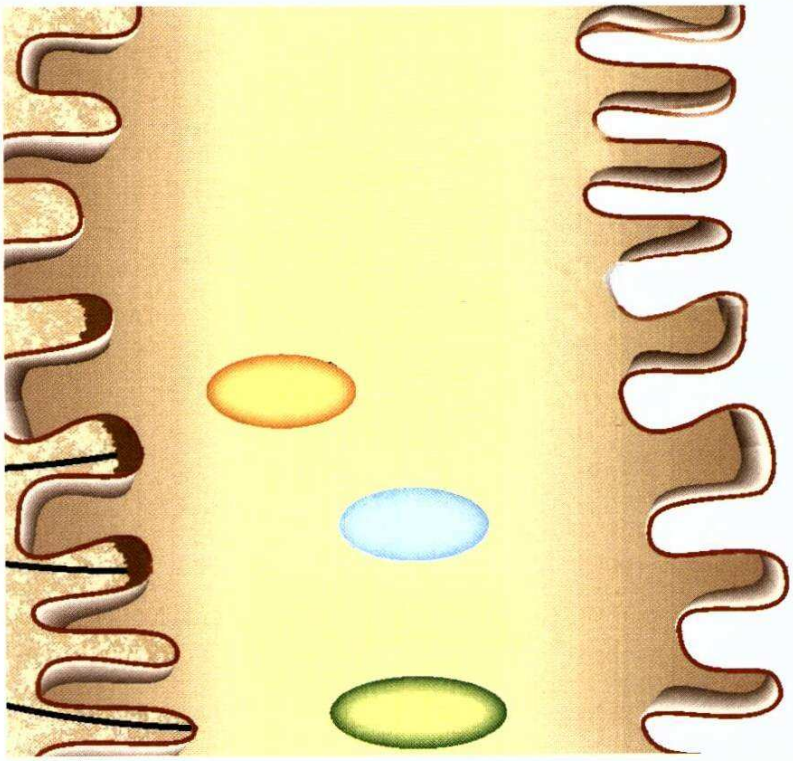
Para mantener la euglucemia en presencia de resistencia periférica a la insulina, la célula beta pancreática segrega más insulina, produciéndose hiperinsulinismo que puede conducir a un agotamiento funcional de la célula beta y al desarrollo de diabetes mellitus. Por este mecanismo básico la insulinorresistencia puede conducir a la diabetes.

EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS SOBRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS

Desde los años 80 está demostrado que diuréticos y/o betabloqueantes podían aumentar la incidencia de diabetes mellitus (25). En un estudio realizado en Suecia, la incidencia de diabetes en mujeres seguidas durante 12 años y tratadas con diuréticos, betabloqueantes o ambos fue 3, 5 y 11 veces superior respectivamente que en las mujeres que no recibieron ningún fármaco.

Lithell y cols (26) demostraron que los distintos antihipertensivos tenían efectos diferentes sobre la sensibilidad a la insulina (SI), de tal forma que mientras diuréticos y betabloqueantes la reducen, los alfabloqueantes, IECA y ARA II la incrementan.

Antagonizar la actividad del sistema renina-angiotensina tiene efectos positivos sobre la RI y el desarrollo de diabetes



En los estudios realizados en hipertensos comparando el tratamiento basado en diuréticos y betabloqueantes con el basado en calcioantagonistas, IECA y ARA II (27), se ha encontrado una reducción que oscila entre el 14% y el 32% en la incidencia de diabetes mellitus en los pacientes asignados a ser tratados con los segundos en comparación con los tratados con los fármacos más antiguos; parte de tal diferencia puede explicarse por los efectos adversos de diuréticos y betabloqueantes sobre la RI, pero también por efectos positivos de los nuevos fármacos, como demuestran los resultados de los estudios HOPE (28), CHARM (29) y VALUE (30), lo que sugiere que antagonizar la actividad del sistema renina-angiotensina tiene efectos positivos sobre la RI y el desarrollo de diabetes.

