

Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women

La obesidad, y no la resistencia a la insulina, es uno de los mayores determinantes de los marcadores inflamatorios séricos de riesgo cardiovascular en mujeres

Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JJ, Sancho J y San Millán JL.

***Diabetologia* 2003;46:625-33.**

En la obesidad y en los estados de resistencia a la insulina se han detectado incrementos en marcadores inflamatorios séricos que podrían desempeñar un papel causal en la resistencia a la insulina, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. El síndrome de ovario poliquístico representa un modelo humano de resistencia a la insulina, ya que tanto los pacientes con síndrome de ovario poliquístico delgados como los obesos son insulinoresistentes, en comparación con mujeres no hiperandrogénicas. Evaluamos si la obesidad, la resistencia a la insulina o ambas están relacionadas con incrementos en marcadores inflamatorios séricos en mujeres premenopáusicas.

Comparamos a 35 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y 28 mujeres sanas, emparejadas por índice de masa corporal (IMC), prevalencia de obesidad y tabaquismo. Las determinaciones realizadas incluyeron marcadores inflamatorios séricos, IMC, cociente cintura-cadera, presión sanguínea, concentraciones séricas de glucosa, insulina, lípidos y hormonas, e índice de sensibilidad a la insulina.

En comparación con los controles, el índice de sensibilidad a la insulina se redujo en los pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos grupos en las concentraciones de proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral- α , receptor soluble de tipo 2 al factor de necrosis tumoral, y molécula de adhesión intercelular-1 soluble. Cuando se consideraron los pacientes y los controles en conjunto, la proteína C reactiva y la interleucina 6 se mostraron incrementadas en los sujetos obesos, en comparación con las mujeres delgadas. Se determinó la existencia de una correlación inversa entre el índice de sensibilidad a la insulina y la proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral- α , receptor soluble de tipo 2 al factor de necrosis tumoral, y molécula de adhesión intercelular-1 soluble. Tras controlar por el IMC, solamente persistió una débil correlación con la proteína C reactiva.

Por ello, la obesidad, y no la resistencia a la insulina, es el mayor determinante de los marcadores séricos inflamatorios de riesgo cardiovascular en las mujeres premenopáusicas.

COMENTARIO

El interés de la insulinoresistencia (IR) y el síndrome metabólico (SM) está relacionado con su alta prevalencia en la población y la elevada morbilidad que conlleva, fundamentalmente por enfermedad cardiovascular (ECV). La IR es una situación patológica caracterizada por una respuesta anormal a la insulina en los tejidos periféricos y que conduce a diferentes alteraciones metabólicas que llamamos síndrome metabólico (SM)¹ y que se caracteriza por obesidad abdominal, dislipemia, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, hipertensión arterial, hiperuricemia o gota, hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis, disfunción endotelial e inflamación crónica, hiperandrogenismo, hígado graso y elevada incidencia de enfermedad cardiovascular. A los factores plasmáticos de inflamación se les da cada vez más importancia por su relación con la enfermedad cardiovascular aterotrombótica y se consideran factores de riesgo independientes de la ECV y de la diabetes tipo 2².

En el trabajo de Escobar-Morreale et al³ se estudia a 35 mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), considerado un modelo de IR, y 28 clínicamente sanas y encuentran que el principal determinante de los marcadores inflamatorios de riesgo cardiovascular son la obesidad –cuantificada por el IMC– y el cociente cintura cadera, y no la IR.

Ante estas interesantes observaciones de Escobar-Morreale et al, el tema no está cerrado. Un reciente trabajo de Goodrazi et al⁴ en el que se estudia a 69 mujeres con SOP determina que hay relación entre los principales componentes clásicos del SM con la IR, y esta relación no se halla con el IMC, a diferencia de lo que se observa en mujeres sin SOP, donde la relación se establece con ambos, IR e IMC. Por otro lado, Leinonen et al⁵ encuentran, en un grupo de mujeres diabéticas tipo 2, que la inflamación y disfunción endotelial, medida con diversos parámetros (ICAM-1, VCAM-1, proteína C reactiva o PCR, IL-6, M-CSF y otros), se relaciona tanto con la IR como con la obesidad, y observan que la relación con la IR es, en parte, independiente de la relación con la obesidad. Por otro lado, en la población no diabética (estudio IRAS) demuestran correlación significativa e independiente de la PCR con la obesidad, la glucosa en ayunas y la insulina plasmática en ayunas, es decir, obesidad e IR⁶.

La obesidad es el principal componente que define a los sujetos con IR y SM⁷, e incluso en la población no obesa los principales componentes del SM se relacionan con la presencia de grasa abdominal y obesidad abdominal, incluso en sujetos con IMC normal. Por ello esta asociación entre IR y obesidad abdominal es constante y consistente, y en la mayoría de los trabajos los componentes del SM y de la inflamación crónica están relacionados con ambos (IR y obesidad abdominal).

