

CERCETĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ASUPRA COMPLICAȚIILOR CARDIOVASCULARE APĂRUTE LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Maria-Magdalena Leon¹, Corina Dima-Cozma¹, Irina Jaba², D. Ilisei¹, F. Mitu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Semiologie Medicala

2. Disciplina de Farmacologie

CLINIC AND EPIDEMIOLOGIC RESEARCHES ON CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME (Abstract): Our study aims to identify correlations between the metabolic syndrome and cardiovascular diseases determinism.

Material and methods: A retrospective study was carried out on a sample of 1463 patients of which 734 patients met the diagnostic criteria of cardiometabolic syndrome, admitted in the Clinic of Cardiovascular Rehabilitation, Rehabilitation Hospital, Iasi, between 01.01. 2009-31.12.2009. **Results:** The incidence of cardiometabolic syndrome has a soft predominance on the group 40-59 years (61.66%). The high level of hypertension was found in the patients group 48-69 years (53.70%) and lowest in the patients group 25-38 years (11.35%) ($p=0.001$). The coronary heart diseases showed a significant difference between age groups: 48-69 years (41.80%), compared to 25-38 years (7.55%) ($p=0.003$). Heart failure is part of the same age distribution curve (45%, 6.8%) ($p=0.02$). **Conclusions:** The metabolic syndrome is a predictor of the occurrence and development cardiovascular disease. **Key words:** METABOLIC SYNDROME, CARDIOVASCULAR DISEASE, INCIDENCE, HYPERTENSION, HEART FAILURE

Sindromul metabolic reprezintă o tulburare complexă a metabolismelor organismului ce însumează o combinație de factori precum obezitatea, rezistența la insulină, hipertensiunea arterială și dislipidemiile, precum hipertrigliceridemie, creșterea acizilor grași liberi, scăderea HDL colesterolului și creșterea LDL colesterolului.

De-a lungul timpului, sindromul metabolic a primit diverse definiții. Prima încercare a fost realizată în 1923 de către suedezul E. Kylin, care a definit sindromul cardiometabolic ca o afecțiune la care coexistă hipertensiunea arterială (HTA), hiperglicemia (HG) și guta, numindu-l „sindrom de hipertensiune-hiperglicemie-hiperuricemie”. Raven în 1988 considera sindromul metabolic ca o interrelație între stilul de viață sedentar,

dieta hipercalorică și factorii genetici, acestea determinând apariția dezechilibrelor manifeste prin: hiperglicemie, obezitate abdominală, hipertrigliceridemie, reducerea nivelului seric al HDL și hipertensiune arterială (HTA). Ulterior definiția a fost completată, actualizată de diverse forumuri precum OMS (Organizația Mondială a Sănătății) în 1998, WHO – (World Health Organization), 1999, ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel), în Executive Summary of the NCEP, 2001. În octombrie 2009, a fost adoptată o definiție ce include toate criteriile menționate anterior, la care au conlucrat Comitetului Operativ pentru Epidemiologie și Prevenție al International Diabetes Federation (IDF), National Heart, Lung and Blood Institute

Cercetări clinico-epidemiologice asupra complicațiilor cardiovasculare

(NHLBI), Federația Mondială a Inimii, Societatea Internațională de Ateroscleroză, American Heart Association (AHA) și Asociații Internaționale de Studiu a Obezității, în încercarea de a elimina câteva din confuziile apărute în identificarea pacienților cu sindrom cardiometabolic (SCM). (1, 2)

Deși sindromul metabolic este o afecțiune cunoscută și facil de diagnosticat, complicațiile ce derivă sunt tot mai numeroase și cu un impact deosebit în creșterea incidenței afecțiunilor cardiovasculare. Bolile cardiovasculare (BCV) rămân pe primul loc în determinismul morbimortalității la nivel mondial. La sfârșitul anului 2000, BCV reprezentau cauza directă a peste 4.35 mil decese la nivel european (43% bărbați, 57% femei). Mai mult de 300 mil. persoane din lumea întreagă prezintă un indice de masă corporală (IMC) > 30 kg/m², iar procentul acestora este în continuă creștere (2,3).

Ghidul european al ESC (European Society of Cardiology) de prevenție și recuperare al BCV atrage atenția asupra comorbidităților determinate de factorii de risc tradiționali și non-tradiționali cardiovasculari și metabolici.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru își propune identificarea corelațiilor existente între sindromul cardiometabolic și determinismul afecțiunilor cardiovasculare pe o populație reprezentativă pentru zona Moldovei. Prin acest studiu se dorește atragerea atenției asupra necesității de evaluare a pacientului cu sindrom metabolic și din punct de vedere al afectării cardiovasculare.

