

Marcadores bioquímicos y prueba de esfuerzo cardiovascular en sujetos con síndrome metabólico

Biochemical markers and force cardiovascular test on metabolic syndrome

Gloria Cabezas¹, Mary Lares^{2,3}, Manuel Velasco⁴, Hilda Rodríguez¹, Irene Albiarez⁵, Pablo Hernández², Freddy Mendoza¹ y Jesús Melero³.

¹Laboratorio de Función Cardiopulmonar y Ejercicio. Escuela de Medicina José M. Vargas, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

²Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

³Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

⁴Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María Vargas -UCV

⁵Unidad Educativa Nacional "José Félix Ribas" San Juan de los Morros.

Resumen

El Síndrome Metabólico (SM) presenta disfunción endotelial y liberación anormal de los marcadores endoteliales, Oxido Nítrico (ON) y Endotelina -I (E-I). El ejercicio es un stress fisiológico regulado por el SNC, cuyos efectos sobre la liberación de marcadores endoteliales en el SM, no ha sido bien estudiada, por lo que se propuso medir los niveles sanguíneos de ON y E-I en personas con SM, durante el ejercicio y se compararon con individuos normales. Se seleccionaron 50 personas, de ambos sexos, con SM y 50 normales. Se les realizó historia, examen físico y mediciones antropométricas, ecocardiograma, perfil lipídico e insulina basal. Se les practicó prueba de esfuerzo y se midieron en forma continua y simultáneamente, electrocardiograma, tensión arterial, Saturación de O₂, [Consumo máximo de Oxígeno, Ventilación (V) y Umbral anaeróbico (UAN)], se tomaron muestras de sangre para ON y E-I al inicio, después del UAN y al finalizar la prueba. Se realizó la determinación de media \pm la desviación estándar, empleando el paquete estadístico SPSS versión 19. Se realizó una prueba de Anova de 1 vía con significancia estadística una $p < 0,05$. Se encontró una disminución del oxido nítrico aunque no significativa y un aumento de la Endotelina-1 con significancia estadística $p < 0,05$ por efecto de la prueba de esfuerzo en los diagnosticados con síndrome metabólico, lo cual podría ser un marcador temprano utilizado en el ejercicio en forma aguda como un posible predictor de riesgo cardiovascular, en comparación con las normales, lo cual puede dar como resultado, alteraciones de la pared vascular y vasoconstricción, que conllevan a un aumento de la hipertensión lo cual aunado a resistencia a la insulina y valores lipídicos alterados y sobrepeso, conllevan a la disfunción endotelial y a mayor riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome Metabólico, Riesgo Cardiovascular, Marcadores endoteliales.

Summary

The metabolic syndrome (MS) has endothelial dysfunction, and an abnormal release of endothelial markers, such as: Nitric Oxide (NO) and endothelin-I (EI). Exercise is a physiological stress regulated by the CNS, and its effects on the release of endothelial markers in the MS have not been well studied. The goal of the study was to measure levels of NO and IE in blood of people with MS; during they were exercising, and compared with normal individuals. In order to perform the study 50 people, of both sexes, with MS and 50 normal were selected. They history, physical examination, anthropometrics, echocardiography, lipid profile and basal insulin were determined. It was also performed: stress test (measured continuously), and simultaneously was took electrocardiogram, blood pressure, O₂ saturation, [maximal oxygen consumption, ventilation (V) and anaerobic threshold (UAN)]. The blood samples were taken for the ON and EI determination at the beginning, after UAN and to the completion of the test. The determination of mean \pm standard deviation was performed using the statistical package SPSS version 19, a one-way ANOVA was performed with statistical significance at $p < 0.05$. It was observed a decreasing of the nitric oxide and a non significant increasing of the endothelin-1 with statistical significance $p < 0.05$ as a result of the stress test in those patients diagnosed with metabolic syndrome. These results could be an early marker that can be used in patients during its exercise, as a possible predictor of cardiovascular risk.

Key Words: Metabolic syndrome, cardiovascular risk, endothelial markers.

Las alteraciones y patologías agrupadas bajo la denominación síndrome metabólico (SM), progresan en el tiempo, hacia una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular¹⁻³. La patogénesis del síndrome metabólico es conocida sólo parcialmente; intervienen factores genéticos todavía no bien establecidos, pero el estilo de vida sedentario, la dieta, la obesidad y la HTA son riesgos modificables que interactúan para producirlo. La obesidad, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y la insuficiencia cardíaca, todas ellas características o patologías que integran el Síndrome Metabólico⁴, se caracterizan por presentar disfunción endotelial. El endotelio, es una estructura compleja, que cumple diversas funciones, entre ellas, la remodelación vascular y la liberación de sustancias vaso activas, tales como endotelina (ET-1), que es un potente vasoconstrictor y el óxido nítrico (ON), vasodilatador, asociado a la presencia de stress oxidativo.

