

ORIGINAL

Concentraciones plasmáticas de FABP4 y evolución del síndrome metabólico

Anna Cabré, Iolanda Lázaro, Núria Plana, Raimón Ferre, Jordi Merino y Lluís Masana*

Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme, Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi, Hospital Universitari Sant Joan, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Reus, España

Recibido el 18 de junio de 2010; aceptado el 15 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 19 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

FABP4;
Síndrome metabólico;
Progresión;
Regresión

Resumen

Antecedentes: Los niveles circulantes de FABP4 se han asociado a alteraciones metabólicas y se han considerado un biomarcador predictivo de desarrollo de síndrome metabólico (SM) independiente de la adiposidad y la resistencia a la insulina en sujetos asiáticos no diabéticos.

Objetivo: Evaluar la relación entre los cambios en los niveles circulantes de FABP4 y la regresión o progresión de SM en sujetos incluidos en un programa global de cambios terapéuticos de estilo de vida.

Pacientes y métodos: En este estudio prospectivo de 1 año de duración se incluyeron 140 sujetos con obesidad abdominal y riesgo cardiovascular global aumentado. Se evaluó la asociación entre los cambios en los niveles de FABP4 y la evolución del diagnóstico de SM y sus componentes. También se analizaron cambios en otros parámetros bioquímicos, marcadores antropométricos y parámetros vasculares.

Resultados: Se observó un aumento en los niveles de FABP4 asociado a la progresión de SM y una reducción de los niveles de FABP4 asociada a regresión de SM. El aumento en los niveles de FABP4 se asoció con la aparición tanto de hipertrigliceridemia como de colesterol-HDL bajo, mientras que las reducciones de FABP4 se asociaron con la desaparición de los criterios de SM de obesidad abdominal, colesterol-HDL bajo y glicemia basal. Los predictores de progresión de SM fueron aumentos en el perímetro abdominal y las concentraciones de insulina. Las disminuciones de FABP4 fueron el único predictor independiente de regresión de SM.

Conclusiones: Las variaciones en la concentración plasmática de FABP4 se asocian a la progresión o regresión de SM. Dado el impacto de FABP4 sobre diversos componentes de SM no podemos descartar una relación causal entre el descenso de FABP4 y la regresión de SM.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.masana@urv.cat (L. Masana).

KEY WORDS

FABP4;
Metabolic syndrome;
Progression;
Regression

Circulating plasma FABP4 concentrations and progression of metabolic syndrome**Abstract**

Background: Circulating FABP4 levels have been associated with metabolic alterations and have been considered a predictive biomarker of the development of metabolic syndrome (MS), independently of adiposity and insulin resistance in non-diabetic Asians.

Objective: To evaluate the relationship between changes in FABP4 levels and MS regression or progression in a group of subjects enrolled in a therapeutic lifestyle changes program.

Patients and methods: We included 140 subjects with abdominal obesity and increased overall cardiovascular risk, who were prospectively followed-up for 1 year. The association between changes in FABP4 levels and changes in MS and its components was evaluated. Changes in other biochemical parameters, anthropometric markers and vascular data were also investigated.

Results: We observed an increase in FABP4 levels associated with MS progression and a reduction in FABP4 levels associated with MS regression. The increase in FABP4 levels was associated with the development of both triglyceridemia and low levels of high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, while FABP4 reductions were associated with regression of abdominal obesity, low HDL-cholesterol and the basal glycemia criteria of MS. The predictors of MS progression were positive changes in insulin and waist circumference. The only independent predictor of MS regression was reduction in FABP4.

Conclusions: Variations in circulating FABP4 levels are associated with MS progression and regression. Given the impact of FABP4 on several MS components, a causal relationship between FABP4 reduction and MS regression cannot be excluded.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es la conjunción de varios factores de riesgo cardiovascular como son la obesidad abdominal, la dislipemia, la hipertensión y la hiperglicemia. La resistencia a la insulina se considera un factor patogénico fundamental. Los sujetos con SM tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 aumentado^{1,2}. Trabajos recientes han sugerido un papel central del tejido adiposo como órgano dinámico que, aparte de almacenar energía, actúa como órgano endocrino secretando moléculas bioactivas como mediadores de inflamación, varias citoquinas y adipocinas involucradas en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la arteriosclerosis³.

La *adipocyte fatty acid-binding protein* o FABP4 es una proteína presente en el citoplasma de adipocitos y macrófagos donde se ha relacionado con la respuesta inflamatoria, el metabolismo lipídico y glucídico⁴⁻⁶. Estudios en modelos animales han permitido avanzar en el conocimiento de la implicación de la FABP4 en estos procesos. Se ha demostrado que la deficiencia de FABP4 protege frente al desarrollo de hiperinsulinemia, hiperglicemia y resistencia a la insulina cuando se induce obesidad⁷ y reduce lesiones arterioscleróticas en modelos hipercolesterolemicos^{5,8,9}. Estudios en humanos han demostrado la presencia de FABP4 en circulación¹⁰ y aunque se desconoce su función se ha propuesto como marcador en diferentes patologías asociadas a alteraciones metabólicas. Se han descrito niveles circulantes de FABP4 elevados en sujetos con sobrepeso, obesidad¹⁰, dislipemia aterógena¹¹ y enfermedad cardiovascular¹²⁻¹⁴. Estudios prospectivos han propuesto que los

niveles circulantes de FABP4 podrían ser predictores de desarrollo de diabetes tipo 2 y SM^{15,16}.