Esto queda corroborado por estudios diseñados con este propósito. En el estudio CROSS (31), candesartan reducía la actividad simpática y aumentaba la sensibilidad a la insulina respecto a hidroclorotiazida.

O.J.D.: 10045
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 26000

TIEMPOS MEDICOS

Fecha: 01/05/2010
Sección: TEMA A FONDO
Páginas: 9-16

En el estudio ALPINE (32), que compara hipertensos tratados con hidroclorotiazida más atenolol frente a candesartan más felodipino, las concentraciones de glucemia, triglicéridos, LDL colesterol, apolipoproteína B, insulina basal e índice de insulinorresistencia (HOMA) fueron significativamente superiores en el primer grupo que en el tratado con el ARA II. Al final del seguimiento de 1 año no sólo la prevalencia de síndrome metabólico era mayor en los tratados con el diurético, sino que en ellos la incidencia de diabetes había sido del 4%, mientras que en los tratados con el ARA II había sido del 0,5%.

MECANISMOS POR LOS QUE ANTAGONIZAR LA ACCIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA PUEDE AUMENTAR LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA

La reducción del estrés oxidativo podría ser una explicación de los efectos favorables de los IECA Y ARA II sobre la SI y la menor incidencia de diabetes (33), dado que obesidad, RI, intolerancia hidrocarbonada y diabetes mellitus tienen en común un incremento del estrés oxidativo.

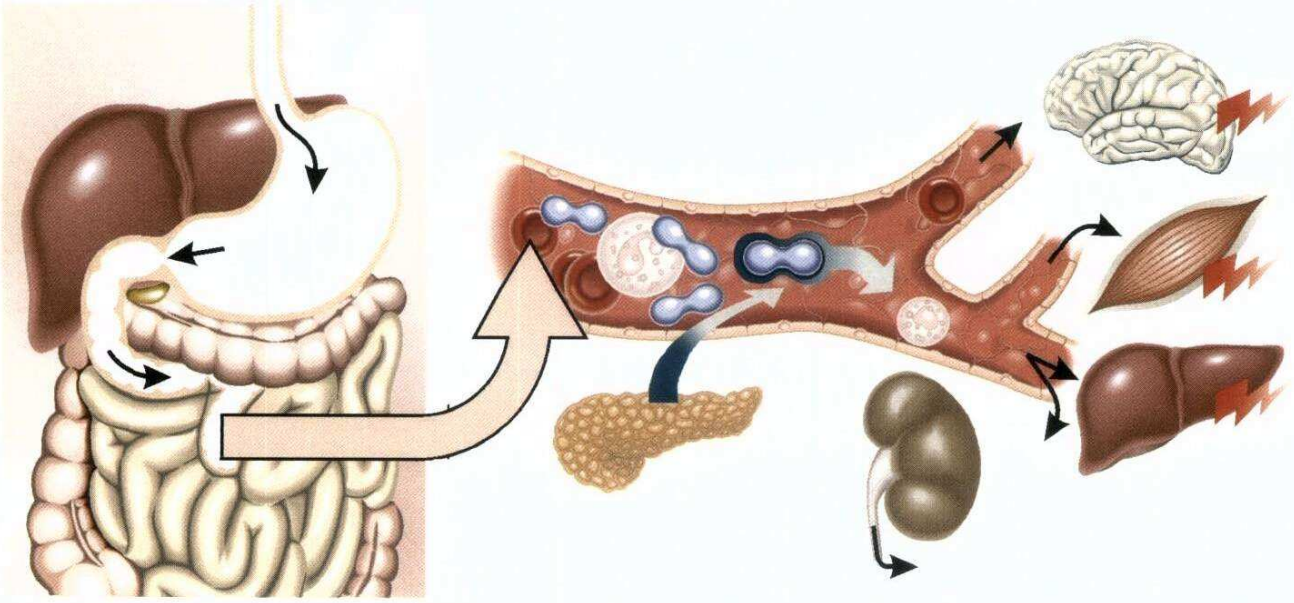
Cada vez se tienen más evidencias de la importancia del sistema renina-angiotensina del tejido adiposo en la patogenia de la RI y del síndrome metabólico