Cuando existe disfunción endotelial se altera la remodelación vascular, se aumenta la producción de ET-1, y disminuye la producción de ON, dando como resultado, alteración de la pared vascular y vasoconstricción, que llevan finalmente, a la hipertensión arterial, uno de los principales componentes del síndrome metabólico. Así mismo, la angiotensina II, es la principal molécula efectora del sistema renina-angiotensina, responsable de la regulación de la presión arterial, es capaz de estimular los receptores de angiotensina endoteliales que a su vez estimulan la producción de endotelina y otros mediadores^{5,6}. La ET-1, el ON, y la angiotensina II, pueden por lo tanto, utilizarse como marcadores tempranos de riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico.

El Síndrome Metabólico presenta disfunción endotelial y liberación anormal de los marcadores endoteliales, Óxido Nítrico (ON) y Endotelina -I (E-I). El ejercicio es un stress fisiológico regulado por el sistema nervioso central, cuyos efectos sobre la liberación de marcadores endoteliales en el síndrome metabólico, no ha sido bien estudiada, por lo que se propuso medir los niveles sanguíneos de ON y E-I en personas con síndrome metabólico, durante el ejercicio y se compararon con individuos normales⁶.

Determinar y comparar niveles de óxido nítrico y endotelina en individuos con síndrome metabólico y normales durante el ejercicio.

El grupo de estudio estuvo constituido conformados por 50 individuos controles y 50 con Síndrome Metabólico, a los que se les realizó evaluación clínica, medición de presión arterial sistólica y diastólica, medidas antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia abdominal)⁷⁻⁹, determinaciones bioquímica y ecocardiograma los cuales fueron captados en la consulta de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares del Laboratorio de Función Cardiopulmonar y Ejercicio de la Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Se excluyeron sujetos con enfermedad tiroidea, tratados con fármacos u obesidad tratada con cirugía así como sujetos con un consumo habitual de bebidas alcohólicas o drogas, mujeres embarazadas. Todos los voluntarios firmaron un consentimiento informado, aceptando participar en el estudio, y fueron citados para la realización de las evaluaciones. Los datos fueron recolectados desde Enero del 2011 hasta Diciembre del 2013.

A cada paciente se le determino los siguientes parámetros bioquímicos: Colesterol, triglicéridos, colesterol de alta densidad (C-HDL), colesterol de baja densidad (C-LDL), VLDL, glicemia, creatinina, ácido úrico, insulina, Sensibilidad insulínica por el Modelo Matemático de Homeostásis (HOMA)¹⁰ Óxido Nítrico y Endotelina-1

El diagnóstico del síndrome metabólico se realizó bajo los criterios del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) Siglas en Inglés de: National Cholesterol Education Program); para definir el Síndrome Metabólico (Tabla 1), con la presencia de tres o más de los siguientes factores:

Tabla 1 Criterios de definición del Síndrome Metabólico Según ATP III

Circunferencia Abdominal (Obesidad Central)	CA \geq 102 cm en hombres y \geq 88 cm en mujeres
Triglicéridos elevados	Igual o mayor a 150 mg/dL
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
Hipertensión arterial	Igual o mayor a 130/85 mmHg
Glicemia alterada en ayunas	Igual o mayor a 100 mg/dL

Para las pruebas de laboratorio clínico, a los individuos en ayuno de 14 horas, se le extrajo 10 ml de sangre periférica en 2 tubos Vacutainer con EDTA y sin EDTA y fueron centrifugada a 1.000g por 20 minutos y separados el suero y plasma para la determinación de: Colesterol, triglicéridos, C-HDL, C-LDL, VLDL, glicemia empleando kits por método enzimático colorimétrico de Invelab. Se congelo suero y plasma de cada uno de los pacientes para la posterior determinación de Óxido Nítrico y Endotelina-1 por método de Elisa empleando los kits Comercial de Calbio-

chem y Cayman, en un Lector de Microplacas Elisa Biotek Instruments, INC.

A todos los individuos seleccionados se les practicó prueba de esfuerzo y se midieron en forma continua y simultáneamente, electrocardiograma, tensión arterial, Saturación de O₂, [Consumo máximo de Oxígeno, Ventilación (V) y Umbral anaeróbico (UAN)], se tomaron muestras de sangre para ON y E-I al inicio, después del UAN y al finalizar la prueba.

