

Síndrome Metabólico ¿Por qué es un Riesgo Cardiovascular?

Ramírez-Ramírez Fco. Jaffet *

Resumen.

El Síndrome Metabólico consiste en un conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas que se asocian con mayor frecuencia que la esperada por el azar, entre las que encontramos alteraciones metabólicas como componente fundamental, asociado a disfunciones hemodinámicas, estados protrombóticos y proinflamatorios, disfunción endotelial y alteración de las funciones hepáticas y reproductivas. (1,2). La mayoría de ellos pueden ser explicados por un origen común, el tejido adiposo y su unidad celular, el adipocito, que funciona como órgano endócrino a través de la secreción de diversas hormonas.

Entre las anormalidades que se presentan en el Síndrome Metabólico encontramos resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, glucemia alterada en ayunas, Diabetes Mellitus, hiperuricemia, dislipidemia (Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento del diámetro de las partículas LDL), existe aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, aumento de la retención renal de sodio, aumento del inhibidor del plasminógeno-1, aumento del fibrinógeno y disfunción endotelial (aumenta la adhesión de mononucleares, aumenta la concentración plasmática de moléculas de adhesión celular, disminuye la vasodilatación dependiente del endotelio). (2).

El objetivo de este trabajo es revisar la génesis del riesgo cardiovascular provocada por los componentes del síndrome metabólico.

Palabras clave: *Síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, disfunción endotelial, resistencia a la insulina.*

Epidemiología.

El Síndrome Metabólico es uno de los mas grandes problemas de salud pública mundial en la actualidad, en México existen cifras alarmantes y que desgraciadamente van en aumento. Por ejemplo, en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) de 1994 se encontró una prevalencia del síndrome metabólico de acuerdo a los lineamientos del NECP/ATP III de 26.6%, mientras que en la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 aumentó a 34%. La obesidad también ha mostrado un crecimiento de casi 10% en 10 años, ya que en ENEC se reporta una prevalencia de 20.9 % mientras que en ENSANUT 2006

**Instructor de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud CUCS de la Universidad de Guadalajara, UdeG. Alumno de Séptimo semestre de la Facultad de Medicina, UdeG.*

alcanzó el 30.8% (3). Si analizamos la fisiopatología del síndrome metabólico, encontraremos que es el tejido graso y el adipocito quienes juegan un papel fundamental en la génesis de esta enfermedad, partiendo de esto y sumado a las bases epidemiológicas antes mencionadas, deducimos que uno de cada tres mexicanos es un potencial portador del síndrome metabólico

Resistencia a la insulina, inflamación y riesgo cardiovascular.

La mayoría de los componentes del síndrome metabólico están bien identificados como factores de riesgo cardiovascular independientes, pero al estar presentes en el mismo individuo no se suman si no que se potencian (1), lo cual quedó demostrado en el estudio PROCAM, que concluyó que en presencia de síndrome metabólico el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa 2.3 veces (4).

Si recordamos los diferentes criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico encontraremos que uno de los componentes que comparten es la obesidad central, esto es debido a las funciones endocrinas que se han encontrado en el adipocito, habiéndose descrito su papel en la regulación de la masa grasa, en la homeostasis de nutrientes, en la respuesta inmune, en el control de la presión arterial, la masa ósea y en las funciones reproductivas y tiroidea; de aquí que su exceso este estrechamente relacionado con diversas patologías, sobre todo el Síndrome Metabólico. Los péptidos bioactivos producidos por el adipocito son conocidos como adipocitocinas entre las que destacan la leptina, la adiponectina, el angiotensinógeno, interleucina 6 (IL-6), inhibidor de plasminógeno 1 (PAI-1, que da pie a estados protrombóticos), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y la resistina; esta última de especial interés al ser una de las principales generadoras de resistencia a la insulina en el músculo esquelético e hígado y por provocar la expresión vascular de endotelina 1 (ET-1). (5, 10).