Studiul s-a desfășurat în cadrul Clinicii de Recuperare Cardiovasculară, a Spitalului de Recuperare Iași în perioada 01.01.2009-31.12.2009 și a inclus un număr de 1463 pacienți, din care 752 (51.40%) au îndeplinit criteriile.

Criteriile de includere în studiu au fost

- perimetrul abdominal >94 cm la băr-

bați, >80 cm la femei

- trigliceridemie >150 mg/dl sau tratament specific ;
- HDL-colesterolemie <40 mg/dl la bărbați, <50 mg/dl la femei sau tratament specific ;
- TAS >130 sau TAD >85 mmHg sau tratament specific ;
- glicemia á jeun >100 mg/dl sau DZ tip 2 în diagnostic.

Studiul de față aduce argumente cu privire la creșterea incidenței sindromului metabolic în populația generală – 735 (50, 23%) pacienți din numărul total – 1463 pacienți adresat Clinicii de Recuperare Cardiovasculară.

Prelucrarea și interpretarea datelor a fost realizată prin metode epidemiologice (ancheta), statistico-matematice (p, deviație standard (DS), tendință) și computerizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. *Repartiția pe sex.* În cadrul studiului nostru se păstrează aceeași tendință globală de creștere a obezității în populația generală, cu predominanța la sexul feminin (58.37%). Diferența dintre sexe este ușor semnificativă. Datele clinico-epidemiologice existente în literatură confirmă afectarea preponderentă a sexului feminin, obezitatea fiind influențată atât de factorii socio-economici, comportamentali, factorii de mediu cât și de factorii naturali.

Mai mult, cercetările recente au relevat existența unei legături între insulinorezistență (IR) și dereglările hormonale la femei. Astfel, unele studii au demonstrat incidența mai mare a dezvoltării DZ tip 2 la femeile cu oligomenoree, aproximativ 82% din femeile cu DZ tip 2 prezentau polichistoză ovariană. În premenopauză femeile prezintă un risc crescut de dezvoltare a HTA, iar în perioada climacterică frecvența dezvoltării HTA crește până la 52,4%. Această creștere s-ar datora diminuării efectului pozitiv al estrogenilor asupra funcției endoteliale, care

TABELUL I
Parametrii estimați în testarea asocierii sexul pacienților vs. diagnostic

| | Chi-pătrat χ^2 | df | p 95% interval de încredere |
|---------------------------|---------------------|------|-----------------------------|
| Chi-pătrat - χ^2 | 1,535857 | df=1 | p=0,21524 |
| Coeficient de contingență | 0,0347956 | | |
| Coeficient de corelație | 0,0875777 | | p=0,21555 |

TABELUL II
Parametrii estimați în testarea asocierii mediul de proveniență vs. diagnostic

| | Chi-pătrat χ^2 | df | P 95% interval de încredere |
|---------------------------|---------------------|------|-----------------------------|
| Chi-pătrat - χ^2 | 6,136817 | df=1 | p=0,01324 |
| Coeficient de contingență | 0,4704490 | | |
| Coeficient de corelație | 0,31836212 | | p=0,01192 |

TABELUL III
Valorile medii ale gradelor de severitate a HTA în funcție de grupa de vârstă

| GRUPA VÂRSTA | HTA - Means | HTA - Std.Dev. |
|---------------|-------------|----------------|
| 20-39 ani | 1,826087 | 0,576208 |
| 40-59 ani | 2,115942 | 0,607217 |
| 60-79 ani | 2,034483 | 0,700013 |
| 80-99 ani | 2,085714 | 0,631145 |
| Toate grupele | 2,055319 | 0,634752 |

corija spectrul lipidic, prin creșterea HDL colesterolului și scăderea LDL colesterolului, precum și ameliorarea reactivității acetilcolinice vasculare, inclusiv în arterele coronare, stimularea sintezei NO-sintazei și creșterea nivelului bazal al NO (4). Karelis et al. au demonstrat că descreșterea sensibilității insulinice este asociată cu creșterea graduală a numărului de caractere ale SM (5).

2. *Repartiția pe medii de proveniență* a evidențiat o diferență ușor semnificativă între mediul urban (60.25%) și mediul rural. Mediul urban, prin implicațiile stilului de viață și a factorilor de risc ridicați (condiții de viață și muncă, factori nutriționali, poluarea, stresul, etc.) face preponderentă dispunerea în mediul urban vs. rural a obezității.