Análisis Estadístico

Se realizó la determinación de media \pm la desviación estándar, empleando el paquete estadístico SSPS versión 19. Se realizó una prueba de Anova de 1 vía para datos con significancia estadística una $p < 0,05$.

Resultados

Tabla N° 1. Evaluaciones antropométricas, y de presión arterial sistólica y diastólica en un grupo de individuos con síndrome metabólico comparado con el control

Parámetros	Control	Síndrome Metabólico
Edad	50,03 \pm 11,88	51,38 \pm 12,91
Peso (Kg)	71,15 \pm 17,07	85,92 \pm 19,22*
Talla (mts)	1,62 \pm 0,11	1,64 \pm 0,11
IMC (Kg/m ²)	26,76 \pm 4,75	31,69 \pm 5,82*
Circunferencia Abdominal (cm)	96,31 \pm 10,56	104,33 \pm 14,41*
Presión arterial Sistólica (mmHg)	120,72 \pm 17,74	133,50 \pm 15,19 *
Presión arterial Diastólica (mmHg)	78,58 \pm 10,82	88,02 \pm 10,70 *

Los resultados están expresados como la media \pm desviación estándar.

*Significativamente diferentes ($p < 0,05$).

En la Tabla N° 1 se observa que hubo diferencias significativas entre los grupos, con relación al peso y IMC, con valores mayores para la población con síndrome metabólico encontrándose esta con sobrepeso y obesidad según la clasificación de OMS. Sin embargo, los del grupo control presentan un IMC por arriba del valor de 25, considerado normal. En esta población la tendencia fisiológica es el almacenamiento de triglicéridos en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan resistencia a la insulina en dichos tejidos. El aumento del tejido adiposo intraabdominal u obesidad central que es lo que se observo también al comparar la población control con la de Síndrome Metabólico, donde se presume se provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y lo cual conlleva a un aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas.

Se observaron diferencias significativas con aumento de la presión arterial tanto sistólica como diastólica en la población con síndrome metabólico, el aumento que se observa también de la insulina puede potenciar el papel del sodio de la dieta en la elevación de cifras de presión arterial, aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular.

Tabla N° 2. Evaluaciones bioquímicas y endoteliales en un grupo de individuos con síndrome metabólico comparado con el control

Parámetros	Control	Síndrome Metabólico
Colesterol (mg/dL)	188,40 \pm 35,59	210,57 \pm 41,33*
Triglicéridos (mg/dL)	114,21 \pm 54,25	188,44 \pm 77,67*
HDL (mg/dL)	53,00 \pm 15,37	43,97 \pm 11,44*
LDL (mg/dL)	111,98 \pm 31,55	131,20 \pm 50,48 *
VLDL (mg/dL)	20,27 \pm 10,52	36,97 \pm 15,13 *
Glicemia (mg/dL)	96,00 \pm 9,97	100,42 \pm 16,44
Insulina (mg/dL)	14,37 \pm 12,91	17,80 \pm 18,59
HOMA	2,65 \pm 1,34	3,91 \pm 1,44*
PCR (mg/dL)	0,60 \pm 0,74	0,40 \pm 0,42
Creatinina (mg/dL)	0,77 \pm 0,20	0,95 \pm 0,21*
Acido Urico (mg/dL)	4,60 \pm 1,04	5,83 \pm 1,77
Oxido Nítrico (μ M)	14,69 \pm 3,36	13,06 \pm 4,16
Endotelina (pg/ml)	2,49 \pm 0,89	3,37 \pm 1,10*

Los resultados están expresados como la media \pm desviación estándar.

*Significativamente diferentes ($p < 0,05$).

Las alteraciones y patologías agrupadas bajo la denominación síndrome metabólico, progresan en el tiempo, hacia una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular de allí la importancia de su diagnóstico precoz. Se entiende por Síndrome Metabólico a la presencia simultánea, de alteraciones metabólicas que incluyen, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia insulínica, dislipidemia e hipertensión arterial como lo observamos en las tablas 1 y 2.

En la tabla N° 2. Se aprecian los valores bioquímicos y endoteliales del grupo control versus el grupo con síndrome metabólico. Se observaron diferencias significativas en el perfil lipídico para los dos grupos estudiados, con aumento de los valores de colesterol, triglicéridos, LDL y VLDL y una disminución HDL en grupo con síndrome metabólico, con lo cual se está aumentando el riesgo en esta población. Esta misma tendencia se observo en los valores de HOMA y Creatinina.