La resistencia a la insulina lleva al incremento de los niveles séricos tanto de insulina como de glucosa. La hiperglucemia provoca una elevación de los productos finales de la glucosilación (AGEs), que por un lado, en la circulación al estar en contacto con el oxígeno forma radicales libres de oxígeno, provocando estrés oxidativo en el endotelio vascular y por lo tanto su disfunción; mientras que por el otro, activan macrófagos que dispararán una respuesta inflamatoria. (5, 6, 7, 8). Diversos estudios han encontrado una relación positiva entre el síndrome metabólico y marcadores inflamatorios, sobre todo de fase aguda como la Proteína C Reactiva (PCR), IL-6, elevación de la cuenta leucocitaria, FNT- α , sustancia amiloide A, molécula de adhesión intracelular 1-soluble (ICAM-1) y CD40L, incluso en pacientes no diabéticos. (6). En el estudio IRAS, Festa y colaboradores describieron la asociación de resistencia a la insulina con elevaciones de la PCR, y observaron que esta se incrementaba proporcionalmente al número de alteraciones metabólicas de los pacientes (9).

Muchos otros estudios han encontrado la presencia de ciertos biomarcadores como predictores de riesgo cardiovascular, primer evento cardiovascular mayor y muerte cardiovascular, entre ellos el péptido natriurético del tipo B, la PCR, el nivel de homocisteína, y los niveles de

renina sérica, etc.; la mayoría de ellos reactivos de inflamación de fase aguda, que aparecen también en el síndrome metabólico. (12, 13, 14).

La hiperinsulinemia, sumada a la resistencia que los tejidos muestran a la insulina, conduce a un bloqueo de la vía de señalización intracelular dependiente de Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI-3K), que en condiciones normales provocara la traslocación de los receptores GLUT-4 para el aprovechamiento intracelular de la glucosa. Al no funcionar correctamente esta vía de señalización se sobre estimula la vía Proteína Mitogénica Activada (MAP-K); en condiciones normales se mantiene un balance entre ambas vías, PI-3K antiaterosclerosa y la MAP-K proaterosclerosa, favoreciendo una función endotelial normal por predominio de la primera. (6, 8).

La vía MAP-K provoca un crecimiento de células musculares lisas en los vasos, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático (SNS) aumentando el tono de las resistencias periféricas y contribuyendo a la retención de sodio y agua, que a la postre son mecanismos generadores de hipertensión arterial; además provoca migración de monocitos al subendotelio vascular, propiciando así un estado proinflamatorio crónico que contribuye a la disfunción endotelial y la generación de la placa ateromatosa o la ruptura de la misma.

Retomando los efectos provocados por el bloqueo de la vía PI-3K, encontramos una disminución en la síntesis de Óxido Nítrico (ON) por inactivación de la enzima sintasa constitutiva del óxido nítrico (eNOS), por lo tanto se ve disminuida la vasodilatación dependiente del endotelio. Existe a la vez un bloqueo de los Receptores Activados Proliferadores de Peroxisomas gamma (PPAR- γ), los cuales median la expresión de genes implicados en la sensibilidad a la insulina, por lo que resulta obvio que esto acentúe la resistencia a la insulina. Se observa también un aumento en la expresión de las moléculas ICAM-1 y VCAM-1 (molécula de adhesión intracelular 1-soluble y molécula de adhesión de células vasculares 1) que provoca proliferación de células musculares lisas y agregación de monocitos al endotelio vascular, generando una respuesta inflamatoria. Otro de los efectos observados por el bloqueo de esta vía es la activación de Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), provocando una elevación en los niveles de Angiotensina II favoreciendo la vasoconstricción. Tal vez el efecto mas importante relacionado con la inflamación sea la activación del Factor nuclear kappa-B (FNk- β) que induce la expresión de genes que codifican para citocinas proinflamatorias, entre ellas la VCAM-1, ICAM-1, COX-2, IL-6, IL-1 y FNT- α , entre otros. La IL-6, IL-1 y el FNT- α son a su vez activadores del FNk- β , lo que lleva a la perpetuación de la respuesta inflamatoria, y provoca un atrapamiento de leucocitos en el músculo liso de las arterias coronarias, dando por resultado una sobreproducción de PCR; además estas citocinas son potentes inhibidores de la secreción y expresión de la

adiponectina, cuyas funciones son: inhibir la adhesión de monocitos a las células endoteliales, impedir la transformación de macrófagos en células espumosas y la activación y proliferación de células endoteliales, también mejora la insulinosensibilidad a nivel hepático y reduce el flujo de ácidos grasos hacia el hígado, en el músculo esquelético mejora la captación de glucosa.(5, 6, 7, 8).