Cada vez se tienen más evidencias de la importancia del sistema renina-angiotensina del tejido adiposo en la patogenia de la RI y del síndrome metabólico. En animales, se produce un incremento de la formación de angiotensinógeno y de angiotensina II cuando aumenta la ingesta calórica. Esta angiotensina II tiene un efecto antiadipogénico en los preadipocitos en humanos, impidiendo la maduración de los adipocitos jóvenes sensibles a la insulina y manteniendo los adipocitos viejos que son resistentes a la misma, limitando la capacidad de almacenar triglicéridos en las células adiposas, con lo que se acumulan en hepatocitos y células musculares. Los IECA y los ARA II romperían esta cadena de eventos y tendrían efectos favorables sobre la RI y el síndrome metabólico (34).

INTERVENCIÓN SOBRE EL SM

El *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* es el mejor proyecto de investigación llevado a cabo, hasta ahora, con población que presentaba criterios de SM, y que se diseñó y desarrolló de modo prospectivo. Dicho estudio, pese a sus limitaciones (insuficiente representación de mujeres, ancianos, y diversas razas), demostró de forma inequívoca que dicha entidad sindrómica se asocia a un elevado riesgo CV, pero también a un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa; y dentro del grupo de muertes por causa CV, la que mayor asociación demostraba fue la debida a cardiopatía isquémica.

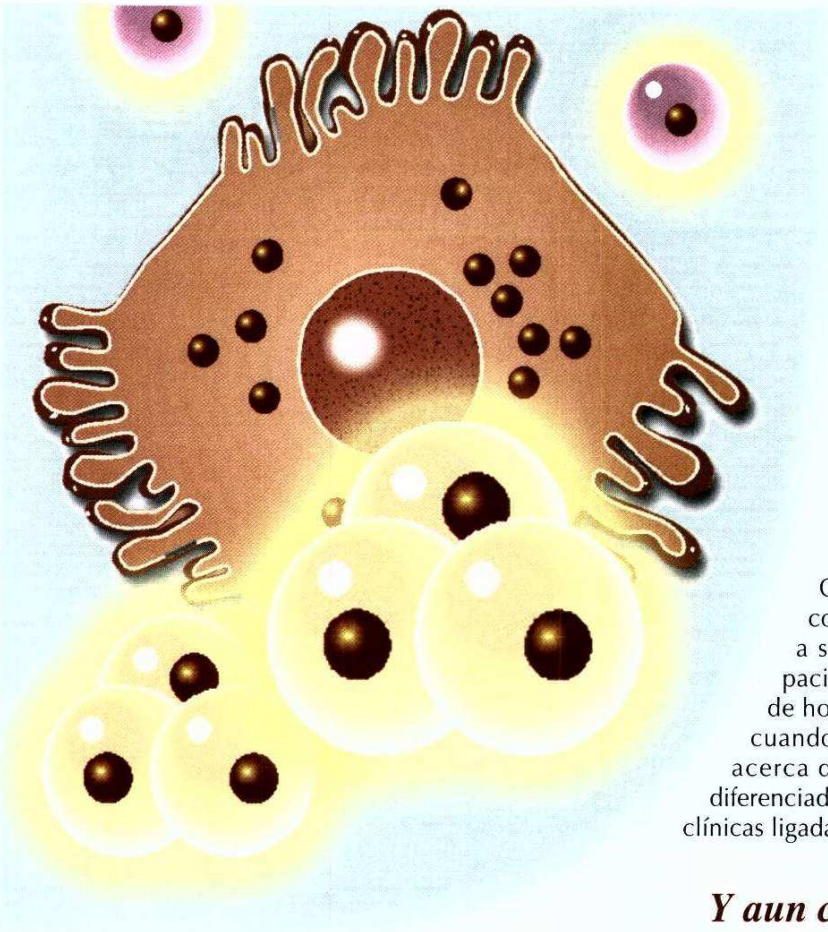
Hay razones, por tanto, para que con independencia de que el SM sea considerado una entidad clínica *per se* o no, su abordaje y manejo revistan una gran importancia desde el punto de vista de prevención de la ECV.