Las alteraciones metabólicas del SM se ven fuertemente influenciadas por la modificación del estilo de vida y de los hábitos de alimentación¹⁷. Sin embargo, existen escasos estudios del efecto de cambios de estilo de vida sobre los niveles de FABP4. Estudios recientes muestran que los niveles circulantes de FABP4 pueden ser reducidos por programas de ejercicio físico y consejos nutricionales en sujetos obesos^{18,19} aunque no han demostrado su efectividad en pacientes con riesgo cardiovascular como el síndrome del ovario poliquístico²⁰. Por otra parte, no existen estudios prospectivos de regresión de SM y su asociación con los niveles circulantes de FABP4.

En este estudio evaluamos el efecto de un programa global de cambios de estilo de vida sobre el SM y su repercusión sobre los niveles circulantes de FABP4 en una población con elevado riesgo cardiovascular.

Pacientes y métodos

Sujetos de estudio

En estado basal se analizó una cohorte de 405 pacientes, 254 hombres y 151 mujeres, de 22-79 años, con obesidad abdominal y riesgo cardiovascular global aumentado que eran derivados a la unidad de medicina vascular y metabolismo de nuestro hospital. En el estudio prospectivo se incluyeron 140 pacientes, 105 hombres y 35 mujeres, de 22-79 años, de esta misma cohorte que participaban en un estudio prospectivo del impacto de cambios terapéuticos de

estilos de vida sobre el riesgo cardiovascular de 1 año de duración²¹. Los consejos sobre los cambios de estilo de vida que recibieron los pacientes se basaron en el aumento de la actividad física (AF) en su tiempo libre, en seguir una dieta sana y dejar de fumar. Los criterios de inclusión fueron presentar obesidad abdominal según criterios del ATPIII (≥ 102 cm hombres; ≥ 88 cm mujeres) y riesgo cardiovascular global aumentado considerándose la presencia de diabetes tipo 2 o un riesgo cardiovascular global según el *Framingham Risk Score* entre el 5 y el 20% a 10 años. Se excluyeron del estudio aquellos sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular, neoplasia y otras enfermedades crónicas severas. El tratamiento farmacológico habitual fue mantenido durante todo el tiempo de intervención o bien fue modificado según requerimientos individuales siguiendo las indicaciones clínicas habituales. El SM se definió siguiendo los criterios de ATPIII en aquellos sujetos que presentaban al menos 3 de los siguientes factores: obesidad abdominal (≥ 102 cm hombres; ≥ 88 cm mujeres); tensión arterial $> 130/85$ mmHg o tratamiento hipotensor; triglicéridos $> 1,69$ mmol/l; HDL $< 1,03$ mmol/l (hombres) o $< 1,29$ mmol/l (mujeres); y glicemia basal $> 6,1$ mmol/l.

Se recogieron los datos físicos, antropométricos, vasculares y se les practicó un análisis bioquímico general antes y después del periodo de intervención. Además los niveles circulantes de FABP4 fueron cuantificados antes y después del seguimiento de 1 año. El comité ético y de investigación clínica de nuestro hospital aprobó el estudio y todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de entrar en el estudio.

Cambios terapéuticos de estilo de vida

La dieta fue evaluada mediante cuestionarios de frecuencia y registros de 3 días de recogida de datos 24 h que fueron suministrados al principio y al final del estudio. Las recomendaciones dietéticas que se hicieron se basaron en seguir una dieta tipo mediterránea. La AF en el tiempo libre fue valorada al inicio y al final del estudio mediante el cuestionario de Minnesota adaptado a la población española²². Se recomendó a todos los participantes incrementar su AF realizando actividades de baja y moderada intensidad durante 30–45 min, 5 veces por semana, para conseguir al menos un gasto energético adicional de 400–500 kcal/día. Las actividades recomendadas incluyeron andar a un ritmo moderado, bicicleta estacionaria o nadar suavemente. El hábito tabáquico se determinó mediante cuestionarios estándar²³. Se aconsejó que los fumadores abandonaran el consumo de tabaco y se les facilitó soporte farmacológico y psicológico cuando fue necesario. Se realizó un seguimiento médico y dietético cada 4 meses.

Determinaciones bioquímicas

Las concentraciones circulantes de FABP4 se determinaron en plasma de los pacientes mediante kits comerciales de ELISA (Bio Vendor Laboratory Medicine Inc., Brno, República Checa). Los resultados se calcularon utilizando un modelo de regresión polinomial de 4 parámetros y se expresaron como µg/l. La precisión intraensayo fue de 5,3% CV e interensayo

de 3,9% CV. Los anticuerpos utilizados en este kit de ELISA de FABP4 humano son altamente específicos para la FABP4 humana y no presentan reactividad cruzada detectable para las FABP1, FABP2, FABP3 o FABP5 humanas.

