



ORIGINAL

Moléculas solubles de adhesión intercelular tipo 1 y proteína C reactiva tras cirugía bariátrica

Isabel Orea Soler^{a,*}, Fátima Illán Gómez^a, Manuel González Ortega^b, M. Soledad Alcaraz Tafalla^a, Matías Pérez Paredes^b, M. Luisa Lozano Almela^c, M. Herminia Pascual Saura^a y Mercedes Pascual Díaz^a

^aSección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^bSección de Cardiología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^cServicio de Hematología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

Recibido el 3 de diciembre de 2009; aceptado el 18 de enero de 2010
Disponibile en Internet el 19 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Proteína C reactiva;
Moléculas solubles de
adhesión intercelular
tipo 1;
Cirugía bariátrica;
Obesidad

KEYWORDS

C-reactive protein;
Soluble intercellular
adhesion molecule-1;
Bariatric surgery;
Obesity

Resumen

Antecedentes y objetivos: La obesidad se asocia a un desorden inflamatorio de bajo grado. Se ha propuesto una asociación causal entre inflamación y arteriosclerosis. El objetivo de este trabajo fue valorar el perfil inflamatorio en pacientes obesos mórbidos determinando las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) y de moléculas solubles de adhesión intercelular tipo 1 (sICAM-1) antes y después de la pérdida de peso por cirugía bariátrica.

Método: Se realizó un estudio prospectivo en el que se midieron las concentraciones séricas de PCR y de sICAM-1 en 50 pacientes con obesidad mórbida (19 hombres y 31 mujeres) antes y a los 3, 6 y 12 meses de la realización de un *by-pass* gástrico.

Resultados: Se observó una disminución significativa de índice de masa corporal (IMC), PCR y sICAM-1. Se encontró correlación entre IMC y PCR, pero no entre IMC y sICAM-1.

Conclusión: La mejora del perfil de riesgo vascular en pacientes obesos tras la pérdida de peso podría atribuirse, en parte, a la mejora del estado inflamatorio.

© 2009 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Soluble intercellular adhesion molecule-1 and C reactive protein after bariatric surgery

Abstract

Background and objectives: Obesity is associated with a state of chronic low-grade inflammation. A causal association between inflammatory processes and atherogenesis has been proposed. The aim of this study was to evaluate changes in the proinflammatory

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabelorea@gmail.com (I. Orea Soler).

profile of morbidly obese patients who underwent bariatric surgery. Serum C-reactive protein (CRP) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations were measured before and after massive weight loss due to gastric bypass.

Methods: In this prospective study we measured CRP and sICAM-1 concentrations in 50 morbidly obese patients (19 men and 31 women) at baseline and 3, 6 and 12 months after gastric bypass.

Results: Body mass index (BMI), CRP, and sICAM-1 decreased significantly. BMI correlated with CRP but not with sICAM-1.

Conclusions: The improvement in vascular risk profile after weight loss in morbidly obese patients could be partially explained by changes in inflammatory status.

© 2009 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente de los países desarrollados y se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular¹. Diversos estudios indican que existe una relación entre respuesta inflamatoria crónica, obesidad y disfunción endotelial²⁻⁴.

En los últimos años se han identificado diferentes marcadores inflamatorios como predictores de riesgo vascular en la población general. La proteína C reactiva (PCR) es un marcador inflamatorio que tiene un conocido valor predictivo independiente de episodios vasculares^{5,6}. Su aumento en la obesidad se debe a la producción directa por el tejido adiposo y al aumento de la síntesis hepática inducida por la interleucina-6⁶.

Las moléculas solubles de adherencia intercelular tipo 1 (sICAM-1) son marcadores de disfunción endotelial con un papel crítico en muchos procesos inflamatorios⁷ que están emergiendo como predictores independientes de episodios cardiovasculares^{8,9}. Se ha descrito elevación de sICAM-1 en pacientes obesos que podría deberse, en parte, a un aumento de la expresión de esta proteína en los adipocitos¹⁰.

La enfermedad cardiovascular en los pacientes obesos se relaciona con el aumento del índice de masa corporal (IMC) y es más frecuente en los casos de obesidad mórbida¹¹. La cirugía bariátrica es el tratamiento que ha demostrado conseguir mayores pérdidas de peso sostenidas a largo plazo en estos pacientes¹².