Otro efecto derivado del bloqueo de la vía PI-3K es la pérdida de supresión de la lipólisis, esto origina un aumento en los niveles de ácidos grasos libres circulantes, lo que es conocido como “teoría del sobreflujo”, estos ácidos grasos podrían viajar vía portal hasta el hígado, donde provocan esteatosis hepática, esta es la llamada “teoría portal”,

además de un aumento en la producción hepática de glucosa y disminución en su utilización, lo cual agravaría el problema de la hiperglucemia. El aumento de los ácidos grasos libres provoca también un aumento de los triglicéridos, los cuales, al pasar por el hígado son transformadas en lipoproteínas de muy bajo peso pero ricas en triglicéridos (VLDL) que son muy propensas a la oxidación y con la capacidad de penetrar al endotelio vascular, contribuyendo así a la génesis de la placa ateromatosa. La Hipertrigliceridemia por si misma es capaz de bloquear la vía del PI-3K. El transporte inverso de los lípidos también se ve alterado, por lo que es posible encontrar niveles bajos de c-HDL.

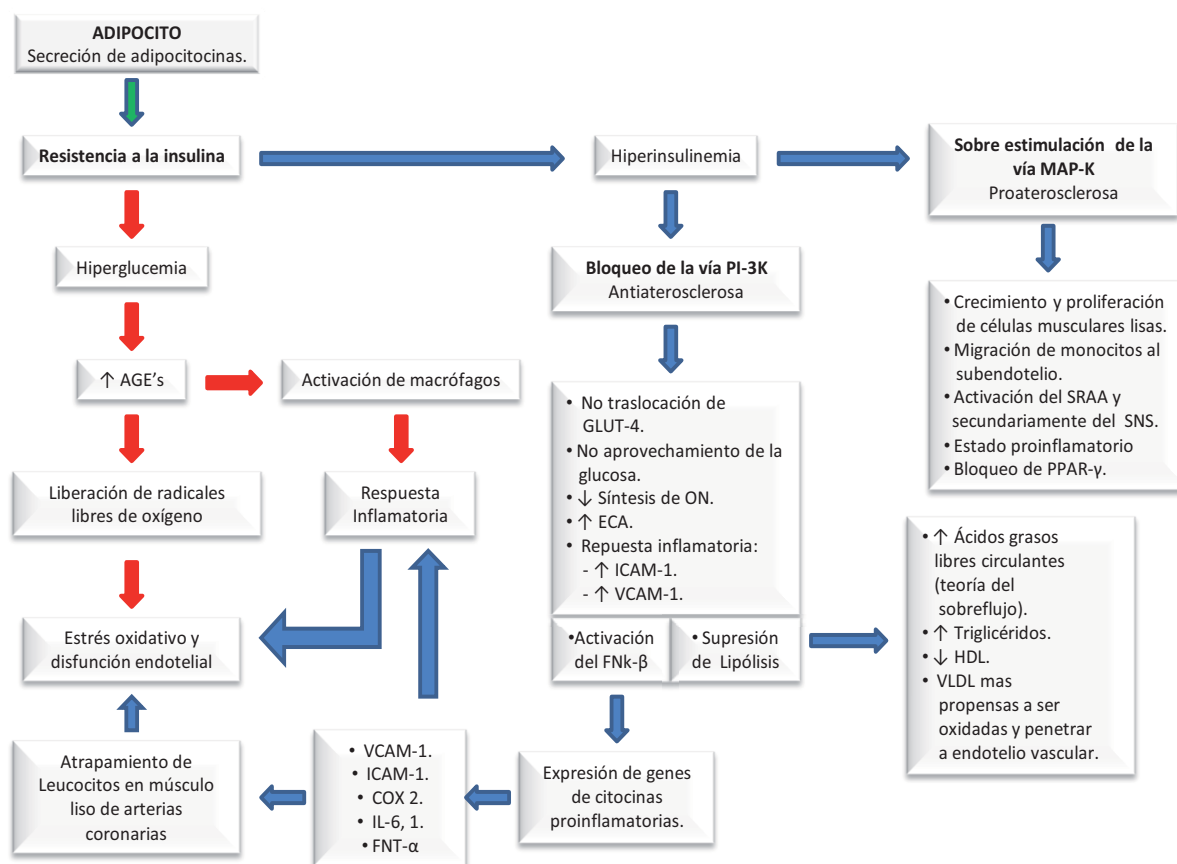


Figura 1 – Muestra la evolución de las diferentes vías fisiopatológicas presentes en el síndrome metabólico y como llevan a diversas condiciones bien identificadas como riesgo cardiovascular. **AGE's**: Productos finales de la glucosilación; **PI-3K**: Fosfatidilinositol 3 cinasa; **MAP-K**: proteína mitogénica activada-cinasa; **SRAA**: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; **SNS**: Sistema nervioso simpático; **HDL**: Lipoproteínas de alta densidad; **VLDL**: Lipoproteínas de muy baja densidad; **ON**: Óxido Nítrico; **ECA**: Enzima Convertidora de Angiotensina; **ICAM-1**: Molécula de adhesión intracelular 1-soluble; **VCAM-1**: molécula de adhesión de células vasculares 1; **COX-2**: Cicloxigenasa 2; **FNK-β**: Factor nuclear kappa b; **FNT-α**: Factor de necrosis tumoral alfa; **IL**: Interleucina. **PPAR-γ**: Receptor activado proliferador de peroxisomas gamma.

Como se observa en la figura 1, los mecanismos fisiopatológicos disparados en el síndrome metabólico tienen fines comunes, entre ellos podemos resumir el estado inflamatorio de bajo grado crónico y persistente, las alteraciones lipídicas y la disfunción endotelial, todas ellas nos llevan a la generación de la placa ateromatosa en el endotelio vascular. En los estadios avanzados de la aterosclerosis se pueden distinguir 2 tipos de placas según su composición: la placa fibrosa estable y la placa vulnerable o inestable.