O.J.D.: 10045
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 26000

TIEMPOS MEDICOS

Fecha: 01/05/2010
Sección: TEMA A FONDO
Páginas: 9-16



SÍNDROME METABÓLICO Y PRÁCTICA CLÍNICA

En la etiopatogenia del SM se han identificado varios factores que podrían explicar no sólo su existencia, sino la correspondencia clínica y de pronóstico que se le supone. Uno de ellos es la obesidad, factor ligado a estilos de vida no cardiosaludables, y que se asocia al desarrollo de HTA, dislipemia, y DM.

La modificación de los estilos de vida, resulta de claro interés para la prevención de la ECV, máxime si tomamos como referencia las entidades aquí comentadas: SM, y obesidad (dos partes de una misma situación fisiopatológica).

Cuestión un tanto diferente es si el SM constituye, *per se,* un diagnóstico específico, a ser consignado en la historia clínica del paciente. Bien, es éste otro debate abierto, a día de hoy, que tiene detractores y defensores, aun cuando adolecemos de información concluyente acerca de intervenciones específicas y abordaje diferenciado (algo que sí presentan las demás entidades clínicas ligadas a la ECV).

Y aun cuando no se han diseñado estudios de intervención específicos para la población con SM, sí se han efectuado aproximaciones diversas que, de modo parcial, han ido aportando información relevante para la práctica clínica

Y aun cuando no se han diseñado estudios de intervención específicos para la población con SM, sí se han efectuado aproximaciones diversas que, de modo parcial, han ido aportando información relevante para la práctica clínica. No hemos de perder de vista, sin embargo, que el punto en el que más énfasis se pone, en cuanto a prevención de enfermedad en el SM, sigue siendo la aparición de nuevos casos de diabetes, y en ese sentido, cabe indicar que tanto la pérdida de peso, como el ejercicio, han demostrado ser más efectivos para dicha prevención que el tratamiento con metformina, y que en aquellos casos de individuos con HTA tanto los IECA como los ARA II han apuntado una clara ventaja frente a otras opciones terapéuticas para dicha intervención, y con tal pretendida finalidad preventiva.

En conjunto, se podría resumir el abordaje global de tales pacientes diciendo que dado el alto riesgo CV (y de desarrollo de DM) que conlleva el SM, tienen un lugar de aplicación claro las asociaciones farmacológicas, particularmente en el caso de los tratamientos antihipertensivos, como otras asociaciones de principios activos (léase pravastatina con ácido acetilsalicílico).

La ADA *(American Diabetes Association),* y la EASD *(European Association for the Study of Diabetes),* cuestionan la razón de ser del SM, al menos en su concepción según el ATP-III, y lo hacen en base a la formulación de tres preguntas de claro interés clínico:

- ¿Es realmente un síndrome? Sobre todo teniendo en cuenta que su causa es desconocida.
- ¿Su definición, tiene un objetivo útil?
- ¿No supone una "medicalización", y una etiqueta de "enfermo" en exceso (innecesaria)?

O.J.D.: 10045
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 26000

TIEMPOS MEDICOS

Fecha: 01/05/2010
Sección: TEMA A FONDO
Páginas: 9-16

A todas estas interrogantes vino a contestar la IDF, al considerar que la definición de SM persigue un objetivo útil, mediante la identificación de personas, tanto en población general como en el contexto clínico, que presentan un riesgo elevado de desarrollar ECV y DM2, especialmente cuando se utilizan los criterios propuestos en su última revisión.

Tal debate implicó una revisión de los criterios del ATP-III, que se hicieron más adaptados a los considerandos de la IDF, y más enfocados a la práctica clínica universal.

De acuerdo con las recomendaciones del grupo ADA/EASD y de las Directrices de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología, en pacientes con SM, el médico debe:

1. Tratar agresivamente los FRCV individuales que determinan ECV (DM, IR, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, PA elevada, y enfermedad renal).