El objetivo de este trabajo fue valorar el perfil inflamatorio en pacientes obesos mórbidos sin enfermedad cardiovascular conocida, midiendo las concentraciones de PCR y de sICAM-1 antes y a los 3, 6 y 12 meses de una importante pérdida de peso tras un *by-pass* gástrico.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y prospectivo con un seguimiento total de 12 meses. Se seleccionaron 50 pacientes (19 hombres y 31 mujeres) con obesidad mórbida de la consulta de obesidad del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia. En todos los casos se realizó un *by-pass* gástrico según el método descrito por Capella¹³. Se excluyó a pacientes con un episodio cardiovascular previo o que presentaran cualquier enfermedad inflamatoria, infecciosa o neoplásica aguda o crónica intercurrente. Los pacientes se evaluaron antes y a los 3,

6 y 12 meses de la cirugía. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado para su inclusión en el estudio, que el Comité Ético de nuestro hospital aprobó de acuerdo a las normas de la declaración de Helsinki.

Medidas antropométricas

Se midieron el peso, la talla, el perímetro de la cintura y de la cadera y la masa grasa. Se calculó el IMC y el índice cintura/cadera. Para valorar la composición corporal se usó un impedanciómetro modelo TANITA TBF-300 (Tokio, Japón).

Medidas analíticas

Las muestras de sangre venosa se extrajeron en ayunas entre las 8 y las 9 de la mañana. El suero se congeló a -80°C para su análisis posterior.

La PCR se determinó mediante enzimoanálisis (ELISA; DRG diagnostics, Marburg, Alemania). La sensibilidad del ensayo fue menor de 1 mg/l y las variabilidades intraanalítica e interanalítica fueron del 5,12 y del 11,6%, respectivamente. Las concentraciones séricas de sICAM-1 se determinaron mediante enzimoanálisis (ELISA; R&D System, Minneapolis, Estados Unidos). La sensibilidad del ensayo fue de 0,35 ng/ml y las variabilidades intraanalítica e interanalítica fueron del 4,8 y del 10,1%, respectivamente.

Método estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y las variables cualitativas se expresan como porcentajes. Para la comparación de medias de variables cuantitativas se utilizó la prueba de Friedman para más de 2 muestras relacionadas. Los análisis de las correlaciones se realizaron con el coeficiente de correlación rho de Spearman. Todas las comparaciones se realizaron bilateralmente y se consideró valor significativo si $p < 0,05$.

Los datos se analizaron por el paquete estadístico SPSS/PC, versión 15.0 para Windows.

Resultados

De los 50 pacientes obesos que participaron en el estudio, 31 (62%) eran mujeres y 19 (38%) eran varones, con una edad

Tabla 1 Variables antropométricas y analíticas antes y después (3, 6 y 12 meses) del *by-pass* gástrico (media \pm desviación estándar y nivel de significación)

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	p
Edad (años)	38,16 \pm 7,83	38,16 \pm 7,83	38,16 \pm 7,83	39,16 \pm 7,83	
Peso (kg)	128,01 \pm 22,39	101,27 \pm 17,60	89,31 \pm 16,75	82,26 \pm 16,34	<0,001**
Talla (cm)	164,07 \pm 0,09	164,07 \pm 0,09	164,07 \pm 0,09	164,07 \pm 0,09	
IMC (kg/m ²)	46,92 \pm 6,12	37,46 \pm 5,69	33,05 \pm 5,58	30,37 \pm 5,56	<0,001**
Masa grasa (kg)	62,81 \pm 14,14	42,08 \pm 10,63	31,34 \pm 9,83	26,32 \pm 10,74	<0,001**
Cintura/cadera	0,92 \pm 0,08	0,88 \pm 0,08	0,87 \pm 0,12	0,85 \pm 0,06	=0,001***
sICAM-1 (ng/ml)	331,86 \pm 62,19	323,71 \pm 77,65	295,26 \pm 84,64	263,66 \pm 88,15	<0,001**
PCR (mg/l)	25,49 \pm 21,21	14,28 \pm 17,76	10,28 \pm 12,09	4,81 \pm 5,79	<0,001**

IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; sICAM-1: moléculas solubles de adhesión intercelular tipo 1.

*p < 0,5.

**p < 0,001.

***p < 0,01.

media de 38,1 \pm 7,8 años. El IMC inicial fue de 46,9 \pm 6,1 kg/m², el índice cintura/cadera fue de 0,92 \pm 0,08 y la masa grasa fue de 62,8 \pm 14,4 kg. La concentración plasmática inicial de PCR fue de 25,4 \pm 21,2 mg/l y la de sICAM-1 fue de 331,8 \pm 62,1 ng/ml. A los 3, a los 6 y a los 12 meses de la cirugía se observó una disminución significativa del IMC inicial, del índice cintura/cadera y de la masa grasa, así como una mejora del perfil inflamatorio, con una disminución significativa de PCR y de sICAM-1. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Los niveles de PCR disminuyeron un 44% a los 3 meses (p < 0,001), un 59,6% a los 6 meses (p < 0,001) y un 81,2% a los 12 meses (p < 0,001). Los niveles de sICAM-1 bajaron un 2,5% a los 3 meses, un 11% a los 6 meses (p < 0,001) y un 20,5% a los 12 meses (p < 0,001).