La placa fibrosa estable es aquella que como características tiene: un núcleo lipídico pequeño o ausente y de localización central, cubierto con una capa fibrosa gruesa, sin evidencias de angiogénesis, no es obstructiva, tiene bajo contenido en LDL oxidadas, casi no produce citocinas, y tiene un bajo riesgo de ruptura y por lo tanto de la generación de un síndrome isquémico agudo. Por otro lado la placa vulnerable tiene un núcleo rico en lípidos de localización excéntrica, con macrófagos propiciando quimiotaxis y un estado inflamatorio persistente, su cubierta es una capa fibrosa delgada y friable por su alta producción de metaloproteínas, activa angiogénesis, posee un alto contenido de LDL oxidadas, gracias a estas características representa un alto riesgo de ruptura y por lo tanto de provocar un síndrome isquémico agudo. (6, 11). Al ver estas características en la placa ateromatosa, podemos deducir que el síndrome metabólico favorece la aparición o evolución a una placa vulnerable, lo cual representa un latente riesgo cardiovascular, sobre todo al combinarse con el estado protrombótico del síndrome metabólico.

Evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular por medio de componentes del Síndrome Metabólico.

La medición del riesgo cardiovascular ha sido establecida gracias en diversas guías, la mas reciente es la publicada por la European Society of Cardiology (ESC) en el 2007, que evalúa el riesgo que posee una persona para desarrollar un evento cardiovascular aterosclerótico en un determinado lapso de tiempo. En este trabajo se dio a conocer la tabla SCORE para calcular el riesgo que una persona tiene de padecer cualquier patología de origen aterosclerótico en los próximos 10 años. Estas tablas SCORE toman en cuenta diversos parámetros, primero se hace una separación de géneros, después debemos ubicar a nuestro paciente en el rango de edad que le corresponda; en tercer lugar veremos si el paciente es o no fumador; los últimos dos parámetros son factores de riesgo que se identifican como componentes del síndrome metabólico, el primero, es la presión arterial sistólica; el segundo es el nivel de colesterol total en sangre, obviamente a mayor nivel de estos dos parámetros mayor será el nivel de riesgo cardiovascular. Existen dos tablas, para población de bajo y alto riesgo (que se ubican en cada grupo de acuerdo a la nacionalidad del paciente).

