

Hiperlipidemia familiar combinada, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular

Sergio Martínez-Hervás^a, José T. Real^a, Antonia Priego^a, Javier Sanz^a, Jose M. Martín^b, Rafael Carmena^a y Juan F. Ascaso^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España.

^bDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Se estudia la relación entre síndrome metabólico (SM) e infarto agudo de miocardio (IAM) en la hiperlipidemia familiar combinada (HFC). Se comparan 20 sujetos varones con HFC supervivientes a IAM con otras 2 series de sujetos emparejados por edad e índice de masa corporal (IMC): 20 individuos con HFC que no han presentado IAM y 20 controles sanos. Se determinaron los lípidos, la glucosa y la insulina en plasma y la presencia de SM definido por criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y National Cholesterol Education Program-Adults Treatment Panel (NCEP-ATP-III). El SM definido por criterios OMS se encontró en 19 sujetos con HFC e IAM, en 11 sujetos con HFC sin IAM y en 6 controles ($p < 0,001$); hubo diferencias significativas ($p < 0,01$) al comparar los sujetos con HFC con y sin IAM. No hubo diferencias significativas entre grupos de HFC al estudiar el SM por criterios ATP-III. La HFC es una dislipidemia primaria frecuentemente asociada con resistencia a la insulina y elevado riesgo cardiovascular. En los sujetos con HFC, la presencia de SM según criterios de la OMS es un marcador de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Hiperlipidemia familiar combinada. Síndrome metabólico. Insulinorresistencia. Infarto agudo de miocardio.

Familial Combined Hyperlipidemia, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease

Our aim was to investigate the relationship between metabolic syndrome and cardiovascular disease (i.e., survivors of myocardial infarction) in patients with familial combined hyperlipidemia (FCH). We compared a group of 20 male patients with FCH who had survived a myocardial infarction with two other groups matched for age and body mass index, comprising 20 individuals with FCH who had not had a myocardial infarction and 20 control subjects. Plasma lipid, glucose, and insulin levels were determined. Metabolic syndrome was judged to present on the basis of World Health Organization (WHO) and National Cholesterol Education Program-Adult treatment panel (NCEP-ATPIII) criteria. Differences between the groups were evaluated using non-parametric tests and the association between ischemic coronary disease and other parameters was assessed by logistic regression analysis. According to WHO criteria, the metabolic syndrome was present in 19 FCH patients who had survived a myocardial infarction, in 11 individuals with FCH who had not had a myocardial infarction, and in six control subject ($P < .001$); the difference between FCH patients with and without myocardial infarction was significant ($P < .01$). Presence of the metabolic syndrome, as defined by WHO criteria, is a marker of cardiovascular risk in individuals with FCH.

Key words: Familial combined hyperlipidemia. Metabolic syndrome. Insulin resistance. Acute myocardial infarction.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Realizado con ayuda de la Red de Metabolismo y Nutrición, ISCIII C 03/08.

Correspondencia: Dr. J.F. Ascaso.
Departamento de Medicina. Universitat de València.
Blasco Ibáñez, 15. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: ascaso@uv.es

Recibido el 4 de mayo de 2005.

Aceptado para su publicación el 2 de marzo de 2006.

INTRODUCCIÓN

La hiperlipidemia familiar combinada (HFC) fue descrita al estudiar a familiares de sujetos supervivientes a un infarto agudo de miocardio (IAM)^{1,2}. Su prevalencia en la población oscila entre el 0,5 y el 3% y causa el 10-20% de los IAM observados en sujetos < 60 años³.

La etiología de la HFC es desconocida y la expresión fenotípica está condicionada por factores genéti-

cos, metabólicos y ambientales⁴. Cursa con fenotipo lipoproteínico variable, característicamente con una dislipidemia mixta, con aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) o de ambas y elevación de la apolipoproteína B⁵. Con frecuencia hay hipertensión arterial, tolerancia anormal a la glucosa y resistencia a la insulina (RI)^{6,7}. La RI se relaciona con un conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares conocidas como síndrome metabólico (SM)⁸.