Los parámetros bioquímicos generales se determinaron mediante métodos estándar. El colesterol, los triglicéridos, la APO A1, la APO B100, la medición directa del colesterol LDL y del colesterol HDL se evaluaron mediante métodos enzimáticos e inmunoturbidimétricos (Spinreact, S.A., Sant Esteve de Bas, España) adaptados para el autoanalizador Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics, Madrid, España).

Determinación del grosor de la íntima media

Para la obtención de las imágenes carotídeas para las mediciones del grosor de la íntima media (GIM) se utilizó un ecógrafo Acuson Sequoia (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) equipado con una sonda *linear array* de ultrasonidos (8L5 5–12 MHz transductor de pequeñas piezas de banda ancha). Se obtuvieron imágenes de cada uno de los siguientes segmentos: arteria carótida común, interna y bulbo de ambos lados derecho e izquierdo. Se analizaron las imágenes previamente digitalizadas, mediante el software ThickSoft que determina la distancia entre el endotelio vascular y la adventicia. El valor medio de todos ellos fue definido como el GIM medio.

Análisis estadísticos

Para todos los análisis se utilizó el paquete informático SPSS versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Los datos presentados en las tablas expresan medias \pm desviación estándar para las variables continuas o la frecuencia para las variables categóricas. Todos los valores de p obtenidos fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los cambios en las variables se calcularon como el valor de la variable a 1 año de seguimiento menos el valor basal de la variable. Las comparaciones de cambios en las variables se analizaron mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney en cada categoría de cambio de SM. El análisis estadístico se completó con análisis de regresión lineal múltiple por pasos hacia delante para estudiar los cambios en las variables con una asociación independiente y significativa con cambios en FABP4. Las variables con una asociación elevada ($r > 0,700$, $p < 0,05$) no se incluyeron en el mismo modelo. Los modelos aceptados fueron aquellos con la mayor R^2 y el mínimo número de variables incluidas. Los parámetros finales se obtuvieron introduciendo en un modelo forzado las variables escogidas en un análisis de regresión lineal. En las tablas se presentan los coeficientes B no estandarizados \pm error típico para los resultados de los modelos de regresión lineal múltiple.

Resultados

Características de los sujetos de estudio

De la cohorte de 405 sujetos analizados en estado basal, el 66% ($n=267$) presentaron criterios de SM según ATPIII. La

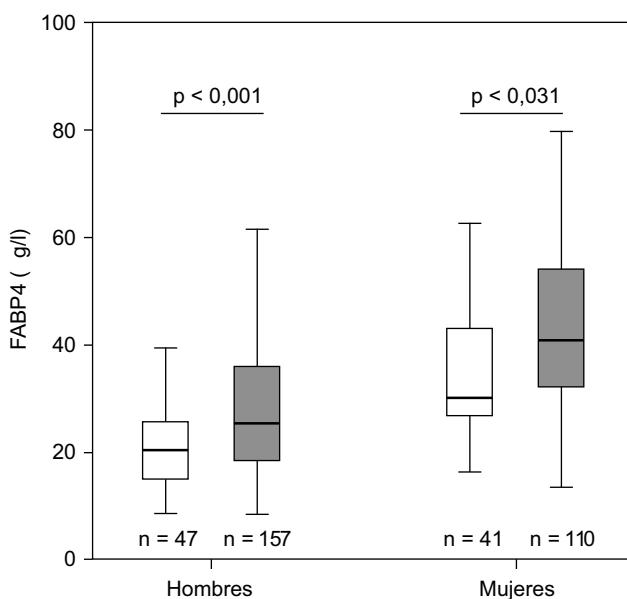


Figura 1 Muestra las concentraciones circulantes de FABP4 distribuidas por género y la presencia (cajas grises) o no (cajas blancas) de síndrome metabólico.

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes del estudio

VARIABLES	basal	1-año seguimiento
n		140
Género (hombres, %)		75
Edad (años)	54±10	55±10
Framingham Risk Score (%)	11,7±7,0	10,7±6,1
Diabetes tipo 2 (%)	34	
Criterios SM		
Obesidad abdominal (%)	74	71
Trigliceridemia (%)	86	75
Colesterol-HDL (%)	12	19
Tensión arterial (%)	82	76
Glicemia basal (%)	48	51
SM (%)	69	64
Regresión SM vs. basal (%)	–	20
Progresión SM vs. basal (%)	–	28
Tratamiento farmacológico		
Estatinas (%)	49	60
Fibratos (%)	39	40
Hipotensores (%)	40	45
Antidiabéticos orales (%)	21	24

CV: cardiovascular; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Progresión SM: no SM basal y SM a 1-año de seguimiento vs. no SM basal y no SM a 1-año de seguimiento; Regresión SM: SM basal y no SM a 1-año de seguimiento vs. SM basal y SM a 1-año de seguimiento; SM: síndrome metabólico.

figura 1 muestra las concentraciones basales de FABP4 distribuidas según género y presencia de SM. Observamos que las concentraciones de FABP4 fueron significativamente más elevadas en presencia de SM tanto en hombres

(28,1 [25,9–30,3] µg/l vs 21,8 [19,7–23,9] µg/l, $p < 0,001$) como en mujeres (42,0 [39,0–45,0] µg/l vs 36,0 [31,2–40,9] µg/l, $p = 0,031$).

