

# SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

DRA. SONIA KUNSTMANN F.

MÉDICO CARDIÓLOGO.

PROFESOR ASOCIADO UNIV. DE CHILE Y UNIV. DE LOS ANDES.

JEFE DEPTO. DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

CLÍNICA LAS CONDES.

skunstmann@clinicalascondes.cl

## RESUMEN

*El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de trastornos metabólicos, que se presentan en forma simultánea en un mismo individuo, teniendo como base la resistencia a la insulina. Su trascendencia principal radica en que permite identificar individuos con mayor riesgo, en los cuales existe aumento de prevalencia de Diabetes y de enfermedades cardiovasculares, causantes de alta morbimortalidad. De acuerdo a los criterios diagnósticos, se consideran seis componentes: Obesidad abdominal; Dislipidemia aterogénica con aumento de Triglicéridos, presencia de C-LDL pequeño y denso y disminución de C-HDL; Hipertensión Arterial; resistencia a la Insulina con Intolerancia a la Glucosa o Diabetes; estado proinflamatorio, con elevación de citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva, y estado protrombótico, con aumento del fibrinógeno y del PAI-1.*

*Existen varios criterios para el diagnóstico del SM, el que propuso la OMS en 1999; el acordado por el panel de expertos del ATP III del NCEP en el 2001. Un tercer criterio lo aporta el Consenso 2004 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). Su tratamiento incluye el manejo integral de todos sus componentes.*

## SUMMARY

*The Metabolic Syndrome (MS) is a set of metabolic problems that present in a simultaneous way in the same individual, having as a basic sign the insulin resistance. Its importance is because this condition, increase the prevalence of cardiovascular diseases, causing high morbimortality. According with the diagnostic criterion, there are six components:*

*Abdominal obesity; Atherogenic Dyslipidemia, with increase of triglycerides, presence of small and dense LDL-C, and*

*decrease of HDL-C; Arterial Hypertension ; Insulin resistance with Glucose intolerance or Diabetes; Proinflammatory state, with elevation of proinflammatory cytokines, C protein, and prothrombotic condition, with increase of fibrinogen and 1-PAI.*

*In 1999 the OMS propose several diagnostic criterions, been agreed by the experts panel of TPA III of NCEP ( National Colesterol Education Program) in 2001. A third criterion is given by the 2004 Consensus of the International Diabetes Federation (IDF). The MS treatment includes an integral management of its components.*

*Keywords: Metabolic Syndrome X, Insulin resistance, Abdominal Obesity.*

## INTRODUCCIÓN

Estudios clínicos y epidemiológicos han consistentemente demostrado que ciertos factores de riesgo son importantes como causa masiva de enfermedad cardiovascular en la población, y también contribuirían a aumentar el riesgo a nivel individual. Estos factores de riesgo incluyen dislipidemia, hiperglicemia y diabetes, hipertensión y factores asociados a hábitos de vida no saludables, como alimentarios, sedentarismo, obesidad y tabaco. Por otra parte, el antecedente genético de enfermedad cardiovascular prematura más los factores ambientales descritos serían posiblemente los más importantes para definir el riesgo cardiovascular.

El concepto de "Síndrome Metabólico" o agrupación de factores asociados a mayor riesgo cardiovascular, viene gestándose desde hace mucho tiempo. La primera descripción corresponde a Kylin en 1923 que describió un síndrome consistente en hipertensión, hiperglicemia e hiperuricemia, luego en 1947 Vague llamó la atención sobre la dis-

tribución de la obesidad en el trastorno metabólico, sin embargo no fue hasta la década de los 80 en que adquiere mayor interés. Es en 1988 cuando Reaven describe un síndrome que se basa en un conjunto de anomalías con mayor riesgo cardiovascular, que incluye Resistencia insulínica, hiperinsulinemia, hiperglicemia, aumento de VLDL, de triglicéridos, disminución de HDL, y presión arterial alta (1). Desde entonces a este conjunto de anomalías metabólicas y fisiológicas de mayor riesgo cardiovascular se le ha llamado de diversas maneras, hasta 1999 en que la OMS decide llamarlo "Síndrome Metabólico" o "Síndrome de Resistencia Insulínica" (2).