Nuestro objetivo ha sido estudiar la prevalencia del SM y su relación con la enfermedad cardiovascular en la HFC. Para ello, hemos estudiado a sujetos con HFC comparándolos con una población control de similares edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura.

MÉTODOS

Sujetos

Se ha estudiado, por una parte, a 20 sujetos varones, no relacionados entre sí, diagnosticados de HFC tras el estudio clínico y analítico de los pacientes y sus familiares de primer grado. El diagnóstico de HFC se basó en criterios previamente descritos⁷. Además, en todas las familias se descartó la presencia de mutaciones relacionadas con la hipercolesterolemia familiar y defec-to familiar de apo B.

Los sujetos diagnosticados de HFC fueron incluidos consecutivamente en el estudio entre los que no estaban tratados con hipolipidemiantes u otros fármacos que pudiesen alterar la resistencia a la insulina, no eran fumadores o ex fumadores desde hacía más de un año, tenían glucemia basal < 126 mg/dl y habían tenido un infarto agudo de miocardio (IAM) hacía más de 3 meses, diagnóstico basado en criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos tras el ingreso hospitalario. Fueron excluidos del estudio los sujetos con angina inestable, fumadores, diabéticos, consumidores de más de 30 g de alcohol al día, sujetos que siguieran algún programa de entrenamiento físico intenso o de adelgazamiento, los que habían presentado una modificación ponderal mayor del 10% en los 3 meses previos, los que presentaban alguna enfermedad crónica o habían tenido un IAM en los 3 meses precedentes y los que tomaban o habían tomado en el mes anterior medicación hipolipidemiante o que pudiera modificar el grado de RI.

Posteriormente, y según los mismos criterios, se seleccionaron, emparejados por edad, sexo e IMC con el grupo HFC con IAM, 20 varones con HFC clínicamente libres de enfermedad coronaria y 20 controles sanos (personal sanitario, sin hiperlipidemia y similares criterios de inclusión y exclusión).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario y todos los sujetos fueron informados y dieron su consentimiento escrito y firmado para participar en el estudio.

Métodos de laboratorio

Tras un ayuno superior a 12 h se determinaron las concentraciones de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol unido a lipoproteínas de alta (cHDL), muy baja (cVLDL) o baja (cLDL) densidad y apo B, y se realizó una sobrecarga oral con 75 g de glucosa, para determinar la glucosa y la insulina plasmática mediante la utilización de métodos previamente descritos⁷. La RI fue cuantificada con la fórmula del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-RI) y la definición de RI se realizó con el percentil 75 de nuestra población (HOMA-RI \geq 3,2)⁸. El SM fue definido con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹ y los del National Cholesterol Education Program-Adults Treatment Panel (NCEP-ATP-III)¹⁰.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SSPS (SPSS Inc.). Los resultados se expresan como media aritmética \pm desviación estándar (DE). Las diferencias entre variables se estudiaron con pruebas no paramétricas (Kolmogorov-Smirnov y U de Mann-Whitney, y el análisis de varianza de Kruskal-Wallis, incluido el análisis de tendencias). Para la comparación entre proporciones empleamos, asimismo, la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Las características generales de los sujetos con HFC y los controles se recogen en la tabla 1. Al comparar a los grupos no hubo diferencias en la edad, el sexo, el IMC y el perímetro de cintura por los criterios de selección. Tampoco apreciamos diferencias significativas al comparar la presión arterial sistólica y diastólica entre los grupos estudiados.

Las concentraciones plasmáticas de CT, TG, cLDL y apo B fueron significativamente mayores en los 2 grupos con HFC ($p < 0,01$) respecto del control. No hubo diferencias entre los grupos de sujetos con HFC con y sin IAM.