Se comprobó que existía correlación entre las concentraciones de PCR y de sICAM-1 al inicio (r = 0,340; p = 0,011), a los 3 meses (r = 0,318; p = 0,012) y a los 6 meses de la cirugía (r = 0,298; p = 0,035), y entre las concentraciones de PCR y de IMC a los 6 meses (r = 0,321; p = 0,019) y a los 12 meses de la cirugía (r = 0,475; p = 0,01). No se observó correlación entre el IMC y las concentraciones de sICAM-1. Tampoco se encontró correlación entre las concentraciones de PCR y de sICAM-1 y la masa grasa y el índice cintura/cadera.

Discusión

La obesidad se asocia a un estado inflamatorio de bajo grado. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que indican que la pérdida de peso se asocia a una mejora del estado inflamatorio. La PCR ha sido el marcador inflamatorio más estudiado. Existe controversia sobre si la PCR es simplemente un marcador de enfermedad o si interviene de forma activa en el proceso arteriosclerótico, promoviendo la activación celular del endotelio y, por tanto, la disfunción endotelial¹⁴. Se ha descrito una disminución en las concentraciones de PCR tras la pérdida de peso obtenida por las diferentes intervenciones terapéuticas: dieta, ejercicio, dieta más ejercicio y cirugía bariátrica¹⁵. En nuestro trabajo hemos comprobado un

descenso significativo de los niveles de PCR tras una importante reducción de peso por un *by-pass* gástrico: a los 3 meses de la cirugía los pacientes disminuyeron un 20,1% el IMC y las concentraciones de PCR descendieron un 44%, entre los 3 y los 6 meses el IMC disminuyó un 9,3% y la PCR disminuyó un 15,6%, y entre los 6 y los 12 meses el IMC bajó un 5,7% y la PCR bajó un 21,4%. Nuestros resultados reproducen los descritos en otras series de pacientes obesos tratados con cirugía¹⁶⁻¹⁹. Destacamos que en el período de menor pérdida de peso, entre los 6 y los 12 meses, en el que el IMC disminuyó un 5,7%, la PCR lo hizo un 21,4%. Una posible explicación a este resultado es que los procesos inflamatorios y reparadores tras un *by-pass* gástrico pueden persistir más de 3 meses.

Las sICAM-1 son marcadores de disfunción endotelial con un papel crítico en muchos procesos inflamatorios que se relacionan con la PCR y que pueden tener un valor predictivo similar a ésta en prevención primaria⁹. Las concentraciones aumentadas de estas moléculas implican un aumento de la adherencia leucocitaria al endotelio, paso fisiopatológicamente decisivo en la aterogénesis. La disfunción del endotelio vascular se considera el estadio más temprano en el proceso aterosclerótico. En la obesidad se ha descrito un aumento de las concentraciones de sICAM-1^{10,20}. En nuestro estudio hemos comprobado que existe una disminución de las concentraciones de sICAM-1 con la pérdida de peso. Esta disminución es significativa a los 6 y a los 12 meses de la cirugía. Nuestros resultados coinciden con los de otros autores que, como nosotros, han valorado las modificaciones de las concentraciones de sICAM-1 en pacientes obesos tras pérdida de peso a largo plazo²¹⁻²⁴. Por otra parte, nuestros datos también reproducen los de otros trabajos^{4,25} que no encuentran variaciones significativas cuando estudian a los pacientes en un período corto de tiempo, tal y como ocurre en nuestra serie a los 3 meses de la cirugía.

