



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con síndrome metabólico

Hypertension treatment in patients with metabolic syndrome

Patricio López-Jaramillo, MD., PhD.

Floridablanca, Colombia.

El síndrome metabólico afecta alrededor de 25% a 45% de la población colombiana de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la Federación Internacional de Diabetes, los cuales, en nuestra población, aparecen como los más útiles. Bien se sabe que el síndrome metabólico se asocia con un incremento tres a seis veces en el riesgo de desarrollar diabetes y nuevos casos de hipertensión. En Colombia, un estudio de cohorte realizado en pacientes que sufrieron infarto agudo del miocardio, demostró que la resistencia a la insulina fue el principal factor que predijo muerte cardiovascular o presencia de nuevos eventos cardio-cerebro-vasculares. Además, la presencia de síndrome metabólico se asocia con más frecuencia a daño subclínico de órgano blanco. El principal tratamiento en sujetos con síndrome metabólico es la reducción del peso corporal a través de la implementación de una dieta baja en calorías y aumento del ejercicio físico. Así, los pacientes con este síndrome necesitan la administración adicional de medicamentos antihipertensivos, antidiabéticos orales o fármacos hipolipemiantes cuando existe franca hipertensión, diabetes o dislipidemia. En vista de que el riesgo cardiovascular es alto en pacientes hipertensos con síndrome metabólico, es necesario hacer un riguroso control de la presión arterial, manteniendo los niveles siempre por debajo de 130/85 mm Hg. A no ser que existan indicaciones específicas, en los pacientes con síndrome metabólico se debe evitar el uso de beta-bloqueadores, ya que son bien conocidos sus efectos adversos en el aumento de peso, en la incidencia de nuevos casos de diabetes, en la resistencia a la insulina y en el perfil lipídico. Los diuréticos tiazídicos presentan efectos diabetogénicos y otras acciones dismetabólicas, especialmente a dosis altas, por lo que no deben utilizarse en pacientes con síndrome metabólico. Por lo tanto, los fármacos recomendados como primera opción en sujetos hipertensos con síndrome metabólico son los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales han demostrado reducir la incidencia de nuevos casos de diabetes y tener también efectos favorables en el daño de órgano blanco. Si no se controla la presión arterial con monoterapia, al IECA o al ARA II se les asocia un calcio-antagonista, combinación que produce una menor incidencia de nuevos casos de diabetes que la combinación con beta bloqueadores o diuréticos tiazídicos.

PALABRAS CLAVE: síndrome metabólico, hipertensión, tratamiento.

Metabolic syndrome affects about 25% to 45% of the Colombian population according to the diagnostic criteria proposed by the International Diabetes Federation, that in our population appear to be the most useful. It is well known that the metabolic syndrome is associated with an increased risk of three to six times in the development of diabetes and new hypertension cases. In Colombia, a cohort study realized in patients who suffered an acute myocardial infarct showed that insulin resistance was the main factor that predicted cardiovascular death or presence of new cardio-cerebral-vascular events.

Fundación Cardiovascular de Colombia. Instituto de Investigaciones. Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Patricio López-Jaramillo. Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155 A No. 23-58, Urbanización El Bosque, Floridablanca, Santander. Correo electrónico: joselopez@fcv.org, jplopezj@hotmail.com. Teléfonos: 57 7 6399292- 57 315 3068939.

Recibido: 10/03/2009. Aceptado: 22/12/2009

Furthermore, the presence of metabolic syndrome is more frequently associated with subclinical target organ damage. The main treatment in subjects with metabolic syndrome consists in decrease in body weight through the implementation of a low calorie diet and increase in physical exercise. Besides, patients with this syndrome need additional administration of antihypertensive medication, oral antidiabetic or hypolipemic drugs when there exists evident hypertension, diabetes or dyslipidemia. Given the high cardiovascular risk in hypertensive patients with metabolic syndrome, a rigorous blood pressure control maintaining levels always under 130/85 mm Hg, is needed. Unless there may be specific indications, in patients with metabolic syndrome the use of beta-blockers may be avoided given their well known adverse effects in weight increase, incidence of new cases of diabetes, insulin resistance and lipid profile. Tiazid diuretics have diabetogenic effects and other dysmetabolic actions, especially at high doses; for this reason they must not be used in patients with metabolic syndrome. Therefore, the recommended drugs as first choice in hypertensive subjects with metabolic syndrome are the angiotensin receptor blockers (ARBs) or the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, that have shown to reduce the incidence of diabetes and to have favorable effects in the target organ damage. If the blood pressure is not controlled with monotherapy, a calcium antagonist is added to the ARB or ACE inhibitor. This combination produces a lower incidence of new cases of diabetes than the combination with beta-blockers or tiazid diuretics.

