



Síndrome metabólico en pacientes hipertensos esenciales

A. Vázquez Vigoa, A. Vázquez Cruz, R. O. Calderín, E. F. Buchaca, N. M. Cruz Álvarez, R. Jiménez Paneque y J. Luño*

Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Ciudad Habana. Cuba. *Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Se estudian 218 pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial con el objetivo de determinar la frecuencia de Síndrome Metabólico (SM): HTA, intolerancia a la glucosa, y dislipemia y evaluar en que medida éste síndrome se asocia a un mayor daño vascular. A todos los pacientes se les midió: Presión arterial (PA), índice de masa corporal (IMC), glucemia basal, curva de glucemia, insulinemia, resistencia a la insulina (RI) y lipidograma. El daño vascular fue evaluado mediante la medición del Engrosamiento del Complejo Íntima/Media (EC I/M) mediante eco doppler de arteria carótida y por la presencia de microalbuminuria.

Se encontró una frecuencia de SM del 62%, el cual se asoció de forma estadísticamente significativa al daño vascular ($P = 0,000$). El 57% de los pacientes con SM tenían hipertrigliceridemia, condición que se asoció de manera significativa al daño de carótida ($P = 0,031$). Encontramos microalbuminuria (MA) en el 28% de los hipertensos que también se asoció significativamente al EC I/M ($P = 0,000$).

Los hipertensos con daño vascular eran con mayor frecuencia varones y con la PA más elevada. En ellos, el IMC era significativamente más alto ($30,45 \pm 4$ vs $28,9 \pm 4,3$ $p = 0,014$), los niveles de insulina basal más elevados ($37,38 \pm 22$ vs $24,86,5 \pm 12$ $p = 0,000$) y la cifra media de triglicéridos en plasma también era significativamente mayor ($2,33 \pm 1,29$ vs $1,93 \pm 1,08$ $p = 0,019$). El 75% de los pacientes hipertensos tenía RI. En un análisis de regresión logística múltiple por pasos las variables independientes que definen el daño vascular en sujetos hipertensos fueron la edad ($p = 0,05$), el sexo varón ($p = 0,01$), la PA sistólica ($p = 0,002$), y la RI ($p = 0,001$).

En conclusión, los sujetos hipertensos presentan con frecuencia SM o alguno de sus componentes lo que condiciona un marcado riesgo de daño vascular. La RI representa un nexo común entre la HTA y el SM y es la principal variable independiente asociada al daño vascular.

Palabras clave: **Hipertensión. Síndrome metabólico. Resistencia a la Insulina. Microalbuminuria. Complejo Íntima/Media de carótida.**

Recibido:

En versión definitiva: 19-VI-2003.

Aceptado: 22-VI-2003.

Correspondencia: José Luño

Servicio de Nefrología

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dr. Esquerdo, 46

28007 Madrid

E-mail: jlunof@senefro.org

METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

SUMMARY

We have studied 218 patients with Essential Hypertension. The aim of this study was to determine the prevalence of Metabolic Syndrome (MS) and Insulin resistance (IR) in hypertensive patients and to know the vascular risk associated with MS. Blood pressure (BP), body mass index (BMI), plasma insulin and serum lipids were measured. Plasma glucose was measured basal and after two hours of an oral load of 75 g. Vascular damage was evaluated by measurement of thickening of Intimal/Media complex (TI/MC) in carotid artery by ecco doppler ultrasonography and by the presence of microalbuminuria. IR was estimated by the calculation of the HOMA index of IR.

A prevalence of MS of 62% was found and MS was statistically significant associated to vascular damage ($p = 0.000$). Fifty seven percent of the hypertensive patients who had MS had hypertriglyceridemia which was also related to vascular damage. The prevalence of microalbuminuria (MA) in this population of hypertensive patients was 28% and the presence of MA was significantly associated to (TI/MC) ($p = 0000$).

The hypertensive patients who had vascular damage (a pathological value of TI/MC and or MA) were more frequently males with higher BP, higher BMI (30.45 ± 4 vs 28.9 ± 4.3 $p = 0.014$), more elevated plasma insulin levels (37.38 ± 22 vs 24.86 ± 12 $p = 0.000$) and higher triglyceride levels (2.33 ± 1.29 vs 1.93 ± 1.08 $p = 0.019$). IR was found in 75% of the patients. In a multivariate logistic analysis the independent variables that define vascular damage in hypertensive patients were: Age ($p = 0.05$), male sex ($p = 0.01$), Systolic BP ($p = 0.002$) and IR ($p = 0.001$).

In conclusion, MS is a frequent finding in hypertensive patients. The presence of MS of any of their components increase the vascular risk (TI/MC of carotid artery and microalbuminuria). IR is a common finding in these patients and appears to be one of the most important markers of vascular risk.