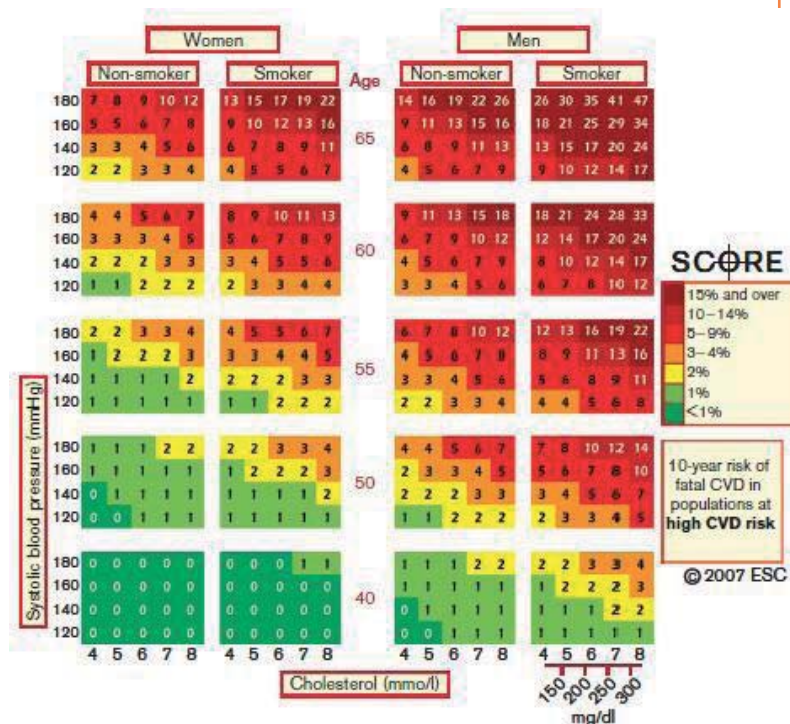


Figura 2 – Tabla SCORE para la estratificación del riesgo de padecer una Enfermedad Cardiovascular (ECV) fatal en los próximos 10 años, en poblaciones de alto riesgo.

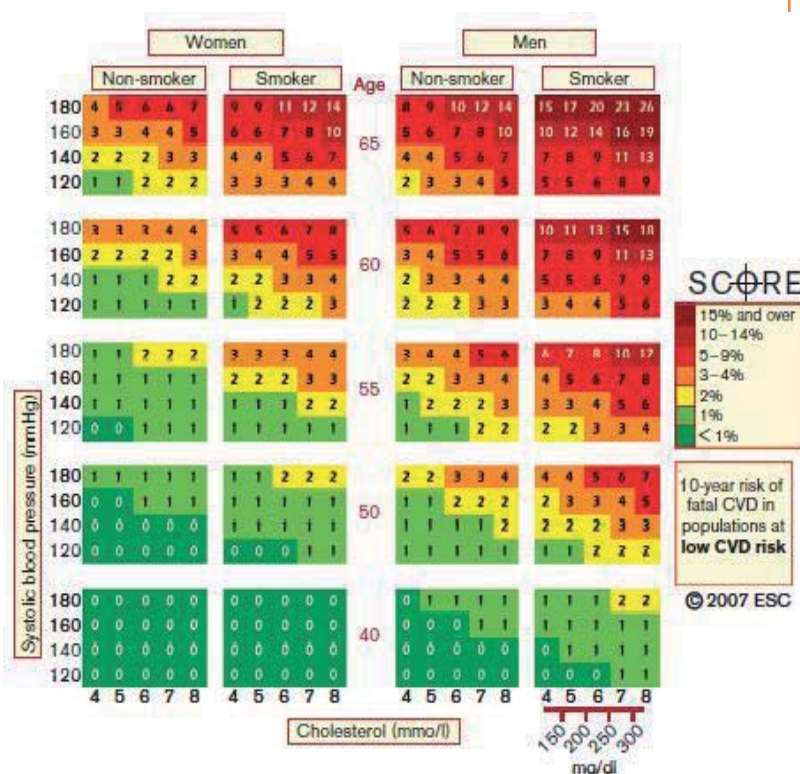


Figura 2 – Tabla SCORE para la estratificación del riesgo de padecer una Enfermedad Cardiovascular (ECV) fatal en los próximos 10 años, en poblaciones de bajo riesgo.