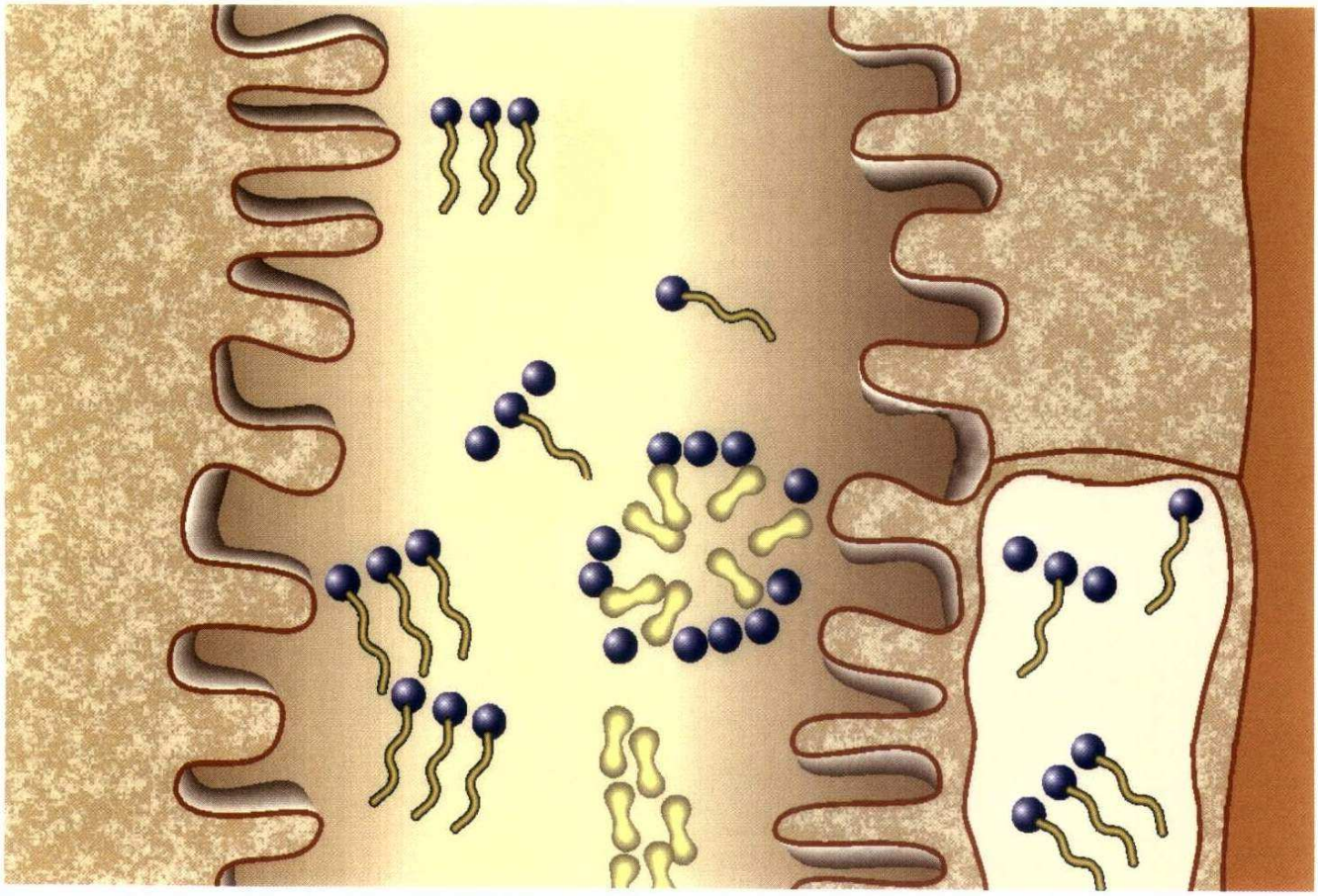
2. Realizar evaluación completa y detallada del RCV de cada paciente, buscando otros FRCV y lesión subclínica de órgano diana.