KEY WORDS: metabolic syndrome, hypertension, treatment.

(Rev Colomb Cardiol 2010; 17: 22-27)

Introducción

El síndrome metabólico, también conocido como síndrome de resistencia a la insulina, hace referencia a la presencia de múltiples factores de riesgo cardiometabólicos, siendo los más comunes: obesidad abdominal, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y aumento de los niveles de presión arterial y perfil lipídico plasmático caracterizado por niveles altos de triglicéridos y disminuidos de HDL-colesterol (1). Los individuos con síndrome metabólico tienen un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares (2-6). Para diagnosticar este síndrome se han propuesto varios esquemas; los más utilizados son los que recomienda el Panel de Tratamiento del Adulto es su tercera versión (ATP III) del Programa Nacional del Colesterol de los Estados Unidos (1), y los que propone la Federación Internacional de Diabetes (IDF, su sigla en inglés) (7). En el fondo, las dos propuestas son similares en su aplicabilidad clínica, y se diferencian por la obligatoriedad que la IDF confiere a la presencia de obesidad abdominal para el diagnóstico de síndrome metabólico, y especialmente por diferenciar el punto de corte del perímetro de cintura que define la obesidad abdominal de acuerdo con regiones, países o etnias. Varios estudios llevados a cabo en Colombia (8-13) y otros países latinoamericanos (14-18), demuestran que esta población, al igual que otras del tercer mundo, presenta mayor riesgo de desarrollar diabetes

mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares a menores niveles de obesidad abdominal que los propuestos en el mundo desarrollado. En Colombia varios estudios han demostrado que los criterios diagnósticos de la IDF son los más apropiados, especialmente para identificar individuos en riesgo que todavía no han sufrido un evento cardio-cerebro vascular (10, 13, 19) por lo que recomendamos la utilización de los criterios IDF para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico (Tabla 1).

Prevalencia de síndrome metabólico en Colombia

Estudios realizados en grupos específicos, en instituciones públicas o privadas, sugieren que en los adultos colombianos la prevalencia de síndrome metabólico está entre 25% y 45% (8-24). Es interesante destacar que un estudio realizado en individuos que tenían antecedentes de un evento cardio-cerebro-vascular, la prevalencia de síndrome metabólico fue de 75%, independiente de si los criterios diagnósticos utilizados fueron los de la IDF o los del ATP III (10).

Varios estudios demuestran que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular son más altas en los pacientes que presentan síndrome metabólico, especialmente en individuos adultos de mediana edad (2-6). Así, la presencia de síndrome metabólico se asocia con un incremento tres a seis veces en el riesgo de desarrollar diabetes y nuevos casos de hipertensión (2-6). En Colombia, un

Tabla 1.
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO EN COLOMBIA.

- Obesidad abdominal definida en hombres por un perímetro de cintura igual o mayor a 90 cm y en las mujeres igual o mayor a 80 cm. Más dos de los siguientes criterios:
- Glucosa venosa en ayunas igual o mayor a 100 mg/dL.
- Presión arterial igual o mayor a 130/85 mm Hg o estar tomando medicamentos antihipertensivos.
- HDL colesterol igual o menor a 40 mg/dL en hombres y a 50 mg/dL en mujeres, o estar tomando medicamentos hipolipemiantes.
- Triglicéridos iguales o mayores a 150 mg/dL o en tratamiento con hipolipemiantes.

estudio de cohorte realizado en pacientes que sufrieron infarto agudo del miocardio, demostró que la resistencia a la insulina fue el principal predictor de muerte cardiovascular o presencia de nuevos eventos cardio-cerebrovasculares (25). Además, la presencia de síndrome metabólico se asocia con más frecuencia a daño subclínico de órgano blanco como micro albuminuria o disminución de la tasa de filtración glomerular, endurecimiento arterial, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica, alteraciones que ocurren de manera independiente de la presencia de hipertensión arterial (26-30). El síndrome metabólico se acompaña también de un aumento en los niveles de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral (31, 32). Es importante destacar que estudios realizados en nuestro medio, tanto en adultos (9, 33, 34) como en niños (35), demuestran que la respuesta inflamatoria está exacerbada en esta población, ya que ésta se da a menores niveles de obesidad abdominal que la descrita en poblaciones del primer mundo (36-40).