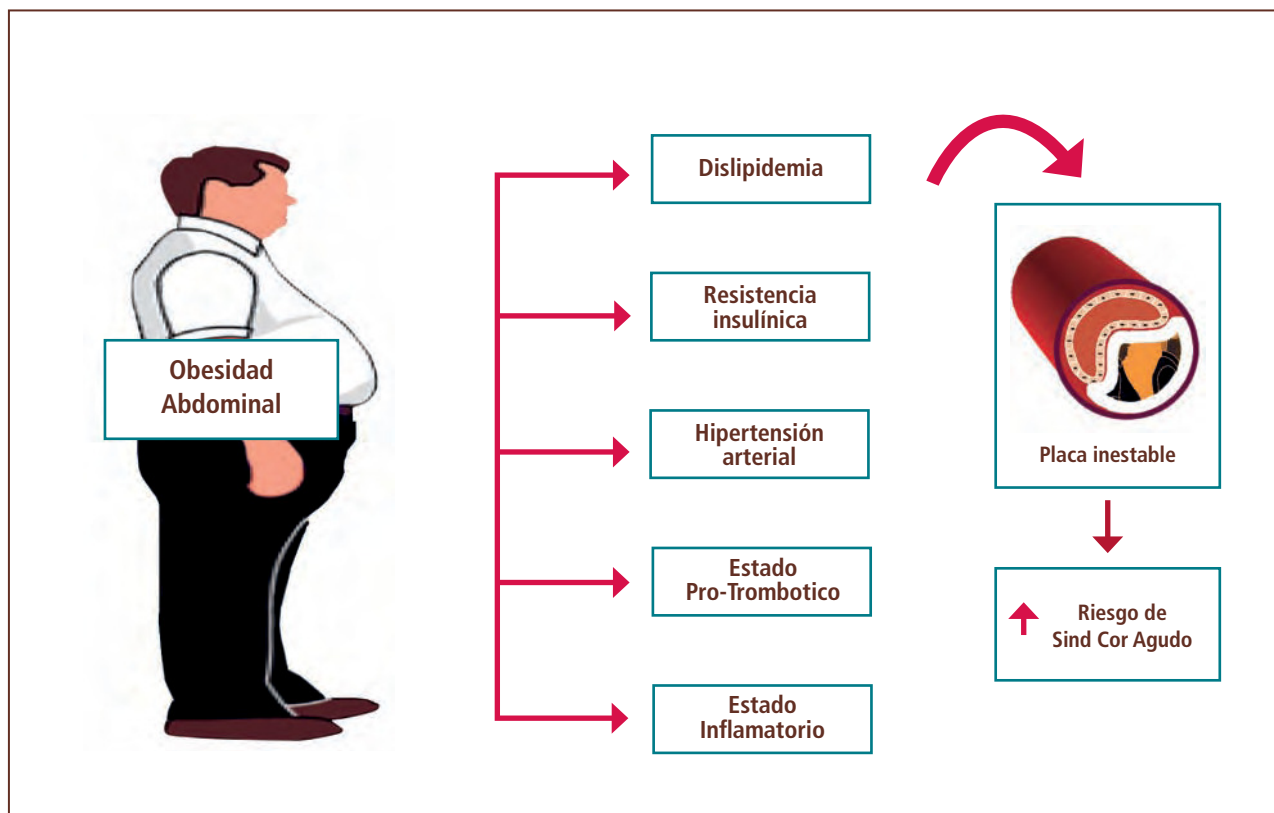
El rol de la obesidad central ha sido materia de debate, incluso, inicialmente Reaven no la consideró dentro del síndrome, sino solo como un contribuyente. Más recientemente se ha propuesto una serie de nuevos componentes incluidos marcadores inflamatorios, microalbuminuria, hiperuricemia, Síndrome de Ovario Poliquístico, hígado graso (esteatohepatitis no alcohólica), hiperleptinemia, hiper-homocisteinemia, hipoadiponectinemia, y anomalías fibrinolíticas y de coagulación.

