



Síndrome metabólico, su relación con la ateroesclerosis

Enrique Mendoza-Pérez*

Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, DF. México.

PALABRAS CLAVE
Síndrome metabólico;
Homeostasis;
Coagulación;
Fibrinólisis; México.

Resumen Es ampliamente aceptado que el síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular aterotrombótica. El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico está probablemente asociado con los estados inflamatorios y de hipercoagulabilidad que pueden ocurrir en estos pacientes. En la presencia de obesidad visceral, varias adipocinas inflamatorias circulantes, incluyendo el factor de necrosis tumoral-alfa, la leptina, la interleucina-6 y el angiotensinógeno, son producidos por el tejido adiposo. El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α) inhibe la señal de la insulina, la leptina activa el sistema inmunológico y aumenta la presión arterial y la interleucina-6 (IL-6) estimula la producción hepática de la proteína C-reactiva en los sujetos obesos. El síndrome metabólico también se asocia con un aumento de los niveles plasmáticos de fibrinógeno, factor VII y factor VIII, lo que conduce a un estado de hipercoagulabilidad potencial. El aumento de los niveles de PAI-1 conduce a un estado hipofibrinolítico. Por último, la disfunción endotelial (medida por la dilatación mediada por flujo para evaluar la biodisponibilidad del óxido nítrico) se encuentra frecuentemente en los pacientes con SM, y se correlaciona directamente con el aumento de riesgo cardiovascular. Esta revisión describirá los mecanismos subyacentes a estos cambios.

KEYWORDS
Metabolic syndrome;
Homeostasis;
Coagulation;
Fibrinolysis; Mexico.

Metabolic syndrome, its relationship with atherothrombosis

Abstract It is widely accepted that metabolic syndrome (MS) is a risk factor for developing atherothrombotic cardiovascular disease. The increased risk of cardiovascular disease in patients with the MS is probably associated with the inflammatory and hypercoagulable states that may occur in these patients. In the presence of visceral obesity, several circulating inflammatory adipokines, including tumor necrosis factor-alpha (TNF α), leptin, interleukin-6 (IL-6) and angiotensinogen are produced by the adipose tissue. TNF α inhibits insulin signaling, leptin activates the immune system and increases blood pressure and IL-6 stimulates the hepatic production of C-reactive protein in obese subjects. MS is also associated with increased plasma levels of fibrinogen, factor VII and factor VIII, thus leading to a potential hypercoagulable state, and

*Autor para correspondencia: Juan Badiano No. 1, Sección XVI, CP: 14080, DF. México. Correo electrónico: emendozap@yahoo.com.mx (E. Mendoza-Pérez).

with increased levels of PAI-1, thus leading to a hypofibrinolytic state. Finally, endothelial dysfunction (measured by flow-mediated dilation to assess nitric oxide bioavailability) is commonly found in patients with the MS, and is directly correlated with increased cardiovascular risk. This paper will review mechanisms underlying these changes.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) se define como la coexistencia de 3 o más de las siguientes anormalidades: obesidad abdominal, hipertensión arterial sistémica (HTA), intolerancia a la glucosa, triglicéridos altos y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)¹. La obesidad central y la resistencia a la insulina (RI) son causas fisiopatológicas del síndrome y tienen un papel principal en el desarrollo de diabetes y enfermedad vascular aterotrombótica. La asociación del SM con el riesgo de aterotrombosis coronaria se ha descrito desde hace varios años. Un meta-análisis reciente en el que se incluyeron 36 estudios longitudinales confirmó que el riesgo relativo para la incidencia de eventos coronarios y muerte para sujetos con SM fue de 1.78 (intervalo de confianza 95%: 1.58-2.0), incluso después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales y los componentes del síndrome². En la actualidad existe evidencia sustancial que el estado protrombótico observado en el SM es resultado de múltiples alteraciones que involucran disfunción endotelial, hipercoagulación, hipofibrinólisis, como a continuación se describe³.

Disfunción endotelial

El endotelio vascular es un órgano con funciones endocrinas y paracrinas orientadas a conservar la homeostasis vascular. En condiciones fisiológicas, las células endoteliales liberan sustancias vasoactivas que además de regular el tono vascular, inhiben la adhesión de leucocitos, el crecimiento y proliferación de células musculares lisas vasculares, y la agregación plaquetaria. Por el contrario, en los estados de resistencia a la insulina el endotelio vascular pierde sus propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y antiagregantes plaquetarias favoreciendo condiciones proaterogénicas y protrombóticas⁴. Los mecanismos implicados mejor descritos son la inflamación vascular y el estrés oxidativo; ambos reducen la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON), promueven la apoptosis de células endoteliales, inducen vasoconstricción y activación de leucocitos, facilitan la proliferación de células de músculo liso vascular culminando en trombosis⁵. Una variedad de sustancias humorales que alteran la función endotelial se han identificado en el SM y a continuación se describen las más importantes.

• Obesidad central

El tejido adiposo visceral secreta activamente adipocinas como el TNF α , leptina, IL-6 y angiotensinógeno; favoreciendo resistencia a la insulina, un estado proinflamatorio, activación del sistema inmune y vasoconstricción⁶. La sobre

expresión de angiotensina II, producto del exceso de angiotensinógeno, favorece el estrés oxidativo, induce vasoconstricción, aumenta la secreción de aldosterona, facilita la reabsorción renal de sodio, libera vasopresina y culmina con la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) y trombosis⁷. Por el contrario, la síntesis y secreción de adiponectina en los sujetos con SM está notablemente disminuida contribuyendo a la disfunción endotelial⁸.