El estilo de vida sedentario aumenta el riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico. Diversos estudios han demostrado que disminuir el peso corporal y la acumulación de grasa visceral, mejora la hiperinsulinemia, aumenta el HDL colesterol, disminuye los niveles de triglicéridos y dis-

minuye la presión arterial que están aumentados como se observa en la tabla 2 en el síndrome metabólico.

En el presente trabajo se encontraron niveles significativamente más elevados de endotelina-1 en pacientes con síndrome metabólico con respecto a los controles. No hubo diferencias significativas en cuanto al Óxido Nítrico.

Tabla N° 3. Parámetros más relevantes medidos en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en el grupo de individuos con síndrome metabólico y control

Parámetros	Control	Síndrome Metabólico
Carga Trabajo Máximo (METS)	11,14 ± 2,98	9,66 ± 2,72 *
Frecuencia Cardiaca Reposo (Lpm)	81,65 ± 16,59	77,54 ± 12,01
Frecuencia Cardiaca límite (Lpm)	146,62 ± 19,57	149,06 ± 19,73
Frecuencia Cardiaca Máxima (Lpm)	159,94 ± 19,51	159,09 ± 17,95
PA Sistólica Máxima (mmHg)	157,97 ± 25,99	168,29 ± 15,99*
PA Diastólica Máxima (mmHg)	93,71 ± 21,16	93,43 ± 10,27
Consumo de VO2 Umbral Anaeróbico (mL/min)	10,66 ± 4,83	12,53 ± 3,65
VO2 Máxima (mL/min)	16,75 ± 6,70	19,15 ± 7,52
Umbral Anaeróbico VO2 Max % (L/Kg/min)	65,14 ± 23,58	67,01 ± 14,16
VO2 Max/Pred % (L/Kg/min)	55,55 ± 19,06	61,76 ± 19,03
Ventilación al Umbral Anaeróbico (L/min) UAN	23,42 ± 8,76	34,45 ± 14,73*
Ventilación Máxima (L/min)	46,41 ± 19,93	57,95 ± 17,34*

Los resultados están expresados como la media ± desviación estándar.

*Significativamente diferentes (p < 0,05).

En la Tabla N° 3 se midieron de forma continua y simultáneamente, electrocardiograma (ECG), tensión arterial (TA), Saturación de O₂, Consumo máximo de Oxígeno (VO₂max), Ventilación (V) y Umbral anaeróbico (UAN), con el individuo de pie y se tomaron muestras de sangre venosa, para realizar las mediciones de Óxido Nítrico, Endotelina-I y Angiotensina II, al inicio, después de alcanzar la Ventilación al Umbral Anaeróbico y al finalizar la prueba. Se encontraron diferencias significativas y valores más elevados alcanzados para la población con síndrome metabólico para la carga trabajo máximo, PA sistólica máxima, ventilación al umbral anaeróbico y en la ventilación máxima.

Tabla N° 4. Valores de Óxido Nítrico (µM) medidos en la prueba de esfuerzo al inicio, después de alcanzar el umbral anaeróbico y al finalizar en un grupo de individuos con síndrome metabólico comparado con el control

Grupo	Control	Ejercicio	Recuperación
Control	14,69 ± 3,36	15,33 ± 3,82	15,31 ± 4,15
Síndrome Metabólico	13,06 ± 4,16	14,12 ± 3,97	14,46 ± 4,36

Los resultados están expresados como la media ± desviación estándar.

*Significativamente diferentes (p < 0,05).

En la tabla N° 4 No se observan diferencias significativas en los valores de Óxido Nítrico, por efecto de la prueba de esfuerzo en el grupo control y con síndrome metabólico en ninguno de los tiempos medidos al inicio, después de alcanzar el umbral anaeróbico y al finalizar la actividad y al comparar los dos grupos.

Tabla N° 5. Valores de Endotelina 1 (pg/ml) medidos en la prueba de esfuerzo al inicio, después de alcanzar el umbral anaeróbico y al finalizar en un grupo de individuos con síndrome metabólico comparado con el control

Grupo	Control	Ejercicio	Recuperación
Control*	2,49 ± 0,89	2,51 ± 1,10	2,53 ± 1,11
Síndrome Metabólico*	3,37 ± 1,10	3,17 ± 1,09	3,24 ± 1,09

Los resultados están expresados como la media ± desviación estándar.

*Significativamente diferentes (p < 0,05).