### DEFINICIÓN

En el momento actual, se puede definir el SM como una condición

patológica asociada a resistencia insulínica e hiperinsulinemia, que presenta un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, existen al menos cinco definiciones diferentes de Síndrome Metabólico (SM), propuestos por organismos internacionales o locales de expertos: Organización Mundial de la Salud (WHO), European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR), National Cholesterol Education Programme (NCEP), American Association of Clinical Endocrinologist (AACE), e International Diabetes Federation Consensus Panel (IDF). Todas las definiciones tienen en común el agrupar una serie de anomalías, en un mismo individuo, que le imprimen un mayor riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular, teniendo como base la resistencia insulínica. (Figura 1). Se ha propuesto como elementos más importantes del Síndrome metabólico seis elementos que contribuirían al mayor riesgo, que serían: La obesidad abdominal; la dislipidemia aterogénica con aumento de Triglicéridos, presencia de partículas de Colesterol-LDL (C-LDL) pequeñas y densas y disminución de Colesterol-HDL (C-HDL); la hipertensión arterial; la resistencia a la insulina con intolerancia a la glucosa o diabetes; el estado proinflamatorio, caracterizado por una elevación de citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva; y el estado protrombótico, manifestado por aumento del fibrinógeno y del PAI-1.

FIGURA 1.



Adapted from JAMA. 2001;285:2486-2497; Alberti KG, et al. Lancet. 2005;366:1059-1062; Grundy SM, et al. Circulation. 2005;112:2735-2752.

Sin embargo, dependiendo de la definición que se utilice, este riesgo de diabetes o cardiovascular varía de un individuo a otro.

La definición dada por el ATP III (Tercer reporte del National Cholesterol Education Program) (3), ha sido la más utilizada en la actualidad y simplifica los requerimientos, se considera para el diagnóstico la presencia de al menos tres de los siguientes criterios:

1. Hiperglicemia en ayunas: glicemia >110 mg/dl.
2. Hipertensión Arterial:>130/ >85 mmHg.
3. Triglicéridos elevados: >150 mg/dl.
4. C-HDL bajo: < 40 mg/dl en hombres; < 50 mg/dl en mujeres.
5. **Obesidad Abdominal: medida a través de circunferencia de cintura. Para Latinoamérica se extrapoló la cifra aplicada a población asiática, considerándose anormal valores > a 90 cm en el hombre y > 80 cm en la mujer.**

La definición de la International Diabetes Federation (IDF), (4) propone a la Obesidad Central como el eje del diagnóstico de SM, a la que se agregan dos de los siguientes criterios:

- Triglicéridos > 150 mg/dl.
- C-HDL < 40 mg/dl en el hombre y menor a 50 mg/dl en la mujer.
- Presión Arterial > 130/ > 85 mmHg o hipertensión arterial en tratamiento.
- Glicemia en ayunas > 100 mg/dl o DM preexistente.

La definición de la OMS (2), tiene la limitación que requiere demostrar la presencia de resistencia insulínica, lo que aumenta los costos del diagnóstico. Su criterio diagnóstico requiere que el individuo presente cualquiera de estas cuatro condiciones de Resistencia a la Insulina o Diabetes Mellitus o Intolerancia a la Glucosa o Hiperglicemia en ayunas, asociada a dos de los siguientes hechos:

1. Hipertensión Arterial: > 140/90 mm Hg o pacientes en tratamiento con fármacos hipotensores;
2. Dislipidemia con Triglicéridos > 150 mg/dl y/o C - HDL < 35 mg/dl en hombres y < 39 mg/dl en mujeres;
3. Obesidad Central con Índice cintura/cadera > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres o IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.
4. Microalbuminuria con un índice albúmina/creatinina > 30 mg/dl en orina.