La modificación de los estilos de vida, resulta de claro interés para la prevención de la ECV

3. Es deseable realizar registros de MAPA o AMPA para evaluación de la PA.

4. Dada la especial situación de RCV, un objetivo de especial interés es alcanzar una cifra de PA normal.

5. Iniciar siempre la intervención, de modo intenso, con modificación de los estilos de vida.



O.J.D.: 10045
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 26000

TIEMPOS MEDICOS

Fecha: 01/05/2010
Sección: TEMA A FONDO
Páginas: 9-16

6. Si concurre con HTA y ha de usarse tratamiento, la primera indicación será un fármaco que bloquee el SRAA, seguido de la adición de un calcioantagonista o un diuréticos a dosis bajas.

7. Hay que administrar estatinas, si existe indicación para ello.

8. Eludir la prescripción farmacológica del SM en tanto no se disponga de una evidencia sólida para tal práctica.

9. No existen evidencias concluyentes de la utilización de fármacos antihipertensivos en sujetos con SM y presión arterial normal-alta. TM

BIBLIOGRAFÍA

1. McMahon SW, MacDonjald GJ, Balket RB et al. Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women. Atherosclerosis 1985; 5:391-396.
2. Luque Otero M. Lípidos y presión arterial: juntos pero ¿no sincrónicos?. Med Clin (Barc) 1991;97:735-737.
3. 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. 809-817.
4. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C et al Blood Pressure Control and Physician Management of Hypertension in Hospital Hypertension Units in Spain. Hypertensión 2004;43:1338-1344.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-1607.
6. 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;106:3143-3421.
7. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med. 2003;163:427-36.
8. Álvarez Leona EE, Ribas Barbab L, Serra Majemc L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la.Comunidad Canaria. Med Clin (Bna) 2003; 120: 172-174.
9. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. Med Clin (Barc) 2001; 117: 530-533.
10. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(10):1817-22.
11. Bog-Hansen E, Lindblad U, Gullberg B, Melander A, Rastam L. Metabolic disorders associated with uncontrolled hypertension. Diabetes Obes Metab. 2003;5:379-87.
12. Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López-Eady MD, Fernández Pinilla C, Avila M et al. High prevalence of secondary hypertensión and insulin resístance in patients with refractory hypertension. Blood Pressure 2003; 12:149-154.
13. Martell N, Mateo J, Fernández C, Fernández-Cruz A, Luque-Otero M. Metabolic syndrome and insulin resistance in newly diagnosed hypertensives, treated hypertensives and normotensives. J Hypertens 2004; 22 (suppl 2): s368 (A).
14. B Álvarez Álvarez, M Luque Otero, N Martell Clarós y MD López Eady, en representación de los investigadores del estudio VAS-HTA. Alto riesgo cardiovascular por el inadecuado control de los factores de riesgo de hipertensos españoles en Atención Primaria en España. Rev Clin Esp 2006;206(10):477-84.
15. N Martell, B Álvarez, A Fernández Cruz. Influence of metabolic síndrome on risk stratification in hypertensive patients: differences between 2003 and 2007 ESH-SSC guidelines. Ther Adv Cardiovasc Dis 2009. En prensa.
16. 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; 288:2709-2716.
17. 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.
18. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2003; 26:3153-3159.
19. Grundy SM, Bryan Brewer H, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. 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;109:433-438.
20. Engeli S and Sharma AM.The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. J Mol Med 2001;79: 21-29).
21. Goodfriend TL, et all. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. Prostaglandins Leukot Essent fatty acids. 1999; 60:401-405).
22. 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: 1643-1649.
23. 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 hyperonsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med 1989; 320: 702-706.
24. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992; 41:715-722.
25. Bengtsson C, Bhlome G, Lapidus L. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes?. Br Med J 1984; 289: 1495-1497.
26. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to Ace inhibitors. Diabetes Care 1991; 14(suppl 4): 39-47.
27. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527-35.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000;342:145-153.
29. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362:777-81.
30. 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; 363:2022-2031.
31. Grassi G, Seravalle G, DellÒro 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; 21:1761-1769.
32. 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 2003:1263-74.
33. Ceriello A, Motz E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:816-823.
34. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? Intern J Biochem & Cell Biol 2003;35: 807-825.