

# Síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y medicina sexual

Natalio Cruz Navarro

*Unidad de Andrología. Unidad de Urología y Nefrología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

## RESUMEN

En el presente trabajo se hace una revisión de los aspectos clínicos más destacados del síndrome metabólico (SM), definición, prevalencia, diagnóstico y tratamiento, y se analizan sus relaciones con la patología cardiovascular, tanto desde un punto de vista general o sistémico como desde un punto de vista andrológico.

La atención se focaliza en los aspectos del SM que pueden ser más interesantes para el experto en medicina sexual, especialmente episodios cardiovasculares. Se analizan las recomendaciones del acuerdo de Princeton, en especial las dirigidas a pacientes con moderado riesgo cardiovascular.

El estudio concluye recomendando al experto en medicina sexual que debe mostrar una mayor sensibilidad clínica ante el SM. Tener siempre presente que los pacientes que lo presentan tienen un elevado riesgo cardiovascular; y que el tratamiento adecuado de estos pacientes debe incluir un abordaje integral, que no se limite sólo a los posibles síntomas andrológicos (como puede ser la disfunción eréctil), sino también las entidades clínicas que lo componen: hipertensión, dislipemia, hiperglucemia y obesidad. El experto en medicina sexual debe estar familiarizado con el manejo de los tratamientos y dietas que permitan este abordaje integral del paciente con SM.

**Palabras clave:** Síndrome metabólico. Enfermedad cardiovascular. Medicina sexual. Disfunción eréctil.

## ABSTRACT

### **Metabolic syndrome, cardiovascular disease and sexual medicine**

This is a review of the clinical aspects of the metabolic syndrome (SM): definition, prevalence, diagnosis and treatment. We analyze its relationship with cardiovascular disease, both from a general point of view and from andrology.

We pointed on aspects of the SM that may be interesting for the Sexual Medicine experts, especially cardiovascular events. We analyze the recommendations of the Princeton guidelines and those for patients with moderate cardiovascular risk.

The study concludes by recommending an expert on the sexual medicine clinic show greater sensitivity to the SM. Having always mindful that patients who suffer have a high cardiovascular risk. And that the proper treatment of these patients should include a comprehensive approach, that is not limited only to potential andrological symptoms (such as erectile dysfunction), but also the clinical entities that comprise it: hypertension, dyslipemia, hyperglycemia and obesity. The expert on sexual medicine should be familiar with the management of treatments and diets that allow this integrated approach to the patient with SM.

**Key words:** Metabolic syndrome. Cardiovascular disease. Sexual medicine. Erectile dysfunction.

## SÍNDROME METABÓLICO: DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica descrita hace más de 80 años en la literatura médica. Las primeras publicaciones aparecen alrededor de 1920. Sin embargo, fue Reaven quien sugirió en su

conferencia de Banting, en 1988, que una serie de factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó "síndrome X", en el que la resistencia a la insulina (RI) constituía el mecanismo fisiopatológico básico<sup>1</sup>. Este autor propuso las siguientes entidades como integrantes de dicho síndrome: intolerancia a la glucosa con hiperinsulinemia, hiperlipidemia (aumento de lipoproteínas de baja densidad [LDL] y descenso de lipoproteínas de alta densidad [HDL]) e hipertensión arterial (HTA). Todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

**Correspondencia:** Dr. N. Cruz Navarro.  
Castilla, 8, 2.º B. 41010 Sevilla. España.  
Correo electrónico: ncruz@pulso.com

Posteriormente se han agregado nuevas entidades a la definición inicial del síndrome X y ha recibido diversas denominaciones, como por ejemplo síndrome X plus, cuarteto mortal, síndrome plurimetabólico o síndrome de insulinoresistencia, entre otros<sup>2</sup>.

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) unificó el diagnóstico y la denominación<sup>3</sup>. Propuso el término de síndrome metabólico y una definición basada en los siguientes criterios diagnósticos: regulación alterada de la glucosa o diabetes y/o RI (definida como una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia); además, 2 o más de los siguientes componentes:

- Presión arterial elevada (PA) (140/90 mmHg).
- Triglicéridos plasmáticos elevados (1,7 mmol/l; 150 mg d/l) y/o colesterol.
- HDL bajo, < 0,9 mmol/l (35 mg d/l) en varones, y < 1,0 mmol /l (39 mg d/l) en mujeres.
- Obesidad central (relación cintura-cadera > 0,90 para varones y > 0,85 para mujeres) y o índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/ m<sup>2</sup>.
- Microalbuminuria (excreción de 20 mg/min o relación albúmina/creatinina en orina de 30 mg/g).

Parece que se trata de un síndrome causado por la combinación de factores genéticos<sup>4</sup> y factores asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física. El exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y la inactividad física favorecen el desarrollo de insulinoresistencia en individuos genéticamente predispuestos. El interés por este síndrome viene determinado, fundamentalmente, por su asociación con la disminución en la supervivencia debida, en particular, al incremento en la mortalidad cardiovascular.

Posteriormente, se han ido relacionando otras entidades con la RI y el SM: hiperuricemia, disfunción endotelial, aumento del fibrinógeno y PAI-1, proporción aumentada de LDL, hiperleptinemia, ovarios poliquísticos, etc.<sup>5-8</sup>.