Lamentablemente este sistema de estratificación basó sus resultados en estudios en la población europea, lo que limita su uso en la población mexicana, sin embargo, la guía misma menciona la importancia del juicio de cada médico para la aplicación y ajuste de la tabla a cada paciente, incluso comenta que puede aplicarse a personas mas jóvenes que las contempladas en los cuadros de edad, esto para motivarlos en acciones saludables como dejar de fumar, llevar una dieta nutritiva, realizar actividad física, etc.

Recientemente se publicó en la Revista Mexicana de Cardiología un artículo donde se analizan los principales

puntos de las diferentes guías de manejo de la hipertensión, en donde basados en datos epidemiológicos de la población mexicana se expone una estratificación de riesgo cardiovascular, en el cual se toman en cuenta diversos parámetros, entre los cuales están componentes del síndrome metabólico como los niveles de colesterol y el perímetro abdominal, estos se cotejan con los niveles de presión arterial y se obtiene la probabilidad en porcentaje de padecer enfermedad cardiovascular o morir por causa cardiovascular en los próximos 10 años. (16). (Tablas 1, 2 y 3).

Factores de Riesgo	Daño orgánico subclínico	Daño cardiovascular o Renal establecido o Diabetes Mellitus
Hombre > 55 años. Mujer > 65 años. Tabaquismo Colesterol total >240 C-LDL: con riesgo bajo >240 con riesgo moderado >130 con riesgo alto >100 C-HDL: < 40 Historia familiar de enfermedad cardiovascular: Hombres < 55 años Mujeres < 65 años Obesidad abdominal: Hombres > 94 cm Mujeres > 80 cm Vida sedentaria.	Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo Grosor Íntima / Media carotídea > 0.9 mm o ateroma Creatinina: Hombres: 1.3 – 1.5 Mujeres: 1.2 – 1.4 Microalbuminuria	Enfermedad vascular cerebral isquémica hemorrágica Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca Nefropatía diabética Insuficiencia renal: Hombres > 1.5 creatinina Mujeres > 1.4 creatinina Retinopatía Insuficiencia arterial periférica Diabetes Mellitus

Tabla 1 – Factores de riesgo, daños orgánicos subclínicos y daños a corazón y riñón o existencia de Diabetes Mellitus, que deben ser tomados en cuenta para la estratificación del paciente, con valores adaptados a la población mexicana. (16).

Otros Factores de riesgo/enfermedades	Presión Normal 120-129 / 80-84 mmHg	Presión Normal Alta 130-139 / 85-89 mmHg	Hipertensión Grado 1 140-159 / 90-99 mmHg	Hipertensión Grado 2 160-179 / 100-109 mmHg	Hipertensión Grado 3 >180 / > 110 mmHg
Sin otros factores de riesgo	Promedio	Promedio	Bajo	Moderado	Alto
1 o 2 factores de riesgo	Bajo	Bajo	Moderado	Moderado	Muy alto
3 o mas factores de riesgo o daño orgánico subclínico	Moderado	Alto	Alto	Alto	Muy alto
Daño cardiovascular o renal establecido o Diabetes Mellitus	Alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto

Tabla 2 – Se cotejan los factores de riesgo que el clínico descubra en cada paciente, basados en la tabla 1, con las cifras de presión arterial para calcular la magnitud del riesgo cardiovascular del paciente. (16).

Magnitud del riesgo cardiovascular	% de probabilidad de enfermedad cardíaca a 10 años	% de probabilidad de muerte a 10 años
Bajo	< 15	< 4
Moderado	15 a 20	4 a 5
Alto	20 a 30	5 a 8
Muy alto	>30	>8

Tabla 3 – Muestra la probabilidad que tiene una persona de padecer una enfermedad cardíaca o muerte en los próximos 10 años, de acuerdo a los niveles de presión arterial y la presencia de diversos factores de riesgo cardiovascular. (16).

