

The final, definitive version of this paper has been published in
European journal of preventive cardiology, 25(3), 2018 by SAGE
Publishing, All rights reserved

Grasa corporal y edad metabólica como indicadores de inflamación y riesgo cardiovascular
Body fat and metabolic age as indicators of inflammation and cardiovascular risk

Juan Carlos Garcia-Rubira ^a, Francisco Javier Cano-Garcia ^b, Beatriz Bullon ^c, Tania Seoane ^a,
Mario Cordero ^d, Pedro Bullon ^c

^a Unidad de Gestión de Cardiología, Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Departamento de Medicina Oral y Periodoncia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^d Laboratorio Biológico, Departamento Medicina Oral, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Autor para correspondencia: Pedro Bullon, Departamento de Medicina Oral y Periodoncia, Universidad de Sevilla, c/Avicena s/n, 41009, Sevilla, España, Teléfono: 0034954481120, Fax: 0034954486784, pbullon@us.es.

Número total de palabras: 999

Sr Editor

El hecho de que la enfermedad cardiovascular siga siendo la primera causa de mortalidad hace que sea imprescindible contar con un control de los factores de riesgo para prevenir la aparición de la aterosclerosis con la mayor efectividad posible. El colesterol se sigue considerando como el principal biomarcador y se ha comprobado que el tratamiento agresivo con estatinas y nuevos fármacos es eficaz, de tal modo que todos los pacientes que sufren un evento cardiovascular aterosclerótico deberían ser tratados ⁽¹⁾. Pero hay un grupo de pacientes en los cuales la reducción de los niveles de lipoproteínas aterogénicas no es eficaz, presentan un riesgo inflamatorio residual y pueden beneficiarse además de un tratamiento antiinflamatorio. El problema estriba en conocer los parámetros inflamatorios que estén alterados y que estén relacionados con la patogenia del proceso ⁽²⁾. Los marcadores de la inflamación más estudiados han sido la proteína C reactiva, el TNF- α y la IL-6. Pero un mejor conocimiento de la respuesta inmune innata ha revelado el papel importante del complejo inflamasoma en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular ⁽³⁾. Es un complejo multiproteico que se activa por medio de los receptores asociados a microorganismos patógenos (PAMPs) o a patrones de moléculas dañadas (DAMPs), que se encuentran en la membrana celular (Toll-like receptores-TLRs y C-type Lectin receptores-CLRs) o en el citoplasma (Nod-like receptores-NLRs y RIG-I-like receptores RLRs). Está compuesto por un sensor intracelular el receptor Nod-like (NLR), un precursor de la caspasa 1, en ocasiones una caspasa 5 u 11 y el adaptador ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD). Es capaz de inducir la piroptosis, un tipo de muerte celular programada, y promueve la maduración de las interleuquinas IL-1 β e IL-18. En un reciente trabajo se ha correlacionado la IL-1 β con el índice Fuster BEWAT Score, que evalúa el riesgo cardiovascular, por lo tanto se puede considerar como un biomarcador inflamatorio ⁽⁴⁾. Además sabemos que la obesidad, que suele conllevar un estado proinflamatorio, es uno de los parámetros más correlacionados con el riesgo cardiovascular. Pero existen resultados que le atribuyen un factor protector, es la llamada paradoja de la obesidad. Esto podría explicarse porque la obesidad debería ir acompañada de algún parámetro inflamatorio que lo justifique como factor de riesgo.

