

Artículo original / Original Article

Utilidad del ejercicio de tipo aeróbico en el manejo del estatus proinflamatorio en adultos con síndrome metabólico.

Usefulness of aerobic exercise in managing the proinflammatory status in adults with metabolic syndrome

Rosety-Rodriguez M¹✉, Rosety I², Vaz C³, Rosety MA⁴, Macias-Amat IM², Diaz-Ordoñez A⁵, Fornieles-Gonzalez G¹, Pery MT⁵, Belghiti H⁶, Rosety JM⁷, Gómez F¹, Ordoñez FJ⁵.

¹ Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz

² Departamento de Anatomía y Embriología Humana. Universidad de Cádiz

³ Centro Andaluz de Medicina del Deporte. Junta de Andalucía.

⁴ Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad Europea de Madrid.

⁵ Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte. Universidad de Cádiz

⁶ Facultad de Medicina y Farmacia. Universidad de Rabat.

⁷ Hospital Universitario Puerta del Mar. Servicio Andaluz de Salud.

✉: manuel.rosetyrodriguez@uca.es

RESUMEN

El presente estudio se diseñó con el objetivo de reducir los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias en adultos jóvenes con síndrome metabólico a través de un programa de ejercicio físico de 12 semanas.

Participaron voluntariamente 60 adultos varones con síndrome metabólico de acuerdo a los criterios establecidos por National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III). Se distribuyeron aleatoriamente en un grupo experimental (n=45) que desarrolló un programa de ejercicio de tipo aeróbico de 12 semanas, 3 sesiones/semana y una intensidad del 60-75% de su frecuencia cardíaca máxima. El grupo control (n=15) estaba ajustado en sexo, edad e índice de masa corporal aunque no desarrolló el programa de entrenamiento. Los niveles plasmáticos de factor-necrosis-tumoral- α (TNF- α), Interleukina-1 (IL-1 β) e Interleukina-6 (IL-6) se determinaron mediante ELISA. El porcentaje de masa grasa se determinó mediante bioimpedanciometría eléctrica. Ambos parámetros se valoraron 72-h antes de iniciar el programa de entrenamiento (pre-test) y 72-h después de su finalización (post-test). Éste protocolo fue aprobado por un Comité de Ética institucional. Cuando se comparan con valores basales, los niveles plasmáticos de TNF- α (7.2 ± 1.2 vs 5.6 ± 1.1 pg/ml; $p < 0.05$), IL-1 (7.2 ± 1.2 vs 5.6 ± 1.1 pg/ml; $p < 0.05$) e IL-6 (7.2 ± 1.2 vs 5.6 ± 1.1 pg/ml; $p < 0.05$) se redujeron significativamente. Por el contrario no se observaron cambios significativos en el grupo control.

Un programa de 12 semanas de ejercicio de tipo aeróbico reduce significativamente los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias en adultos con síndrome metabólico.

Palabras clave: Síndrome metabólico; Ejercicio físico; citocinas

ABSTRACT

The present study was designed to determine the influence of regular exercise on proinflammatory biomarkers in young adults with metabolic syndrome.

To get this goal, sixty young adult men with metabolic syndrome according to the criteria reported by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) volunteered for this study. Forty-five were randomly included in experimental group to perform a 12-week aerobic training program, 3 days/week, consisting of warm up (10 min), main part (20-35 min [increasing 5 minutes each three weeks]) at a work intensity of 60-75% of peak heart rate (increasing 5% each three weeks) and cool-down (10 min).

Control group included 15 age, sex and BMI-matched men with metabolic syndrome that will not perform any training program. Our protocol was approved by an institutional ethic committee. Plasmatic cytokine levels (Tumor-Necrosis-Factor [TNF- α]; Interleukin-1 [IL-1 β]; Interleukin-6 [IL-6]) were determined by ELISA twice: firstly 72-h before starting the program (pre-test) and finally 72-h after its ending (post-test). Fat mass percentage was determined by bioelectric-impedance method.

When compared to baseline plasmatic cytokine levels were decreased significantly after being exercised. On the contrary no changes were reported in controls. We concluded a 12-week training program reduced proinflammatory biomarkers in male adults with metabolic syndrome.

