

# Marcadores endoteliales y prueba de esfuerzo cardiovascular en sujetos con síndrome metabólico

Endothelial markers and cardiovascular stress test in subjects with metabolic syndrome

Gloria Cabezas<sup>1</sup>, Mary Lares<sup>2</sup>, Manuel Velasco<sup>3</sup>, Hilda Rodríguez<sup>1</sup>, Irene Albiarez<sup>4</sup>, Jorge Castro<sup>5</sup>, Freddy Mendoza<sup>1</sup> y Aristides Mejías<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas

<sup>3</sup>Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María Vargas -UCV

<sup>4</sup>Unidad Educativa Nacional "José Félix Ribas" San Juan de los Morros.

<sup>5</sup>Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

Dirección de correspondencia: Dra. Gloria Cabezas. Laboratorio de Función Cardiopulmonar y Ejercicio. Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela, Caracas

Email: gcabezas\_2@hotmail.com

Recibido: 17/03/2012

Aceptado: 22/05/2012

## 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 25 personas, de ambos sexos, con SM y 25 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 O<sub>2</sub>, [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 media  $\pm$  la desviación estándar, análisis de varianza con una  $p < 0,05$ , utilizando el estadístico SSPS versión 17. Se encontró una disminución del oxido nítrico significativa y un aumento de la Endotelina-1 por efecto de la prueba de esfuerzo en los diagnosticados con 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.

**Palabras Clave:** Síndrome Metabólico, Riesgo Cardiovascular, Marcadores endoteliales.

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones y patologías agrupadas bajo la denominación síndrome metabólico (SM), progresan en el tiempo, hacia una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>1-3</sup>. 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 Metabólico<sup>4</sup>, 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 oxido 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<sup>5,6</sup>. 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, Oxido 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 normales<sup>6</sup>.

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

## MATERIALES Y MÉTODOS

El grupo de estudio estuvo constituido conformados por 25 individuos controles y 25 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)<sup>7-9</sup>, 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 Agosto del 2012.

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)<sup>10</sup> Oxido Nítrico y Endotelina-1

El diagnóstico del síndrome metabólico se realizó bajo los criterios de 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, creatinina, ácido úrico empleando kits por método enzimático colorimétrico de Invelab. Se congelo suero y plasma de cada uno de los pacientes para la posterior determinación de Oxido Nítrico y Endotelina-1 por método de Elisa empleando los kits Comercial de Calbiochem 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 O<sub>2</sub>, [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 17. Se realizó un Análisis de varianza 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	46,13 $\pm$ 13,69	48,07 $\pm$ 11,40
Peso (Kg)	70,23 $\pm$ 16,12	86,13 $\pm$ 21,87*
Talla (mts)	1,61 $\pm$ 0,09	1,64 $\pm$ 0,12
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,80 $\pm$ 5,51	31,35 $\pm$ 5,43*
Circunferencia Addominal (cm)	94,41 $\pm$ 13,11	105,09 $\pm$ 16,34*
Presión arterial Sistólica (mmHg)	118,36 $\pm$ 15,91	133,75 $\pm$ 15,27*
Presión arterial Diastólica (mmHg)	77,32 $\pm$ 9,18	91,75 $\pm$ 24,23*

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 es este estudio, 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
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	176,58 ± 35,90	197,74 ± 40,96*
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	85,54 ± 31,49	165,82 ± 71,93*
<b>HDL (mg/dL)</b>	55,62 ± 13,07	41,25 ± 9,41 *
<b>LDL (mg/dL)</b>	106,00 ± 34,30	129,20 ± 68,32*
<b>VLDL (mg/dL)</b>	19,30 ± 12,26	33,36 ± 15,34*
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	90,57 ± 6,37	94,26 ± 13,54*
<b>Insulina (mg/dL)</b>	8,50 ± 3,68	18,26 ± 5,84*
<b>PCR (mg/dL)</b>	0,06 ± 0,05	0,54 ± 0,60*
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,75 ± 0,15	0,79 ± 0,22
<b>Acido Úrico (mg/dL)</b>	4,57 ± 1,32	5,18 ± 1,21
<b>Oxido Nítrico (µM)</b>	16,78 ± 3,41	15,14 ± 3,33*
<b>Endotelina (pg/ml)</b>	2,26 ± 0,93	3,16 ± 1,27*

Los resultados están expresados como la media ± desviación estándar. \*Significativamente diferentes (p < 0,05).