Key words: **Hypertension. Metabolic Syndrome. Insulin Resistance. Microalbuminuria. Thickening of Intimal/Media Complex.**

INTRODUCCIÓN

La resistencia insulínica (RI) se refiere a una condición metabólica caracterizada por una disminución en la capacidad de respuesta tisular de un órgano diana, a concentraciones fisiológicas de la hormona¹.

El síndrome de insulino-resistencia según la descripción de Reaven, vincula la RI con una tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial². Sin embargo, el conocimiento del síndrome data de mucho antes, cuando Kylin, describió la asociación de hipertensión arterial, hiperglucemia y gota, como un síndrome³. El síndrome también ha tenido otros nombres como, síndrome de insulino-resistencia, síndrome plurimetabólico⁴. El nombre

de síndrome de RI ha sido el más empleado y se refiere a la resistencia insulínica como denominador común del síndrome⁵. En 1998, la OMS propuso la definición unificada para el síndrome y optó por denominarlo síndrome metabólico (SM) y no síndrome de RI y reconoció a la HTA, la dislipidemia, la obesidad y la microalbuminuria persistente como los componentes fundamentales de dicho síndrome⁶. Este nombre fue escogido principalmente porque no estaba establecido que la RI fuera la causa de todos los componentes del síndrome⁷.

En la actualidad se plantea que aproximadamente el 50 por ciento de los individuos obesos y no obesos con hipertensión, tienen evidencias de resistencia a la insulina con hiperinsulinemia concomitante y que la relevancia clínica de la hipertensión

arterial no reside en sus características como enfermedad, en el sentido literal de la palabra, sino en el incremento del riesgo de padecer enfermedades vasculares y de su asociación con el SM⁸. Además la HTA constituye uno de los criterios actuales para diagnóstico del SM.

La prevalencia del SM es muy variable, dependiendo de su definición, se ha observado entre el 10 y el 15% de los pacientes estudiados con tolerancia a la glucosa normal, entre el 40 y hasta el 64% de los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa y en el 78 al 84% de los pacientes con diabetes tipo 2⁷. La HTA, considerada como un síndrome de anormalidades metabólicas y estructurales, produce un aumento de la presión intraluminal que incrementa la fuerza de cizallamiento o de estrés parietal, lo que origina disfunción endotelial y remodelación vascular con cambios precoces del complejo íntima-media, tanto más intensa y progresiva si se presenta la ocurrencia de otros factores de riesgo como ocurre en el SM^{9,10}.

El agrupamiento de varios factores de riesgo en un mismo paciente incrementa de manera exponencial la tendencia a un aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, así como a una mayor repercusión de daño a nivel de las diferentes arterias del organismo, e inclusive a una mayor mortalidad.

Por ello el objetivo de este estudio es precisar la frecuencia del SM y de RI en la HTA esencial, así como evaluar en que medida la presencia del SM y sus componentes contribuyen a un incremento del daño vascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Para la realización de esta investigación se tomó una muestra de 218 pacientes hipertensos, que reunían los requisitos de HTA (cifras de presión arterial igual o superior a 140/90 mmHg en al menos tres determinaciones previas o que refirieron estar bajo terapéutica antihipertensiva) según los criterios del VI informe del Comité Conjunto Norteamericano sobre detección, evaluación y tratamiento de la HTA (JNC^{VI})¹¹ considerados como esenciales y en todos sus estadios, los cuales ingresaron de manera consecutiva en el servicio de medicina interna del hospital, provenientes de la consulta externa especializada de HTA, durante el primer semestre del año 2001, donde previamente se les había descartado causas secundarias de hipertensión arterial. Se incluyeron pacientes con HTA esencial ingresados en

salas de medicina de ambos sexos y de cualquier raza, con edades comprendidas entre 15 y 70 años. Se excluyeron pacientes con HTA secundaria, diabetes mellitus, fiebre o infección a cualquier nivel, infarto agudo del miocardio o insuficiencia cardíaca previas, enfermedad cerebro vascular (ECV), insuficiencia hepática, hemorragia digestiva, pacientes que recibían fármacos hipolipemiantes, betabloqueantes, esteroides, y fármacos hormonales, así como los pacientes que no deseaban participar en la investigación.

A todos los pacientes se les realizó los estudios complementarios necesarios según protocolo y acorde con sus resultados se clasificaron, según los criterios de la OMS⁶ en: pacientes hipertensos esenciales con síndrome metabólico y pacientes hipertensos esenciales sin síndrome metabólico.