En 2001 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, a propósito del III Panel de Tratamiento del Adulto (ATP III) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) presentó otra versión de las guías para el diagnóstico y atención de las dislipidemias donde, por primera vez, se considera el SM como una entidad separada<sup>9</sup> y se establece una definición clínica basada en los factores de riesgo que figuran en la tabla 1. Definición que resulta muy útil y aplicable tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria, pues a diferencia de la defini-

**TABLA 1. Identificación clínica del síndrome metabólico propuesta por el ATPIII**

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal <sup>a</sup>	Circunferencia de la cintura <sup>b</sup> > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres
Triglicéridos altos cHDL bajo	150 mg/dl o 1,7 mmol/l < 40 mg/dl o < 1,03 mmol/l en varones y < 50 mg/dl o < 1,4 mmol/l en mujeres
HTA	130/85 mmHg
Hiperglucemia en ayunas	110 mg/dl o 6,1 mmol/l

El diagnóstico de SM se hace cuando están presentes 3 o más de los factores de riesgo que se describen.

<sup>a</sup>La obesidad abdominal tiene mayor correlación con factores de riesgo metabólicos que el aumento del índice de masa corporal, por lo que la simple medición de la circunferencia de la cintura se recomienda para identificar el peso corporal como componente del SM.

<sup>b</sup>Algunos pacientes con SM con leve incremento de la circunferencia de la cintura (94-102 cm) y con una fuerte contribución genética a la resistencia insulínica, suelen beneficiarse con cambios en el estilo de vida.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial. SM; síndrome metabólico.

ción del grupo de trabajo de la OMS no necesita demostrar directamente la RI.

## PREVALENCIA

El SM es una asociación de factores de riesgo con una alta prevalencia, especialmente en los pacientes con alguna afección cardiovascular. La mayoría de las series coincide en que la prevalencia se encuentra en torno al 24% en la población general y cerca del 50% en los pacientes con cardiopatía isquémica o alguna otra afección vascular. La prevalencia aumenta paralelamente con la edad y el sobrepeso.

Los resultados de estudios internacionales y nacionales han puesto de manifiesto que el SM es altamente prevalente y que se asocia de manera estrecha con las principales afecciones cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares o la arteriopatía periférica. Además, la presencia del SM modifica el pronóstico de los pacientes hipertensos<sup>10</sup> o diabéticos<sup>11</sup>, lo que hace que el SM se haya constituido en una entidad con creciente interés epidemiológico, clínico y terapéutico.

Según la Tercera Encuesta Nacional de Salud Americana (NHANES III)<sup>12</sup>, la prevalencia de esta entidad es alarmante. Para esta encuesta se seleccionó aleatoriamente a americanos con edades comprendidas entre 20 y 89 años y se incluyó a más de 8.800 sujetos. La prevalencia global de SM fue del 24%, ligeramente superior en los varones (el 24 frente al 23,4%). Aparte de relevantes diferencias interraciales, este estudio de-

mostró que la prevalencia de SM aumenta de forma paralela con la edad y supera el 40% en los mayores de 60 años. Además, los sujetos que tenían SM mostraban mayor prevalencia de cardiopatía isquémica que los diagnosticados de diabetes mellitus (DM) sin SM (el 13,9 frente al 7,5%;  $p < 0,001$ ), pero mucho menor que la de los que presentaban ambas entidades (19,2%)<sup>13</sup>.

Uno de los datos más relevantes, aparte de la relación con la cardiopatía isquémica, lo ha aportado el seguimiento de las cohortes de los estudios Framingham<sup>14</sup> y WOSCOPS<sup>15</sup>. En ambas se demuestra que el SM es un potente predictor de la aparición de DM. Concretamente, el seguimiento durante 6 años de la cohorte del estudio WOSCOPS demostró que, en los sujetos con SM, el riesgo de desarrollar DM es casi 4 veces superior respecto a los que no tenían SM, especialmente en los sujetos con valores elevados de proteína C reactiva.

De forma consecutiva, cohortes tan relevantes en la prevención cardiovascular como las de los estudios Framingham<sup>14</sup>, WOSCOPS<sup>15</sup>, Women's Health Study<sup>16</sup> o San Antonio Heart Study<sup>17</sup> han evaluado la prevalencia de SM y han encontrado prevalencias similares. Además, han corroborado la importante asociación del SM con la cardiopatía isquémica, aportando valores de riesgo relativo para la presencia de alguna complicación cardíaca entre 2 y 3.

## PREVALENCIA EN ESPAÑA

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad en España<sup>18</sup>. Además, en las últimas décadas se está asistiendo al alarmante aumento de factores de riesgo cardiovascular, como la DM<sup>19</sup>, la HTA<sup>20</sup> o la obesidad<sup>21</sup>.

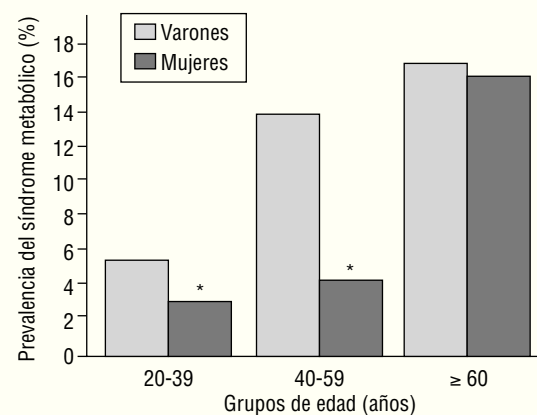
Los datos referentes al SM no son muy extensos y hay pocos estudios de seguimiento. Uno de los primeros datos lo aportó la Encuesta Nutricional de Canarias<sup>22</sup>, en la que se incluyó a 578 adultos con edades entre 18 y 74 años. La prevalencia de SM fue del 24,4%, sin que se hallaran diferencias entre ambos sexos.