La **tabla 1** muestra las características clínicas de los pacientes del estudio prospectivo. Esta tabla resume la incidencia de SM y de sus componentes en estado basal y a 1 año de seguimiento. Un 20% de los sujetos inicialmente diagnosticados de SM ($n=96$) mostraron regresión de esta alteración metabólica tras el periodo de intervención. Por otra parte, al inicio del estudio 43 sujetos no cumplían criterios de SM ($n=43$) y 28% de estos sujetos desarrollaron SM al año de seguimiento.

Datos antropométricos, bioquímicos y vasculares y cambios de SM

El grupo de sujetos que revirtieron criterios de SM, presentaron una disminución significativa del perímetro abdominal, de las concentraciones de triglicéridos e insulina y del riesgo cardiovascular calculado según el *Framingham Risk Score* cuando los comparamos con el grupo de sujetos que mantuvieron criterios de SM a lo largo del estudio (**tabla 2**). No se observaron cambios en las concentraciones séricas de glucosa ni en los parámetros vasculares.

El seguimiento reveló que los sujetos que desarrollaron SM comparados con los sujetos que no presentaron SM a lo largo del estudio, aumentaron todos los parámetros antropométricos registrados, aunque únicamente el aumento del perímetro abdominal alcanzó significación estadística (**tabla 2**). De los parámetros bioquímicos analizados, las concentraciones de insulina aumentaron con la aparición de SM, acompañadas por una progresión en el GIM (**tabla 2**). En este grupo, las concentraciones de glucosa presentaron una tendencia a aumentar aunque no alcanzaron niveles estadísticamente significativos. Sin embargo, no se observaron cambios ni en los niveles de triglicéridos ni en el riesgo cardiovascular calculado según el *Framingham Risk Score*. No se observó ningún otro cambio en los parámetros lipídicos (APOA1, APOB100, colesterol total, colesterol LDL y HDL) ni cambios en la tensión arterial asociados a cambios en la presencia de SM.

La **figura 2** muestra los cambios en los niveles circulantes de FABP4 en el seguimiento distribuidos según la evolución de SM. Observamos un aumento de los niveles circulantes de FABP4 asociados a progresión de SM y una reducción de estos niveles asociados a regresión de SM. Los cambios en FABP4 fueron estadísticamente significativos entre el grupo de progresión y el grupo sin SM ($p=0,019$) y entre el grupo de regresión y el grupo con mantenimiento de SM ($p=0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en FABP4 entre el grupo de sujetos que mantuvieron criterios de SM y el grupo de progresión a SM (**fig. 2**).

La progresión a SM representó un aumento medio de 4,9 unidades de FABP4, mientras que la regresión de SM resultó en una disminución media de 8,8 unidades de FABP4 (**tabla 3**).

Concentraciones circulantes de FABP4 y cambios en los componentes del SM

La **figura 3** muestra los cambios en FABP4 considerando los componentes de SM individualmente. Los niveles circulantes de FABP4 disminuyeron significativamente en los sujetos que

Tabla 2 Evolución de las variables clínicas y bioquímicas según la evolución de SM

Cambios en variables SM (basal/1-año seguimiento)	Cambios en SM					
	SM sí/sí	Regresión SM sí/no	p	No SM no/no	Progresión SM no/sí	p
Peso (kg)	$-0,06 \pm 3,55$	$-2,52 \pm 5,18$	0,103	$-0,27 \pm 5,55$	$2,01 \pm 4,43$	0,054
IMC (kg/m^2)	$0,01 \pm 1,47$	$-0,88 \pm 1,84$	0,108	$-0,13 \pm 1,96$	$0,69 \pm 1,52$	0,051
Cintura (cm)	$-0,30 \pm 4,40$	$-3,24 \pm 5,28$	0,040	$-2,73 \pm 5,28$	$1,75 \pm 3,98$	0,015
TAS (mmHg)	$-6,6 \pm 15,7$	$-8,2 \pm 13,0$	0,518	$-4,2 \pm 16,5$	$4,8 \pm 10,7$	0,091
TAD (mmHg)	$-4,2 \pm 12,1$	$0,2 \pm 6,8$	0,313	$-3,1 \pm 10,5$	$-4,9 \pm 12,9$	0,862
Triglicéridos (mmol/l)	$0,08 \pm 3,07$	$-0,94 \pm 1,57$	0,020	$-0,58 \pm 2,81$	$-0,50 \pm 2,17$	0,414
Colesterol-LDL (mmol/l)	$-0,27 \pm 0,85$	$-0,16 \pm 0,72$	0,616	$0,02 \pm 0,75$	$-0,16 \pm 1,10$	0,947
Colesterol-HDL (mmol/l)	$-0,02 \pm 0,23$	$0,02 \pm 0,22$	0,600	$0,04 \pm 0,18$	$-0,11 \pm 0,46$	0,698
Insulina (mU/l)	$0,76 \pm 12,49$	$-3,06 \pm 7,80$	0,043	$-1,45 \pm 4,37$	$18,69 \pm 50,47$	0,003
Glucosa (mmol/l)	$-0,04 \pm 1,64$	$-0,16 \pm 1,17$	0,617	$-0,46 \pm 1,56$	$0,16 \pm 1,20$	0,076
HOMA-IR	$0,14 \pm 6,74$	$-0,58 \pm 3,15$	0,109	$-0,72 \pm 2,07$	$7,96 \pm 23,90$	0,007
FABP4 ($\mu\text{g}/\text{l}$)	$4,27 \pm 11,72$	$-4,73 \pm 8,91$	0,001	$-1,53 \pm 5,35$	$3,36 \pm 5,70$	0,019
GIM medio (mm)	$0,01 \pm 0,12$	$0,03 \pm 0,16$	0,731	$-0,02 \pm 0,09$	$0,06 \pm 0,17$	0,019
Framingham Risk Score (%)	$-0,57 \pm 4,54$	$-2,79 \pm 4,20$	0,005	$-1,06 \pm 3,70$	$0,92 \pm 4,89$	0,201