• Resistencia a insulina (RI)

Cuando la insulina se une a su receptor se inicia una secuencia de reacciones de autofosforilación que culminan por un lado en la captación de glucosa por las células endoteliales vasculares y por otro en un aumento en la producción de ON. En presencia de RI, la secuencia de fosforilación se altera selectivamente y la producción de ON termina siendo subóptima con lo que favorece la vasoconstricción y la trombosis⁹.

• Hiperglucemia

Algunos sujetos con SM pueden cursar con glucemia de ayuno anormal o intolerancia a carbohidratos o que genera productos finales de glucosilación avanzada con una disminución de ON y prostaciclina y aumenta la síntesis de endotelina-1. Todo ello conduce a vasoconstricción y trombosis¹⁰.

• Dislipidemia

En el SM observamos alteraciones cuantitativas y cualitativas características en los lípidos y lipoproteínas. El exceso de ácidos grasos libres, de triglicéridos, de apolipoproteína B, y particularmente del número de partículas de LDL oxidadas se asocian con disfunción endotelial⁷.

Alteraciones en la coagulación y fibrinólisis

Varios estudios clínicos han mostrado que en el SM las concentraciones plasmáticas elevadas de factor VII, fibrinógeno, factor XII subunidad B, factor VIII, factor de von Willebrand y PAI-1 se asocian a mayor riesgo cardiovascular. Los mecanismos de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis observados en el SM se describen a continuación¹¹.

• **Hipercoagulabilidad:** El factor tisular (FT) se expresa principalmente en células de músculo liso vascular y macrófagos dentro del ateroma y es un iniciador celular primario de la coagulación. En el SM, la inflamación endotelial y la activación de monocitos expone fácilmente el FT y promueve la

trombosis. Un aumento simultáneo de la fracción soluble del FT y del factor VII de la coagulación activan la cascada de la coagulación, inducen el depósito de fibrina y favorece la activación plaquetaria confiriendo un mayor riesgo de eventos clínicos cardiovasculares en los sujetos con SM¹².

- **Hipofibrinólisis:** Las concentraciones de PAI-1 son considerablemente mayores en sujetos con SM y se asocian positivamente con RI. Varios estudios clínicos han mostrado que los valores altos de PAI-1 se asocian con mayor riesgo de eventos cardiovasculares. La disfunción del sistema fibrinolítico que resulta de los valores altos de PAI-1 puede conducir a trombosis arterial. Además, en los estados de resistencia a insulina se observa una disminución de la actividad plasmática del activador tisular del plasminógeno y un aumento y un aumento del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, lo que favorece de esta manera la persistencia del trombo. Estos cambios contribuyen a la atenuación de la conversión de plasminógeno dando por resultado un estado hipofibrinolítico¹³.
- **Activación plaquetaria:** Varios estudios han mostrado que los sujetos con SM presentan valores mayores de selectina-P (CD62P), CD63, PAC-1 y anexina V, lo que indica mayor grado de activación plaquetaria que en los sujetos sin SM. La activación plaquetaria juega un papel importante en el riesgo de eventos cardiovasculares en sujetos con SM, por un lado, la CD62P favorece el reclutamiento de neutrófilos en regiones con células endoteliales activadas mientras que, por su cuenta, las plaquetas se adhieren al endotelio dañado y producen FT. Dichas acciones combinadas facilitan la formación de lesiones ateromatosas y trombosis en estos pacientes¹⁴.

Otras anomalías en estos pacientes, aunque no menos importantes, son: exposición de fosfolípidos procoagulantes derivados de las micropartículas plaquetarias, activación plaquetaria mediada por la interacción entre CD36 y lípidos oxidados activos, arresto de plaquetas activadas en la superficie de lesiones ateroesclerosas incipientes mediada por la interacción con la glicoproteína IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) y la molécula de adhesión intercelular endotelial, disfunción e inflamación endotelial mediada por liberación de moléculas proinflamatorias y proadherentes contenidas en los gránulos α de las plaquetas, reclutamiento de monocitos mediado por el factor plaquetario 4 y RANTES (citocina quimiotáctica), entre otros³.

Conclusión

El riesgo de trombosis arterial y sus secuelas en el síndrome metabólico es muy importante. La disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad y la hipofibrinólisis juegan un papel principal en el estado protrombótico de los pacientes con SM. Se requieren estudios básicos y clínicos para comprender mejor esta asociación y buscar medidas terapéuticas

basadas en evidencia dirigidas a reducir el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120:1640-1645.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. 2007;49:403-414.
- Palomo I, Moore-Carrasco R, Alarcon M, et al. Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome. Front Biosci (Schol Ed). 2010;2:194-208.
- Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. Am J Cardiol. 2003;92:10J-17J.
- Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, et al. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. Diabet Med. 2003;20:255-268.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res. 2005;96:939-949.
- Dentali F, Romualdi E, Ageno W. The metabolic syndrome and the risk of thrombosis. Haematologica. 2007;92:297-299.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation. 1999;100:2473-2476.
- Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. J Clin Invest. 2000;105:311-320.
- Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, et al. Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. Diabetologia. 1998;41:1435-1441.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2000;106:453-458.
- Giesen PL, Rauch U, Bohrmann R, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:2311-2315.
- Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. N Engl J Med. 2000;342:1792-1801.
- Serebruany VL, Malinin A, Ong S, et al. Patients with metabolic syndrome exhibit higher platelet activity than those with conventional risk factors for vascular disease. J Thromb Thrombolysis. 2008;25:207-213.