Mecanismos fisiopatológicos del síndrome metabólico

La acumulación excesiva de grasa visceral en repuesta al sedentarismo y a la dieta hiper calórica y rica en grasas saturadas, ocasionadas por el rápido proceso de urbanización experimentada por la sociedad colombiana en los últimos años, parece ser el origen de la manifestación clínica de los componentes del síndrome metabólico (38, 40). Se conoce que el adipocito visceral produce citoquinas pro inflamatorias como el TNF-alfa y la interleucina 6 (IL6), sustancias que estimulan la producción hepática de PCR (41, 42). Además, el adipocito visceral produce angiotensina II (41), hormona que a través de sus receptores tipo I tiene efectos vasoconstrictores, produce retención de sodio y agua al estimular la síntesis de aldosterona, estimula la producción de TNF alfa y

metaloproteinasas tipo 2 (43) en las células endoteliales, y bloquea las vías de señalización intracelular de la insulina, llevando a resistencia a la insulina en los tejidos que dependen de esta hormona para utilizar glucosa en músculo esquelético, hígado y adipocitos. Esta situación conduce a un incremento de ácidos grasos libres, hiperglucemia e hiperinsulinismo (44). La resistencia a la insulina y el TNF-alfa producido en el endotelio, actúan en el adipocito estimulando una mayor producción de angiotensina II (41), lo que lleva a un círculo vicioso que agrava la inflamación de bajo grado, la resistencia a la insulina y los niveles aumentados de ácidos grasos libres, y se traduce en la clínica por las manifestaciones características del síndrome metabólico, es decir hipertensión arterial, disglucemia, triglicéridos elevados y colesterol HDL disminuido.

Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con síndrome metabólico

El principal tratamiento en sujetos con síndrome metabólico es la reducción del peso corporal a través de la implementación de una dieta baja en calorías y aumento del ejercicio físico (45). Una meta real es la reducción de 7% al 10% del peso en un periodo de seis a doce meses a través de una reducción modesta de la ingestión calórica (de 500 a 1.000 calorías/día), la cual usualmente es más efectiva que una dieta restrictiva más extrema. La terapia nutricional debe ser siempre complementada por una baja ingestión de grasas saturadas, ácidos grasos *trans*, colesterol y carbohidratos simples procesados y por un aumento en el consumo de frutas, vegetales y granos enteros. El mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso se alcanza también con el ejercicio regular (mínimo treinta minutos diarios). La pérdida de peso y el ejercicio regular tienen un efecto preventivo para el desarrollo de diabetes (46). Pero además, los pacientes con síndrome metabólico requieren la administración adicional de medicamentos antihipertensivos, antidiabéticos orales o fármacos hipolipemiantes cuando existe franca hipertensión, diabetes o dislipidemia. En vista de que el riesgo cardiovascular es alto en pacientes hipertensos con síndrome metabólico, es necesario llevar un riguroso control de la presión arterial, manteniendo los niveles siempre por debajo de 130/85 mm Hg (47). A no ser que existan indicaciones específicas, en los pacientes con síndrome metabólico se debe evitar el uso de beta-bloqueadores, ya que son bien conocidos sus efectos adversos en el aumento de peso y en la incidencia de nuevos casos de diabetes, en la resistencia a la insulina y en el perfil