CV: cardiovascular; FABP4: adipocyte fatty acid-binding protein; GIM: grosor de la íntima media; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Progresión SM: no SM basal y SM a 1- año vs no SM basal y no SM a 1-año de seguimiento; Regresión SM: SM basal y no SM a 1- año de seguimiento vs. SM basal y SM a 1-año de seguimiento; SM: síndrome metabólico; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

p para las comparaciones de cambio de variables, definidas como la diferencia entre la variable 1-año de seguimiento y variable basal, mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney en cada categoría de cambio de SM según criterios de ATPIII.

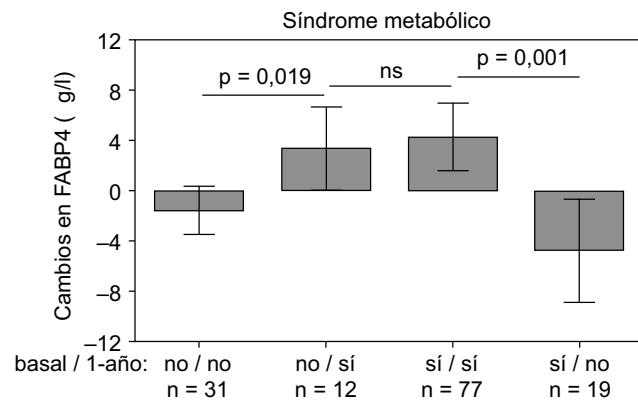


Figura 2 Cambios en los niveles circulantes de FABP4 según evolución del síndrome metabólico.

presentaron regresión de los siguientes criterios de SM: obesidad abdominal ($p=0,023$) (fig. 3A), colesterol-HDL ($p=0,032$) (fig. 3C) o glicemia basal ($p=0,022$) (fig. 3E), respecto a los sujetos que mantuvieron estos criterios de SM a lo largo del estudio. Sin embargo, los niveles circulantes de FABP4 aumentaron significativamente en aquellos sujetos en los que debutaron en la presencia de trigliceridemia ($p=0,058$) (fig. 3B) y colesterol-HDL bajo ($p=0,043$) (fig. 3C), comparado con aquellos sujetos que se mantuvieron sin la aparición de estos criterios de SM a lo largo del estudio.

Predictores de cambio en SM

La tabla 3 muestra los predictores de evolución de SM en la población de estudio. Los predictores de regresión de SM

incluyeron reducciones en todas las variables antropométricas analizadas (peso, IMC y perímetro abdominal), en el riesgo cardiovascular calculado según el Framingham Risk Score y en los niveles circulantes de FABP4. Sin embargo, no se observaron cambios en el GIM asociados a regresión de SM en este estudio.

Por otro lado, los predictores asociados a la aparición de SM fueron un aumento en el perímetro abdominal y en las concentraciones de insulina y FABP4. Elevaciones en el GIM presentaron una tendencia muy próxima a la significación estadística de estar asociadas con la aparición de SM.

Finalmente realizamos análisis de regresión múltiple hacia adelante para evaluar los predictores independientes asociados a cambios en SM (tabla 4). Únicamente la reducción en los niveles circulantes de FABP4 fue un predictor independiente de la regresión de SM, mientras que los factores asociados independientemente con la progresión de SM fueron el aumento en el perímetro abdominal y en las concentraciones de insulina.

