



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

Marcadores de síndrome metabólico: papel de fatty acid binding protein 4 (FABP4)

Markers of metabolic syndrome: Role of fatty acid binding protein 4 (FABP4)

Marta Alegret

Unidad de Farmacología, Departamento de Farmacología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Disponible en Internet el 13 de noviembre de 2010

El síndrome metabólico (SMet) comprende un conjunto de alteraciones (obesidad, dislipemia, presión arterial elevada y resistencia a la insulina) que confieren un elevado riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. Existe un cierto escepticismo en cuanto a la utilidad del concepto de SMet en asistencia primaria, entre otras razones porque el riesgo cardiovascular asociado al SMet no es superior que el que se obtendría sumando el riesgo atribuible a cada uno de sus componentes¹. Sin embargo, la presencia de SMet es un buen predictor de la incidencia de enfermedad cardiovascular y, en especial, de diabetes tipo 2². Por otra parte, si el diagnóstico de SMet se realiza de forma temprana, la instauración de sencillos cambios en el estilo de vida puede reducir el nivel de riesgo y evitar la necesidad de intervención farmacológica. Por tanto, desde el punto de vista clínico, es importante disponer de marcadores que permitan evaluar de forma rápida y fiable la evolución del SMet, la eficacia de la intervención terapéutica, y en su caso poner en evidencia una posible regresión de la misma. Entre los más estudiados destaca la proteína C reactiva, un marcador muy sensible de inflamación sistémica asociado con todos los componentes del SMet³. Sin embargo, no se ha podido demostrar claramente un efecto causal de la proteína C reactiva sobre la aparición de SMet. También la adiponectina, una hormona producida por el tejido adiposo cuya expresión resulta reducida en la obesidad, lipodistrofia, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, se ha propuesto como marcador de SMet⁴. Recientemente se ha observado que los individuos con SMet presentan niveles

elevados de biomarcadores de función cardíaca, que pueden ser clínicamente relevantes para la evaluación del riesgo cardiovascular⁵.

Existen varias razones que sugieren que la FABP4, uno de los componentes de la familia de *fatty acid binding proteins*, puede ser también un marcador del desarrollo y evolución de SMet. En primer lugar, FABP4 se expresa mayoritariamente en los dos tipos celulares implicados en el desarrollo de dicho síndrome, adipocitos y macrófagos⁶. El papel de los adipocitos resulta clave, ya que la obesidad y especialmente la obesidad central, precede la aparición del resto de componentes del SMet^{7,8}. Es evidente que el tejido adiposo no es únicamente un almacén inerte de lípidos, sino que funciona como órgano endocrino, que produce y libera a la circulación diversas moléculas bioactivas⁹, entre ellas la FABP4¹⁰. En cuanto a los macrófagos, presentan similitud con los adipocitos en cuanto a biología y función, y actúan de forma sinérgica con estos en las fases iniciales de desarrollo del SMet, especialmente debido a su capacidad de infiltrarse en el tejido adiposo y amplificar y perpetuar las reacciones inflamatorias¹¹.

En segundo lugar, diversos estudios tanto in vitro como en modelos animales y en humanos indican que la FABP4 puede constituir un nexo de unión entre inflamación, obesidad y síndrome metabólico. Así, estudios en ratones *knockout* para FABP4 demuestran que la ausencia de este gen protege frente al desarrollo de resistencia a la insulina y aterosclerosis^{12–15}. Por último, estudios recientes demuestran que la deficiencia de FABP en adipocitos reduce la expresión de citocinas inflamatorias en macrófagos, y su deficiencia en macrófagos conduce a un aumento de la señalización de insulina y la captación de glucosa en adipocitos¹⁶.

Correo electrónico: alegret@ub.edu

Pero FABP4 no es únicamente un mediador que interrelaciona obesidad, inflamación y resistencia a la insulina. Como se ha comentado, los adipocitos producen y secretan FABP4 al medio, y aunque se desconoce la función de la FABP4 plasmática algunos autores sugieren que podría tratarse también de un marcador del desarrollo de síndrome metabólico^{10,17}. Así, en estudios poblacionales en asiáticos, los niveles circulantes de FABP4 predijeron la incidencia de SMet independientemente de la adiposidad y la resistencia a la insulina¹⁷. Sin embargo, no todos los estudios han podido demostrar esta asociación, debido a factores étnicos o al propio diseño del estudio. Desde hace ya algunos años, el grupo de investigación en Lípidos y Aterosclerosis de la Universitat Rovira i Virgili ha realizado importantes aportaciones en este sentido, demostrando que existe una correlación entre las concentraciones plasmáticas de FABP4 y diabetes tipo 2¹⁸, dislipemia diabética¹⁹, disfunción renal²⁰, lipodistrofia²¹, hiperlipemia familiar combinada²² o disfunción endotelial²³. En el presente número de *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, se presenta un estudio de este grupo en el que se da un paso más, sugiriendo el posible valor de FABP4 como predictor de la regresión de SMet tras una intervención basada en cambios en el estilo de vida²⁴. En otros estudios, la reducción de los niveles plasmáticos de FABP4 en niños²⁵ o mujeres obesas²⁶ tras intervenciones basadas en el ejercicio físico se correlacionaron de forma significativa con los cambios en el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal; además, no se encontró una correlación positiva entre FABP4 y marcadores de SMet²⁵. En cambio, en el estudio de Cabré et al²⁴ la variación en los niveles de FABP4 fue el único parámetro asociado a la regresión de SMet de forma independiente a cambios en la adiposidad.