En una cohorte de 318 pacientes diabéticos se encontró que el 77% podía ser diagnosticado de SM<sup>11</sup>, en este caso, según las recomendaciones de la OMS, era significativamente más prevalente en los que presentaban alguna afección cardiovascular (el 88,1 frente al 75,5%). En el seguimiento prospectivo de más de 4 años, los autores demuestran que el SM aumenta más del doble el riesgo de presentar alguna complicación cardiovascular, especialmente las complicaciones coronarias (riesgo relativo = 3,4).

El Registro Nacional de SM (registro MESYAS: Metabolic Syndrome in Active Subjects) fue promovido por la Sección de Cardiología Preventiva de la Sociedad Española de Cardiología con la idea de analizar la prevalencia de SM en una amplia muestra española. Se decidió incluir a sujetos laboralmente activos por ser un colectivo ampliamente accesible a través de las mutuas de sus empresas y abarcar una franja de edad en la que tienen mayor incidencia las enfermedades cardiovasculares. Además, es en este colectivo donde los años potenciales de vida perdidos, las bajas laborales o las incapacidades tienen mayor relevancia socioeconómica. En fases posteriores del Registro MESYAS, ya diseñadas, se pretende evaluar prospectivamente la incidencia de SM y el impacto específico sobre las enfermedades cardiovasculares.

En los primeros resultados<sup>23</sup> se ha observado que, entre los 7.256 trabajadores incluidos en aquel momento, la prevalencia global de SM es del 10,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9,6-10,8), la prevalencia ajustada por edad y sexo es del 5,8% y es significativamente superior en varones (8,7%) que en mujeres (3,0%). Todos los componentes del SM son significativamente más prevalentes en los varones, excepto el criterio de valores bajos de HDL, que en las mujeres. La prevalencia del SM aumenta de forma paralela a la edad: por debajo de los 60 años es más frecuente en los varones, pero esta diferencia no se observa por encima de esta edad (fig. 1).

En mayo del 2005, el registro MESYAS contaba ya con más de 19.000 trabajadores incluidos<sup>24</sup>. La prevalencia global es del 12% (el 16% en los varones y el 8% en las mujeres). La mitad de los trabajadores con SM presenta una tríada de criterios: en el caso de los varones, PA elevada, hipertrigliceridemia e IMC elevado;



**Figura 1.** Prevalencia del síndrome metabólico en función de la edad y el sexo. \* $p < 0,01$  varones frente a mujeres. Tomada de Alegría et al<sup>23</sup>.

en el caso de las mujeres, IMC elevado, colesterol unido a HDL (cHDL) bajo y PA elevada.

## PATOGENIA

La patogenia del SM no es bien conocida, la RI se ha considerado clásicamente como la responsable de la mayor parte de sus anomalías, fundamentalmente de la hiperglucemia, la HTA, el aumento en la producción hepática de LDL y triglicéridos, y la estimulación de la proliferación endotelial por acción en receptores endoteliales causantes del inicio del proceso de aterosclerosis<sup>9</sup>.

La RI se puede definir como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones en sus órganos diana, especialmente en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. Esto conlleva la elevación de la glucemia y una hiperinsulinemia reactiva. Los motivos por los que los tejidos disminuyen la sensibilidad a la insulina no están bien esclarecidos, aunque la obesidad y la acumulación intraabdominal de tejido adiposo se correlacionan estrechamente con las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la RI. El perímetro abdominal, que es otro de los criterios diagnósticos de SM, es uno de los mejores estimadores de la grasa intraabdominal y se puede medir de forma sencilla.

En los estadios iniciales, la tolerancia a la glucosa es normal a pesar de la RI por la función compensadora de las células beta. Según progresa la RI y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes se tornan incapaces de sostener el estado de hiperinsulinemia, lo que conduce a la intolerancia a la glucosa con elevación de la glucosa posprandial y posterior declinación en la secreción de la insulina con aumento en la producción hepática de glucosa y diabetes; paralelamente, la RI conduce a disminución en la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina (hiperglucemia posprandial) y al aumento en la producción hepática de glucosa (hiperglucemia en ayunas)<sup>25,26</sup>.

Sin embargo, en estudios recientes se cuestiona que la RI sea la base fisiopatológica fundamental del SM, aunque esté presente en buena parte de los casos<sup>27</sup>. La sensibilidad de la medición de la RI para el diagnóstico de SM basado en las recomendaciones del ATP-III es baja, en torno al 46%, aunque la especificidad y el valor predictivo positivo son más elevados (el 93 y el 78%, respectivamente).

De forma paralela, el sobrepeso y la obesidad han ido ganando interés por su vinculación con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, y más especialmente con la DM, la HTA y el SM. La obesidad potencia la aparición de la mayoría de los factores de

riesgo cardiovascular<sup>28</sup> y es un factor de riesgo independiente de las complicaciones cardiovasculares<sup>29</sup>.