Hemos valorado en una población de 69 varones, sin antecedentes de episodio coronario agudo, la correlación entre estos parámetros antropométricos y la IL-1 β como indicador de activación del inflamasoma NLRP-3. Se registraron mediante bioimpedancia (Tanita SC-330 Body Composition Analyzer (Tanita Corp., Tokio, Japon) los valores antropométricos y se midieron en suero mediante el test de ELISA (Biosource) los valores de IL-1 β . Se evaluó el riesgo cardiovascular mediante el índice Fuster BEWAT Score (FBS) y el índice Framingham Risk Score (FRS). Se realizaron correlaciones de Pearson entre los valores de grasa corporal, los de IL-1 β y los de riesgo cardiovascular. Para el análisis de la edad metabólica se establecieron dos grupos extremos: uno en el que la edad metabólica superaba en más de 15 años su edad real (EME, n=28) y otro en el que su edad metabólica era menor que su edad real (EMD, n=17). Se realizaron comparaciones de medias mediante los test F de Snedecor o U de Mann-Whitney en función del cumplimiento de los supuestos paramétricos. Los resultados mostraron que existe una correlación entre la grasa corporal con la IL-1 β , el FBS y el FRS (Tabla 1). En cuanto a la edad metabólica, los valores medios obtenidos en cada uno de los dos grupos mostraron diferencias significativas para la IL-1 β y el FBS pero no para el FRS (Tabla 2).

Tabla 1: Índice de correlación de Pearson de la grasa corporal

	IL-1 β		FBS		FRS	
	r	p	r	p	r	p
GC	0,33	0,009	-0,64	0.000	0,44	0.001

FBS: Fuster BEWAT Score; FRS: Framingham Risk Score; GC: grasa corporal.

Tabla 2: Resultados para la edad metabólica

	IL-1 β	FBS	FRS
EME	54,49 \pm 34,68	4,67 \pm 2,47	13,41 \pm 8,28
EMD	26,59 \pm 35,64 U=108; p=0,02	6,88 \pm 2,77 U=109,5; p=0,02	9,04 \pm 8,65 F(1,35)=2,35; p=0,13

EME: Edad metabólica superior a la real; EMD: Edad metabólica menor que la edad real; FBS: Fuster BEWAT Score; FRS: Framingham Risk Score. Los valores expresan media \pm desviación estándar

Con nuestros datos aportamos indicios de que parámetros antropométricos se correlacionan con índices de riesgo cardiovascular y con un indicador de inflamación. El inflamoma como parte importante de la respuesta inmune innata se activa en innumerables procesos inflamatorios crónicos. Como hemos reseñado previamente, la activación puede ser mediada por una agresión por microorganismos patógenos, es el caso de una infección. Pero también por moléculas del propio organismo alteradas, es la denominada inflamación estéril. La obesidad produce una elevación de los ácidos grasos saturados que activan los receptores citosólicos (DAMPs) y se ha demostrado que la activación del NLRP3 inflamoma activada en la obesidad produce una activación de los macrófagos T en el tejido adiposo y una disminución de la sensibilidad a la insulina⁵. Sería aconsejable incorporar este parámetro de activación de la inflamación en la valoración del riesgo cardiovascular. La forma adecuada de medir la obesidad es calculando la cantidad de grasa visceral y la mejor forma de medirla es mediante técnicas de imagen⁶, pero es un método costoso y poco aplicable a la población general. Aportamos la posibilidad de medir la grasa corporal y la edad metabólica como indicios de posible inflamación, que si se confirma mediante estudios más amplios, podrían convertirse en un dato de obtención rutinaria en la estimación del riesgo cardiovascular y que al igual que el registro de la tensión arterial son de fácil ejecución.

1

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 016-Aug 1;37(29):2315-2381.

² Ridker PM. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res.* 2017;120:617-619.

³ Li PL. Cardiovascular pathobiology of inflammasomes: inflammatory machinery and beyond. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22:1079-83.

⁴ Bullón P, Cano-García FJ, Alcocer-Gómez E, Varela-López A, Roman-Malo L, Ruiz-Salmerón RJ, et al. Could NLRP3-Inflammasome Be a Cardiovascular Risk Biomarker in Acute Myocardial Infarction Patients? *Antioxid Redox Signal.* 2017. doi: 10.1089/ars.2016.6970.

⁵ Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17:179-88.

⁶ Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012;126:1301-13.