Discusión

Este estudio es el primero en comunicar que la reducción de las concentraciones circulantes de FABP4 durante un programa terapéutico de cambios de estilo de vida podría ser un predictor de regresión de SM en pacientes con obesidad abdominal y riesgo cardiovascular elevado independiente de cambios en la adiposidad y la resistencia a la insulina. Es conocida la asociación de los niveles circulantes de FABP4 y la obesidad o la resistencia a la insulina^{10,24}. Las concentraciones de FABP4 están aumentadas en pacientes con SM tengan o no diabetes tipo 2^{10,24}. Además las

Tabla 3 Predictores de cambios en SM

Cambios en variables	Regresión SM		Progresión SM	
	Coeficiente B ± SE	p*	Coeficiente B ± SE	p**
Peso (kg)	-2,47 ± 1,01	0,016	2,29 ± 1,79	0,210
IMC (kg/m ²)	-0,90 ± 0,40	0,026	0,83 ± 0,63	0,197
Cintura (cm)	-3,18 ± 1,22	0,010	4,48 ± 1,69	0,011
Triglicéridos (mmol/l)	-0,97 ± 0,73	0,187	0,08 ± 0,90	0,929
Insulina (mU/l)	-3,66 ± 3,01	0,226	20,14 ± 8,98	0,030
Glucosa (mmol/l)	-0,04 ± 0,41	0,926	0,62 ± 0,50	0,222
HOMA-IR	-0,62 ± 1,60	0,696	8,69 ± 4,25	0,048
FABP4 (μg/l)	-8,80 ± 2,89	0,003	4,89 ± 1,85	0,012
GIM medio (mm)	0,03 ± 0,03	0,413	0,08 ± 0,04	0,052
Framingham Risk Score (%)	-2,28 ± 1,14	0,048	1,98 ± 1,38	0,158

CV: cardiovascular; FABP4: adipocyte fatty acid-binding protein; GIM: grosor de la íntima media; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance; IMC: índice de masa corporal; SM: síndrome metabólico.

*p obtenida a partir del análisis de regresión lineal para la comparación de cambios en el grupo de regresión de SM.

**p a partir de análisis de regresión lineal para la comparación de cambios en el grupo de progresión a SM.

concentraciones de FABP4 correlacionan positivamente con todos los parámetros que definen el SM y aumentan con la presencia de mayor número de componentes de SM. Sin embargo' la asociación positiva entre FABP4 y marcadores de resistencia a la insulina no se ha observado en pacientes con diabetes tipo 2²⁴. Los resultados de un estudio prospectivo a 5 años en sujetos de origen asiático demostraron que las concentraciones basales de FABP4 predicen el desarrollo de SM independientemente de la adiposidad y la resistencia a la insulina¹⁶. Nuestro estudio realizado en sujetos caucásicos no confirma estos resultados. Aunque el aumento en las concentraciones de FABP4 se asoció con la aparición de SM a 1 año, juntamente con el aumento de las concentraciones de insulina, del índice HOMA, del perímetro abdominal y del GIM, las variaciones de FABP4 no se mantuvieron como predictor independiente de desarrollo del SM, quedando como tales el aumento en el perímetro abdominal y en las concentraciones de insulina. Cabe destacar que una de las variables que pueden estar influenciando el resultado obtenido es que nuestro estudio incluía la diabetes como uno de los criterios de inclusión a diferencia del estudio de Xu et al¹⁶. Nuestro grupo ha demostrado previamente que los sujetos con diabetes tipo 2 presentan niveles más elevados de FABP4, asimismo, Tso et al¹⁵ han demostrado que los niveles de FABP4 pueden ser un predictor de desarrollo de diabetes tipo 2. En la misma línea, nuestro grupo de pacientes presentaba un riesgo cardiovascular moderado-alto lo cual puede estar también sesgando el resultado, dando ya unos valores basales de FABP4 superiores. Está bien establecida la asociación de la FABP4 con la enfermedad cardiovascular en modelos animales. La deficiencia en FABP4 proporciona una protección frente la enfermedad cardiovascular en modelos animales de hipercolesterolemia^{8,9}. Estudios publicados por otros grupos en humanos muestran que las concentraciones circulantes de FABP4 se asocian positivamente con elevaciones del GIM¹², con mayor número de vasos estenóticos¹³ y con mayor volumen de placa¹⁴. Sin embargo,

nuestro grupo tampoco ha podido confirmar una asociación entre los niveles circulantes de FABP4 y arteriosclerosis en pacientes con diabetes tipo 2²⁴.