Protocolo de estudio

Todos los pacientes fueron investigados con arreglo a un plan de estudio que incluyó:

1. Exploración física: A todos los pacientes se les realizó examen físico completo y se realizaron medida de peso (kg) y de talla (m).

2. Medida de la presión arterial: Se obtuvieron dos registros de la presión arterial en el brazo derecho de los pacientes en posición de sentado, después de 30 minutos de reposo en intervalos de 5 minutos y se calculó su valor promedio.

3. Diseño: A todos los pacientes se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral con medición de la insulina en ayunas y a las dos horas. La insulina en ayunas se consideró normal hasta 22 microunidades por ml. Además de este valor, se analizó la RI, con modelo de homeostasis de la RI (HOMA ri o índice de RI) según criterios de la OMS, lo cual se explicará más adelante en el cálculo de RI. Los elementos del SM considerados fueron:

1. *Dislipidemia*, definida como concentraciones elevadas de triglicéridos plasmáticos (mayor o igual a 1,7 mmol/l) y/o concentraciones bajas de HDL-Colesterol (menor 0,9 mmol/l en los hombres y menor de 1,0 mmol/l en las mujeres).

2. *Obesidad*, definida en aquel paciente que presentaba un índice de masa corporal (IMC) elevado (mayor o igual a 30 kg/m²) y/o una proporción del índice cintura cadera (WHR), mayor o igual a 0,90 en los hombres y mayor o igual a 0,85 en las mujeres.

3. *Microalbuminuria persistente*, un valor entre 20 y 200 mg/min. En aquellos pacientes con test de microalbuminuria positivo, se procedió a realizar pro-

teinuria de 24 horas con el fin de determinar la existencia de micro y macro albuminuria.

Se consideró que el paciente tenía un SM al comprobarse que:

- Tenía una intolerancia a los hidratos de carbono y cumplía con uno o más criterios de los antes mencionados aparte de la HTA.

- Tenía RI y cumplía con uno o más criterios de los antes mencionados aparte de HTA.

4. Técnicas aplicadas:

- *Medición de concentraciones séricas de insulina:* Las concentraciones séricas de insulina fueron medidas con RIA (radioinmunoensayo), con un coeficiente ínter ensayo de variación del 5%.

- *Estimación de la RI:* Se realizó mediante la siguiente fórmula: $HOMA\ ri = \frac{\text{insulina en ayunas}}{\text{glucosa en ayunas}} \times 22,5$

La RI se definió como el mayor cuartil del índice HOMA de RI⁶. Si el resultado de la aplicación de la fórmula fue mayor de 3,2 se consideró al paciente portador de RI.

- *La tolerancia a la glucosa:* Fue valorada de acuerdo con los nuevos criterios de la OMS⁶ mediante una prueba oral de tolerancia a la glucosa con 75 g de la misma, previo a un ayuno de doce horas sin modificar su dieta anteriormente; la glucosa plasmática fue medida con un método de glucosa oxidasa (GOD).

El resultado de la prueba de la tolerancia a la glucosa se evaluó de la siguiente forma:

- pacientes con síntomas de hiperglucemia, más glucosa en ayuno mayor o igual a 11,1 mmol/l en una sola oportunidad fueron catalogados como diabéticos.

- pacientes con glucosa plasmática en ayunas igual o mayor a 7 mmol/l y/o glucosa plasmática de 2 horas mayor o igual a 11,1 mmol/l, fueron considerados diabéticos, al realizarles la prueba en dos ocasiones.

- pacientes con disglucemia de ayuno (glucosa plasmática en ayunas) de 6,1 a 6,9 mmol/l o una glucosa de 2 horas de 7,8 a 11 mmol/l fueron considerados intolerantes a los hidratos de carbono al realizarles la prueba en dos ocasiones.

- los pacientes que tuvieron una prueba de tolerancia a la glucosa con glucemias en ayunas menor de 6,1 mmol/l y glicemias a las 2 horas menores de 7,8 mmol/l se consideraron como pacientes sanos, con una prueba de tolerancia a la glucosa oral normal.

- *La determinación de micro albuminuria:* Se realizó cualitativamente con tiras reactivas para la orina, MICRAL-TEST II, Laboratorio Boehringer Mannheim, repetida en dos oportunidades. A los pa-

cientes que presentaron el test positivo se le realizó proteinuria de 24 horas, consistente en medir la excreción de proteínas en 24 horas por el método Azul de Coomasie. Los casos positivos fueron confirmados en otro momento distante, más de un mes de la determinación precedente.

- *Lipidograma:* Fue medido en un analizador Cobas-Mira. Lípidos plasmáticos: se realizó por los métodos enzimáticos convencionales (Método de Trinder), luego de un período de ayunas de 12 horas, y el resto de las variables LDL, VLDL, y COL / HDL COL se obtuvo por fórmulas predeterminadas (fórmula de Ellefson)¹².