Si bien existen diferentes definiciones y su patogénesis es compleja, la obesidad central y la resistencia insulínica son pilares fundamentales del Síndrome Metabólico.

## FISIOPATOLOGÍA

Actualmente existe debate respecto si esta agrupación de factores de riesgo representa o no una entidad nosológica por sí misma. Sin embargo, en la práctica clínica ayuda a identificar individuos de alto riesgo de enfermedad cardiovascular y de Diabetes tipo 2.

Se ha invocado en su patogenia interacción genética (5) y ambiental,

sin embargo pareciera que su base fisiopatológica estaría relacionada con el aumento de la obesidad visceral y la insulinoresistencia. Está demostrado que la sensibilidad a la insulina decrece en la medida que aumenta el número de componentes del SM.

La resistencia a la insulina es la incapacidad de los tejidos periféricos de responder a una concentración normal de insulina, y se caracteriza por una menor actividad biológica de la hormona, que se expresa en todas sus acciones metabólicas, siendo la más evidente en el metabolismo de la glucosa. Como compensación a ello, el Páncreas libera mayor cantidad de insulina, y de esta manera coexisten en esta situación una hiperinsulinemia y una disminución de la sensibilidad a la insulina. Esto se manifiesta en órganos como el hígado, y en tejido adiposo, muscular, y en el endotelio. Durante la pubertad se produce un cierto grado de resistencia insulínica fisiológica, como también en el embarazo y en el envejecimiento, que es compensado por una mayor secreción de insulina por las células beta del páncreas.

La mayor parte de los pacientes que tienen resistencia a la insulina, tienen defectos a nivel del post-receptor, derivados de alteraciones genéticas múltiples, cuya expresión clínica es favorecida por la presencia de factores ambientales, especialmente la obesidad visceral abdominal, que constituye el principal factor patogénico. Más del 80% de los obesos son insulino resistentes. El sedentarismo, tabaquismo, y algunos medicamentos como diuréticos, betabloqueadores, progestágenos, y corticoides también facilitan la resistencia a la insulina.

La actividad endocrina de los adipositos se ve modificada al aumentar de volumen, aumentando su secreción y niveles de ácidos grasos libres, factor de necrosis tumoral (TNF), citoquinas proinflamatorias y disminuyendo los niveles de adiponectina. A su vez, los ácidos grasos libres generan resistencia a la insulina a nivel muscular, con menor utilización de glucosa a nivel del adiposito y del músculo, lo que junto a una mayor producción hepática de glucosa explican la hiperglicemia y la hiperinsulinemia.

## PREVALENCIA

La prevalencia del SM depende de la definición utilizada y de la población estudiada. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud en 2003, aplicada a 3619 personas mayores de 17 años, utilizando la definición del NCEP, informó una prevalencia de SM de 23% sin diferencias por sexo. En Estados Unidos el "Tercer Examen Nacional de Salud" realizado a más de 8000 personas mayores de 20 años, aplicando criterios del ATP III, informó una prevalencia de 23.7%. El NHANES III (6) mostró que la prevalencia era superior al 20% en mayores de 20 años y 40% en la población mayor de 40 años. Al evaluar sólo personas con Diabetes Mellitus la prevalencia sobrepasa el 80% (7).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de los criterios definidos para SM. Habitualmente existen antecedentes familiares de Obesidad, y de Diabetes. Puede existir además antecedente de macrosomía y de diabetes gestacional, de hirsutismo, o incluso de ovario poliquístico en el caso de la mujer. Podemos encontrar en el examen físico hipertensión arterial, obesidad abdominal y Acanthosis Nigricans.

