

## Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico

### ¿Determina la inflamación el estado de salud metabólica en adultos obesos y adultos no obesos?

*Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults?*

Phillips CM<sup>1</sup>, Perry IJ.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):E1610-9. doi:10.1210/jc.2013-2038. Epub 2013 Aug 26.

#### CONTEXTO

La inflamación es un posible mecanismo que relaciona la obesidad y el riesgo cardiometabólico. Existen datos limitados sobre los marcadores inflamatorios en individuos obesos y no obesos metabólicamente sanos.

#### OBJETIVO

El objetivo del estudio fue investigar el grado en que las diferencias entre los adultos obesos y no obesos metabólicamente sanos y no sanos, evaluados a través de una serie de definiciones de salud metabólica, se correlacionan con diferentes marcadores inflamatorios.

#### DISEÑO

Diseño transversal. Una muestra de 2047 hombres y mujeres, de 45 a 74 años de edad, participaron en el estudio. Los participantes fueron clasificados en obesos (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y no obesos (índice de masa corporal  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>). El estado de salud metabólica se determinó según 5 definiciones basadas en una serie de anormalidades cardiometabólicas. Se determinaron reactantes de fase aguda en suero, adipocitoquinas, citoquinas proinflamatorias y recuentos de glóbulos blancos.

#### RESULTADOS

Según la mayoría de las definiciones, los individuos obesos y no obesos metabólicamente sanos presentaban menores concentraciones del componente 3 del complemento, de la proteína C reactiva, del TNF- $\alpha$ , de la IL-6 y del inhibidor del activador del plasminógeno-tipo 1; niveles más elevados de adiponectina y reducción en el conteo de leucocitos en comparación con sus homólogos metabólicamente poco saludables. El análisis de regresión logística identificó una mayor probabilidad de obesidad metabólicamente saludable entre las personas con menores niveles del componente 3 del complemento (*odds ratio* [OR], 2-3,5), de IL-6 (OR, 1,7 a 2,9), del inhibidor del activador del plasminógeno-tipo 1 (OR, 1,7 a 2,9) y del recuento de leucocitos (OR, 2,1 a 2,5) y con mayor concentración de adiponectina (OR, 2,6 a 4,0).

#### CONCLUSIONES

Un estado inflamatorio favorable se asocia positivamente con la salud metabólica en individuos obesos y no obesos. Estos hallazgos son de relevancia clínica y en salud pública en términos de selección y estratificación de sujetos de acuerdo con su fenotipo de salud metabólica. Esto permitiría la identificación de grupos de mayor riesgo cardiometabólico y, en consecuencia, el desarrollo de estrategias terapéuticas o de intervenciones apropiadas.

#### Comentario

**Julio C. Montero**

*Médico Nutricionista y Docente Universitario (UBA)*

*Director de la Escuela Posgrado de Obesidad de Asociación Médica Argentina (AMA)*

*Presidente de la Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA) 1994-95 y 2008-09*

*Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obesidad 1999-02*

Los criterios para definir obesidad (O) transcurren por la propensión de los obesos a desarrollar trastornos metabólicos y mecánicos. Los primeros se vinculan con el desarrollo de las principales causas de morbimortalidad en el mundo occidentalizado: enfermedades cardiovasculares y cáncer. En ambas se citan mecanismos intervinientes también en la producción del síndrome me-

tabólico (SM), entre ellos inflamación crónica subclínica.

Intuitivamente no es de esperar que una respuesta defensiva pueda convertirse en mecanismo de enfermedad. Sin embargo, numerosa bibliografía señala al tejido adiposo como lugar de cita de macrófagos, que, al igual que los adipocitos, producen señales pro y antiinflamatorias que operando localmente y a distancia

modulan el tono inflamatorio del organismo.

El estudio de Phillips y Perry sobre 2047 sujetos entre 45 y 74 años trató de dilucidar la participación de mecanismos inflamatorios en la producción del SM y su relación con la O. En los casos en que la O se acompañó de SM se observó correlación positiva entre los marcadores inflamatorios C3, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina-6, leptina, proteína C reactiva e inhibidor del activador del plasminógeno-I y negativa para adiponectina. Coincidiendo, la prevalencia de enfermedad cardiovascular y de diabetes 2 fue menos frecuente en la población con más bajos marcadores sistémicos de inflamación, con independencia de la condición de obeso.

Sin embargo, una apreciable proporción de obesos son metabólicamente saludables y no presentan perfil inflamatorio humoral, y otros normopesos semejan el perfil metabólico de los obesos. Todo esto insinúa a la O como una manifestación semiológica asociada a la inflamación –más que su causa–, y al tejido adiposo como un efector inflamatorio ante factores que inducen esta respuesta.

Al igual que la inflamación, la O puede ser considerada protectora ante condiciones ambientales diferentes de las actuales, como las de hibernación, y la coexistencia de un mini-SM transitorio asociado a la ganancia de peso como un favorecedor del almacenamiento de grasa (1). Esto ocurre en estados anabólicos como el embarazo y la pubertad (2), en quienes la modificación de la sensibilidad al ingreso de glucosa mediado por insulina (3) aumenta su flujo hacia la reductiva vía de pentosas cuyas enzimas se conservan sensibles (4).

Desde la salud pública, la Argentina –con una prevalencia de obesidad en adultos del 18% sobre unos 41 millones de habitantes de los que el 50% está entre 20 y 65 años– alberga a unos 4 millones de obesos. Según el estudio de Phillips y Perry, el 70% de los obesos, o sea, unos 2.800.000, si se define la O según IMC, corresponde al grupo *metabólicamente no saludable* y sólo 2 millones si se lo hace con DEXA. En tanto, el 30% de no obesos *metabólicamente comprometidos* (5) suman unos 4.800.000. Obviamente, desde estas cifras, la O no parece ser causa principal de SM abriendo la cuestión a *factores más allá de la O*.