No hallamos diferencias significativas en los valores de glucemia en ayunas entre los 3 grupos. La glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa fue similar en ambos grupos con HFC y significativamente más elevada que en el grupo control (tabla 1). Al estudiar la insulinemia basal apreciamos diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,01$): $22,4 \pm 10,7$ U/ml en el grupo de HFC e IAM; $15,0 \pm 2,4$ U/ml en el grupo de HFC sin IAM y $13,9 \pm 3,7$ U/ml en los controles, con diferencias significativas entre los grupos con HFC con y sin IAM (tabla 1). También observamos diferencias al estudiar la insulinemia a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa en dichos grupos (tabla 1). La RI, estudiada con el índice HOMA-RI, mostró un valor de $5,4 \pm 2,4$ en el grupo con HFC e IAM, de $3,5 \pm 0,8$ en el grupo de HFC sin IAM y de $3,2 \pm 0,9$ en el grupo control. Hubo diferencias significativas ($p < 0,001$) al com-

TABLA 1. Parámetros antropométricos y bioquímicos en los sujetos con hiperlipidemia familiar combinada con y sin infarto agudo de miocardio y controles emparejados por edad e IMC

	HFC con IAM	HFC sin IAM	Controles	p entre 3 grupos	p-tendencia	p entre HFC con y sin IAM
N (varones)	20	20	20			
Edad (años)	51 ± 7	51 ± 7	51 ± 7	0,87	0,61	0,79
IMC	29,4 ± 2,4	28,4 ± 1,6	29,1 ± 2,4	0,47	0,60	0,25
Perímetro cintura (cm)	108,5 ± 7,5	106,7 ± 7,1	105,4 ± 9,4	0,23	0,21	0,39
IAM	20	0	0			
PAS (mmHg)	137 ± 10	139 ± 14	132 ± 7	0,14	0,137	0,69
PAD (mmHg)	87 ± 10	85 ± 10	81 ± 7	0,16	0,022	0,51
CT (mg/dl)	281 ± 55	294 ± 55	210 ± 28	< 0,001	< 0,001	0,27
TG (mg/dl)	333 ± 157	278 ± 235	167 ± 51	< 0,001	0,002	0,11
cHDL (mg/dl)	37,7 ± 8,5	39,2 ± 8,8	40,2 ± 4,2	0,32	0,287	0,49
cLDL (mg/dl)	181 ± 61	207 ± 49	137 ± 34	< 0,001	0,009	0,07
Apo B (mg/dl)	162 ± 40	150 ± 37	108 ± 16	0,036	< 0,001	0,72
GB (mg/dl)	98 ± 11	93 ± 11	93 ± 6	0,21	0,072	0,16
GB ≥ 110 mg/dl	3	2	0	0,28	0,089	0,63
G 120 min (mg/dl)	148 ± 40	129 ± 27	93 ± 21	< 0,001	< 0,001	0,20
G 120 min ≥ 140 (mg/dl)	10	6	1	0,007	0,001	0,19
IB (U/ml)	22,4 ± 10,7	15,0 ± 2,4	13,9 ± 3,7	0,008	0,001	0,020
IB ≥ 14,2 (U/ml)	10	8	6	0,16	0,058	0,33
I 120 min de SOG	165 ± 106	98 ± 49	53 ± 38	< 0,001	< 0,001	0,015
HOMA-RI	5,4 ± 2,4	3,5 ± 0,8	3,2 ± 0,9	0,002	< 0,001	0,006
HOMA-RI ≥ 3,2	17	11	8	0,013	0,003	0,038
SM ATP-III	18	14	10	0,022	0,005	0,235
SM OMS	19	11	6	< 0,001	< 0,001	0,003

Apo B: apolipoproteína B; CT: colesterol total; G 120 min: glucemia a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa; GB: glucemia en ayunas; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HFC: hiperlipidemia familiar combinada; HOMA-RI: medición de la resistencia a la insulina por el método HOMA; I 120 min de SOG: insulina a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa; IAM: infarto agudo de miocardio; IB: insulina en ayunas; IMC: índice de masa corporal; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SM ATP-III: síndrome metabólico según criterios de ATP-III; SM OMS: síndrome metabólico según criterios de la OMS; SOG: sobrecarga oral de glucosa; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TG: triglicéridos.

parar el grupo con HFC e IAM con los otros 2 grupos.