Así pues, es difícil definir en diferentes situaciones la importancia de uno u otro componente, y por tanto en los trabajos comentados se detecta disparidad. Además se sabe que con modificaciones del estilo de vida, con ejercicio físico moderado y con pérdida de peso mejoran los

componentes del SM y los parámetros de inflamación, pero ello también ocurre en diferentes ensayos con glitazonas, grupo de fármacos insulinosensibilizadores, que producen disminución de la IR y descenso de la PCR, incluso sin pérdida de peso⁸.

Sin duda, la obesidad tiene un importante papel predictivo del SM y del estado inflamatorio. Fernández-Real et al⁹ encuentran que la adiponectina, hormona secretada exclusivamente por el tejido adiposo, se correlaciona inversamente con la IR y con el grado de obesidad y factores inflamatorios.

Posiblemente estas aparentes diferencias se deben a que la IR puede ser diferente en diversas situaciones y enfermedades, y además es un proceso evolutivo en el tiempo donde la obesidad abdominal es el principal factor relacionado con la aparición de IR, SM e inflamación y de su agravamiento en el tiempo. Dependiendo de la importancia de la IR y sus posibles predictores genéticos, y de los determinantes o agravantes exógenos, entre los que la obesidad desempeña un papel fundamental, existirá mayor o menor grado de IR, y la aparición de SM e inflamación será un proceso evolutivo en el tiempo⁷. Hacen falta más estudios en este campo para poder establecer las diferencias en diferentes situaciones y la importancia de los diferentes componentes y condicionantes de la IR, la SM y la inflamación.

J.F. Ascaso

Bibliografía

1. Hanefeld M. The metabolic syndrome: roots, myths, and facts. En: Hanefeld M, Leonhardt W, editors. The metabolic syndrome. Jena: Gustav Fischer, 1997; p. 13-24.
2. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1071-7.
3. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JJ, Sancho J, San Millán JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. Diabetologia 2003;46:625-33.
4. Goodrazi MO, Erickson S, Port SC, et al. Relative impact of insulin resistance and obesity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. Metabolism 2003;52:713-9.
5. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hultén L, Hiukka A, Taskinen MR. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. Atherosclerosis 2003;166:387-94.
6. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemia obesity and the metabolic syndrome. Circulation 2003;108:1541-5.
7. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal adiposity (waist circumference) and its relation to insulin resistance and the metabolic syndrome in a South European Population. Eur J Intern Med 2003;14:101-6.
8. Haffner S. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. Am J Cardiol 2003;92(Suppl 1):18-26.
9. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of Adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. Clin Endocr Metab 2003;88:2714-8.

Serum chitotriosidase activity is increased in subjects with atherosclerosis disease

La actividad quitotriosidasa sérica está aumentada en los sujetos con enfermedad aterosclerosa

Artieda M, Cenarro A, García A, Jericó I, Gonzalvo C, Casado JM, et al.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:1645-542.

Este estudio se realizó para analizar la relación entre la actividad sérica de la enzima quitotriosidasa, proteína sintetizada exclusivamente por los macrófagos activados, y la extensión de las lesiones ateroscleróticas en pacientes con ictus isquémico aterotrombótico o con cardiopatía isquémica.

Se determinó la actividad quitotriosidasa y el polimorfismo genético común que causa una deficiencia de dicha enzima en 3 grupos poblacionales españoles constituidos por 153 pacientes con ictus, 124 con cardiopatía isquémica y 148 controles. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la actividad quitotriosidasa sérica entre el grupo ictus ($88,1 \pm 4,6$ nmol/ml/h; $p < 0,0001$) y cardiopatía isquémica ($79,0 \pm 6,3$; $p < 0,002$) con respecto al grupo control ($70,9 \pm 5,2$). Las diferencias observadas no fueron atribuibles a una distribución alélica o genotípica diferente. La extensión de la lesión ateromatosa carotídea de los pacientes con ictus fue evaluada mediante ecografía Doppler. La actividad quitotriosidasa fue de $66,9 \pm 9,6$, $88,7 \pm 8,3$ y $107,7 \pm 11,8$ en los pacientes con estenosis carotídea $\leq 30\%$, del 31 al 60% y $> 60\%$, respectivamente. Se observaron diferencias significativas al comparar a los pacientes que presentaban un grado de estenosis mayor e intermedio con respecto a los pacientes con estenosis leve ($p = 0,005$ y $p = 0,016$, respectivamente).

La actividad quitotriosidasa sérica está significativamente aumentada en los pacientes con enfermedad aterosclerosa y está relacionada con el nivel de gravedad de la lesión ateromatosa, lo que sugiere un posible papel como marcador de extensión de la lesión.

COMENTARIO

La quitotriosidasa se identificó como una enzima para el sustrato sintético quitotriósido. Posteriormente, se observó que dicha enzima exhibía actividad quitinolítica hacia el glucosaminoglicano quitina. Al clonar el gen se descubrió que tenía una gran homología estructural con la familia 18 de las glucosilhidrolasas.

En algunas enfermedades genéticas por depósito en los lisosomas como la enfermedad de Gaucher y otras