lipídico (48, 49). Sin embargo, se debe considerar que se ha demostrado que los beta bloqueadores de nueva generación como carvedilol o nebivolol son neutros en sus efectos metabólicos, por lo que eventualmente podrían considerarse en el tratamiento de pacientes hipertensos con síndrome metabólico que no presenten antecedentes de eventos cardio-vasculares (50). La situación es diferente en pacientes con síndrome metabólico que ya han tenido un evento cardio-cerebro-vascular, en quienes la prevención secundaria indica sin duda la utilización de agentes beta-bloqueadores siendo los de nueva generación los más indicados (50). Los diuréticos tiazídicos presentan efectos diabetogénicos y otras acciones dismetabólicas, especialmente a dosis altas, por lo que no deben utilizarse en pacientes con síndrome metabólico (51). Por lo tanto, los fármacos recomendados como primera opción en sujetos hipertensos con síndrome metabólico son los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales reducen la incidencia de nuevos casos de diabetes y tienen también efectos favorables en el daño de órgano blanco (52-54). Si no se controla la presión arterial con monoterapia, se asocia un calcioantagonista al IECA o al ARA II, combinación que produce menor incidencia de nuevos casos de diabetes que la combinación con beta bloqueadores o diuréticos tiazídicos. Así, el estudio STAR (55) comparó dos grupos de pacientes hipertensos; al primer grupo se le administró una combinación de losartán más hidroclorotiazida (L+H) y al otro una combinación de trandolapril más verapamilo (T+V). Se hizo un seguimiento durante 52 semanas, se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT) al inicio y al final del estudio, y se determinó el número de pacientes que desarrollaron diabetes. Se demostró que en el grupo L+H la curva de tolerancia a la glucosa al final del estudio se alteró en relación con la del inicio del estudio, con un aumento en los valores de glucosa post-carga, que sugieren un agravamiento de la resistencia a la insulina, mientras en el grupo T+V no se observaron diferencias en la curva de tolerancia a la glucosa. Además, se reportó que apenas a las doce semanas de tratamiento con la terapia combinada, se evidenciaron diferencias entre los dos grupos. Así, en el grupo L+H, 20 de 93 pacientes (21,5%) desarrollaron diabetes, mientras en el grupo T+V, sólo lo hicieron 6 de 86 (7%). Al final del estudio estas diferencias se mantuvieron significativas y en cifras absolutas 25 de 94 (26%) pacientes evaluados en el grupo L+H desarrollaron diabetes, mientras en el grupo T+V lo hicieron sólo 10 de 91 (11%). Cabe destacar que la dosis inicial del grupo L+H

fue de 50 mg de L y de 12,5 mg de H, pero para lograr las metas de control de la presión arterial, aproximadamente a 70% de los pacientes se les aumentó la dosis a 100 mg de L y 25 mg de V. Estos resultados son particularmente importantes a la luz de los resultados de varios estudios que demuestran el mayor riesgo que presentan los hipertensos para desarrollar alteraciones del metabolismo de la glucosa. Así, García-Puig y colaboradores (56) estudiaron el estado del metabolismo de la glucosa en 420 pacientes españoles con hipertensión arterial, y reportaron que 13,6% tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, 11,2% de diabetes mellitus tipo 2 durante el estudio, 9% resistencia a la insulina, 10,9% glucosa venosa en ayunas alterada y 21,9% glucosa alterada a las dos horas post-carga de 75 g. En este estudio apenas 30,7% de los hipertensos tuvo glucosa normal, lo que equivale a decir que dos de cada tres pacientes hipertensos que atienden a la consulta de hipertensión esencial, tienen la glucosa alterada. Henry y colaboradores (57) analizaron la prevalencia de glucosa alterada en ayunas de acuerdo con los valores de presión arterial y con grupos de edad en 63.443 individuos. Demostraron que en los sujetos que tuvieron la presión arterial sistólica menor a 140 mm Hg la prevalencia de glucosa alterada fue de 10% en el grupo de edad de 21 a 30 años y de 43% entre los de 51 a 60 años, mientras en el grupo de sujetos cuya presión arterial sistólica fue mayor a 160 mm Hg ésta correspondió a 45% y a 72% respectivamente. Es decir, en los individuos más jóvenes la presión arterial sistólica aumentada se asocia con un incremento de 4,5 veces la probabilidad de tener glucosa en ayunas alterada y el riesgo es del doble en los sujetos mayores. En nuestro medio, en un estudio realizado en una muestra representativa de los jubilados de ECOPETROL (34) en el que se buscó identificar factores de riesgo para hipertensión arterial, se incluyeron 300 sujetos en quienes se demostró que 138 fueron hipertensos (46%), y tenían un promedio de glucosa venosa en ayunas de 107 mg/dL y un perímetro abdominal de 104,8 cm, significativamente mayores que los de sujetos no hipertensos cuyos promedios de glucemia en ayunas fueron de 94,3 mg/dL y de perímetro abdominal de 101,9 cm. Ya que los individuos con síndrome metabólico tienen obesidad abdominal y una presión arterial sal-sensible (58), se utiliza el diurético tiazídico a baja dosis para el tratamiento de pacientes, a pesar de que incluso a bajas dosis los diuréticos pueden tener efectos dismetabólicos al reducir las concentraciones de potasio sérico, la cual se asocia con resistencia a la insulina y aparición de nuevos casos de diabetes (59).

