

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 peso<sup>8</sup>.

Sin duda, la obesidad tiene un importante papel predictivo del SM y del estado inflamatorio. Fernández-Real et al<sup>9</sup> 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 tiempo<sup>7</sup>. 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

esfingolipidosis se ha descrito un aumento de la actividad quitotriosidasa plasmática. Todas ellas tienen en común la presencia de macrófagos cargados de lípidos, como consecuencia del déficit enzimático primario responsable de la enfermedad. En este sentido, la quitotriosidasa se secreta exclusivamente por los macrófagos activados y, por tanto, la actividad de dicha enzima puede interpretarse como un marcador funcional de la actividad macrofágica. Dado que los macrófagos activados contribuyen a la fisiopatología de numerosos procesos, también se han constatado incrementos, aunque más modestos, de la actividad quitotriosidasa en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y la leishmaniasis. Además, es bien conocido que los macrófagos desempeñan un papel clave en la aterosclerosis dado que están presentes en todas las etapas de la aterogénesis y son a la vez marcadores de inestabilidad de la placa. En este contexto, es obligatorio recordar la demostración previa de que los macrófagos de la placa de ateroma producen gran cantidad de quitotriosidasa. Por otra parte, en la enfermedad de Gaucher, el notable incremento de la actividad quitotriosidasa secundario al déficit de  $\beta$ -glucocerebrosidasa guarda una estrecha relación con la acumulación lipídica de los macrófagos, y la actividad quitotriosidasa declina con rapidez después de instaurar el tratamiento enzimático sustitutivo, por lo que se ha sugerido que podría ser un buen parámetro indicador de respuesta al tratamiento.

En el presente estudio se demuestra un incremento significativo de la actividad de la quitotriosidasa sérica en pacientes con enfermedad cardiovascular de localización coronaria o cerebrovascular y su relación con la gravedad de la lesión. Se trata de un estudio caso-control en el que cabe destacar la rigurosidad de los criterios de inclusión seleccionados para asegurar que todos los pacientes tenían enfermedad coronaria o cerebrovascular isquémica de tipo aterotrombótico. Además, al analizar el polimorfismo genético común que causa una deficiencia de dicha actividad enzimática (duplicación 24 pares de bases) no encuentran diferencias en la distribución alélica o genotípica entre los 3 grupos evaluados, y dicha distribución es similar a la descrita en otras poblaciones. Por tanto, las diferencias halladas en la actividad quitotriosidasa sérica en el estudio son independientes del factor genético. Es posible que en el futuro este importante artículo sea el punto de partida para considerar la actividad quitotriosidasa como un marcador de extensión o gravedad de la enfermedad aterosclerosa. Sin embargo, quedan por resolver interrogantes y limitaciones entre las que, por ejemplo, cabría citar el desconocimiento del papel fisiológico de dicha proteína, el amplio rango de variabilidad y la necesidad de un método estandarizado para la medida de la actividad quitotriosidasa, así como otra serie de cuestiones de relevancia para su utilización en la práctica clínica.

J. Pedro-Botet

### **3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes**

Los inhibidores de la 3-hidroxi-metilglutaril CoA reductasa disminuyen la expresión del ligando Fas y la citotoxicidad en linfocitos T humanos activados

**Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Lorz C, Díaz C, Hernández G, et al.**

**Circulation 2003;108:1506-13.**

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa reducen la mortalidad cardiovascular, aunque los mecanismos de acción no han sido completamente elucidados. Se ha establecido la presencia de células T y células apoptóticas en las placas arterioscleróticas, y uno de los marcadores de su vulnerabilidad es un contenido celular reducido. Uno de los principales mecanismos de activación de muerte celular es el sistema Fas/ligando Fas (FasL).

Estudiamos si los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden regular la expresión de FasL y la citotoxicidad en células T humanas (células Jurkat). La activación de células Jurkat con ésteres de forbol e ionomicina aumentó la expresión de FasL, efecto que fue inhibido por la atorvastatina o la simvastatina. El mevalonato y el geranilgeranilpírofosfato, pero no el farnesilpírofosfato, evitaron a su vez el efecto de la atorvastatina, indicando que la geranilación de proteínas está relacionada con la expresión de FasL. La exotoxina C3, que inactiva selectivamente proteínas Rho, también disminuyó la expresión de FasL en células T. La sobreexpresión de RhoA constitutivamente activa aumentó la expresión de FasL en células Jurkat, mientras que la sobreexpresión RhoA negativa-dominante disminuyó la expresión de FasL en células activadas, lo que indica que RhoA está implicada en la expresión de FasL. La atorvastatina también disminuyó la actividad citotóxica de las células Jurkat activadas sobre células sensibles a FasL. Finalmente, el tratamiento con atorvastatina redujo la expresión de FasL en células mononucleares de sangre periférica y placas arterioscleróticas de carótida humana.

La atorvastatina regula la expresión de FasL en células T, probablemente debido a la inhibición de la prenilación de RhoA. Estos resultados aportan nueva información sobre los mecanismos por los que la atorvastatina puede regular la actividad citotóxica de las células T y el número de células en la placa arteriosclerótica.

### **COMENTARIO**

Numerosas evidencias han puesto de manifiesto que la arteriosclerosis es consecuencia de un proceso inflamatorio crónico que afecta a la pared arterial. Durante este proce-