Para el diagnóstico clínico de resistencia insulínica, se recomienda uno de los siguientes métodos:

1. Índice Glicemia ayunas/Insulinemia ayunas, Valor normal <4.5. No aplicable con hiperglicemia.
2. Prueba de Tolerancia a la Glucosa con medición de Insulinemia. Valor normal <15 uU/ml basal <60uU/ml a las 2 horas.
3. "El Homeostasis Model Assesment" (HOMA) basado en la formula  $HOMA-IR = \text{Insulinemia (uU/ml)} \times \text{Glicemia (mg/dl)} \text{ dividido por } 405$ . Valor normal < 2.5.

## SÍNDROME METABÓLICO Y SUS IMPLICANCIAS

Algunos estudios sobre morbilidad del Síndrome Metabólico han sido controversiales. El Strong Heart Study (8) estudió 2.283 americanos, sin diabetes ni enfermedad cardíaca conocida, con seguimiento por 7,6 años, demostraron una mayor incidencia de Diabetes pero no de enfermedad cardiovascular. En el estudio de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) de 2.431 americanos de 30 a 75 años, encontraron que el SM se asociaba a un moderado aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular, pero no se asociaba a enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular (9). En el estudio San Antonio Heart Study (10), utilizando la definición del NCEP, al excluir los diabéticos, el riesgo relativo del SM disminuyó de 1,45 (1,07-1,96) a 1,06 (0,71-1,58) y de 1,23 (0,9-1,66) a 0,81 (0,53-1,24) utilizando la definición de WHO. Lawlor et al (11) recientemente ha sugerido que el síndrome metabólico agrega un valor pronóstico adicional sólo marginal, comparado con la suma del efecto de cada uno de los factores involucrados.

Otros autores como Isomaa et al (12), en el estudio de Botnia con 4.483 individuos entre 35 y 70 años, que, seguidos por 6,9 años, encontraron que aquellos pacientes con SM, incluidos los diabéticos, tenían una mayor morbilidad coronaria con un riesgo relativo de 2,96 y una mayor mortalidad cardiovascular. Ellos proponen que el SM aumenta en dos veces el riesgo de accidente cerebrovascular y en tres el riesgo de enfermedad coronaria. Otro estudio interesante es el de Lakka et al, (13) en el que evaluaron 1.209 hombres de 42 a 60 años, no diabéticos, seguidos por 11 años, aplicando la definición de la OMS, encontraron una mayor morbilidad cardiovascular en aquellos con síndrome metabólico, luego de ajustar por edad y otros factores de riesgo. Basado en estos y otros estudios, Grundy et al, (14) sugiere que en pacientes que tienen muy alto riesgo cardiovascular, incluyendo aquellos con enfermedad ateromatosa y síndrome metabólico, se baje el colesterol LDL a menos de 70mg/dl como una opción de tratamiento.

Si bien el Síndrome Metabólico identifica a individuos de más alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que la población general, por los factores de riesgo que este síndrome agrupa, no existe aún consenso respecto de su existencia como entidad nosológica, y si su riesgo es mayor que la suma de cada uno de los factores de riesgo que agrupa.

En este sentido pareciera ser de la mayor relevancia la presencia de alteración metabólica de la glucosa, en todas sus etapas, siendo la de mayor importancia la diabetes, ya demostrado en múltiples estudios.

Sin embargo, más allá de la presencia de los otros factores de riesgo cardiovascular, que sin duda requieren de tratamiento y de manejo integral, no debemos subestimar el valor deletéreo cardiovascular de la hiperglicemia de ayuno o la hiperglicemia post-carga, anormalmente alta o hiperglicemia post prandial, que pueden imprimir un riesgo cardiovascular mayor.

## Síndrome Metabólico, Hiperglicemia y Resistencia insulínica:

Posiblemente sea la resistencia insulínica, el proceso fisiopatológico más importante detrás del síndrome metabólico. La resistencia insulínica es predictor de aterosclerosis y eventos cardiovasculares (15), independiente de otros factores de riesgo, incluidos la glicemia de ayuno y los lípidos (16).