Dado el elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes es interesante todo aquel tratamiento dirigido a reducir cualquier factor de riesgo en estos pacientes. Por ello, es de interés clínico el desarrollo de tratamientos dirigidos a disminuir los componentes del SM así como el estudio de nuevos marcadores que permitan el seguimiento o sirvan de predictores de evolución de esta enfermedad. Nuestro estudio muestra que existe una asociación entre la reducción de los niveles circulantes de FABP4 y la desaparición del diagnóstico de SM, es decir, con la reducción de componentes del SM. Aunque la reducción de FABP4 se observó con la desaparición de los criterios de SM de colesterol HDL bajo, glicemia basal y obesidad abdominal, la asociación entre la reducción de FABP4 y regresión de SM fue independiente de cambios en la adiposidad, el perfil lipídico y la resistencia a la insulina. Por ello, no podemos descartar que descensos en FABP4 pudieran colaborar en la regresión de algunos componentes de SM. En este sentido, FABP4 se ha implicado directamente en el control de la lipólisis adipocitaria²⁵, en la acción del receptor de la insulina^{26,27} y la contractilidad de células musculares cardíacas²⁸. Los niveles de FABP4 pueden ser modificados farmacológicamente por la acción de las estatinas. Existe un estudio que muestra que las estatinas pueden reducir la FABP4 en sujetos hipercolesterolemicos²⁹. Además, recientemente se ha observado que la reducción del peso corporal y la actividad física pueden reducir los niveles de FABP4 en pacientes obesos^{18,19}. Estos resultados junto con el presente estudio sugieren que un programa de cambios de estilo de vida adecuado a los factores de riesgo cardiovascular podría ser de utilidad en el manejo clínico de pacientes con SM y elevado riesgo cardiovascular. Se requiere de estudios con un número mayor de pacientes y mayor tiempo de seguimiento para confirmar el papel de la FABP4 en la regresión del SM.

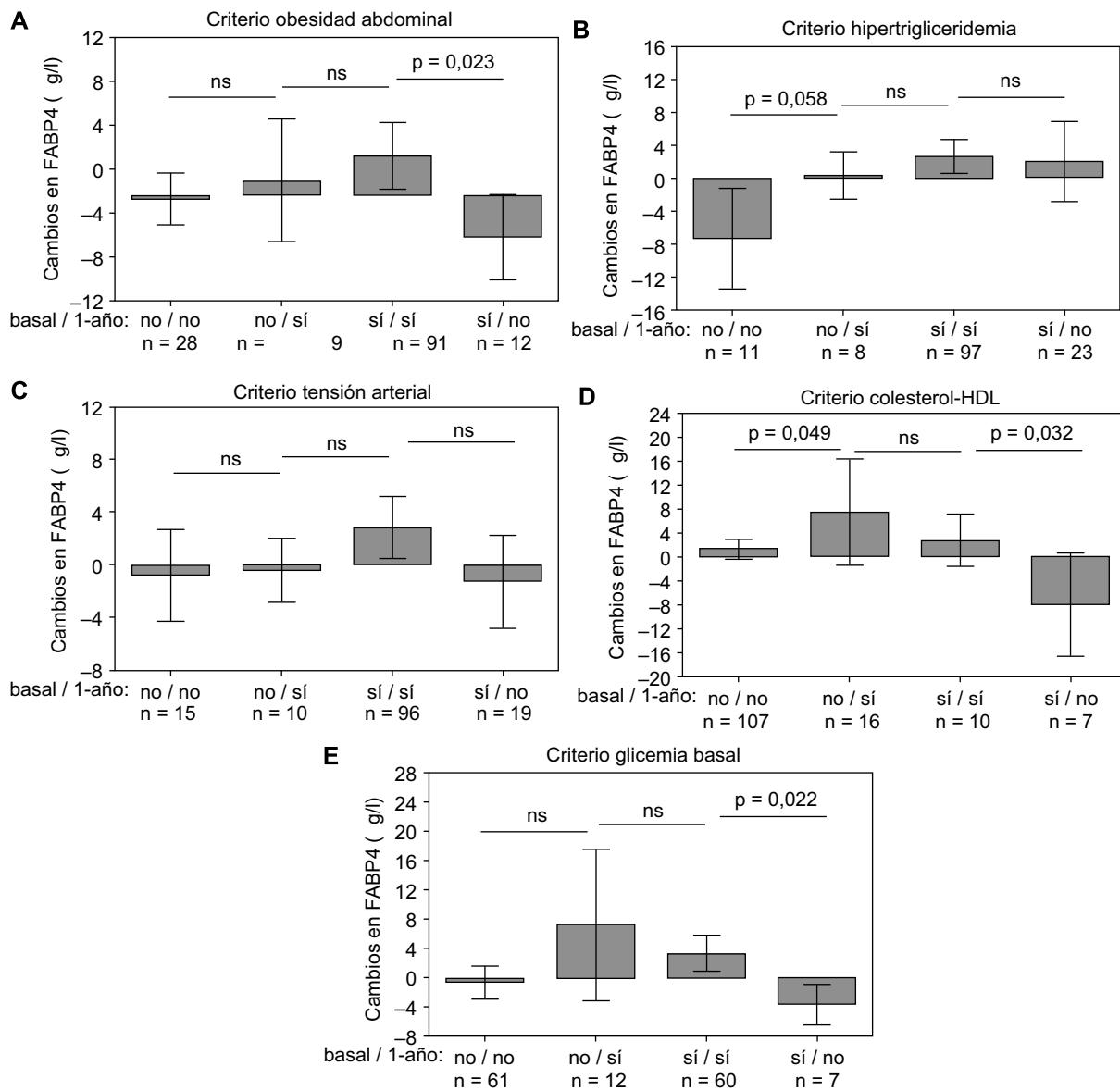


Figura 3 Cambios en los niveles circulantes de FABP4 según cambios en los criterios de síndrome metabólico.