El tejido adiposo es un órgano endocrino muy activo, capaz de sintetizar gran cantidad de hormonas e interleucinas que, globalmente, reciben el nombre de adipocinas. Algunas de ellas, como la resistina<sup>30</sup>, se han relacionado de manera directa con la disfunción endotelial, y otras más estrechamente con la aparición de HTA. Más concretamente, se ha descrito que los valores bajos de adiponectina<sup>31</sup> se asocian con la aparición de HTA y que, además, se asocian con mayores sobrepeso, edad y trigliceridemia, y menores cifras de partículas de HDL. Esto hace que esta citocina se haya propuesto como factor de riesgo independiente de HTA. Los pacientes con HTA o insuficiencia cardíaca, independientemente del sobrepeso, presentan valores elevados de otra adipocina: la leptina<sup>32</sup>. Ésta fue una de las primeras hormonas que se identificaron como originarias del tejido adiposo y, recientemente, se ha descrito que es capaz de estimular el sistema nervioso simpático, lo que ha incrementado su interés como otro mecanismo de HTA relacionado con el SM.

Por otra parte, determinadas alteraciones de la función renal pueden condicionar la aparición y la persistencia de HTA. El aumento primario de las resistencias vasculares periféricas, que producirían mayor natriuresis, o la menor capacidad de excretar sodio en el riñón, que activaría mecanismos que aumentasen la PA para elevar la presión de filtrado glomerular, son 2 de las principales teorías para la implicación de la función renal con la HTA<sup>33</sup>. Clínicamente, la disfunción renal puede detectarse por la presencia de algún grado de albuminuria (microalbuminuria o macroalbuminuria) o el filtrado glomerular estimado a partir de la creatinina sérica. La HTA y la DM son 2 de los principales factores de riesgo para la insuficiencia renal y el SM ha demostrado estar asociado con cualquier grado de disfunción renal<sup>34</sup>, lo que añade una vía fisiopatológica más para la presencia de HTA asociada al SM. Un subanálisis del citado registro MES-YAS<sup>24</sup> demuestra que el SM se asocia con la presencia de filtrado glomerular reducido y que el SM es un factor de riesgo independiente para la presencia de disfunción renal, valorada mediante el filtrado glomerular, junto con la HTA, la DM y otros factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Además, esta asociación fisiopatológica entre HTA y SM conduce al aumento de riesgo cardiovascular. El SM potencia los efectos dañinos de la HTA en las arterias al aumentar la rigidez arterial<sup>35</sup> y multiplica el riesgo de presentar alguna complicación cardiovascular. En el largo seguimiento de una cohorte de hipertensos europeos, el estudio PIUMA<sup>36</sup>, se ha observa-

do que los pacientes que fueron diagnosticados de DM en el seguimiento, sin que estuviesen diagnosticados al inicio, presentan igual índice de complicaciones cardiovasculares que los que ya eran diabéticos, y muy superiores que los no diabéticos. Este hallazgo deja entrever que los pacientes hipertensos que desarrollan DM en el seguimiento ya presentaban RI, puesto que tenían valores medios superiores de glucemia basal y tras una sobrecarga. Estos 2 estudios de seguimiento demuestran que la RI no es sólo un vínculo fisiopatológico común entre la HTA y el SM sino que, además, tiene importancia pronóstica.

El SM se caracteriza por una dislipemia muy aterogénica que ya se había descrito en relación con la RI y la DM<sup>37</sup>. Los valores bajos de HDL, junto con la hipertrigliceridemia y las partículas pequeñas y densas de LDL, están estrechamente relacionados con la RI y, por ello, suelen detectarse en los pacientes con sobrepeso, obesidad, DM o SM<sup>38</sup>.

## FACTORES GENÉTICOS

Se ha planteado que determinados componentes del SM estén parcialmente determinados por factores genéticos. La posible relación entre polimorfismo del gen *PON* y el grado de RI fue investigada por Barbieri y Bonafe<sup>39</sup> en 213 sujetos sanos. Al genotipo LL se le considera como un predictor significativo de RI, independiente de la edad, sexo, IMC, triglicéridos en ayunas y cHDL.

Poulsen y Vaag<sup>40</sup> estudiaron el impacto relativo de factores genéticos frente a ambientales para el desarrollo de los componentes del SM entre 303 pares de gemelos de edad avanzada, masculinos y femeninos. La frecuencia de concordancia para intolerancia a la glucosa, obesidad, disminución de cHDL resultó significativamente más elevada entre monocigóticos que entre dicigóticos, lo cual indica que hay una influencia genética en el desarrollo de estos fenotipos.

Según el fondo genético del individuo, el SM puede conducir al desarrollo de diabetes tipo 2, HTA, aterosclerosis acelerada o síndrome de ovarios poliquísticos<sup>41</sup>.

El sobrepeso y la obesidad se reconocen como responsables del riesgo cardiovascular, especialmente en presencia de un incremento en la distribución visceral de la grasa, componente clave de la RI<sup>42</sup>. Entre los diferentes mecanismos sugeridos para explicar la relación entre ambas<sup>43,44</sup> algunos son de tipo genético: estudios del genoma han encontrado locus de susceptibilidad para DM2 y SM en el cromosoma 3q27 donde se ha localizado el gen para adiponectina (hormona derivada de adipocitos que parece proteger

de la RI). Cambios silentes de T-G en el gen de adiponectina conducirían a alteraciones en la sensibilidad a la insulina.