- *Índice de masa corporal:* Fue calculado después de medir el peso corporal y la estatura de los pacientes con ropas ligeras y sin calzado, según la fórmula:

$$IMC = \frac{\text{Peso en kg}}{\text{talla en m}^2}$$

- 4. *Índice cintura cadera:* La circunferencia de la cintura fue medida con una cinta métrica con los sujetos en posición de pie, desde el punto entre la costilla más inferior y la cresta ilíaca. La circunferencia de la cadera fue medida sobre la parte más ancha de la región glútea y la proporción de cintura cadera (WHR) patológica fue mayor o igual a 0,90 en los hombres y mayor o igual a 0,85 en la mujeres.

- *Eco doppler carotídeo:* Se le realizó a cada paciente para determinar la relación íntima media de la pared de la carótida, como expresión incipiente de daño vascular, mediante el equipo COMBISON 420 operado por un especialista de hemodinámica. Se realizaron dos proyecciones en el corte axial: anteroposterior y lateral. Se utilizó un transductor de 7,5 MHz de barrido lineal, se midió la distancia desde el borde de la interfase luz-pared (íntima) hasta el borde de la interfase media-adventicia, esta distancia es el complejo Íntima-Media. Se consideró engrosado el complejo Íntima-Media cuando fue mayor de 1,1 mm.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores se expresan como media \pm DS. Las diferencias entre las medias se han analizado mediante el análisis de la varianza (ANOVA). La evaluación de la asociación entre las distintas variables y el daño vascular se realizó a través de la presencia de una relación íntima/media carotídea patológica o de la presencia de microalbuminuria. Para ello se emplearon métodos univariados y multivariados. Los métodos univariados consistieron en las Tablas de Con-

tingencia de dos entradas y el test de Chi-cuadrado para las variables cualitativas y la comparación de Medias (con la prueba F de Fisher) para las variables cuantitativas.

El método multivariado consistió en la aplicación del modelo de Regresión Logística, tomando como variable de respuesta la presencia de daño vascular carotídeo y/o microalbuminuria (SPSS 9.0. Chicago USA).

RESULTADOS

Frecuencia de SM

En nuestro estudio, 135 pacientes (61,93%) de los hipertensos estudiados, presentaron este síndrome, es decir, más de la mitad de los hipertensos esenciales se acompañaron de otras anormalidades o componentes del síndrome. Es de destacar que de los 54 pacientes masculinos, 41 (75,9%) presentaron SM, mientras que de los 164 pacientes del sexo femenino, 94 (57,3%) se asociaron a SM, resultados que marcan diferencias significativas a favor del sexo masculino, en cuanto a la prevalencia de SM ($P = 0,015$) (tabla I). En la tabla I se pueden observar las diferencias de los datos clínicos y bioquímicos entre los hipertensos con o sin SM. La prevalencia de obesidad fue de 51,38% y el IMC fue significativamente más elevado en los hipertensos con daño vascular ($p = 0,01$). Sin embargo, no hemos observado diferencias significativas en el índice cintura cadera

entre los hipertensos que presentan daño vascular y los que no lo presentan (tabla III).

El 60% de los pacientes con SM presentó daño vascular, es decir, que este último se observó en más de la mitad de los pacientes dismetabólicos. Estos resultados fueron estadísticamente significativos al compararlos con el daño vascular observado en aquellos pacientes sin síndrome metabólico 29% ($p = 0,000$).

Sesenta y un pacientes (28%) presentaron MA y de ellos, 34 tenían una relación del complejo I/M patológico. Dicho de otro modo, de los 157 pacientes sin MA, 123 (82,0%) presentaron valores del complejo I/M dentro de la normalidad, de manera que existieron diferencias significativas entre la proporción de pacientes con MA y la relación del complejo I/M patológico, es decir, la mitad de los pacientes con complejo I/M patológico tenían MA ($P = 0,000$) (tabla II).

Para analizar los componentes del SM implicados en el riesgo vascular carotídeo o renal (EC I/M o microalbuminuria) en la tabla III se expresan los valores medios \pm DS de los diversos componentes del SM comparando los que presentan daño vascular y/o renal (EC I/M de carótida y/o microalbuminuria (105/218, 48%) con los que no presentan daño vascular C I/M de carótida normal y no presentan microalbuminuria (113/218, 52%). Los hipertensos con daño vascular eran con mayor frecuencia varones, tenían mayor edad y PAS más elevada, en ellos, el IMC era significativamente más alto ($30,45 \pm 4$ vs $28,9 \pm 4,3$ $p = 0,014$, los niveles de insulina basal