3. *Repartiția pe grupuri de vârstă.* La pacienții cu sindrom cardiometabolic (SCM) de notat este ponderea semnificativă în cadrul criteriilor de încadrare a circumferinței abdominale, colesterolului, a HTA (cel mai frecvent grad I-III) și a hiperglicemiei a jeun. Îngrijorător este faptul că procentul cel mai mare de pacienți cu sindrom metabolic este

pe intervalul de vârstă 40-59 ani, deci la nivelul populației active (61,66%).

Rezultatele trialurilor clinice realizate de Women's Health Initiative (WHI) au evidențiat existența hiperinsulinismului la 75% din cazuri. Nivelele înalte ale insulinemiei bazale au fost corelat atât pozitiv cu creșterea vârstei, IMC, perimetrul abdominal, cât și negativ cu nivelele mai înalte de activitate recreațională. Manco et al. a observat nivele mai joase ale sensibilității la insulină și nivele mai înalte de insulinemiei bazale la femeile în premenopauză, direct proporțională cu creșterea în vârstă, a masei adipoză și nivelurile TG (factori de risc determinanți pentru BCV) (5, 6)

4. *Impactul HTA.* Datele din literatură conform cărora România este pe primul loc prin procentul de 40% al hipertensivilor în populația generală sunt confirmate și în cadrul studiului nostru. Astfel, se constată ponderea importantă a HTA de orice grad și pentru toate grupele de vârstă. Aproximativ 50% hipertensivi au hiperinsulinism și până la 75% indivizi cu DZ tip 2 sunt hipertensivi. Esența legăturii între HTA,

Cercetări clinico-epidemiologice asupra complicațiilor cardiovasculare

TABELUL IV
Analiza comparativă a severității HTA în funcție de grupa de vârstă
prin metoda One Way ANOVA

| | SS - Effect | MS - Effect | SS - Error | MS - Error | F | p |
|-----|-------------|-------------|------------|------------|-------|-------|
| HTA | 1,553957 | 0,388489 | 92,72689 | 0,403 | 0,963 | 0,001 |

insulinorezistență (IR) și BCV este complicată. Explicația acestui procent ridicat ar putea fi mecanismul hipertensinogen al hiperinsulinismului, prezent la pacienții cu sindrom cardiometabolic. Hiperinsulinismul determină o creștere a retenției de Na și apă în organism, prin creșterea reabsorbției tubulare, are efect vasodilatator asupra peretelui vascular, vasoconstrictor la nivelul capilarelor, regulator asupra metabolismelor Na și Ca prin acțiune asupra sistemului renină-angiotensină. Această supresie a natriurezei indusă de insulină are ca rezultat creșterea volumului sanguin, deci a tensiunii arteriale. De asemenea, hiperinsulinismul poate induce o hiperexpresie a endotelinei I. Pacienții cu hiperinsulinism prezintă un tonus simpatic crescut, care va determina vasoconstricție, deci creșterea rezistenței vasculare periferice, toate acestea contribuind la apariția și menținerea HTA. Deci, HTA este multifactorială și faptul că HTA este inclusă printre criteriile de descriere este din cauza prezenței extrem de răspândite a HTA în cadrul SCM (6).

În cadrul studiului nostru, de subliniat ponderea importantă a HTA grad I și III nedagnosticată la grupa de vârstă 26-50 ani cu implicații în dezvoltarea comorbidităților. Diferitele grade ale nivelului TA pot afecta profilul de risc cardiovascular al acestor pacienți, care evident va fi mai înalt la indivizii cu nivele tensionale mai înalte (tab. III).

Un rol dominant în corelația dintre HTA și obezitate îl are hiperactivitatea sistemului nervos simpatic (SNS). Legăturile dintre etiopatogenia obezității și SNS sunt multiple și în multe cazuri nu sunt elucidate până la capăt. Leptina, un hormon secretat de adipocite nu doar reglează apetitul ci joacă și

un rol important în cheltuielile de energie prin activarea SNS. Leptinemia este înaltă la pacienții obezi, ceea ce are un rol important în cauzarea hiperreactivității SNS. Din contra, la pacienții obezi receptorii apetitului sunt rezistenți la reglarea centrifugă a sistemului nervos central (SNC), ceea ce duce la creșterea leptinемiei. Surplusul de norepinefrină, ca o consecință a hiperactivității SNS la obezi, implică afectarea rinichilor ca efectori majori ai activității SNS. Creșterea acțiunii SNS asupra rinichiului, duce de la sine la creșterea reținerii de sare și apă și respectiv la HTA. Comprimarea rinichiului de către depozitele de grăsimi, modifică structura acestuia, care poate duce după sine la HTA prin stimularea nervilor simpatici renali aferenți și prin inducerea HTA renovasculare (7).

