

Relația între sindromul metabolic și funcțiile cerebrale în condiții normale și patologice

Prof. Univ. Dr. O. BĂJENARU

Spitalul Universitar de Urgență, Clinica de Neurologie, UMF „Carol Davila”, București

REZUMAT

Cunoașterea din ce în ce mai aprofundată a fiziopatologiei bolilor vasculare majore, în special a celor aterotrombotice, a dus la identificarea unor noi factori de risc precum și la stabilirea unor relații patogenice complexe între unii dintre aceștia precum și la descoperirea unor interferențe cu alte aspecte ale patologiei. În acest context, definirea sindromului metabolic ca o entitate ce are ca element central obezitatea viscerală aduce în discuție elemente noi precum rolul inflamației cronice de grad scăzut în patogenia bolilor cardio- și cerebrovasculare, precum și multiple interferențe neuroendocrine în care participarea structurilor cerebrale atât ca element central reglator, cât și ca țintă lezională este deosebit de complexă și încă departe de a fi complet cunoscută. Studiile experimentale și clinice au evidențiat interferențe importante între sindromul metabolic și riscul de accidente vasculare cerebrale, declinul cognitiv, tulburările neuroendocrine induse de privarea de somn de noapte fiziologic, modificări ale semnalizării neuronale induse de o serie de medicamente neuroleptice. Toate aceste aspecte au implicații nu numai în înțelegerea mecanismelor patogenice ale afecțiunilor neurologice și vasculare, dar și în dezvoltarea unor strategii noi de monitorizare și tratament de importanță majoră în multiple domenii clinice precum neurologia, cardiologia, diabetologia, recuperarea neurologică și nu în ultimul rând psihiatria.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic; insulinorezistență; obezitate viscerală; inflamație cronică; accidente vasculare cerebrale; declin cognitiv; somn; neuroleptice atipice; schizofrenie; risc vascular

ABSTRACT

The more detailed knowledge of pathophysiology of major vascular diseases, in particular those of atherothrombotic etiology, led to identification of new risk factors and to understanding of the complex pathogenic relationship among them, but also to the discovery of some interferences with other pathologic entities. In this context, the definition of the metabolic syndrome as an entity in which visceral obesity is the key-element, brings into discussion new elements as the role of chronic, low-grade inflammation in the pathogeny of cardio- and cerebrovascular diseases and also multiple neuroendocrine interferences, where the involvement of brain structures, both as central regulatory element and as a lesional target, is particularly complex and still far of being completely known. Clinical and experimental studies revealed important interferences between the metabolic syndrome and the risk of stroke, cognitive decline, neuroendocrine disorders induced by nocturnal physiologic sleep deprivation, changes of neuronal signaling activity induced by certain neuroleptic drugs. All these aspects are important not only for understanding the pathogenic mechanisms of neurologic and vascular disorders, but also for developing new strategies for monitoring and management of major importance in multiple clinical domains as neurology, cardiology, diabetology, neurologic rehabilitation and not at last psychiatry.

Key words: metabolic syndrome; insulinoreistance; visceral obesity; chronic inflammation; stroke; cognitive decline; sleep; atypic neuroleptics; schizophrenia; vascular risk