Tabla I. Diferencias de los datos clínicos y bioquímicos entre los hipertensos esenciales con o sin síndrome metabólico (media \pm DS)

	Pacientes con SM	Pacientes sin SM	Significación p =
Edad	53,8 \pm 15	50,2 \pm 14,7	0,1
Sexo (Varones/Mujeres)	41/94	13/70	0,015
PAS mmHg	140,3 \pm 15	135,22 \pm 10	0,000
PAD mmHg	94 \pm 5	86 \pm 6	0,01
IMC kg/m ²	31 \pm 4,2	27 \pm 3	0,000
Índice Cintura Cadera	1,03 \pm 0,85	0,85 \pm 0,19	0,001
Glucemia basal mmol/l	5,47 \pm 1,02	5,34 \pm 1,24	0,4
Glucemia 2 horas Mmol/l	6,51 \pm 2,11	5,83 \pm 1,73	0,01
Colesterol Mmol/l	5,44 \pm 1,08	5,17 \pm 1,07	0,07
Triglicéridos Mmol/l	2,14 \pm 1,19	1,36 \pm 0,52	0,000

Tabla II. Relación entre la presencia de microalbuminuria y engrosamiento del C I/M de carótida

	Microalbuminuria +	Microalbuminuria -
C I/M patológico	34/68 (50%)	34/68 (50%)
C I/M normal	27/150 (18%)	123/150 (82%)
Total	61/218 (28%)	157/218 (72%)

P = 0,000.

más elevados ($37,38 \pm 22$ vs $24,86,5 \pm 12$ p = 0,000) y la cifra media de triglicéridos en plasma también era significativamente mayor $2,33 \pm 1,29$ vs $1,93 \pm 1,08$ p = 0,019. La RI se encontró en el 75% de los pacientes hipertensos y de estos una tercera parte tenían ECI/M patológico. El 80% de los hipertensos con EC I/M de carótida tenían RI.

En un análisis de regresión logística múltiple por pasos las variables independientes que definen el daño vascular en sujetos hipertensos fueron la edad (p = 0,05), el sexo varón (p = 0,01), la PAS (p = 0,002), y la RI (p = 0,001) (tabla IV).

DISCUSIÓN

La agrupación de los factores de riesgo en el SM (o probablemente mejor Síndrome dismetabólico), confiere a estos pacientes un incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, por lo que su identificación temprana resulta muy importante en la valoración del riesgo y el tratamiento a seguir en dichos casos.

Es conocido que algunos de los factores de riesgo asociados al SM tienden a ser más frecuentes en

el hombre que en la mujer. Aunque este predominio es menos evidente en el climaterio, cuando la privación de estrógenos induce a disfunción endotelial con déficit de óxido nítrico y mayor daño vascular^{13,14}. En nuestro estudio observamos un predominio significativo del SM en el sexo masculino (75,9 vs 57,3%) en una población hipertensa, lo que coincide con otros estudios⁷ y además el sexo varón es una variable independiente de riesgo de daño vascular en sujetos hipertensos.

La prevalencia del SM varía ostensiblemente debido a las diferentes definiciones del síndrome, así como a la selección de los diferentes subgrupos⁸. Vanhala y cols.¹⁵ en un estudio sobre prevalencia del SM, definido como dislipidemia más RI, la prevalencia de SM fue del 17% en varones y en el 8% de las mujeres no diabéticas. En el estudio ARIC¹⁶, Liese y cols., definieron el SM como la combinación de hipertensión y dislipidemia y señalaron una prevalencia del 10% de SM. Nosotros encontramos una prevalencia de SM de 61,93%, es decir, valores superiores a los estudios precedentes, hecho debido a que en el presente estudio se parte de pacientes hipertensos y a que la definición de SM es más amplia ya que se tomaron en consideración un mayor número de componentes del SM en su definición.

El examen con ultrasonografía de alta resolución modo B y doppler de los ejes carotídeos permite medir el complejo I/M; se considera engrosado cuando es igual o mayor de 1,1 mm. Actualmente el engrosamiento del complejo I/M es interpretado como un marcador para detectar daño vascular temprano¹⁷. O'Leary y cols.¹⁰ en un estudio en una población adulta demostró una asociación significativa entre el engrosamiento del complejo I/M y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, en particular con el riesgo de IMA o enfermedad cere-

Tabla III. Valores medios \pm DS de los diversos componentes del SM comparando los que presentan daño vascular y/o renal (EC I/M de carótida y/o microalbuminuria con los que no presentan daño vascular