Aunque algunos estudios sugieren que FABP4 tiene un papel causal en patologías relacionadas con el SMet como la diabetes tipo 2²⁷, no está claro si los niveles elevados de esta proteína son una consecuencia o una causa de la propia patología. Estudios longitudinales con un mayor número de pacientes son necesarios para establecer relaciones causales entre FABP4 y SMet. Por otra parte, en el estudio de Cabré et al²⁴ no se ha confirmado el valor de FABP4 como predictor del desarrollo de SMet. Es evidente, por tanto, que se necesitan más estudios para clarificar el papel de FABP4 como biomarcador de SMet, ya que de forma ideal debería proporcionar tanto información diagnóstica como pronóstica, y a partir de la determinación de sus niveles en plasma debería poderse predecir tanto la progresión como la regresión de la patología. Por el momento, en base a los estudios realizados, podemos afirmar que FABP4 es una molécula prometedora como indicador de la evolución de SMet, que podría convertirse en un parámetro clínicamente relevante en el futuro.

Bibliografía

- Arsenault Benoit J, Pibarot Philippe, Després Jean-Pierre. The quest for the optimal assessment of global cardiovascular risk: are traditional risk factors and metabolic syndrome partners in crime? *Cardiology*. 2009;113:35–49.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:2644–50.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events: An 8-Year Follow-Up of 14719 Initially Healthy American Women. *Circulation*. 2003;107:391–7.
- Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2005;257:167–75.
- Siervo M, Ruggiero D, Sorice R, Nutile T, Aversano M, Stephan BCM, et al. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 2010;268:338–47.
- Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the Fatty Acid-binding Protein family. *J Biol Chem*. 2010;285:32679–83.
- Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004;27:788–93.
- Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Söderberg S, Alberti GMM, et al. Central Obesity as a Precursor to the Metabolic Syndrome in the AusDiab Study and Mauritius. *Obesity*. 2008;16:2707–16.
- Gustafson B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:332–41.
- 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.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res*. 2005;46:2347–55.
- Uysal KT, Scheja L, Wiesbrock SM, Bonner-Weir S, Hotamisligil GS. Improved Glucose and Lipid Metabolism in Genetically Obese Mice Lacking aP2. *Endocrinology*. 2000;141:3388–96.
- 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.
- 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.
- 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.
- Furuhashi M, Fucho R, Görgün CZ, Tuncman G, Cao H, Hotamisligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest*. 2008;118:2640–50.
- 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.
- 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.
- Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimón 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.
- Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimón F, Plana N, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 increases with renal dysfunction in type 2 diabetic patients without microalbuminuria. *Clin Chem*. 2008;54:181–7.

21. Coll B, Cabre A, Alonso-Villaverde C, Lazaro I, Aragonés G, Parra S, et al. The fatty acid binding protein-4 (FABP4) is a strong biomarker of metabolic syndrome and lipodystrophy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2008;199:147–53.
22. Cabré A, Lázaro I, Cofán M, Jarauta E, Plana N, Garcia-Otín AL, et al. FABP4 plasma levels are increased in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res*. 2010;51:1173–8.
23. Aragonés G, Ferré R, Lázaro I, Cabré A, Plana N, Merino J, Heras M, et al. Fatty acid-binding protein 4 is associated with endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2010. [Epub ahead of print].
24. Cabré A, Lázaro I, Plana N, Ferre R, Merino J, Masana L. Concentraciones plasmáticas de FABP4 y evolución del síndrome metabólico. *Clin Invest Arterioscler*. 2010.doi:10.1016/j.arteri.2010.10.005.
25. 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.
26. 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.
27. Bagheri R, Qasim AN, Mehta NN, Terembula K, Kapoor S, Braunstein S, et al. Relation of plasma fatty acid binding proteins 4 and 5 with the metabolic syndrome, inflammation and coronary calcium in patients with type-2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010;106:1118–23.