Tabla 4 Análisis de regresión múltiple hacia adelante mostrando las variables cuyos cambios se asocian de forma independiente y significativa con cambios en el SM

	coeficiente B ± SE	p
Regresión SM		
Cambios en FABP4 ($\mu\text{g/l}$)	0,030 ± 0,011	0,012
Progresión SM		
Cambios en cintura (cm)	0,025 ± 0,011	0,031
Cambios en insulina (mU/l)	0,006 ± 0,002	0,009
FABP4: adipocyte fatty acid-binding protein; SE: error estándar; SM: síndrome metabólico.		

Clínico-Epidemiológica: Aspectos clínico-epidemiológicos de la arteriosclerosis y sus factores de riesgo.

Contribución de autoría

1) Aportaciones a la idea, diseño o recogida de datos o análisis e interpretación de estos; 2) redacción del borrador del artículo o revisión crítica de su contenido, y 3) aprobación final de la versión a publicar: Anna Cabré, Iolanda Lázaro, Núria Plana, Raimón Ferre, Jordi Merino y Lluís Masana.

Financiación

Proyecto financiado por la Fundación/Sociedad Española de Arteriosclerosis. Beca FEA/SEA 2006 para Investigación

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Anton Vernet del Departamento de Ingeniería Mecánica de la URV, Tarragona, España y al Dr. Blai Coll de la Unitat de Detecció i Tractament de Malalties Aterotrombòtiques (UDETMA), Lérida, España, como creadores del software informático ThickSoft, para cedernos su utilización.

Una comunicación referente a esta línea de trabajo, titulada: «La fatty acid-binding protein de adipocito está aumentada en el síndrome metabólico y el tratamiento con tiazolidinadionas en pacientes con diabetes tipo 2», fue presentada en el XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis celebrado en Valencia el año 2007 y galardonada con una mención especial. El CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas es una iniciativa de ISCIII.

Bibliografía

1. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110:1245–50.
2. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28:1769–78.
3. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548–56.
4. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins—the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *J Nutr*. 2004;134:2464S–8S.
5. Boord JB, Maeda K, Makowski L, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, et al. Combined adipocyte-macrophage fatty acid-binding protein deficiency improves metabolism, atherosclerosis, and survival in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004;110:1492–8.
6. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and IkappaB kinase activities. *J Biol Chem*. 2005;280:12888–95.
7. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*. 1996;274:1377–9.
8. Makowski L, Boord JB, Maeda K, Babaev VR, Uysal KT, Morgan MA, et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med*. 2001;7:699–705.
9. Boord JB, Maeda K, Makowski L, Babaev VR, Fazio S, Linton MF, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein, aP2, alters late atherosclerotic lesion formation in severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1686–91.
10. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006;52:405–13.
11. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimon F, Plana N, et al. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *J Lipid Res*. 2008;49:1746–51.
12. Yeung DC, Xu A, Cheung CW, Wat NM, Yau MH, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1796–802.
13. Rhee EJ, Lee WY, Park CY, Oh KW, Kim BJ, Sung KC, et al. The association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in Korean adults. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:165–72.
14. Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A, Hirohata S, Usui S, Hina K, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):164–9.
15. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007;30:2667–72.
16. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation*. 2007;115:1537–43.
17. Miyatake N, Fujii M, Miyachi M, Tabata I, Takeshi S, Hirao T, et al. Changes in metabolic syndrome and its components with lifestyle modification in Japanese men. *Intern Med*. 2010;49:261–5.
18. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism*. 2007;56:1735–41.
19. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:569–74.
20. Mohlig M, Weickert MO, Ghadamgadai E, Machlitt A, Pfuller B, Arafat AM, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is associated with markers of obesity, but is an unlikely link between obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome women. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:195–200.
21. Ferré R, Plana N, Merino J, Aragones G, Girona, J, Heras M, et al. Effects of therapeutic lifestyle changes on peripheral artery tonometry in patients with abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. En prensa 2010.
22. Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J; Investigators of the MARATDON Group. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431–7.
23. DiClemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi JS. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol*. 1991;59:295–304.
24. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimón F, Plana N, et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2007;195:e150–8.
25. Coe NR, Simpson MA, Bernlohr DA. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *J Lipid Res*. 1999;40:967–72.
26. Buelt MK, Shekels LL, Jarvis BW, Bernlohr DA. In vitro phosphorylation of the adipocyte lipid-binding protein (p15) by the insulin receptor. Effects of fatty acid on receptor kinase and substrate phosphorylation. *J Biol Chem*. 1991;266:12266–71.
27. Buelt MK, Xu Z, Banaszak LJ, Bernlohr DA. Structural and functional characterization of the phosphorylated adipocyte lipid-binding protein (pp15). *Biochemistry*. 1992;31:3493–9.

28. Lamounier-Zepter V, Look C, Álvarez J, Christ T, Ravens U, Schunck WH, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. *Circ Res.* 2009;105:326–34.
29. Karpisek M, Stejskal D, Kotolova H, Kollar P, Janoutova G, Ochmanova R, et al. Treatment with atorvastatin reduces serum adipocyte-fatty acid binding protein value in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:637–42.