Key Words: Metabolic syndrome; Exercise; Cytokine

INTRODUCCIÓN

En los últimos años y desde diversos estudios clínicos y meta-análisis se han establecido recomendaciones para promocionar la práctica de actividad física como método de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la duración, volumen e intensidad de las cargas de trabajo requeridas para prevenir eventos cardiovasculares necesitan fijarse con claridad para facilitar de ese modo su reproducibilidad. Igualmente, el mecanismo que explica este efecto cardiosaludable del ejercicio físico en la aterogénesis no está aún bien establecido (1,2)

Profundizando en esto último, recientes trabajos sugieren que la asociación entre actividad física y reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular podría estar mediada por el efecto anti-inflamatorio del ejercicio físico, lo que sería de gran interés ya que en la actualidad se considera a la arteriosclerosis como una enfermedad inflamatoria. A nivel de laboratorio todo esto se traduciría en una reducción significativa de los marcadores de inflamación entre los que citokinas como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y las interleukinas (IL-1 β ; IL-6) desempeñan un papel esencial (3,4,5).

En todo caso, resulta de especial interés centrarse en pacientes con síndrome metabólico al ser un proceso de gran prevalencia en nuestro medio y responsable de una alta morbi-mortalidad. Aunque su etiología es aún desconocida, atribuyéndose a una compleja interacción entre factores genéticos y medioambientales, lo que si se sabe es el importante papel que el estado proinflamatorio desempeña en el curso fisiopatológico de dicho proceso, lo que justificaría que cobre cada vez mayor atención en la literatura (6,7,8).

Por todas las razones anteriormente expuestas, el presente estudio se diseñó con el objetivo de reducir los niveles plasmáticos de citokinas proinflamatorias en adultos jóvenes con síndrome metabólico a través de un programa de ejercicio físico de tipo aeróbico de 12 semanas.

MATERIAL Y MÉTODO

En el estudio participaron voluntariamente 60 adultos varones con síndrome metabólico de acuerdo a los criterios establecidos por National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III), esto es, presentar al menos 3 de los siguientes criterios diagnósticos: 1) Adiposidad abdominal expresada como circunferencia de cintura > 102 cm; 2) Bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), concretamente < 40 mg/dl; 3) Hipertrigliceridemia, expresada como una concentración de triglicéridos > 150 mg/dl; 4) Presión arterial > 130/85 mmHg; 5) Glucemia en ayunas > 110 mg/dl (9).

Se distribuyeron aleatoriamente en un grupo experimental (n=45) que desarrolló un programa de ejercicio de tipo aeróbico de 12 semanas, 3 sesiones/semana y una intensidad del 60-75% de su frecuencia cardiaca máxima. El grupo control (n=15) estaba ajustado en sexo, edad e índice de masa corporal aunque no desarrolló el programa de entrenamiento.

Los niveles plasmáticos de factor-necrosis-tumoral- α (TNF- α), Interleukina-1-beta (IL-1 β) e Interleukina-6 (IL-6) se determinaron mediante ELISA (Immunotech, Coulter Corp., Westbrook, MA, USA). El porcentaje de masa grasa se determinó mediante bioimpedanciometría eléctrica. (TBF-612, Tanita). Para evitar sesgos el participante no habrá tomado bebidas estimulantes ni habrá tomado parte en actividad física alguna esa misma mañana. de igual modo se le invitará a que orine justo antes de iniciar la determinación. Igualmente se determinó un índice de distribución de masa grasa muy utilizado en la práctica clínica diaria como el perímetro de la cintura.

Todas las variables previstas se valoraron 72-h antes de iniciar el programa de entrenamiento (pre-test) y 72-h después de su finalización (post-test). Este protocolo fue aprobado por un Comité de Ética institucional.

Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar y su intervalo de confianza al 95%. Para la comparación de las medias pre y post-intervención, se recurrió al test de la "t" de Student para datos apareados. Para el estudio de posibles asociaciones entre las variables ensayadas se recurrirá al coeficiente de correlación "r" de Pearson. El nivel de significación se situó a un valor de $p < 0.05$. Para tal fin se utilizó el software SPSS Versión 11.0 para Mac.