La realización de ensayos clínicos en pacientes hipertensos con síndrome metabólico en la población colombiana, la cual ha demostrado en nuestros estudios (8-12, 15, 25, 34-40, 60) ser particularmente sensible a desarrollar resistencia a la insulina, estudios que demuestran de forma rigurosa si la práctica de utilizar diuréticos tiazídicos en pacientes hipertensos con síndrome metabólico como fármacos de primera línea, ya sea para monoterapia o terapia combinada, es una obligación académica y práctica, pues sólo de frente a la duda de que estemos a través de una acción médica, contribuyendo a la epidemia de diabetes mellitus que se observa actualmente en nuestro país, tiene connotaciones inclusive de tipo ético. Mientras se tengan los resultados de esos estudios, algunos de los cuales ya iniciaron, como el MERIDIAN, parece que lo más prudente es seguir las recomendaciones de 2007 del Consenso Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Hipertensión para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con síndrome metabólico, el cual propone como primera opción la utilización de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, y en caso de ser necesaria la combinación de fármacos, asociar, preferiblemente, al IECA o al ARA un calcio antagonista, dejando sólo como tercera línea la introducción de un diurético tiazídico en bajas dosis (47). Estas recomendaciones fueron ratificadas recientemente por el Consenso Latinoamericano de Hipertensión (50).

El uso de aspirina para la prevención secundaria y en menor grado para la prevención primaria de eventos cardiovasculares, es una conducta bien establecida de atención de salud. Sin embargo, en pacientes con diabetes mellitus o con síndrome metabólico, el papel de este medicamento en la prevención de eventos cardiovasculares permanece controversial, por lo que no se recomienda su uso generalizado para prevención primaria, mientras siempre debe usarse para prevención secundaria (61).

Bibliografía

- 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) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- 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: 2709-2716.
- Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS research group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the scandinavian simvastatin survival study (4S) and the air force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-141.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the horrn study. *Circulation* 2005; 112: 666-673.
- Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: The strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-867.
- Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013-2018.
- Alberti KG, Zimment P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- Rueda-Clausen C, Silva F, López-Jaramillo P. Epidemic of obesity and overweight in Latin America and the Caribbean. *Int J Cardiol* 2008; 123: 111-112.
- García RG, Pérez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 122: 176-178.
- López-Jaramillo P, Rueda-Clausen C, Silva FA. The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *Int J Cardiol* 2007; 116: 421-422.
- García RG, Cifuentes AE, Caballero RS, Sánchez L, López-Jaramillo P. A Proposal for an Appropriate Central Obesity Diagnosis in Latin American Population. *Int J Cardiol* 2005; 110: 263-264.
- Pérez M, Casas JP, Cubillos LA, Serrano NC, Silva FA, Morillo CA, et al. Using waist circumference as screening tool to identify colombian subjects at cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehab* 2003; 10: 328-335.
- Pinzón JB, Serrano NC, Díaz LA, Mantilla G, Velasco HM, Martínez LX, et al. Impacto de las nuevas definiciones en la prevalencia de síndrome metabólico en una población de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica* 2007; 27: 172-179.
- Piegas LS, Avenzum A, Pereira JC, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J* 2003; 146: 331-338.
- Lanas F, Avenzum A, Bautista LE, et al. INETERHEART investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115: 1067-1074.
- Velásquez-Meléndez G, Kac G, Valente JG, et al. Evaluation of waist circumference to predict general obesity and arterial hypertension in women in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2002; 18: 765-771.
- Berber A, Gómez Santos R, Fanghanel G, et al. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1794-1799.
- Kabagambe Ek, Baylin A, Campos H. Nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica: Modifiable risk factors, population attributable risk, and adherence to dietary guidelines. *Circulation* 2007; 115: 1075-1081.
- Manzur F, Alvear C, Alayón A. Caracterización fenotípica y metabólica del síndrome metabólico en Cartagena de Indias. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15: 97-101.
- Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverría JG, León AC, Echeverría E, et al. Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la Clínica Las Américas, en Medellín -Colombia. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15: 102-110.
- Villegas A, Botero J, Arango I, Arias S, Toro M. Prevalencia del síndrome metabólico en El Retiro, Antioquia, Colombia. *IATREIA* 2003; 16: 291-297.
- Merchán A. Síndrome metabólico y riesgo de enfermedad cardiovascular. *Acta Med Colomb* 2005; 30: 150-154.
- Lombo B, Villalobos C, Tique C, Satizábal C, Franco C. Prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes que asisten al servicio de la clínica de hipertensión de la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Rev Colomb Cardiol* 2006; 12: 472-478.
- Aschner P. Síndrome metabólico en una población rural y una población urbana de la región andina colombiana. *Revista Medic* 2007; 15: 154-162.
- Ramírez F, García R, Silva F, López-Jaramillo P, Villa-Roel C. Glicemia en ayunas alterada es el factor de riesgo más sensible de enfermedad aterosclerótica coronaria en pacientes colombianos con angina. *Acta Med Colomb* 2004; 29: 302-311.
- Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503-513.
- Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22: 1991-1998.

28. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1978-1982.
29. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, et al. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47: 881-886.
30. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232-1238.
31. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
32. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21: 810-817.
33. López-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C - reactive protein and cardiovascular diseases in andean population. *Circulation* 2002; 105: e10.
34. Bautista L, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19: 857-861.
35. López-Jaramillo P, García G, Camacho P.A, Herrera E, Castillo V. Interrelationship between body mass index, C-reactive protein and blood pressure in a hispanic pediatric population. *Am J Hypertens* 2008; 21: 527-532.
36. López-Jaramillo P. Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America. *J Hypertens* 2008; 26: 1886-1889.
37. López-Jaramillo P, Silva SY, Rodríguez Salamanca N, Durán A, Mosquera W, Castillo V. Are nutrition-induced epigenetic changes the link between socioeconomic pathology and cardiovascular diseases? *Am J Therapeutics* 2008 (15) 15: 362-372.
38. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo V, Lahera V. Socioeconomical pathology as determinant of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 168-178.
39. López-Jaramillo P, García R, López M. Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005; 23: 1121-1129.
40. López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano NC, Morillo CA. An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country: from socio-economic factors to free radicals. *Cardiology* 2001; 96: 1-6.
41. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-332.
42. Fain Jn, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282.
43. Arenas IA, Xu Y, López-Jaramillo P, Davidge ST. Angiotensin II induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF alpha. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C779-C784.
44. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007; 56: 1010-1013.
45. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107: 3109-3116.
46. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Lanne Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
47. Mancia G, DeBaker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
48. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2: 275-280.
49. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258-1265.
50. Sánchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velázquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al. On behalf of the Latin America Expert Group. Latin American guidelines on hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 905-922.
51. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. Links new-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.
52. Abusisa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821-6.
53. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1459-62.
54. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-1458.
55. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-2597.
56. García-Puig J, Ruilope LM, Luque M, Fernández J, Ortega R, Dal-Ré R; AVANT Study Group Investigators. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med* 2006; 119: 318-326.
57. Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002; 40: 458-463.
58. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 287-294.
59. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219-224.
60. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Lahera V, Silva F, Rueda-Clausen C, Márquez G. A randomized, double blind, cross-over, placebo-controlled clinical trial to assess the effects of candesartan on the insulin sensitivity on non diabetic, non hypertensive subjects with dysglycemia and abdominal obesity. *ARAMIA. Trials* 2006; 7: 28.
61. Gardner M, Palmer J, Manrique C, Lastra G, Garner DW, Sowers JR. Utility of aspirin therapy in patients with the cardiometabolic syndrome and diabetes. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4: 96-101.