	Daño vascular (EMI/M y/o microalb. +)	No daño vascular (CI/M normal y/o microalb. -)	P
Edad	56,9 \pm 14	53,4 \pm 13	0,45
Sexo % varones	67%	33%	0,01
PAS mmHg	142 \pm 14	136 \pm 14	0,04
PAD mmHg	95 \pm 9	90 \pm 8	0,03
IMC g/kg	30,45 \pm 4	29 \pm 4	0,01
Índice Cintura Cadera	1,05 \pm 0,26	1,02 \pm 0,27	0,27
Glucemia 0 mmol/l	5,67 \pm 1,18	5,5 \pm 1,13	0,09
Glucemia 2 h mmol/l	6,81 \pm 2,2	6,5 \pm 2,1	0,1
Insulina basal	37,38 \pm 22	24,86 \pm 12	0,000
Colesterol mmol/l	5,55 \pm 1,22	5,4 \pm 1,07	0,72
Triglicéridos mmol/l	2,33 \pm 1,29	1,93 \pm 1,08	0,019

Tabla IV. Variables independientes del síndrome metabólico que definen el daño vascular en sujetos hipertensos. Análisis de regresión logística múltiple

Variable	Beta	ESM	Exp (B) (95% IC)	P
Sexo	0,5082	0,2086	1,66 (1,10 - 2,50)	0,01
Edad	0,0188	0,0097	1,02 (0,99 - 1,04)	0,05
PAS	0,0356	0,0095	1,04 (1,01 - 1,06)	0,002
Resistencia Insulina	1,0458	0,3322	2,84 (1,48 - 5,45)	0,001

brovascular y además que el riesgo se incrementaba si estaban presentes otros factores mórbidos como la Diabetes Mellitus.

Chambless y cols.¹⁸ demostraron una asociación significativa entre el ECI/M y otros factores de riesgo con la enfermedad de arteria coronaria en una población más joven.

La hipótesis inicial fue que el SM como un todo, podría asociarse a un mayor daño vascular (expresado por el ECI/M de carótida y/o MA, al considerarse esta última actualmente como un marcador precoz de daño vascular). En la literatura médica consultada no existen investigaciones que hayan trabajado sobre el SM utilizando los criterios definidos por la OMS en 1998, que como se sabe incluyen la MA. Thomas y cols., señalan en su trabajo sobre mortalidad cardiovascular en hipertensos con factores de riesgos asociados (Dislipidemias, Obesidad, HTA, Tabaquismo) que el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa notablemente a medida que se adiciona un nuevo factor de riesgo¹⁹. En el presente estudio hemos encontrado una asociación altamente significativa entre la presencia del SM y el daño vascular, lo que concuerda con otros estudios, en los que se informa que la agrupación de los factores de riesgo confiere a estos enfermos un incremento del daño vascular.

Se discute la preponderancia de la PA sistólica (PAS), de la PA diastólica (PAD) o de la presión del pulso en la aparición de la lesión de órgano diana. Para explicar las lesiones vasculares ateroscleróticas de la HTA, en la actualidad se apela a la hipótesis de la «respuesta al daño»; de manera que la HTA podría inducir la acumulación de LDL en la pared arterial donde sufre modificación oxidativa. Estas LDL oxidadas perturban la función endotelial y con ella la propiedad antiaterogénica del endotelio²⁰.

Las complicaciones de la HTA son consecuencia, por tanto, de la elevación sostenida de la PA con el consiguiente cambio que ocasiona en la vasculatura, en el corazón y otros órganos.

Lu Liang y cols.²¹ en un estudio de 679 pacientes hipertensos, señalan que la HTA y el hábito de fumar, individual e interactivamente, incrementan

significativamente el daño vascular expresado en el grosor de I/M de carótida y/o MA. En nuestra investigación se encontró que tanto la PAS como la PAD se asociaron de manera significativa con la presencia de daño vascular aunque únicamente la PAS es una variables independiente del riesgo vascular en los análisis de regresión logística, por lo que se consideró que la PAS ejerce una acción más deletérea sobre la pared vascular, lo cual puede estar agravado si se da la coexistencia de otros factores de riesgos asociados.

La hipertrigliceridemia es considerada hoy en día un elemento clave del SM y se plantea que la hiperactividad alfa adrenérgica adquiere particular relevancia en el desarrollo y mantenimiento de la misma; esta actividad aumentada induce el incremento de los niveles de triglicéridos (TG) ligado a lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) así como al descenso del colesterol-HDL por mecanismos directos de activación o bloqueo del metabolismo lipídico, así como por mecanismos indirectos a través de IR e hiperinsulinemia. Se señala que la hipertrigliceridemia en ayunas constituye un predictor de IR de alta sensibilidad²². La hipertrigliceridemia acompañada de niveles bajos de HDL (< 35 mg/dl) constituye un factor pronóstico de riesgo vascular independiente. Los mecanismos por los cuales los TG aumentan el riesgo cardiovascular están en relación no solo con una situación de hiperactividad simpática, sino también con una serie de alteraciones endocrino-metabólicas, tales como un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo secundario; obesidad androide o central; niveles bajos de c-HDL y así mismo alteraciones hemostáticas (aumento del fibrinógeno y del factor activador del plasminógeno [PAI-1]), que constituye lo que actualmente se conoce como Síndrome Dismetabólico²³. En este trabajo se encontró una asociación significativa (P = 0,031) entre hipertrigliceridemia y ECI/M, lo que pone en evidencia las posibilidades de originar daño vascular de esta alteración lipídica.