O abordare corectă a accidentelor vasculare cerebrale trebuie întotdeauna să pornească de la analiza subtipurilor de AVC, deoarece între acestea există diferențe adesea importante atât în ceea ce privește factorii de risc și cauzele, cât și în ceea ce privește evoluția, complicațiile, prognosticul și tratamentul. În acest sens, rămânând doar în domeniul AVC ischemice reamintim că subtipurile majore se referă la AVC în teritoriul arterelor mari (în care aterotromboza este cea mai frecventă cauză), AVC în teritoriul arterelor mici (forma cea mai frecventă fiind ictusul lacunar) și la AVC cardioembolice. Analiza factorilor majori de risc pentru AVC ischemice evidențiază faptul că un loc important între aceștia îl ocupă unele componente definitorii ale sindromului metabolic sau aflați în strânsă relație cu acesta, precum: HTA, hiperlipidemia, diabetul zaharat, inactivitatea fizică, boala coronariană, prezența markerilor biologici de inflamație (1, 2). Există chiar studii de prevalență care indică o creștere a riscului pentru fiecare dintre factorii de risc, dependența de severitatea lor (3). Astfel riscul de AVC: se dublează pentru valori ale colesterolului seric peste 250 mg/dl și ale trigliceridelor serice peste 200 mg/dl față de valori mai mici de 200 mg/dl pentru colesterol și mai mici de 100 mg/dl pentru trigliceride; crește de peste 8-9 ori pentru valori ale TA sistolice mai mari de 140 mm Hg și/sau ale TA diastolice mai mari de 90 mm Hg față de valori mai mici de 120 mm Hg sistolică și respectiv mai mici de 80 mm Hg diastolică (3). Într-o altă analiză epidemiologică (4) s-a putut evidenția că nivelul seric crescut al HDL-colesterolului peste 50 mg/dl are un efect de protecție asupra riscului de AVC ischemic, dar ceea ce ar putea să pară surprinzător la prima vedere este că acest efect este mai important față de riscul de AVC lacunar decât de tip aterotrombotic; în prezent sunt însă date cu origine în studii diferite, care indică toate o implicare încă departe de a fi elucidată a perturbărilor metabolismului colesterolului în patogenia bolii de vase mici cerebrale, cum ar fi și efectul protector al statinelor mai intens față de AVC lacunar decât față de AVC aterotrombotic (5). Un alt studiu prospectiv de cohortă relativ recent publicat (6) urmărirea timp de 20 de ani a unui număr de peste 6000 bărbați de vârstă medie din Suedia, a confirmat rolul major de factor de risc al HTA pentru accidentele vasculare cerebrale; mai mult însă la această populație s-a demonstrat că dacă hipercolesterolemia izolată se corelează cu riscul de AVC la limita semnificației statistice, hipercolesterolemia asociată

cu prezența markerilor biologici de inflamație dublează riscul de AVC, context în care nivelul crescut al colesterolului seric devine un factor major de risc.

Dacă efectele adverse ale factorilor de risc de mai sus asupra prognosticului cardiovascular sunt astăzi bine documentate, înțelegerea fiziopatologiei bolilor cardio- și cerebrovasculare a dus în ultimii ani la definirea importanței unei serii de noi factori de risc. Între aceștia obezitatea abdominală, nivelul seric scăzut de LDL-colesterol, hipertrigliceridemia și hiperglicemia asociate cu rezistența crescută la insulină constituie elementele definitorii ale sindromului metabolic. Deși nu sunt incluși în această definiție, o serie de alți factori de risc vascular sunt asociați cu sindromul metabolic, între care inflamația cronică de grad scăzut și tulburări în secreția unor substanțe bioactive de către adipocite („adipokine”); cunoașterea acestora este de importanță clinică majoră pentru stabilirea unor noi abordări terapeutice până în prezent neutilizate, în prevenția accidentelor vasculare ischemice și nu numai.

Definiția actuală a sindromului metabolic, stabilită în 2005 de Federația Internațională de Diabet (7), în concordanță cu datele actuale privind patogenia sindromului metabolic, este diferită de definițiile NCEP ATP III și OMS, prin faptul esențial că pune în centrul ei prezența obezității abdominale (obiectivată prin măsurarea circumferinței abdominale, a cărei limită normală superioară este definită diferențiat pentru bărbați și pentru femei, precum și pentru diferitele fenotipuri rasiale umane), la care se asociază cel puțin alte 2 anomalii dintre următoarele: hipertrigliceridemie (≥ 150 mg/dl), nivelul seric scăzut al HDL-colesterolului (< 40 mg/dl pentru bărbați și < 50 mg/dl pentru femei), presiunea arterială crescută ($\geq 130 / \geq 85$ mm Hg, glicemia *à jeun* ≥ 100 mg/dl sau diabet zaharat.