En este sentido no sólo la hiperglicemia de ayuno imprime mayor riesgo, sino también lo hace la intolerancia a la glucosa. Tres importantes estudios han demostrado la importancia de la glicemia anormalmente alta post-carga de glucosa, o hiperglicemia postprandial (17, 18, 19) y el riesgo cardiovascular: El estudio Whitehall Study, el Paris Prospective Study y el Helsinki Policemen Study mostraron que la mortalidad cardiovascular en individuos no diabéticos, con hiperglicemias post-carga altas, era el doble que en sujetos con niveles normales de glicemia. En el Finnish Study la intolerancia a la glucosa fue un predictor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y de mortalidad precoz de cualquier causa (20). El estudio Chicago Heart Study con 12.000 hombres no diabéticos, mostró que pacientes con hiperglicemia asintomática post-carga, tenía significativo mayor riesgo cardiovascular que aquel con glicemia post-carga normal (21).

La evidencia más convincente de la asociación entre intolerancia a la glucosa y aumento del riesgo cardiovascular lo ha dado el estudio DECODE (22,23) que analiza estudios que comprende más de 22.000 individuos. La mortalidad cardiovascular y la enfermedad coronaria fue claramente más alta en diabéticos con hiperglicemia post-carga alta, que en aquellos con solo hiperglicemia de ayuno alta, también fue más alta en sujetos con intolerancia a la glucosa, siendo mejor predictor de enfermedad coronaria la hiperglicemia post-carga alta que la hiperglicemia de ayuno.

### **Síndrome Metabólico y Diabetes:**

Es sabido que personas que presentan resistencia insulínica tienen un mayor riesgo cardiovascular y de desarrollar diabetes que aquéllas que no la tienen. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia preceden por años a la aparición de diabetes, y la mayoría de ellos pueden ser diagnosticados como portadores de síndrome metabólico.

La mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 tiene obesidad visceral, y un 82% de ellos es insulina-resistente según Haffner (24). Al momento del diagnóstico de una Diabetes, se estima que el 50% tiene algún indicio de enfermedad micro o macrovascular.

Los diabéticos han demostrado tener un riesgo cardiovascular muy alto, con mayor morbimortalidad cardiovascular que personas no diabéticas, es así como 70% de ellos fallece por causa cardiovascular. Haffner demostró que una persona diabética que no ha presentado infarto del miocardio, tiene el mismo riesgo de presentar un evento cardiovascular que personas no diabéticas que ya han tenido un infarto (25). Esto ha llevado a que el ATP III, considere a los individuos con diabetes con riesgo cardiovascular máximo, equivalentes a personas con enfermedad ateromatosa conocida.

Entre los mecanismos que incrementan la aterosclerosis del diabético se han propuesto la disfunción endotelial, dislipidemia, hipercoagulabilidad, fibrinólisis defectuosa, hiperagregabilidad plaquetaria, stress oxidativo, neuropatía autonómica y efectos tóxicos de la hiperglicemia (26).

### **Síndrome Metabólico e Hipertensión Arterial:**

Alrededor de un 50% de los pacientes con hipertensión arterial esencial son insulinoresistentes e hiperinsulinémicos. En los pacientes obesos, la presión arterial es sensible a la ingesta de sodio (sal sensible), y esta sensibilidad se relaciona a los niveles de insulina de ayuno (27). El efecto anti-natriurético de la insulina junto a su habilidad para activar el sistema nervioso simpático, y alterar la función vascular normal, contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial. (28). Más aún, la hiperglicemia y la insulina activan el sistema renina angiotensina a través del aumento en la expresión de angiotensinógeno, angiotensina II y receptores AT1, los cuales contribuyen a aumentar la presión arterial de pacientes con insulinoresistencia.