La inclusión de la MA como parte del SM ha sido cuestionada por su falta de asociación con la RI, a

pesar de esto, algunos autores²⁴ consideran que la MA constituye un fuerte predictor de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como un marcador precoz de daño renal e indicador pronóstico de enfermedad renal progresiva. Incluso, hasta se ha planteado que se relaciona con una migración transcápicular generalizada de albúmina lo que representa una medida indirecta de disfunción endotelial y de daño vascular²⁵.

En el estudio Botnia⁷, la prevalencia de MA en pacientes no diabéticos fue de un 3 a un 7% y de un 12 a 22% en diabéticos y en la mayoría de los casos estuvo asociada a la HTA. La MA sin HTA se observó solo en el 2,3 al 6,8% de los pacientes diabéticos. En este mismo estudio, al analizar el componente microalbuminuria del SM, se encontró que la MA fue el factor de riesgo más fuerte para la mortalidad cardiovascular (RR 2,8, $P < 0,000$).

Mogensen²⁶ en un estudio sobre la MA y la enfermedad de arteria carótida, señala una fuerte asociación entre la MA y el ECI/M en 991 individuos no diabéticos. En la investigación se encontró una prevalencia de 27,98% de la MA, cifra ligeramente superior a la de los estudios antes citados, pero en el rango de variación de lo que se describe en el paciente hipertenso, más si se trata de pacientes con un agrupamiento de otros factores de riesgo. La MA se asoció de manera significativa ($P = 0,000$) con el daño o engrosamiento del complejo I/M.

Se conoce que la obesidad central tipo androide está asociada a un incremento del riesgo vascular y de Diabetes Mellitus tanto en hombres como en mujeres y que el aumento de la grasa intrabdominal se relaciona con los otros componentes del síndrome de RI al ser la responsable fundamental para la RI²⁷. El mecanismo por el cual la obesidad androide se asocia a un mayor daño cardiovascular, está relacionado con el incremento de la VLDL, de la LDL y con la disminución de la HDL. Contribuyen también la hiperglucemia, la HTA y los trastornos de la coagulación asociados a la obesidad central. Kirsten²⁸, en su trabajo sobre diagnóstico de RI, encontró que la obesidad sobre todo la androide fue una de las variables que más fuertemente se asoció con la sensibilidad a la insulina y a la RI.

La prevalencia de obesidad androide en el SM se considera alta, de manera que en el paciente no diabético masculino esta puede llegar hasta 76% según algunos estudios⁷. En nuestro estudio hemos observado una prevalencia de obesidad de 51,38% cifra ligeramente inferior, pero que no deja de ser notoria, ya que más de la mitad de la muestra eran obesos. Igualmente aunque hemos observado que los hipertensos con daño vascular tienen un IMC más elevado no hemos observado diferencias significati-

vas en el índice cintura cadera entre los hipertensos que presentan daño vascular y los que no lo presentan.

Aunque la RI no se consideró un componente fundamental del SM, sí estuvo presente como fenómeno subyacente a la hora de decidir criterios en el mismo. Los investigadores en desacuerdo a considerar la RI como un componente del SM, alegan que resulta engorroso a un nivel práctico determinar la RI y que, además la RI puede ser secundaria a la elevación de la glucosa y de ácidos grasos libres^{29,30}. La RI emerge como un denominador patogénico común para la mayoría de los casos con SM; planteándose que defectos en el metabolismo de los ácidos grasos no esterificados están implicados en el metabolismo alterado de lípidos y glucosa que caracterizan al síndrome y que además el adipocito desempeña un papel fundamental a través de la leptina, el inhibidor del activador del plasminógeno y del angiotensinógeno. Los ácidos grasos inducen hipertensión arterial al inhibir las síntesis endotelial de óxido nítrico, lo cual impide la vasodilatación endotelio dependiente y además incrementa la reactividad vascular mediada por adreno-receptores alfa 1³¹. Como hemos visto, la HTA puede estar en el contexto de la RI, pero a la vez aquella puede agravar la RI a través de una disminución de la síntesis de glicógeno, tanto en diabéticos como en no diabéticos³². La prevalencia de RI en el SM puede fluctuar de un 71 a un 78% en una población no diabética; de 73 a 84% en pacientes con intolerancia a la glucosa y puede llegar a un 90% en pacientes diabéticos. En nuestra investigación se encontró una prevalencia de 75,26% lo que concuerda por lo reportado internacionalmente para pacientes con SM no diabéticos⁷.