Este sistema de estratificación resulta prometedor por incorporar un mayor número de factores de riesgo cardiovascular, entre ellos los componentes del Síndrome Metabólico, aunque falta establecer también como factor de riesgo la resistencia a la insulina o las alteraciones de la glucemia que no son Diabetes Mellitus franca.

El uso generalizado de este sistema de estratificación debe ser respaldado en el futuro por estudios en la población mexicana que lo validen, por lo pronto, puede ser de utilidad a los clínicos para comprender los riesgos a que se expone cada paciente y crear conciencia tanto en los médicos como en los pacientes, para disminuir los que se identifiquen.

Conclusiones.

El síndrome metabólico es una condición médica creciente en nuestro país, y que representa potencialmente un factor de riesgo cardiovascular, la fisiopatología y los mecanismos implicados en el daño vascular son complejos ya que resultan de la interacción de diversos mecanismos moleculares, de los cuales muchos se encuentran aún en estudio, sin embargo, la evidencia muestra la relación positiva entre eventos cardiovasculares y diversos reactivos (PCR, leucocitos, IL-6, FNT α , glucemia en ayunas y curva de tolerancia a la glucosa, niveles de insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, etc.) que evidencian estos mecanismos.

Resulta por lo tanto básico conocer cada vía fisiopatológica involucrada en este padecimiento, para así poder planear un tratamiento adecuado dirigido a cada paciente y disminuir el riesgo cardiovascular al que está expuesto al padecer Síndrome Metabólico.

Es necesario también que todos los profesionales de la salud posean el conocimiento sobre los diferentes métodos de evaluación del riesgo cardiovascular, y que tengan presentes las limitaciones de los mismos, ya que como se mencionó anteriormente, al estar los factores de riesgo cardiovasculares como componentes del Síndrome Metabólico en un mismo individuo, no se suman, sino se potencian; y basados en este conocimiento, lograr establecer estrategias terapéuticas farmacológicas o no farmacológicas que lleven a lo mínimo los niveles de riesgo de padecer alguna cardiopatía para cada paciente y mejorar su calidad y expectativa de vida.

Bibliografía:

1. Francisco J. Gómez Pérez, Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico (2ª parte). Revista mexicana de Nutrición y endocrinología. Volumen 13, No.1. Pp 9-23; Enero-Marzo 2005.
2. Martín Lacautra, Síndrome Metabólico, conceptos y fisiopatología. Rev Esp Cardiol Supl. 2005; 5:3D-10D.
3. José Angel Córdoba Villalobos y cols.; Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinópsis epidemiológica y prevención integral. Salud Pública de México/ vol. 50, no. 5, Septiembre-Octubre de 2008.
4. Assmann F, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of Follow-Up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl A): 2-1.
5. Pérez Mayorga Maritza; El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. Rev Med. Volumen 15, no. 2; Julio de 2007, 225-242.
6. Antonio González Chávez y cols. Inflamación y resistencia a la insulina: mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis; Rev Mex Cardiol; 2006; 17 (2): 71-82.
7. Ángel Sánchez-Recalde y Juan Carlos Kaski; Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 751-763.
8. Raúl A. Bastarrachea y cols. El eje adipovascular: entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo. Rev Mex Cardiol; 2005, 16 (5): 112-120.
9. Andreas Festa et al; Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS); Circulation 2000; 102, 42-47.
10. Alan R. Shuldiner; Resistin, obesity, and insulin resistance – The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. N Engl J Med, Vol. 345, No. 18 · November 1, 2001.
11. Hansson KG; Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352:1685-95.
12. Wang TJ et al; Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death; N Eng J Med; 2006; 355: 2631-9.
13. James A. de Lemos; Multiple Biomarker panel for cardiovascular risk assessment; N Eng J Med 2008; 358:20.
14. Zethelius B et al; Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes; N Eng J Med 2008; 358:2107-16.
15. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, 2007, Vol 14. Suppl 2.
16. Hernández y-Hernández Héctor y col.; ¿En realidad sirven las guías sobre hipertensión arterial sistémica? Comentarios al respecto; Rev Mex Cardiol 2008, 19 (2): 81-89.