Pacientes hipertensos, con evidencias de enfermedad coronaria, presentan mayores tasas de insulina en respuesta a un test de glucosa oral que hipertensos sin cardiopatía coronaria. A su vez, estos últimos ostentan mayores tasas de insulinemia que voluntarios sanos.

El Estudio UKPDS en diabéticos, mostró que el obtener una presión arterial sistólica menor de 120 mmHg se acompaña de menor riesgo para complicaciones cardiovasculares, como accidente cerebrovascular, muertes relacionadas con diabetes e insuficiencia cardíaca (29).

### **Síndrome Metabólico y Dislipidemia**

La dislipidemia del síndrome metabólico es altamente aterogénica y se caracteriza por aumento de Triglicéridos (TG), colesterol HDL bajo, LDL alto, aumento de lipoproteínas remanentes, apolipoproteína B alta, partículas de HDL pequeñas y colesterol LDL pequeño y denso. Estas partículas son más aterogénicas porque se oxidan y glicosilan más fácilmente, penetran y se adhieren a la pared arterial.

Un estudio realizado en Dinamarca (Copenhagen Male Study) (30), demostró que un pattern lipídico aterogénico se relacionaba con un mayor riesgo cardiovascular en forma independiente, el grupo más vulnerable fue aquél con niveles de TG más altos y C-HDL más bajos, con un riesgo 2 a 3 veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular, comparados con los que presentaban niveles menos alterados de lípidos.

### **Síndrome Metabólico y Obesidad:**

La obesidad visceral abdominal, manifestada por una circunferencia de cintura aumentada, es el primer criterio del diagnóstico de Síndrome metabólico, y refleja el importante rol que se le ha asignado. Ella contribuiría a la hipertensión, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, hiperglicemia, y se asociaría a mayor riesgo cardiovascular y desarrollo de diabetes.

La adiposidad intra-abdominal secreta una serie de productos que exacerbarían estos factores de riesgo, incluyendo aumento de ácidos grasos libres, que sobrecargan al hígado y al músculo de lípidos, aumentando así la resistencia insulínica; por otra parte aumenta el PAI-1, que contribuye a crear un estado protrombótico, y la proteína C reactiva que traduce un estado pro-inflamatorio.

### **Síndrome Metabólico y estado proinflamatorio y protrombótico:**

La inflamación crónica, subclínica, es parte del SM, y se caracteriza por elevación de citoquinas, (TNF $\alpha$ , IL6) y de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno). El estado protrombótico se caracteriza por elevación del fibrinógeno, PAI-1, y posiblemente otros factores de riesgo. En el SM la activación de NF-kB promueve la síntesis de PAI-1 un inhibidor natural del activador del plasminógeno, que lleva a una alteración de la fibrinólisis. Los niveles de PAI-1 se correlacionan con niveles de insulina plasmática y de resistencia insulínica.

### **TRATAMIENTO**

La hiperglicemia mantenida se asocia fuertemente a complicaciones microvasculares en la retina y riñones, como también a extensas complicaciones macrovasculares en el corazón, cerebro y extremidades inferiores, como también a neuropatía periférica y autonómica.

Las complicaciones macrovasculares son 10 veces más frecuentes que las microvasculares severas y ocurren en forma más extensa en pacientes con desórdenes glucometabólicos, incluso antes de aparecer la diabetes. Su tratamiento si bien puede ser múltiple, es de vital importancia los cambios en hábitos de vida hacia aquellos saluda-

bles, incluyendo suspensión del tabaco, aumento de la actividad física, reducción del peso y hábito alimentario con reducción de ingesta de grasas y de calorías.

Es imperativo enfocar el problema desde un punto de vista preventivo para la población, para evitar la aparición de diabetes y de enfermedad aterosclerótica. En este sentido la educación tiene un rol muy importante en la corrección de hábitos y en la prevención cardiovascular.