## DAÑO ENDOTELIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La disfunción endotelial se considera estrechamente asociada con la RI. Desempeña un papel crucial en el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes. Hay evidencias emergentes de que el deterioro en la vasodilatación dependiente de endotelio está presente en poblaciones con futuro riesgo de diabetes y aun en niños con bajo peso al nacer, quienes podrían presentar elementos del SM más tarde en la vida<sup>45</sup>. La elevación crónica de los valores sistémicos de reactantes de fase aguda y citocinas inflamatorias encontradas en pacientes diabéticos con SM podría ser responsable del incremento de problemas cardiovasculares en esta población<sup>46</sup>.

La hiperinsulinemia y la insulinoresistencia se consideran como factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria. Se propone que valores de leptina plasmática y de factor de necrosis tumoral (TNF) producidos por los adipocitos están asociados al desarrollo de riesgo cardiovascular<sup>47,48</sup>. Las anomalías metabólicas presentes en los pacientes con obesidad visceral (hiperinsulinemia, hiperapolipoproteinemia B y aumento de LDL pequeñas y densas) se asocian con un incremento de 20 veces en el riesgo de enfermedad coronaria.

La RI se asocia con aumento de riesgo de enfermedad arterial coronaria tanto sintomática como asintomática. En pacientes asintomáticos, mediante estudios tomográficos se demuestran valores altos de calcio en las arterias coronarias<sup>49</sup>. La RI se considera el factor determinante principal del incremento de riesgo de enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2, la elevación del colesterol total, de las apolipoproteínas A y B, y de la PA sistólica se consideran factores de riesgo fundamentales<sup>50</sup>.

Por un lado, la RI representa el principal predictor de complicaciones coronarias en ancianos diabéticos<sup>51</sup>; por otro, parece que la célula endotelial puede ser resistente a la insulina, lo cual reduce el flujo sanguíneo e incrementa la resistencia periférica; todo esto puede provocar aterosclerosis y riesgo cardiovascular.

Por otro lado, el tejido adiposo expresa un número de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias: amiloide sérico A3, alfa 1-ácido glucoproteína, PAI-1, que serían responsables del incremento de los problemas cardiovasculares en diabéticos tipo 2 y pacientes con SM. Los adipocitos segregan productos biológicos como: leptina, TNF-alfa y ácidos grasos li-



bres que modulan procesos como secreción, acción de la insulina y peso corporal con lo que pueden contribuir a la RI. Producen también PAI-1, que contribuye a disminuir la fibrinólisis con elevado riesgo de aterotrombosis.

## DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y SÍNDROME METABÓLICO

Como se está viendo, el SM resulta interesante para el andrólogo o experto en medicina sexual por múltiples motivos. Resulta evidente que todos los componentes de este síndrome se asocian a la disfunción eréctil (DE); bien por ser factores de riesgo reconocidos y sobradamente manejados por nosotros, bien porque sus tratamientos se interrelacionan y suponen en muchas ocasiones una causa de disfunción en sí mismos.

Por otro lado, en el manejo de pacientes con cardiopatía, con los años se ha aprendido a seguir una serie de recomendaciones consensuadas con diferentes especialidades para orientar correctamente a nuestros pacientes y garantizarles la mejor calidad asistencial. En ese sentido, en los pacientes con DE y cardiopatía se siguen las recomendaciones del Consenso de Princeton II<sup>52</sup>. Este panel de consenso permite clasificar a estos pacientes, en función de una serie de criterios, en los siguientes 3 grupos:

### A. Riesgo bajo.

- Asintomático desde el punto de vista cardiovascular.
- Menos de 3 factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria (excluido sexo).
- Angina estable.
- Infarto de miocardio antiguo no complicado.
- Clase I NYHA (New York Health Association).
- Revascularización coronaria con éxito.
- HTA bien controlada.
- Enfermedad valvular leve.

Este grupo de pacientes son de bajo riesgo y no necesitan una evaluación especial antes de iniciar o reanudar la actividad sexual o utilizar fármacos con este fin.

### B. Riesgo intermedio o indeterminado.

- Más de 3 factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria (excluido sexo).
- Angina estable moderada.
- Infarto de miocardio reciente (más de 2 y menos de 6 semanas).
- Clase II NYHA.

- Secuelas no cardíacas de enfermedad arteriosclerótica (como ictus o enfermedad vascular periférica).
- HTA controlada de manera irregular.
- Enfermedad valvular leve/moderada.

En estos pacientes no se conoce bien el grado de riesgo y es necesario realizar estudios para clasificarlos en el grupo de riesgo bajo o riesgo alto. Puede ser necesario consultar con cardiología antes de iniciar o reanudar la actividad sexual.

### C. Riesgo alto.

- Arritmia de alto riesgo.
- Angina inestable o refractaria.
- Infarto de miocardio reciente (menos de 2 semanas).
- Clase III/IV de la NYHA.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva u otras miocardiopatías.
- HTA mal controlada.
- Enfermedad valvular moderada/severa.

Los pacientes en este grupo se encuentran, en general, muy sintomáticos, la actividad sexual supone un riesgo. Es necesario que sean evaluados y tratados por el cardiólogo, no es recomendable la actividad sexual hasta conseguir la estabilidad desde el punto de vista cardiológico.

Pues bien, ahora se conoce el SM y se sabe que los pacientes que lo presentan se deben considerar de alto riesgo de tener episodios cardiovasculares, y asocian entre las entidades que lo componen 3 o más factores de riesgo coronario sin tener en cuenta el sexo. Se debe considerar a estos pacientes con DE, incluso si están asintomáticos desde el punto de vista cardiológico, de moderado riesgo. Y se debería hacer un esfuerzo por recalificarlos dentro de alguno de los otros 2 grupos, si es preciso con la ayuda de un cardiólogo.

## CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Las directrices actuales no recomiendan la elección de un grupo farmacológico concreto para el control de la HTA en los pacientes con SM<sup>53</sup>, si bien recomiendan el empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) por los efectos beneficiosos que han demostrado en el caso de la DM.

Sin embargo, tanto las directrices de tratamiento del SM<sup>53</sup>, como las de la HTA, o las dislipemias<sup>9</sup> especifican tajantemente que las medidas no farmacológi-

cas se deben aplicar de forma enérgica. El control del sobrepeso, la dieta equilibrada y la práctica de ejercicio físico son las estrategias fundamentales para el control global de los factores de riesgo cardiovascular<sup>54</sup>.

En la actualidad se cuenta con pocos estudios en los que se haya cuantificado el efecto de estas medidas en pacientes con SM. Un subanálisis de los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono del estudio Diabetes Prevention Program<sup>55</sup> demuestra que la estrategia de control de los estilos de vida es más eficaz en la aparición de los componentes del SM, con 3 años de seguimiento, que el tratamiento con metformina. Además, únicamente la estrategia de control intenso del sobrepeso, los hábitos dietéticos y la actividad física consiguieron disminuir la progresión de las cifras de PA y los triglicéridos, y es la estrategia más eficaz para el tratamiento del SM<sup>38</sup>.

En un estudio realizado con pacientes de una unidad de obesidad española, el control del sobrepeso mediante una estrategia dietética consiguió el control de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, proporcional a la pérdida de peso<sup>56</sup>. En lo referente a la HTA, tanto si los pacientes estaban diagnosticados previamente de HTA como si no, la pérdida de peso se asoció con descensos significativos de la PA, tan relevantes como 8 mmHg de PA sistólica con pérdidas del 5-10% de peso o hasta 20 mmHg con pérdidas > 20% de peso. Los resultados respecto al descenso de la glucemia, la trigliceridemia y la colesterolemia fueron similares.

En cuanto a la intervención farmacológica, el control de la HTA con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona ofrece beneficios más allá del control de la PA. Concretamente, estos grupos terapéuticos han demostrado proporcionar un efecto protector superior de la función renal en el tratamiento de la HTA de sujetos diabéticos<sup>57</sup> y, de manera más reciente, cuando se inician tras un síndrome coronario agudo<sup>58,59</sup>. Las recomendaciones actuales (JNC-VII<sup>54</sup> y la actualización de las guías de HTA de la Sociedad Española de Cardiología<sup>60</sup>) recomiendan la utilización de los IECA o los ARA-II en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal crónica. En el documento de consenso de la American Heart Association junto con el National Heart, Lung, and Blood Institute y la American Diabetes Association se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo de los sujetos con SM mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aunque se reconoce que lo esencial es el control de la PA mediante cualquiera de las estrategias farmacológicas disponibles<sup>53</sup>.

En el caso de la prevención secundaria, el tratamiento antihipertensivo combinado de un antagonista

del calcio con un IECA ha demostrado reducir la aparición de nuevos casos de DM<sup>61</sup>, por lo que son una excelente alternativa para los pacientes con cardiopatía isquémica que tengan especial riesgo de desarrollar DM, como son los pacientes con SM.

En 2 estudios recientes se demuestra la importancia del tratamiento con estatinas en sujetos de riesgo moderado, independientemente de los valores de colesterol total. En el estudio ASCOT-LLA<sup>62</sup> se aleatorizó a pacientes con HTA sin hipercolesterolemia (colesterol < 220 mg/dl) para recibir una dosis baja de estatinas o placebo. El estudio se suspendió precozmente, puesto que el tratamiento con 10 mg de atorvastatina se asoció con una reducción del 36% en la incidencia de complicaciones cardíacas, fatales o no. En el subgrupo de sujetos diagnosticados de SM, que fueron el 38%, el tratamiento con estatinas tendió a ser protector (cociente de riesgos = 0,77; IC del 95%, 0,52-1,12) aunque no estadísticamente significativo. La marcada tendencia protectora de complicaciones, la baja aparición de efectos secundarios y la suspensión precoz del estudio se deben tener en cuenta y no parece muy arriesgado recomendar enérgicamente el tratamiento precoz con estatinas en los pacientes con SM.

El segundo estudio altamente relevante en el área de la prevención primaria ha sido el estudio CARDS<sup>63</sup>. En este estudio aleatorizado de la misma dosis de estatina que el estudio anterior respecto al placebo, con más de 4 años de seguimiento, se ha demostrado que en pacientes con DM sin hipercolesterolemia se consigue disminuir en un 30% la incidencia de una primera complicación cardiovascular. En este estudio no se especifica el efecto del tratamiento en los pacientes con SM.

En lo referente al control del metabolismo hidrocarbonado, la evidencia de las estrategias terapéuticas en los pacientes con SM son muy escasas. El tratamiento con acarbosa en sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono<sup>64</sup> ha demostrado disminuir la incidencia de episodios cardiovasculares en un 49% y, de manera interesante, también la aparición de HTA en un 34%. Esta estrategia terapéutica ofrece disminuciones significativas en el peso, el perímetro abdominal y la PA, además de los beneficios metabólicos (disminución de la glucemia basal y los triglicéridos). Estos resultados resaltan que la acarbosa es una alternativa terapéutica eficaz en el SM, siempre que se tolere bien.