Existe cierta controversia sobre si existe o no relación entre los niveles de sICAM-1 y de IMC^{21,26-28}. En nuestros pacientes, aunque las concentraciones de sICAM-1 disminuyeron tras la pérdida de peso, no hemos comprobado correlación entre sICAM-1 e IMC. Tampoco hemos hallado correlación entre las concentraciones de PCR y el IMC basal y

a los 3 meses de la cirugía. Esta falta de relación se puede explicar, por una parte, por las características de los pacientes estudiados. Al tratarse de una serie quirúrgica y necesitar cumplir criterios de indicación de cirugía bariátrica, todos tenían un IMC inicial superior a 40 kg/m² y bastante similar entre ellos y, por otra parte, por la ausencia de un grupo control con normopeso. Hemos encontrado la relación que esperábamos entre las concentraciones de PCR e IMC a los 6 y a los 12 meses de la cirugía, lo que coincide con resultados previamente publicados por otros autores^{29,30}. Las concentraciones de PCR y de sICAM-1 guardan relación al inicio y a los 3 y a los 6 meses, pero no al año de la cirugía, correlación que posiblemente existiría si se aumentara el tamaño de la muestra. Este hallazgo corrobora los datos previamente publicados⁹ y sirve para apoyar el valor predictivo de las sICAM-1 en prevención primaria como factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis.

Conclusión

La mejora del perfil de riesgo vascular que se observa en pacientes obesos tras la pérdida de peso podría atribuirse, en parte, a la mejora del estado inflamatorio, tal y como ocurre en nuestros pacientes, en los que se demuestra una disminución significativa de las concentraciones de PCR y de sICAM-1 tras una importante pérdida de peso por cirugía bariátrica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-77.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911-9.
- Wexler Dj, Hu FB, Manson JE, Rifai N, Meigs JB. Mediating effects of inflammatory biomarkers on insulin resistance associated with obesity. *Obes Res*. 2005;13:1772-83.
- Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, Fernández-Escalante C, García-Unzueta MT, Freijanes J, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:316-22.
- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-3.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Metha JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109:IV6-19.
- Szimitko PE, Wang CH, Weisel RD, De Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation*. 2003;108:1917-23.
- Mulvihill N, Foley B, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules. *Eur Heart J*. 2002;23:1569-74.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351:88-92.
- Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*. 2002;161:233-42.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Wiliansom DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998;338:1-7.
- Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA*. 2002;288:2793-6.
- Capella RF, Capella JF. Reducing early technical complications in gastric by-pass surgery. *Obes Surg*. 1997;7:149-57.
- Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2129-38.
- Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone BE. Obesity and inflammation: The effects of weight loss. *Nutr Res Rev*. 2008;21:117-33.
- Canello R, Henegar C, Viguier N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54:2277-86.
- Gannagé-Yared M, Yaghi C, Habre B, Khalife S, Noun R, Germanos-Haddad M, et al. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters, insulina sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: Results from both cross-sectional and interventional study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:353-9.
- Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Martínez-García MA, Luque-Ramírez M, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. The decrease in serum IL-18 levels after bariatric surgery in morbidly obese women is a time-dependent event. *Obes Surg*. 2007;17:1199-208.
- Manco M, Fernández-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera Mora ME, Nanni G, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:483-90.
- Demerath E, Towne E, Blangero J, Siervogel RM. The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. *Ann Human Biol*. 2001;28:664-78.
- Ito H, Oshima A, Inoue M, Ohto N, Nakasagu K, Kaji Y, et al. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29:399-404.
- Martos R, Valle M, Morales RM, Cañete R, Gascón F, Urbano MM. Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SC score loss. *Metabolism*. 2009;58:1153-60.
- Nijhuis J, Van Dielen FM, Fouraschen SM, Van der Broek MA, Rensen SS, Buurman WA, et al. Endothelial activation markers and their key regulators after restrictive bariatric surgery. *Obesity*. 2007;15:1395-9.
- Hanusch-Enserer U, Zorn G, Wojta J, Prager R, Koenig W, Schillinger M, et al. Non-conventional markers of atherosclerosis before and after gastric banding surgery. *Eur Heart J*. 2009;30:1516-24.
- Konukoglu D, Uzun H, Firtina S, Cigdem Arica P, Kocael A, Taskin M. Plasma adhesion and inflammation markers: Asymmetrical dimethyl-L-arginine and secretory phospholipase A2 concentrations before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2007;17:672-8.

26. Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, Santucci A, et al. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension*. 1999;34:568–73.
27. Straczkowski M, Lewczuk P, Dzienis-Straczkowska S, Kowalska I, Stepień A, Kinalska I. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in obesity: Relationship to insulin resistance and tumor necrosis factor- α system activity. *Metabolism*. 2002;51:75–8.
28. Miller MA, Sagnella GA, Kerry SM, Strazzullo P, Cook DG, Capuccio FP. Ethnic differences in circulating soluble adhesion molecules. The Wandsworth heart and stroke study. *Clin Sci (London)*. 2003;104:591–8.
29. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, et al. Association of C reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:112–7.
30. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: A 3-year weight loss study. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158:179–87.