En el tratamiento mismo del SM, el enfoque de riesgo global y el manejo de todos y cada uno de las anormalidades metabólicas y fisiológicas encontradas, es la única manera adecuada para manejar pacientes con múltiples factores de riesgo como es el caso del SM. Un ejemplo de esto es el estudio Steno2 que demostró que la intervención de los múltiples factores de riesgo reducía en un 50% los eventos cardiovasculares y microvasculares (12). Este grupo además de una terapia agresiva de la hiperglicemia de la dislipidemia y de la presión arterial, recibió inhibidores ECA o antagonistas del receptor de angiotensina (dada la microalbuminuria), y ácido acetil salicílico.

En un intento de priorizar la terapia del SM, los objetivos inmediatos a obtener serían:

- Disminución de 10% del peso inicial en individuos obesos.
- Presión Arterial < 130/85 mmHg.
- Colesterol LDL < 100 mg/dl- Triglicéridos < 150 mg/dl- C-HDL > 40 mg/dl en el hombre, > 50 mg/dl en la mujer.
- Glicemia 90 – 100 mg/dl en ayunas, < 160 mg/dl 2 hrs. Postprandial.
- Hb Glicosilada A1c < 7%.
- Lograr un aumento de la actividad física.
- Suspender el tabaco.
- Hábito alimentario bajo en grasas y calorías.

Dado que el que el SM, es un modelo de suma de factores de riesgo cardiovascular, y que el objetivo último de su tratamiento es la disminución de los eventos cardiovasculares y de los daños microvasculares, es que el enfrentamiento terapéutico del SM debe contemplar el tratamiento específico para cada uno de sus componentes, y además mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la insulina-resistencia, contemplando en muchos casos, la indicación de drogas insulino-sensibilizadoras, hipolipemiantes, inhibidores de enzima convertidora y ácido acetilsalicílico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595- 607.
2. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org., 1999.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel III. *JAMA*

2001; 285: 2486-2497.

4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome, a new world wide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.

5. Scott CL. Diagnosis, Prevention, and Intervention for the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92(suppl): 35i-42i.

6. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. 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: 427-436.

7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.

8. Resnick HE. Insulin resistance, the metabolic síndrome, and risk of incident cardiovascular disease in non diabetic American Indians Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-867.

9. Ford ES The metabolic Syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes : findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173: 309-314.

10. Hunt KJ. National Cholesterol Educatin Programme versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1251-1257.

11. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Federation definition of metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetología* 2006; 49: 41-48.

12. Isomaa B, Alegren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.

13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic síndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle –aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-16.

14. Grundy SM. 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.

15. Ferrannini E Haffner SM Mitchel BD, et al. Hyperinsulinaemia: The key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetología* 1991; 34: 416-422.

16. Hanley AJ Williams K, Stern MP et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177-1184.
17. Fontbonne A. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11 year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1998; 32:300-304.
18. Fuller JH. Coronary Heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet* 1980; 1:1373-1376.
19. Pyorala K. Glucose tolerance and coronary heart disease : Helsinki Policemen Study. *J Chronic Dis* 1979; 32:729-745.
20. Qiao Q Jousilahti P, Erickson J, et al. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular disease are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003; 26: 2910-2914.
21. Lowe LP. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22 year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20: 163-169.
22. The DECODE Study Group. Gender differences in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608-617.
23. The DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic criteria of diabetes in older men and women. *Diabetes Care* 1999;22:1667-1671.
24. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: Implications for preventive coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975-980.
25. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
26. Hurst RT, Lee RW. Increased Incidence of Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Management. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 824-834.
27. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580-585.
28. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: Role in the pathogenesis of obesity-related hypertension. *J Hypertens* 2001;19:523-528.
29. Tuomilehto J, Ratenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigation. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
30. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gynterberg F. Low triglycerides-high density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Int Med* 2001; 361-366. 12 Gaede P, Pernille V, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.