Relația causală dintre HTA și obezitate poate fi bidirecțională. La indivizii cu predispoziție la HTA, creșterea activității SNS este asociată cu reglarea centrifugă a receptorilor β-adrenergici, ce determină afectarea termoreglării și tendința de creștere a circumferinței abdominale (CA).

5. *Impactul SCM asupra frecvenței cardiace.* Sindromul metabolic, denumit și sindromul X, sindromul rezistenței la insulină, sindromul hipertensiunii sau sindromul excesului de catecolamine prin mecanismul său central de creștere a tonusului simpatic determină creșterea frecvenței cardiace - factor major al creșterii consumului de oxigen și a necesităților metabolice. Deci, influența hiperinsulinismului se reflectă și asupra frecvenței cardiace. Aceasta creștere este direct proporțională cu creșterea debitului cardiac.

Studiile anterioare au demonstrat că activitatea metabolică, debitul cardiac și frec-

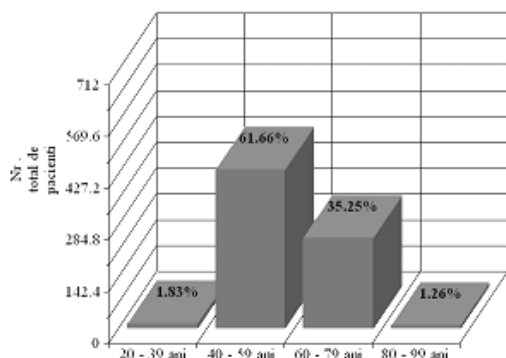


Fig. 1. Repartiția pe grupe de vârstă a SCM

vența cardiacă sunt crescute la pacienții obezi, proporțional cu surplusul de greutate. Deci, creșterea frecvenței cardiace s-ar datora acțiunii sinergice a celor doi factori implicați în evoluția sindromului metabolic: hiperinsulinismul și obezitatea (8).

În cadrul studiului nostru, se confirmă ipotezele anterioare, numărul pacienților cu sindrom metabolic și frecvență cardiacă ridicată FC > 80/min fiind semnificativ.

6. Impactul SCM asupra aritmiilor cardiace. Cercetările recente anatomopatologice, macro- și microscopică asupra cordului la pacienții obezi relevă o creștere a greutateii cordului, cu dilatare și hipertrofie concentrică de ventricul stâng. Aceste modificări predispun la apariția aritmiilor ectopice, în parte datorate unei disfuncții vegetative cardiace. Având în vedere factorii de risc asociați sindromului metabolic FC > 80/min și masa VS > 270 g, ruptura plăcii de aterom este o complicație bine cunoscută, la pacienții cu boală coronariană. În cadrul studiului nostru, la eșantionul de pacienți cu vârsta cuprinsă între 26-50 ani 9,52% (4 bărbați) și 7,83% (4 femei) au fost diagnosticați cu aritmie. În eșantionul de pacienți cu vârsta cuprinsă între 51-75 ani 24,60% (47 bărbați) și 21,72% (58 femei) au fost diagnosticați cu aritmie. Aceeași tendință a fost observată la eșantionul de pacienți cu vârsta peste 75 ani 55,55% (5 bărbați) și 59,09% (13 femei) au fost diagnosticați cu aritmie (9).

7. Impactul SCM asupra insuficienței cardiace. Studii realizate prin cateterism cardiac la pacienții obezi fără HTA arată că deși se înregistrează creșteri ale presiunilor de umplere, telediastolice, a dimensiunilor cavităților cordului, precum și a presiunii capilare pulmonare, performanța ventriculului stâng este în limite normale. La pacienții cu obezitate de grad II - III sau la cei ce asociază HTA, este afectată atât funcția sistolică cât și diastolică a ventriculului stâng, atingând grade diferite de insuficiență cardiacă reversibilă cu scăderea în greutate. Cardiomiopatia obezilor se datorează inițial creșterii volumului circulant și a debitului cardiac pentru ca ulterior să fie agravată de HTA, insuficiență coronariană și tulburări respiratorii. Hipertrofia ventriculului stâng reduce complianța cordului cu creșterea presiunilor de umplere ale ventriculului stâng și risc de edem pulmonar acut. Deși în condiții de repaus performanțele ventriculului stâng sunt în limite normale, adaptabilitatea la efort este slabă, creșterea debitului cardiac nu se poate face decât pe seama creșterii frecvenței cardiace întrucât volumele de ejeecție nu se pot adapta (8, 9).