El SM, definido según criterios ATP-III, se encontró en 18, 14 y 10 sujetos de los sujetos con HFC e IAM, HFC sin IAM y control, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0,02$) y con una tendencia significativa en la comparación sucesiva de grupos (p de la tendencia = 0,005); sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos de sujetos con HFC con y sin IAM. El SM definido por los criterios de las OMS se encontró en 19 sujetos con HFC e IAM en 11 sujetos con HFC sin IAM y en 6 sujetos del grupo control; hubo diferencias significativas ($p < 0,01$) al comparar los sujetos con HFC e IAM y los HFC sin IAM, quedando patente el contraste entre los 3 grupos ($p < 0,001$), con una tendencia claramente definida entre los grupos comparados (p de la tendencia $< 0,001$).

DISCUSIÓN

La HFC está considerada como la dislipidemia aterógena familiar más frecuente y peor caracterizada, y confiere un riesgo cardiovascular entre 3 y 10 veces superior al de la población general. El SM, por su parte, es una situación frecuente en poblaciones occidentales (su prevalencia oscila entre el 12 y el 35%) y

representa un estado de riesgo cardiovascular elevado.

La HFC y el SM comparten algunas características clínicas y bioquímicas, tales como obesidad abdominal, hipertensión arterial, alto riesgo cardiovascular y dislipidemia. Sin embargo, difieren en otros aspectos importantes, como la elevación de apo B, moderada en el SM e importante (apo B > 120 mg/dl) en la HFC. En este estudio hemos buscado identificar, en un grupo de varones con HFC con y sin IAM, a los que reunían criterios diagnósticos de SM siguiendo las 2 normas habitualmente utilizadas, propuestas por la OMS y NCEP-ATP III. Nuestro objetivo era valorar el riesgo coronario de los sujetos con HFC dependiendo de la presencia o no de SM y compararlo con lo observado en un grupo control ajustado por sexo, edad, IMC y circunferencia abdominal.

En los sujetos con HFC estudiados no hallamos diferencias significativas en su perfil lipídico entre los que habían presentado un IAM y los clínicamente libres de enfermedad coronaria. Es decir, la hiperlipidemia de la HFC no nos ha permitido explicar la presencia de enfermedad coronaria en un grupo de sujetos.

La RI frecuentemente detectada en la HFC por diversos autores^{11,12} se relaciona con mortalidad cardiovascular tras un seguimiento de 5 a 15 años¹³⁻¹⁶. Nuestro grupo ha demostrado previamente la alta prevalencia

de RI en sujetos con HFC, independientemente del grado de obesidad abdominal y del patrón de dislipidemia; la RI es un importante factor predictor de enfermedad cardiovascular en la HFC¹⁷. En este trabajo hemos cuantificado la RI, en pacientes con HFC y en controles, y hemos encontrado diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los 3 grupos al comparar la insulina basal, la insulina a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa y el índice HOMA-RI, no obstante la similitud de variables (edad, sexo, IMC y cintura) que influyen poderosamente sobre la RI. También encontramos diferencias significativas en estos parámetros de RI entre HFC con y sin IAM: HOMA-RI de $5,4 \pm 2,4$ en el grupo de HFC con IAM, significativamente superior ($p < 0,01$) a los otros 2 grupos, HOMA-RI de $3,5 \pm 0,8$ en el grupo con HFC sin IAM y $3,2 \pm 0,9$ en el grupo control.

