

## Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial

La hipertrigliceridemia severa con resistencia a la insulina se asocia con inflamación sistémica: reversión por tratamiento con bezafibrato en un ensayo controlado y aleatorizado

I.J. Jonkers, M.F. Mohrschladt, R. G. Westendorp, A. van der Laarse y A.H. Smelt

*Am J Med* 2002;112:275-280

**Propósito.** Determinar si la hipertrigliceridemia se asocia con inflamación sistémica, lo que puede contribuir al incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con hipertrigliceridemia. Adicionalmente, se investigó si los fibratos revertían dicho estado inflamatorio.

**Pacientes y método.** Se compararon los valores lipídicos séricos, el índice de masa corporal, la resistencia a la insulina y los parámetros inflamatorios entre 18 pacientes que presentaban hipertrigliceridemia grave, sin signos de enfermedad cardiovascular, y 20 controles normolipémicos. Se determinó *ex vivo* la capacidad de producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e interleucina (IL)-6, después de la estimulación con lipopolisacárido de sangre total, así como los valores circulantes de proteína C reactiva y fibrinógeno. Se llevó a cabo un ensayo controlado y aleatorizado para determinar si el bezafibrato (400 mg/día durante 6 semanas) afectaba dichos parámetros en pacientes hipertrigliceridémicos.

**Resultados.** Cuando se compararon con controles normolipémicos, los pacientes hipertrigliceridémicos presentaron, de forma significativa, valores inferiores de cHDL y superiores de triglicéridos, índice de masa corporal y resistencia a la insulina. Además, los pacientes hipertrigliceridémicos presentaron, de forma significativa, una mayor capacidad de producción de TNF $\alpha$  (diferencia media, 11.700 pg/ml; intervalo de confianza [IC] del 95%, 7.800-15.700 pg/ml) e IL-6 (diferencia media, 20.400 pg/ml; IC del 95%, 7.800-32.900 pg/ml), y mayores valores de proteína C reactiva (diferencia media, 0,8 mg/l; IC del 95%, 0,1-2,4 mg/l) y fibrinógeno (diferencia media, 0,8 g/dl; IC del 95%, 0,3-1,3 g/dl). La terapia con bezafibrato incrementó de forma significativa los valores de cHDL, redujo los valores de triglicéridos y de resistencia a la insulina, y disminuyó la capacidad de producción de TNF $\alpha$  e IL-6, así como las concentraciones de proteína C reactiva y fibrinógeno.

**Conclusión.** Los pacientes que manifiestan el fenotipo clínico asociado con hipertrigliceridemia grave presentan inflamación sistémica, y ello puede contribuir al incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Igualmente, el bezafibrato posee efectos antiinflamatorios en estos pacientes.

## COMENTARIO

Hace ya más de 50 años, cuando Gofman observó que la concentración plasmática de triglicéridos estaba aumentada en los pacientes que habían presentado un infarto de miocardio, se inició una controversia que ha llegado hasta nuestros días: ¿son o no los triglicéridos un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular? En el momento presente, a pesar de las fuertes evidencias que abonan la idea a favor, la estrecha relación entre la trigliceridemia y otros factores lipídicos de riesgo cardiovascular, como la presencia en el plasma de partículas residuales, el predominio en el plasma de partículas de LDL pequeñas y densas y la disminución de la concentración plasmática de cHDL, junto a factores de riesgo no lipídicos como los relacionados con la trombogénesis y el síndrome metabólico, hacen que la "independencia" de los triglicéridos como factor de riesgo no pueda establecerse de manera definitiva. En este contexto hay que encuadrar el estudio de Jonkers et al, y hallazgos previos del mismo grupo de trabajo, en el sentido de que los pacientes con hipertrigliceridemia presentan un estado inflamatorio sistémico, como lo revela el aumento de la proteína C reactiva y del fibrinógeno plasmáticos, hecho este último conocido desde hace ya bastantes años, además de un aumento de la capacidad de producción de factor de necrosis tumoral alfa y de interleucina 6 por parte de los monocitos en un modelo *ex vivo*. Por tanto, independientemente de que la hipertrigliceridemia sea o no per se un factor de riesgo cardiovascular o sea meramente un marcador del mismo, hay que añadir ahora que se asocia a la existencia de un estado inflamatorio del cual hay pruebas evidentes en estos momentos de que es un potente predictor de la aparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria.

Un primer comentario debe hacer forzosamente referencia a que, en general, la hipertrigliceridemia forma parte de un complejo de anormalidades más amplio en la órbita de la resistencia a la insulina, la obesidad y el síndrome metabólico, y que en estas situaciones se ha observado también la existencia de un estado "inflamatorio sistémico"<sup>1-3</sup>. Por otra parte, y con un análisis superficial, podría pensarse que de acuerdo con las ideas actuales los pacientes estudiados por Jonkers et al podrían estar afectados de enfermedad coronaria subclínica por aterosclerosis acelerada con placas vulnerables. Sin embargo, las características clínicas de los mismos y los criterios de inclusión y exclusión del estudio parece que pueden excluir esta posibilidad y lo más plausible es que la "inflamación" deba adscribirse per se al hecho de la hipertrigliceridemia. Uno de los aspectos más novedosos del estudio de Jonkers et al es que el tratamiento con bezafibrato, además de mejorar el perfil lipoproteico de acuerdo con lo que era de esperar, consigue disminuir tanto los marcadores del estado inflamatorio en el plasma como la capacidad de los monocitos de la sangre periférica para liberar factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6. El hecho de que la disminución del fibrinógeno plasmático se correlaciona bien con la disminución de la proteína C reactiva después del tratamiento con bezafibrato da coherencia interna al estudio

y sugiere que es capaz de influir favorablemente en la evolución del estado inflamatorio. Sin embargo, hay que destacar que dos estudios previos, uno con bezafibrato y otro con fenofibrato, demostraron resultados discordantes por lo que respecta al presunto efecto antiinflamatorio de este grupo farmacológico en pacientes con distintas formas de hipertrigliceridemia<sup>4,5</sup>. Por tanto, toda cautela es poca a la hora de interpretar el nuevo posible efecto antiinflamatorio de los fibratos. Si así fuera, porque lo confirmasen estudios amplios y prolongados con un número suficiente de pacientes, podría empezar a hablarse del efecto pleitrópico de los fibratos de forma análoga a como se hace desde hace años cuando nos referimos a las estatinas. Aunque sea prematuro, y siguiendo en el terreno de las hipótesis, estos efectos de los fibratos más allá de su acción sobre el metabolismo lipoproteico podrían contribuir a explicar, al menos en parte, la mejoría clínica en los pacientes del estudio VA-HIT, en los cuales sólo un pequeño porcentaje de la mejoría clínica observada es atribuible a los cambios favorables en los lípidos plasmáticos<sup>6</sup>.

J. Rubiés-Prat

### Bibliografía

1. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
2. Festa A, D'Agostino RJ Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
3. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almenas N, Boeaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961-7.
4. Staels B, Koenig W, Habib A, Herval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR-alpha but not by PPAR-gamma activators. *Nature* 1998;393:790-3.
5. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Cortellaro F, Mancini M, Mariani M, et al. Effects of fluvastatin and bezafibrate combination on plasma fibrinogen, t-plasminogen activator inhibitor and C reactive protein levels in coronary artery disease patients with mixed hyperlipidaemia (FACT Study). Fluvastatin Alone and in Combination Treatment. *Thromb Haemost* 2000;83:549-53.
6. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.