En este estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la RI y el daño vascular, y además la RI se define como una variable independiente de riesgo vascular en el análisis de regresión logística, expresión clara del papel nocivo de la insulina sobre la lesión vascular que acompaña al SM.

Se concluye que el SM o alguno de sus componentes es frecuente en los sujetos hipertensos esenciales lo que condiciona un marcado riesgo vascular, que se expresa en un mayor engrosamiento de CI/M y en la frecuente aparición de microalbuminuria. Todos los componentes del Síndrome (hipertrigliceridemia, microalbuminuria, hipertensión arterial y obesidad) se asocian a un mayor daño vascular. La RI que es un dato muy frecuente, se encontró en el 75% de los hipertensos estudiados, aparece como un importante marcador del riesgo vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams KV, Korytkowsky MT: Syndrome X: Pathogenesis, clinical and therapeutic aspects. *Diab Nutr Metab* 11: 140-52, 1998.
2. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607, 1988.
3. Kylin E: Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 44: 105-27, 1923.
4. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease (Review). *Diabetes Care* 14: 173-94, 1991.
5. Balkau B, Charles MA: Comments on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16: 442-43, 1999.
6. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-53, 1998.
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lhati K, Nissén M y cols.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-89, 2001.
8. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA: Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med* 245: 174-63, 1999.
9. Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, Pamela A: Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 340: 1221-7, 1999.
10. O'Leary D, Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, and Wolfson S: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340: 14-22, 1999.
11. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: *Arch Intern Med* 157: 2413-46, 1997.
12. American Diabetes Association: Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 24 (Supl. 1): S33-43, 2001.
13. Aranda Lara P: Menopausia, Hipertensión Arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 12: 103-104, 1995.
14. Simón A, Castro A, Kaski JC: Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 54: 211-217, 2001.
15. Vanhala MJ, Kumpusal EA, Pitkajarui Tk, Takala JK: Metabolic Syndrome in a Middle-age finnish population. *J Cardiovasc Risk* 4: 291-95, 1997.
16. Liese AD, Mayer-Davis Ej, Tyroler HA, Davis CE, Keil V, Schidt MI, Brancati FL, Heiss G: Familial components of the multiple metabolic syndrome: the Aric Study. *Diabetologia* 40: 963-970, 1997.
17. Buchaca EF, Fernández F, Vera Y: Marcadores precoces en la lesión vascular aterosclerótica 19 (11): 553-516, 2000.
18. Chambles LE, Hiess G, Folsom AR: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wallthickness and mayor risk factors: the Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 146: 483-494, 1997.
19. Thomas F, Rudnichi Annie, Bacri AM, Bean K: Cardiovascular Mortality in Hypertensive Men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 37: 1256, 2001.
20. Martínez González J, Llorente Cortés V, Badimón L: Biología Celular y Molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 54: 218-231, 2001.
21. Lu Liang Yu, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D: Effects of blood pressure, smoking and their infaction on carotidartery structure and fuction. *Hypertension* 37: 6, 2001.
22. Mc Auley KA, Williams JM, Mann JI, Walker RI: Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 24 (3): 460-4, 2001.
23. Assman G, Shulte H: Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease. (The PROCAM Experience.) *Am J Cardiol* 70: 733-40, 1992.
24. Bakris GL: Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be about it? *J Clin Hypertens* (Greenwich) 3 (2): 99-102, 2001.
25. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B: Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Science* 88: 629-633, 1995.
26. Mogensen CE: Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness *International diabetes monitor* (10): 14-15, 1998.
27. Bloomgarden Z: New Insights in Obesity. *Diabetes Care* 25 (4): 789-95, 2002.
28. Kirsten AM, Sheila M. Williams, Mann JI, Walker Robert J, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW: Diagnosing insulins resistance in the general population. *Diabetes Care* 24: 460-464, 2001.
29. Yki-Järvinen H: Glucose toxicity. *Endocrinol Rev* 13: 415-431, 1992.
30. Boden G: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM (review). *Diabetes* 46: 3-10, 1997.
31. Brent ME, Eddie L. Greene, Goodfriend TL: Insulin Resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 14: 1165-1255, 2001.
32. Adams J: Hypertension Aggravants insulin resistance in type 2 diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2073-2079, 2001.