Diferentes estudios han indicado que la presencia de SM (criterios OMS o ATP-III) es el mejor predictor de riesgo cardiovascular en la población general, en sujetos diabéticos y en no diabéticos con o sin obesidad¹⁸⁻²². Al comparar la prevalencia de SM detectada con ambas definiciones (OMS y ATP-III), encontramos diferencias significativas entre grupos. Pero al comparar a los sujetos con HFC con y sin IAM, encontramos (tabla 1) diferencias significativas ($p < 0,01$) entre la frecuencia de RI (HOMA-RI) y SM por criterios OMS, pero no las hallamos al comparar la prevalencia de SM por criterios ATP-III. Así, en los sujetos con HFC, con dislipidemia y frecuente obesidad abdominal, el SM definido por los criterios de la OMS, que incluyen la presencia de RI, es un parámetro más sensible. Por el contrario, el SM definido según criterios ATP-III no discrimina en el caso de HFC, ya que en este criterio se da mayor importancia a los parámetros lipídicos (hipertrigliceridemia y descenso de cHDL), que por definición son muy prevalentes en los sujetos con HFC.

Podemos concluir que la HFC es una dislipidemia primaria frecuentemente asociada a RI y con elevado riesgo cardiovascular. La presencia de SM definido según criterios de la OMS es un marcador de riesgo cardiovascular independiente e importante en los sujetos con HFC. Hacen falta estudios prospectivos más amplios para delimitar mejor el grado de riesgo cardiovascular añadido que supone el SM en los sujetos con HFC. Nuestro estudio tiene la limitación del número, difícil de aumentar por las características del grupo (sujetos con dislipidemia e IAM no tratados), pero por sus características de diseño es un indicador importante del valor pronóstico del SM por criterios de la OMS en la HFC.

BIBLIOGRAFÍA

- Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Wiwerman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease: I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1973;52:1533-43.
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Wiwerman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease: II. Genetic analysis

- of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest.* 1973;52:1544-68.
- Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation.* 1992;85:2025-33.
- Carmena R. Hiperlipidemia familiar combinada. En: Carmena R, Ordovas JM, editores. *Hiperlipidemias: clínica y tratamiento.* Barcelona: Doyma; 1999. p. 99-106.
- Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis.* 1990;10:520-30.
- Ascaso JF, Sales J, Priego A, Merchante A, Carmena-Ramón R, Carmena R. Alteración de la secreción de insulina en la Hiperlipidemia familiar combinada. *Med Clin (Barc).* 1997;108:530-3.
- Ascaso JF, Merchante A, Lorente RI, Real JT, Martínez-Valls J, Carmena R. A study of insulin resistance, using the minimal model, in non-diabetic Familial combined hyperlipidemic patients. *Metabolism.* 1998;47:508-13.
- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc).* 2001;117:530-3.
- WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 1999.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Ascaso JF, Sales J, Merchante A, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, et al. Hipertrigliceridemia e insulina plasmática en la hiperlipidemia familiar combinada. *Rev Clin Esp.* 1997;197:735-9.
- Ascaso JF, Real JT, Merchante A, Rodrigo A, Carmena R. Lipoprotein phenotype and insulin resistance in patients with Familial combined hyperlipidemia. *Metabolism.* 2000;49:1627-31.
- Stout RW. Insulin and atheroma: 20 years perspective. *Diabetes Care.* 1990;3:631-54.
- Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyörälä K, Solonen JT, et al. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Throm.* 1991;11:1068-76.
- Hargreaves AD, Logan RL, Elton RA, Riemersmel A, Bucknan KD, Oliver MF. Glucose tolerance, plasma insulin, HDL cholesterol and obesity: 12-year follow-up and development of coronary heart disease in Edinburgh men. *Atherosclerosis.* 1992;94:64-9.
- Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res.* 1985;15 Suppl: 41-6.
- Ascaso JF, Lorente R, Merchante A, Real JT, Priego A, Carmena R. Insulin resistance in patients with familial combined hyperlipidemia and ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 1997;80:1484-7.
- Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24:1629-33.
- Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julian B, Portilla Cordoba DP. Síndrome metabólico como marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:507-13.
- Hernandez Mijares A, Riera Fortuny C, Martínez Triguero ML, Morillas Ariño C, Cubells Cascales P, Morales Suárez-Varela M. Síndrome metabólico en pacientes con enfermedad coronaria. Resultados usando diferentes criterios diagnósticos. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:889-93.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-9.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.