Las tiazolidinas, agonistas PPAR- $\gamma$ , son un grupo terapéutico de creciente interés. Pese a que empeoran ligeramente el perfil lipídico, disminuyen la glucemia y, además, han demostrado reducir la PA, la insulinoresistencia y la disfunción endotelial en sujetos con

SM sin cardiopatía isquémica<sup>65</sup>. De manera más reciente se ha demostrado que en los pacientes diabéticos a los que se les implanta una endoprótesis coronaria, la adición de rosiglitazona al tratamiento previo disminuye los índices de reestenosis<sup>66</sup>.

## HIPOGONADISMO, SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Otra de las relaciones evidentes que han de tenerse en cuenta desde el punto de vista andrológico es la de SM con el hipogonadismo. Ambos síndromes comparten múltiples rasgos en común y se solapan de forma evidente. En la práctica clínica diaria se puede constatar cómo el perfil de los pacientes hipogonádicos coincide con el del SM y viceversa<sup>67</sup>:

- Al disminuir la testosterona sérica (testosterona total < 15,6 nml/l) aumenta el riesgo de SM (*odds ratio* = 2,28).
- El SM aumenta el riesgo de hipogonadismo (*odds ratio* = 2,8-3,2).

Hay una correlación entre los valores de andrógenos endógenos y el riesgo cardiovascular. Hay unos efectos de los andrógenos endógenos diferentes y específicos para cada sexo frente a la patología cardiovascular. Así, hay una asociación inversa e independiente entre los valores altos de andrógenos y la patología cardiovascular del varón. El riesgo relativo de tener arteriosclerosis aórtica es de 0,4 entre los varones que tienen valores más altos de testosterona total, tomando como unidad el riesgo entre los que tienen valores más bajos. Para la testosterona biodisponible el riesgo relativo es de 0,2 con el mismo supuesto. En las mujeres, en cambio, los andrógenos parecen ejercer un efecto arteriogénico, ya que si el riesgo de arteriosclerosis es 1 para las que tienen los valores más bajos de testosterona total o biodisponible, y de 3,7 y 2,3, respectivamente, cuando tienen los valores más altos de cada una de ellas.

Además, los varones parecen estar protegidos durante más tiempo. Se ha visto un efecto protector frente a la progresión de la arteriosclerosis en varones con altos valores mantenidos de testosterona total y biodisponible después de 6,5 años de seguimiento. Los factores de riesgo cardiovascular tienden a ser más adversos en los varones con valores bajos de andrógenos. Se han descrito peores angiografías coronarias en varones con bajos valores de testosterona y un riesgo de infarto 9 veces superior a la media.

El papel de la dehidroepiandrosterona (DHEA) en este campo es incierto. No se encontró asociación entre los valores de DHEA y la arteriosclerosis, ni en va-

rones ni en mujeres. En cambio, en este sentido, ha habido algunas publicaciones aisladas que parecen conferir cierto poder protector a esta hormona. Los varones con altos valores de DHEA parecen tener menos infartos de miocardio, mejor flujo y pulso en aorta y ciertos efectos antiaterogénicos.

Los mecanismos por los que la testosterona ejerce ese supuesto efecto protector frente a la arteriosclerosis son aún desconocidos. Se han sugerido algunos, entre los que se mencionan los siguientes:

- Modulación de los factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular.
- Disminución del inhibidor I del factor activador del plasminógeno y del factor VII.
- Mediación a través de un receptor androgénico vascular.

Por otro lado, se conoce que el tratamiento con testosterona tiene una serie de efectos beneficiosos muy relacionados con el SM. Así, se sabe que ejerce los siguientes efectos sobre:

- Lípidos: ↑ HDL, ↓ LDL, ↓ colesterol, ↓ triglicéridos.
- HTA: ↓ en todos los grupos de edad.
- Insulina: ↓ RI.
- Obesidad abdominal: ↓.

El hipogonadismo es probablemente un componente fundamental del SM. La terapia de testosterona no sólo puede tratar el hipogonadismo, sino que puede tener también un enorme potencial para disminuir o detener la progresión del SM a una diabetes o las enfermedades cardiovasculares a través de efectos beneficiosos en la regulación de insulina, lípidos y PA. Además, el uso de la testosterona para tratar el SM puede dar lugar también a la prevención de las complicaciones urológicas comúnmente asociadas con estas enfermedades crónicas, como la DE<sup>67</sup>. Los médicos deben tener en cuenta que hay que sospechar un hipogonadismo en todos los varones con diagnóstico de SM, así como un SM en todos los varones diagnosticados de hipogonadismo. La investigación futura, en forma de ensayos clínicos aleatorios, debe centrarse en definir mejor el papel de la testosterona para el SM.

En definitiva, parece que la testosterona tiene un papel decisivo en la protección frente a enfermedades cardiovasculares. No se sabe a ciencia cierta si ejerce un efecto antiaterogénico en varones o simplemente es un marcador de salud general. Hay que ser muy prudentes y no extrapolar las conclusiones de estudios realizados con andrógenos endógenos a los potencia-



les efectos de los andrógenos exógenos. Pero parece demostrado el potencial efecto beneficioso del tratamiento sustitutivo con testosterona en estos pacientes. Un tratamiento que el andrólogo debe conocer y manejar, como se ha visto anteriormente, en el contexto integral del tratamiento del SM, junto con recomendaciones de ejercicio y dieta.