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 aumenta el riesgo en esta población. Esta misma tendencia se observo en los valores de glicemia, Insulina y Proteína C reactiva.

En el presente trabajo se encontraron niveles significativamente más bajos de oxido nítrico y más elevados de endotelina-1 en pacientes con síndrome metabólico con respecto a los controles, lo que confirma lo la participación del ON en la fisiopatología de esta enfermedad.

**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)	10,11 ± 2,09	9,27 ± 2,32
Frecuencia Cardiaca Reposo (Lpm)	83,60 ± 19,18	70,10 ± 12,76
Frecuencia Cardiaca limite (Lpm)	154,86 ± 17,22	153,10 ± 14,85
Frecuencia Cardiaca Máxima (Lpm)	163,26 ± 21,64	156,16 ± 20,42
PA Sistólica Máxima (mmHg)	163,67 ± 20,91	167,89 ± 18,12
PA Diastólica Máxima (mmHg)	93,33 ± 13,97	94,73 ± 10,20
Consumo de VO2 Umbral Anaeróbico (mL/min)	11,76 ± 2,69	11,78 ± 3,83
VO2 Máxima (mL/min)	17,56 ± 4,28	16,16 ± 6,03
Umbral Anaeróbico VO2 Max % ( L/Kg/min)	67,86 ± 9,60	74,45 ± 7,69
VO2 Max/Pred % ( L/Kg/min)	61,57 ± 7,81	57,36 ± 19,89
Ventilación al Umbral Anaeróbico (L/min) UAN	24,67 ± 6,27	38,59 ± 16,79
Ventilación Máxima (L/min)	24,67 ± 6,26	53,74 ± 18,20

En la Tabla N° 3 se midieron de forma continua y simultáneamente, electrocardiograma (ECG), tensión arterial (TA), Saturación de O<sub>2</sub>, Consumo máximo de Oxígeno (VO<sub>2</sub>max), Ventilación (V) y Umbral anaeróbico (UAN), con el individuo de pie y se tomaron muestras de sangre venosa, para realizar las mediciones de Oxido Nítrico, Endotelina-I y Angiotensina II, al inicio, después de alcanzar la Ventilación al Umbral Anaeróbico y al finalizar la prueba.

**Tabla N° 4. Valores de Oxido 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
<b>Control*</b>	16,78 ± 3,41	17,96 ± 3,85	18,57 ± 3,71
<b>Síndrome Metabólico*</b>	15,14 ± 3,33	16,45 ± 4,01	16,77 ± 4,28

Los resultados están expresados como la media ± desviación estándar. \*Significativamente diferentes (p < 0,05).

En la tabla N° 4 se observan diferencias significativas en los valores de Oxido 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	2,26 ± 0,93*	2,24 ± 1,09	2,24 ± 1,11*
Síndrome Metabólico	3,16 ± 1,27*	2,95 ± 1,17	3,11 ± 1,24*

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.

**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.

## CONCLUSIÓN

Se encontró una disminución del óxido nítrico significativa y un aumento de la Endotelina-1 por efecto de la prueba de esfuerzo en los diagnosticados con 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 insulinresistence in human diseases (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 Mejías A. Evaluación de marcadores antropométricos, bioquímicos y endoteliales de riesgo cardiovascular en individuos con síndrome metabólico, comparados con grupo control. Revista de Síndrome Cardiometabólico
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 Pérez, 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 Assessmetnt (HOMA). Salus Militiae 2002; 27: 32 -34.