Până în prezent relațiile între accidentele vasculare cerebrale și sindromul metabolic sunt cunoscute mai mult în urma studiilor de risc cardiovascular global, în care obiectivul principal a fost riscul evenimentelor vasculare majore (coronariene, cerebrale și moartea de cauză vasculară). În unul dintre aceste studii în care se face o analiză secundară între sindrom metabolic și prevalența tipurilor de evenimente vasculare majore (8) s-a observat o corelație semnificativă statistic ($p < 0,001$) între prezența sindromului metabolic și prevalența globală a AVC. De asemenea, în NCEP III (National Cholesterol Education Program's Third Treatment Panel Report) (9) se evidențiază o creștere a riscului de AVC de 1,5-2 ori la subiecții cu sindrom metabolic față

de cei fără această afecțiune; mai mult, dintre componentele definitorii ale sindrom metabolic asocierea de risc este mai puternică față de valorile crescute ale TA și valorile scăzute ale HDL-colesterolului. Pe aceeași linie de constatări, rezultatele NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) (10) arată într-o populație de peste 10.000 subiecți între 20 și 89 ani, că sindrom metabolic este prezent la aproape un sfert dintre cei studiați (24%) și că acesta dublează riscul de boală coronariană și AVC; o analiză a componentelor sindrom metabolic în acest studiu evidențiază faptul că hipertrigliceridemia crește riscul cu 66%, HTA cu 44%, HDL-colesterolul seric scăzut crește riscul cu 35%, iar rezistența la insulină cu 30%.

Deoarece accidentele vasculare cerebrale nu reprezintă o entitate omogenă, în această categorie găsim-du-se multe subtipuri de boli cerebrovasculare diferite între ele (v. mai sus), se impune astăzi o cercetare mai complexă și de anvergură mult mai mare pentru stabilirea relațiilor între sindromul metabolic, bolile vasculare cerebrale și riscul de AVC.

Un studiu recent desfășurat în Grecia (11) arată că la 163 pacienți consecutivi în vârstă de peste 70 ani cu AVC, există un profil lipidic aterogenetic și tulburări metabolice cu prevalență crescută față de un lot martor de 166 voluntari aparent sănătoși de vârstă comparabilă. Dintre modificările biologice analizate, asocierile cele mai semnificative cu riscul de AVC ischemice non-embolice s-au înregistrat pentru: diabetul zaharat, hipertrigliceridemie, niveluri serice scăzute ale HDL-colesterolului, prezența Lp(a), hiperuricemie, hiperfibrinogenemie și sindromul metabolic.

Într-unul dintre cele mai mari și mai recente studii epidemiologice dedicate accidentelor vasculare cerebrale, NOMASS (North Manhattan Stroke Study) desfășurate într-o comunitate multietnică cu vârsta medie de 69 ani, prezența sindromului metabolic a fost constatată la 42% din acea populație; într-un interval mediu de 4,6 ani de supraveghere a acestei populații, subiecții cu sindrom metabolic au avut un risc mediu de a face un prim AVC de 1,5 față de cei fără sindrom metabolic, fiind mai mare la femei (de 2,1) și maxim la populația hispanică (12). De asemenea s-a constatat o asociere între riscul scăzut de AVC ischemice la vârstnici și valorile crescute ale HDL-colesterolului (4). O constatare importantă, concordantă cu definiția actuală a sindromului metabolic, este faptul că obezitatea abdominală se corelează puternic (și mult mai semnificativ decât indexul de masă corporală) cu riscul de AVC ischemic la toate rasele umane, efectul fiind mai intens la vârstele tinere (12). Într-o comunicare făcută la Conferința Internațională de Boli

Cerebrovasculare din 2004 (13), s-au raportat rezultatele unui studiu asupra descendenților direcți ai subiecților incluși în Framingham Study, în care vârsta medie a fost de 59 ani. După 14 ani de urmărire numărul celor care au făcut un AVC ischemic sau AIT a fost semnificativ mai mare în rândul celor cu sindrom metabolic și diabet zaharat, riscul fiind de 1,78% ($p = 0,06$) pentru bărbați și de 2,21 ($p = 0,02$) pentru femei. Analiza relației între sindrom metabolic ca stare prediabetică și AVC a dus de asemenea la concluzia autorilor acestui studiu ca tratamentul factorilor de risc componenți ai sindromului metabolic poate duce la reducerea riscului de AVC înainte de apariția diabetului zaharat.