En la tabla N° 5 se observan diferencias significativas en los valores de Endotelina 1, por efecto de la prueba de esfuerzo en el grupo control y con síndrome metabólico en los tiempos medidos al inicio, y al finalizar la actividad, del umbral anaeróbico al comparar los dos grupos. Por lo que la Endotelina 1 pudiera ser considerada como un marcador temprano utilizado en el ejercicio en forma aguda como un posible predictor de riesgo cardiovascular.

La disfunción endotelial es una característica del Síndrome Metabólico. El endotelio, es una estructura compleja, que cumple diversas funciones entre ellas, la remodelación vascular y la liberación de sustancias vaso activas, tales como la Endotelina -1, un potente vasoconstrictor y el Óxido Nítrico, vasodilatador asociado a la presencia de stress oxidativo. Cuando existe disfunción endotelial se altera la remodelación vascular, se aumenta la producción de Endotelina -1, y disminuye la producción de ON, dando como resultado, alteraciones de la pared vascular y vasoconstricción, que llevan finalmente, a la hipertensión arterial que es el comportamiento que podemos observar en la Tabla 2.

El ejercicio realizado en forma aguda, es importantes stress fisiológico que experimenta el ser humano, y se infiere que

durante la prueba de esfuerzo, se modifican los niveles sanguíneos de óxido nítrico, endotelina -1 y angiotensina II y que estas respuestas se encuentren alteradas en el síndrome metabólico para la endotelina, lo cual podría ser un marcador temprano utilizado en el ejercicio en forma aguda como un posible predictor de riesgo cardiovascular.

Agradecimiento: Se agradece la subvención de esta investigación al proyecto PG: N°09.7762.2009/I y II etapa del Consejo de Desarrollo Científico y humanístico CDCH-UCV.

Conclusiones

Se encontró un aumento significativo de la Endotelina-1, por efecto de la prueba de esfuerzo lo cual podría ser un marcador temprano utilizado en el ejercicio en forma aguda como un posible predictor de riesgo cardiovascular, no se observaron variaciones en el Oxido Nítrico en las personas con diagnóstico de síndrome metabólico, en comparación con las normales, lo cual puede dar como resultado, alteraciones de la pared vascular y vasoconstricción, que conllevan a un aumento de la hipertensión lo cual aunado a resistencia a la insulina y valores lipídicos alterados y sobrepeso, conllevan a la disfunción endotelial y a mayor riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Referencias

1. Crepaldi G, Maggi. El Síndrome Metabólico. Contexto histórico. Diabetes Voice. 2006;51.
2. Ryder, Elena. Una epidemia global: El Síndrome Metabólico. An Venez Nutr, 2005; 18(1):105-109.
3. Rodríguez P, Ana L, Sánchez LM, Martínez VL. Síndrome metabólico. Rev Cubana Endocrinol 2002; 13 (3): 20-27.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X) an expanding definition Ann. Rev. Med. 1993; 44:121.
5. Miranda JP, De Fronzo RA, Califf RM. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. Am Heart J. 2005;149:33-45.
6. Cabezas G, Lares M, Velasco M, Rodríguez H, Albiarez H, Castro J, Mendoza F y Mejias A. Evaluación de marcadores antropométricos, bioquímicos y endoteliales de riesgo cardiovascular en individuos con síndrome metabólico, comparados con grupo control. Revista de Síndrome Cardiometabólico. 2012.2(2):37-40.
7. Mary Lares, Yuly Velazco, Sara Brito, Pablo Hernández, Claret Mata. Evaluación del estado nutricional en la detección de factores de riesgo cardiovascular en una población adulta. Revista Latinoamericana de Hipertensión. 2011;6(1):8-13
8. Mary Lares, Elevina Perez, Schroeder Mileibys, Sara Brito, Pablo Hernández, Claret Mata. Evaluación y comparación de la conducta alimentaria de profesionales de la salud en dos centros hospitalarios. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2011;30(4):67-71.

9. Lares Mary, Pérez Elevina, Gestne Aure, Case Cynthia, Brito Sara, Ciarfella Ana, and Schroeder Mileibys. Main ingredient of the diet of the Warao tribe: moriche fruit, cassava, plantain, its possible influence on their anthropometric and biochemical values and positive effects on the prevention of metabolic syndrome. Food and Nutrition Sciences. 2011;2:5.
10. Lares M., Castro, J. y Obregón, O. Determinación de la sensibilidad insulínica por el Modelo Matemático de Homeostasis Modelo Assessment (HOMA). Salus Militiae 2002; 27: 32 -34.