În cazul studiului nostru, la eșantionul de pacienți cu vârsta cuprinsă între 26-50 ani 14,28% (1 bărbat) și 12,5% (1 femeie) aflați sub tratament hipolipemiant au fost diagnosticați cu insuficiență cardiacă. În eșantionul de pacienți cu vârsta cuprinsă între 51-75 ani 31,41% (60 bărbați) și 21,72% (58 femei) au fost diagnosticați cu insuficiență cardiacă. În eșantionul de pacienți cu vârsta cuprinsă peste 75 ani toți bărbații și 66,66% (2 femei) au fost diagnosticați cu insuficiență cardiacă.

CONCLUZII

Sindromul metabolic reprezintă o problemă de mare actualitate prin creșterea alarmantă a prevalenței acestuia, precum și datorită complexității mecanismelor fiziopatologice, riscului de apariție a compli-

Cercetări clinico-epidemiologice asupra complicațiilor cardiovasculare

cațiilor și abordării terapeutice. O pondere importantă a pacienților cu HTA, gradul I - III, asociază SCM, precum și alți factori de risc pentru evoluția BCV. Cel mai mare impact în apariția și dezvoltarea BCV îl are insulinorezistența, care poate avea diferite grad de manifestare – de la ascunsă sau latentă până la slab pronunțat, la care se adaugă prezența altor tulburări metabolice precum obezitatea, hiperleptinemia, dislipidemia, hiperuricemia, tulburarea sistemului hemostazei (hipofibrinoliză și hipercoagularea), afectarea sistemului imun prin imunodeficiență secundară și influența postmenopauzei la femei (10,11).

Studiul nostru își propune identificarea corelațiilor existente între sindromul cardiometabolic și determinismul afecțiunilor cardiovasculare pe o populație reprezentativă pentru zona Moldovei. Astfel, se remarcă o creștere a incidenței insulinorezistenței și a sindromului cardiometabolic pe 2 intervale de vârstă : 25-50 și 51-75 ani (la aceștia din urmă, este necesară introducerea în cadrul programelor terapeutice

și de recuperare).

Grupul țintă de evaluat și introdus în programe de prevenție și recuperare, așa cum o arată procentele, se situează între 25-50 ani la care schimbarea stilului de viață, diminuarea factorilor de risc, reevaluarea periodică în cadrul unui program de specialitate va duce nu numai la diminuarea severității comorbidităților, ameliorarea prognosticului în timp, ci și la îmbunătățirea semnificativă a calității vieții pacientului.

Asocierea tulburărilor metabolice într-un lanț comun în care insulinorezistența tisulară nu numai că înrăutățește manifestarea clinică a lor, dar și le oferă un caracter specific determină apariția și dezvoltarea comorbidităților asociate sindromului cardiometabolic, din care afectarea cardiacă are o pondere majoritară. Deci, diagnosticul precoce al SCM la pacienții hipertensivi cu prezența măcar a unuia din factorii de risc metabolici ai BCV este extrem de necesară și rațională pentru aprecierea ulterioară a riscului sumar la pacienții respectivi și posibilitatea normalizării valorilor tuturor componentelor de bază ale SCM.

BIBLIOGRAFIE

1. Ursu GF, Mârzan L, Știru C, Ursu RI, Apetrei E. Adiponectina și insulina în sindromul metabolic. *Revista Română de Cardiologie* 2009 ; 2 : 111-122.
2. Bloomgarden ZT. Insulin Resistance, Dyslipidemia and Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 2007 ; 30 (8) : 2164-2170.
3. Bruno G, Fornengo P, Segre O et al. What is the clinical usefulness of the metabolic syndrome? The Casale Monferrato study. *J Hypertens* 2009 ; 27 (12) : 2403-2408.
4. Gersch C, Palii SP, Kim KM et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008 ; 27(8) : 967-978.
5. Gaspard U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2009 ; 62(4) : 362-365
6. Adroge H, Madias N. Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2007 ; 356 : 1966-1978.
7. Cai C, Hahn BH, Matarese G, La Cava A. Leptin in non-autoimmune inflammation. *Inflammation and Allergy Drug Targets* 2009 ; 8 (4) : 285-291.
8. Vinereanu D, Cinteza M, Pana B et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Romania cardio-zone national study. *Maedica* 2007 ; 2(4) : 277-288.
9. Farmer J. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: Evidence from clinical trials. *Current Atherosclerosis Reports* 2007 ; 9(2) : 162-168.
10. Indraratna PL, Williams KM, Graham GG, Day RO. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2009 ; 36 (12) : 2842-2843.
11. Kahn R. Metabolic syndrome. Is it a syndrome? Does it matter. *Circulation* 2007 ; 115 : 1806-1811.