Relația sindromului metabolic cu accidentele vasculare cerebrale pare să nu se limiteze doar la aceea de factor de risc pentru primul AVC ischemic, deoarece bolnavii care au avut deja un AVC urmat de sechele motorii invalidante dezvoltă un risc crescut de sindrom metabolic apărut ulterior evenimentului vascular. În această situație explicația cea mai probabilă este dată de inactivitatea fizică urmată de deconținerea musculară și cardiovasculară care duce la alterarea unor procese fiziologice (atrofie musculară și creșterea conținutului în grăsime în masa musculară, scăderea turnover-ului proteinelor musculare și creșterea aportului proteic exogen) și creșterea rezistenței la insulină (14, 15); se creează astfel condițiile de dezvoltare a sindromului metabolic ca factor de risc suplimentar la pacienți cu risc cardiovascular deja înalt. Acest fapt trebuie să determine echipa de medici care îngrijesc acești bolnavi să aibă în vedere necesitatea reevaluării riscului vascular la acești pacienți și adoptarea unor măsuri suplimentare de îngrijire și profilaxie secundară care vizează atât medicația folosită, o dietă corespunzătoare și utilizarea unui regim de activitate fizică adecvat în procesul de recuperare fizică.

Datele altor studii ne arată însă că relațiile între sindromul metabolic și funcțiile creierului sunt mult mai vaste și mai complexe decât riscul de AVC. Astfel într-un studiu populațional observațional într-o comunitate realizat prin 2 centre de cercetare timp de 5 ani pe un număr de 2632 subiecți cu vârsta medie de 74 ani, publicat în 2004 (16) s-a urmărit relația de posibilă asociere între sindrom metabolic – sindrom inflamator biologic (evaluat prin măsurarea CRP și IL-6) – modificarea statusului cognitiv (evaluat prin MMSE, la care un declin cognitiv semnificativ a fost considerat scăderea cu cel puțin 5 puncte a scorului total). Evaluările s-au realizat la 3 și la 5 ani de la includere la 1016 subiecți cu sindrom metabolic comparativ cu 1616 subiecți fără sindrom metabolic, și au arătat că riscul de declin cognitiv este global crescut cu 20% la cei cu

sindrom metabolic. Mai mult decât atât, prezența sindromului inflamator biologic asociat sindromului metabolic crește semnificativ riscul de declin cognitiv la 66% la 4 ani; astfel asocierea sau nu a sindromului inflamator permite o stratificare de risc de declin cognitiv la subiecții cu sindrom metabolic. Rezultatele acestor studii dedicate în mod specific relației sindromului metabolic cu declinul cognitiv sunt concordante cu observații mai vechi care au evidențiat faptul că hipertensiunea arterială și nivelul crescut al colesterolului seric la populația de vârstă mijlocie, prezente fie izolat fie mai ales în asociație, cresc semnificativ riscul ca la o vârstă mai înaintată să dezvolte boala Alzheimer (17, 18). Analiza rezultatelor studiilor realizate și publicate în ultimii 10 ani subliniază multiplele interferențe între factorii de risc pentru demența Alzheimer și demențele vasculare, o parte dintre aceștia fiind înseși componente definitorii ale sindromului metabolic sau condiții patogene asociate acestuia precum: HTA, hipercolesterolemia, diabetul zaharat, rezistența crescută la insulină – care pare să favorizeze activitatea g-secretazei (19), disfuncția endotelială – care pare să apară încă din stadiile precoce ale bolii Alzheimer (20, 21, 22); în particular o relație incomplet cunoscută este cea între asocierea diabetului zaharat și prezența ApoE4 cu riscul crescut de demență Alzheimer și care se corelează cu cantități crescute de plăci amiloide și degenerescențe neurofibrilare. În această relație datele experimentale au evidențiat faptul că ApoE este transportorul de HDL-colesterol dinspre astrocite spre neuroni (colesterolul intraneuronal având un rol protectiv, iar scăderea lui favorizează hiperfosforilarea proteinei tau și apariția degenerescențelor neurofibrilare); varianta ApoE4 are cea mai scăzută capacitate de transport a HDL-colesterolului astrocitar spre neuron, ceea ce ar putea constitui o explicație pentru corelația cu declinul cognitiv și modificările histopatologice menționate (23).