## CONCLUSIONES

Esta revisión se podría concluir recomendando al experto en medicina sexual una mayor sensibilidad clínica ante el SM. Debemos tener siempre presente que los enfermos que presentan SM tienen un elevado riesgo cardiovascular. Y que el tratamiento adecuado de estos pacientes debe incluir un abordaje integral, que no se limite sólo a los posibles síntomas andrológicos (como puede ser la DE), sino también las entidades clínicas que lo componen: hipertensión, dislipemia, hiperglucemia y obesidad. El experto en medicina sexual debe estar familiarizado con el manejo de los tratamientos y dietas que permitan este abordaje integral del paciente con SM.

## Bibliografía

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
2. Zavarani I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989;320:702-6.
3. WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99. 1998;2:31-3.
4. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med*. 2001;250:105-20.
5. Facchini F, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266:3008-11.
6. Reaven GM, Chen Y-DI, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest*. 1993;92:141-6.
7. Ai A, Tanaka A, Ogita K, Sekine M, Numano F, Numano U, et al. Relationship between hyperinsulinemia and remnant lipoprotein concentrations in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3557-60.
8. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diab Care*. 1999; Suppl 3 :C25-30.
9. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment panel III). Executive summary. NIH Publication 01-3670; May 2001.
10. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porellati E, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1817-22.
11. Gimeno JA, Lou JM, Molinero E, Poned B, Portilla DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:507-13.
12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287:356-9.
13. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
14. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation*. 2004;110:380-5.
15. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
16. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: a 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-7.
17. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003;52:2160-7.
18. Llácer A, Fernández-Cuenca R. Mortalidad en España en 1999 y 2000 (II). *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2003; 11:121-32.
19. Masiá R, Sala J, Rohlfé I, Piulats R, Manresa MM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:261-4.
20. González Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Listeri JL, García JM, González I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.
21. Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin*. 2003;120:608-12.
22. Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin*. 2003;120:172-4.
23. Alegría E, Cordero A, Grima A, Casasnovas JA, Laclaustra M, Luengo E, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
24. Cordero A, Alegría E, León M. Prevalencia del síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol*. 2006;5:11-5.
25. Anderson PJ, Critchley JA. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs. insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1782-8.
26. Erkelens DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;11:88:38-42J.
27. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53:1195-200.
28. Guallar-Castellón P, Banegas JR, García MJ, Gutiérrez-Fisac JL, López E, Rodríguez-Artalejo F. Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España. *Med Clin*. 2002;118:616-8.
29. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998;338:1-7.
30. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation. Further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003; 108:736-40.
31. Iwashima Y, Katsuyama T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318-23.
32. Ekelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41:1072-9.
33. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625-33.
34. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med*. 2004;140:167-74.
35. Scuteri A, Najjar AS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *Am J Coll Cardiol*. 2004; 43:1388-95.

36. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
37. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of it's parts? *Circulation*. 2003;108:1546-51.
38. Cordero A, Moreno J, Alegría E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol*. 2006;5:38-45.
39. Barbieri M, Bonafé M. LL-paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assessment IR in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:222-5.
40. Poulsen P, Vaag A. Genetic versus environmental etiology of the metabolic Syndrome among male and female twins. *Diabetologia*. 2001;44:537-43.
41. Masuzaki H, Paterson J. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001;294:2166-70.
42. Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med*. 2001;3:534-41.
43. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc*. 2001;60:375-80.
44. Adami GF, Ravera G. Metabolic syndrome in severely obese patients. *Obes Surg*. 2001;11:543-5.
45. Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy. *Diabetes Obes Metab*. 1999; Suppl 1:S17-22.
46. Lin Y, Rajala MW. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem*. 2001;276:42077-83.
47. Vega GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2001;142:1108-16.
48. Chu NF, Spiegelman D. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis*. 2001;157:495-503.
49. Arad Y, Newstein D. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2051-8.
50. Stoney RM. Insulin resistance as a major determinant of increased coronary heart disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18:476-82.
51. Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care*. 2001;24:1629-33.
52. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barret-Connor E, Billups K, Burneo AL, et al. Sexual Dysfunction and Cardiac Risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol*. 2005;96:313-21.
53. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JJ, Kahn RA, for conference participants. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-6.
54. Chobanian AV, Bakris GR, Black HF, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. for the National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
55. Orchard TJ, Temeros M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:611-9.
56. Bautista-Castaño I, Molina-Cabrillana J, Montoya-Alonso JA, Serra-Majem L. Factores de riesgo cardiovascular en el sobrepeso y la obesidad. Variaciones tras tratamiento de pérdida ponderal. *Med Clin*. 2003;121:485-91.
57. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
58. Hillege HL, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobee DE, De Graeff PA, et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibitor: the CATS randomized trial. *Eur Heart J*. 2003;24:412-20.
59. Tokmakova MP, Skali H, Kenchiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. The Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation*. 2004;110:1667-73.
60. González-Juanatey JR, Mazón P, Soria F, Barrios V, Rodríguez L, Bertomeu V. Actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:487-97.
61. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
62. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;361:1149-58.
63. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
64. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.
65. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;93:362-5.
66. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, et al. Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2654-60.
67. Makhssida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol*. 2005;174:827-34.