RESULTADOS

Los niveles plasmáticos basales en el grupo experimental de las citokinas ensayadas fueron: 9.1 ± 2.6 [6.2 – 12.0] pg/ml de TNF- α ; 3.6 ± 1.1 [2.4 – 4.8] pg/ml de IL-1; y 6.9 ± 1.4 [5.1–8.7] pg/ml de IL-6. Tras completar el programa de entrenamiento se obtuvieron los siguientes resultados respecto a TNF- α (7.8 ± 1.1 [6.4– 9.3] pg/ml), IL-1 (3.1 ± 0.6 [2.3 – 3.9] pg/ml) e IL-6 (5.3 ± 1.2 [4.0 – 6.6] pg/ml).

Cuando se comparan los niveles plasmáticos pre y post-intervención de TNF- α (9.1 ± 2.6 vs 7.8 ± 1.1 pg/ml; $p < 0.001$), IL-1 (3.6 ± 1.1 vs 3.1 ± 0.6 pg/ml; $p < 0.05$) e IL-6 (6.9 ± 1.4 vs 5.3 ± 1.2 pg/ml; $p < 0.001$) se evidencia una reducción estadísticamente significativa en todos ellos. De igual modo se observó un descenso significativo del porcentaje de masa grasa ($31.0 \pm 2.8\%$ vs. $29.7 \pm 2.1\%$; $p < 0.05$) y del perímetro de la cintura (103.8 ± 3.1 cm vs 100.2 ± 2.7 cm; $p < 0.05$) tras completar el programa de entrenamiento. Asimismo se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa

entre el perímetro de la cintura y los niveles de IL-6 ($r=0.58$; $p<0.05$) así como entre el porcentaje de masa grasa y los niveles de TNF- α ($r=0.36$; $p<0.05$).

Por el contrario no se observaron cambios significativos en ninguna de las variables estudiadas en el grupo control.

DISCUSIÓN

Tal y como se preveía al formular la hipótesis de trabajo, el programa de 12 semanas de entrenamiento de tipo aeróbico consiguió reducir de manera estadísticamente significativa los niveles plasmáticos de mediadores proinflamatorios ensayados en adultos varones con síndrome metabólico.

La mayor originalidad que aporta el estudio a esta línea de trabajo ha sido la reducción de la duración de los programas de actividad física diseñados para personas con síndrome metabólico, con el claro objetivo de aumentar la adhesión a los mismos y su cumplimiento por los participantes. Así, hemos pasado de programas prácticamente bianuales (10), anuales (11) y semestrales (12) con menos sesiones semanales, a otros programas más recientes de tan solo 20 semanas (13) o incluso 12 semanas, como este, que contemplan un mayor número de sesiones por semana.

En lo que existe un mayor acuerdo entre los autores es a la hora de recomendar actividades de tipo aeróbico para el manejo de estos pacientes (10,14,15,16). Por el contrario, el ejercicio extenuante de manera puntual no solo no consigue mejoras en los perfiles plasmáticos de citokinas proinflamatorias sino que podría empeorarlos (17).

La relación entre marcadores proinflamatorios y obesidad se conoce desde hace algo más de una década gracias a los clásicos trabajos de Hotamisligil (18). Desde entonces diversos estudios han confirmado que las personas con mayor obesidad o nivel de porcentaje de masa grasa presentan unos mayores niveles de marcadores proinflamatorios que sus controles ajustados a sexo y edad (19,20). Lejos queda la visión inerte del tejido adiposo, al

que en estos momentos se atribuyen importantes funciones endocrinas, fundamentalmente relacionadas con la secreción de adipokinas (21). A modo de ejemplo, se ha publicado que hasta un 30% de los niveles séricos de IL-6 es sintetizada por adipocitos (22). Incluso se puede ir más allá y aceptar que los adipocitos de la grasa visceral o abdominal jugarían un papel más importante que la subcutánea en la producción de estos mediadores (23,24).