O altă particularitate a relației cu activitatea cerebrală se referă la riscul de a dezvolta sindrom metabolic în condițiile privării de somn de noapte. Explicația acestei relații ar putea fi explicată, cel puțin parțial prin faptul că privarea de somn determină creșterea vesperală, nefiziologică a cortizolului seric și a rezistenței la insulină, la care se asociază scăderea nocturnă a nivelului plasmatic al leptinei urmată de creșterea apetitului cu apariția obezității și din nou creșterea rezistenței la insulină (24,25,26,27).

O relație deosebit de complexă o reprezintă constatarea riscului crescut al pacienților cu schizofrenie de a dezvolta boli cardiovasculare, prin prevalență crescută a unor factori de risc vascular (diabet zaharat și obezitate). La acești pacienți s-a observat că tratamentul specific cu neuroleptice, mai ales cu cele atipice (care conferă mari avantaje față de neurolepticele clasice, din punct de vedere al controlului terapeutic al bolii psihiatrice și al unor complicații neurologice induse de medicație) induc tulburări suplimentare în sistemele de reglare metabolică, cel mai probabil la nivelul diencefalului și sistemului limbic, care fac să crească semnificativ incidența sindromului metabolic (28,29,30). Această observație este susținută și de un studiu de cohortă în care s-a evidențiat faptul că la bolnavii cu schizofrenie prevalența sindromului metabolic este de 4 ori mai mare decât la restul populației (31). În sprijinul acestei relații vin și rezultatele a mai mult de 150 de studii clinice și ale mai multor studii experimentale care demonstrează că neurolepticele atipice cresc riscul de apariție a obezității, rezistenței la insulină și sindromului metabolic (32,33,34,35).

De la aceste constatări rezultă și recomandarea unanimă a autorilor acestor studii ca acești pacienți să fie atent monitorizați din punct de vedere cardiovascular, datorită riscului crescut de moarte de cauză vasculară. O relație interesantă cu anumite structuri cerebrale care ar putea constitui cel puțin o verigă patogenică între unele neuroleptice atipice și dezvoltarea sindromului metabolic, derivă din constatarea că acele neuroleptice atipice care au și activitate dopaminergică intrinsecă, precum ziprasidona și aripiprazolul, au risc minim de asociere cu sindromul metabolic (36,37). □

În concluzie, datele de mai sus atrag atenția asupra unor relații deosebit de complexe între funcțiile creierului și sindromul metabolic, care abia în ultimii ani au început să fie descifrate și care necesită încă multe cercetări pentru a le elucidă. Aceste date se referă pe de o parte la înțelegerea rolului structurilor cerebrale în reglarea funcțiilor metabolice, a modului în care diferite medicamente pot influența în sens favorabil sau negativ aceste funcții, iar pe de altă parte la identificarea grupelor de pacienți cu risc crescut de a dezvolta boli cardio-și cerebrovasculare datorită prezenței sindromului metabolic, în particular la subiecții care au deja factori de risc vascular, dar și la pacienții cu handicap fizic sever care nu au un tratament adecvat de recuperare motorie precum și la pacienții cu risc de a dezvolta demență Alzheimer și la cei cu boli psihiatrice majore precum schizofrenia.