Siendo la alimentación un factor común tanto en obesos como en normales, la mayor ingesta de los obesos podría explicar su susceptibilidad al desarrollo de SM ante igual alimentación, posibilidad que dejan entrever Phillips y Perry al citar los efectos de los omega 3 sobre la inflamación.

Los alimentos procesados suelen ser fuente de dismetabolizantes como bifenilos, edulcorantes (como sacarina y fructosa), emulsificantes (mono-oleoil-glicerol) (6), nutrientes proinflamantes (omega 6) (7) y compuestos de glicosilación avanzada, como consecuencia de la tostación de los alimentos, entre otros (8).

## Referencias

1. Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, Oliver W. The evolution of obesity: insights from the mid-miocene. *Transactions of the American Clinical and Climatological Ass.* 2010;121:295-308.
2. Kahan SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444:840-846.
3. Barbour LA, et al. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2): S112-119.
4. Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr.* 2012;1-6.
5. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617-1624.
6. Corkey B. Hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes.* 2012;61:4-13.
7. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *J of Nutr and Metab* 2012; Article ID 539426, doi:10.1155/2012/539426.
8. Goldberg T, Cai W, Melpomeni P, et al. Advanced Glycoxidation End Products in Commonly consumed foods. *J Am Diet Associat.* 2004;104:1287-1291.

*Comentario*

**Prof. Dra. Gabriela Berg**

*Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas  
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA*

La obesidad es una patología de carácter multifactorial ya que en ella participan factores biológicos, de comportamiento, culturales, sociales, medioambientales y económicos que establecen una red de interacción múltiple y compleja. Aunque la obesidad implica un aumento de la masa de tejido adiposo, las evidencias disponibles muestran que su impacto sobre la salud depende no solo del volumen de grasa acumulada, sino también de su distribución corporal. Se sabe que el incremento de obesidad a nivel mundial en los últimos años es alarmante. Particularmente en nuestro país, de acuerdo con la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo en la Argentina, entre 2005 y 2009 se observó un incremento marcado de IR, obesidad y diabetes (del 8,4 al 9,6%) en la población general (1).

La obesidad se asocia a insulinoresistencia y al desarrollo de síndrome metabólico, a diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El proceso inflamatorio que acompaña a la obesidad se encuentra directamente asociado al mayor riesgo cardiovascular. Cuando los adipocitos se hipertrofian, secretan citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), lo que favorece el aumento del número de células inflamatorias en su interior, transformándose en tejido inflamado (2). El reclutamiento de monocitos y linfocitos dentro del tejido adiposo favorece el desarrollo de una matriz de estroma vascular, con capacidad de sintetizar mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias (3).

Sin embargo, no todos los sujetos obesos tienen el mismo riesgo cardiometabólico y algunos obesos pueden considerarse metabólicamente sanos, en tanto que algunos individuos delgados presentan riesgo cardiometabólico semejante al de los obesos (4). El tejido adiposo de individuos metabólicamente sanos se caracteriza por presentar adipocitos de menor tamaño, con menor infiltración de macrófagos y un perfil inflamatorio menos desfavorable (5). Si la inflamación es responsable de las diferencias observadas entre individuos metabólicamente sanos y no sanos, aún no ha sido esclarecido.

En virtud de estas controversias, el trabajo de Phillips y Perry propone la evaluación de diferentes

marcadores de inflamación (citoquinas, adipocitoquinas, proteínas de fase aguda, factores de coagulación y células de la serie blanca) en individuos obesos y no obesos metabólicamente sanos y no sanos. Para ello, estudiaron cuatro grupos de pacientes de ambos sexos, obesos metabólicamente sanos, obesos metabólicamente no sanos y sus respectivos controles delgados. La definición del estado "metabólicamente sano" se realizó de acuerdo con cinco definiciones previas, que incluyen la combinación de distintas alteraciones metabólicas como tensión arterial elevada, niveles plasmáticos elevados de triglicéridos, colesterol-total, colesterol-HDL, glucemia, índice HOMA y proteína C reactiva, y aumento de circunferencia de cintura.

El hallazgo más significativo del trabajo de Phillips y Perry fue la menor concentración circulante del factor 3 del complemento (C3) en los individuos "metabólicamente sanos" (obesos y no obesos), independientemente de la definición utilizada. Más aún, dependiendo de las distintas definiciones también reportaron menores niveles de proteína C reactiva, interleuquina 6 (IL-6), TNF- $\alpha$ , inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y células de la serie blanca, así como mayores concentraciones de adiponectina. Luego de un análisis de regresión logística identificaron que los biomarcadores que mejor predicen el estado metabólicamente sano dentro de los obesos eran el descenso de C3, de PAI-1, de células de la serie blanca y el aumento de adiponectina.

El aumento en los niveles de C3, una proteína reactante de fase aguda que tiene un papel central en la respuesta inmune, se ha asociado con obesidad, mayor riesgo cardiometabólico y diabetes tipo 2 (6). A partir del presente trabajo, la medida de C3 es propuesta como biomarcador para poder caracterizar el estado "metabólicamente sano" en individuos obesos y delgados. Además, dada la asociación entre los marcadores de inflamación y las distintas definiciones de obesos "metabólicamente sanos" utilizadas en este trabajo, se resalta la necesidad de encontrar una única definición, especialmente con el objetivo de poder realizar el *screening* de los pacientes y las intervenciones farmacológicas correspondientes.