Todo ello justificaría la necesidad de complementar este estudio con la determinación de índices de distribución de la masa grasa. De los resultados también se desprende la asociación estadísticamente significativa entre parámetros proinflamatorios y cineantropométricos. Concretamente la mayor fuerza de asociación se estableció entre el perímetro de la cintura y los niveles plasmáticos de IL-6. Los resultados coinciden con los de otros autores que encontraron que las citokinas proinflamatorias presentaban una mayor fuerza de asociación con parámetros de distribución de masa grasa que con el propio porcentaje de masa grasa corporal (25). Y esta evidencia parece ser aún mayor en el caso de hombres que de mujeres tal y como fue publicado recientemente (26). Sea como fuere, la utilidad práctica de proponer un marcador antropométrico como predictor del comportamiento de mediadores proinflamatorios parece evidente: consistiría en predecir el comportamiento de estos últimos de manera rápida, sencilla, económica e incruenta.

Asimismo merece ser enfatizado que durante la aplicación del mismo no se produjo lesión ni abandono alguno, lo que indicaría claramente no solo la seguridad del mismo sino también su fácil seguimiento. Precisamente la ausencia de lesiones merece un especial énfasis ya que éstas podrían deslucir la imagen saludable del deporte favoreciendo un estilo de vida más sedentario no solo del propio afectado sino también de su entorno más cercano (8).

Finalmente y a la vista de todas estas razones, se coincide plenamente con la práctica totalidad de autores consultados en que esta línea de trabajo, necesita aún grandes esfuerzos para su consolidación y mejora, por lo que futuros estudios serán acogidos de manera entusiasta.

REFERENCIAS

1. Fletcher GF. AHA Science Advisory. How to Implement Physical Activity in Primary and Secondary Prevention: A Statement for Healthcare Professionals From the Task Force on Risk Reduction, American Heart Association. *Circulation*. 1997; 96: 355-357.
2. Graf C, Bohm M, Predel HG, Bjarnason-Wehrens B. Arteriosclerosis- a lifelong challenge. *Herz*. 2002; 27: 760-764.
3. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1286-1292.
4. Jankord R, Jemiole B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 960-964.
5. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res*. 2003; 11: 1055-1064.
6. Espósito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004; 14: 228-232.
7. Han B, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine*. 2006; 34: 536-542.
8. Luchsinger JA. A work in progress: the metabolic syndrome. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2006; 10: 19.
9. No Authors. Adult Treatment Panel III. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *J Am Med Assoc*. 2001; 285: 2486-97.
10. Ring-Dimitriou S, Paulweber B, von Duvillard SP, Stadlmann M, Lemura LM, Lang J, Muller E. The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol*. 2006
11. Kang HS, Gutin B, Barbeau P, Owens S, Lemmon CR, Allison J, Litaker MS, Le NA. Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34: 1920-7.
12. Stewart KJ, DeRegis JR, Turner KL, Bacher AC, Sung J, Hees PS et al. Usefulness of anthropometrics and dual-energy x-ray absorptiometry for estimating abdominal obesity measured by magnetic resonance imaging in older men and women. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003; 23: 109-114.
13. Green JS, Stanforth PR, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Wilmore JH. The effects of exercise training on abdominal visceral fat, body composition, and indicators of the metabolic syndrome in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy: the HERITAGE family study. *Metabolism*. 2004; 53: 1192-6.
14. Dela F. Physical training in the treatment of metabolic syndrome. *Ugeskr Laeger*. 2002; 164: 2147-52.
15. Franks PW, Ekelund U, Brage S, Wong MY, Wareham NJ. Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness? *Diabetes Care*. 2004; 27: 1187-93.
16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Toutouzas P, Stefanadis C. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J*. 2004; 147: 106-112.
17. Minetto M, Rainoldi A, Gazzoni M, Terzolo M, Borriero P, Termine A, Saba L, Dovio A, Angeli A, Paccotti P. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2005; 93: 679-86.
18. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259: 87-91.
19. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11: 327-32.
20. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003; 144: 2195-2200.
21. de Carvalho MH, Colaco AL, Fortes ZB. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50: 304-12.
22. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4196-200.
23. Alegría E, Cordero E, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 797-806.
24. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM. Obesity, regional body fat distribution and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 777-783.
25. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, Lewis CE, Grunfeld C, Heshka S, Heymsfield SB. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14: 727-36.
26. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4459-66.