

Resúmenes SIIC

● ANALIZAN LA RELACION ENTRE CISTEINA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Oxford, Reino Unido

La cisteína no se relaciona con morbilidad por enfermedad cardiovascular ni con mortalidad por cualquier causa, ni por enfermedad cardiovascular o cáncer, a pesar de que está metabólica y estructuralmente ligada a la homocisteína

Clinical Chemistry 49:895-900 2003

Autores:

El-Khairy L, Vollset SE, Refsum H y Ueland PM

Institución/es participante/s en la investigación:

LOCUS for Homocysteine and Related Vitamins; Department of Pharmacology, University of Bergen, Bergen, Noruega; Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, Reino Unido

Título original:

Plasma Total Cysteine, Mortality, and Cardiovascular Disease Hospitalizations: The Hordaland Homocysteine Study

Título en castellano:

Cisteína Total en Plasma, Mortalidad y Hospitalizaciones por Enfermedad Cardiovascular: *The Hordaland Homocysteine Study*

Introducción

El aumento de homocisteína total (Hct) en plasma se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad oclusiva en los vasos arteriales y venosos coronarios, cerebrales y periféricos, y ha sido asociada con mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) y por cualquier causa.

La cisteína es otro aminoácido que contiene sulfhidrilo, estructuralmente similar a la homocisteína, y los estudios experimentales indican que puede ser aterogénica. La cisteína induce modificaciones superoxidativas en LDL y tiene efecto citotóxico *in vitro* contra varios tipos de células.

Hay pocos estudios que hayan evaluado la asociación entre cisteína total en plasma (Cst) y ECV. En ellos (excepto en uno) se vieron mayores concentraciones de Cst en los casos que en los controles. Los autores de este artículo habían evaluado previamente la asociación entre Cst y riesgo de ECV utilizando datos del *European Concerted Action Project* y vieron que la Cst tiene una relación en forma de U con enfermedad cerebrovascular y periférica y una relación débilmente positiva con enfermedad coronaria.

A partir de la información del *Hordaland Homocysteine Study* los investigadores evaluaron la relación entre Cst y varios factores de riesgo de estilo de vida y de ECV. Los mayores determinantes de Cst fueron edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), colesterol, y presión arterial diastólica. En este trabajo se investigó la relación entre Cst medida al inicio y riesgo de mortalidad y hospitalizaciones por ECV en esta población.

Métodos

La cohorte del estudio estaba compuesta por 18 043 individuos de entre 40 y 67 años, divididos en 3 grupos (40 a 42, 43 a 64, y 65 a 67 años), de quienes se registró además talla, peso, presión arterial, niveles de colesterol total, triglicéridos, Cst, y Hct.

En el estudio se incluyó la información de mortalidad y hospitalización sólo en el grupo de personas más jóvenes y en el de más edad.

La Cst se dividió en cuartiles, se consideró a los que tenían valores < 247.6 $\mu\text{mol/l}$ (cuartil inferior) como categoría de referencia. Los terciles de Cst se usaron para definir concentraciones bajas, medias y altas, y las concentraciones de Hcy < 12 $\mu\text{mol/l}$ y ≥ 12 $\mu\text{mol/l}$ definieron valores bajos y altos, respectivamente.

Resultados

El porcentaje de individuos con IMC elevado, presión arterial diastólica alta, colesterol elevado y ECV de base aumentó con las concentraciones de Cst en todos los grupos por edad y por sexo.

Se vio una correlación significativa entre Cst y Hct en esta población.

Luego de un seguimiento de 6.6 a 7.6 años, hubo un total de 610 fallecimientos, de los cuales 243 fueron por causa cardiovascular.

En la población total, la relación cruda entre Cst y mortalidad por cualquier causa fue fuerte, pero al ajustarla por edad, esta relación quedó abolida. Luego del ajuste, no hubo relación entre muerte por cualquier causa por ECV. Al usar el cuartilo inferior de Cst como referencia no se vio asociación entre Cst y mortalidad no cardiovascular o por cáncer. Los mismos resultados se obtuvieron al investigar el cuartilo superior.

Se evaluó la relación entre Cst y mortalidad específica por ECV y no se vio asociación entre Cst y mortalidad por enfermedad cerebrovascular o coronaria.

Para evaluar si la Cst puede empeorar condiciones preexistentes se analizó la relación entre Cst y mortalidad por cualquier causa, por ECV y no cardiovascular en personas con ECV, hipertensión o diabetes, y en personas sin ECV, al inicio del estudio. Se vio una relación fuerte pero estadísticamente no significativa en aquellos con ECV preexistente, mientras que no hubo relación entre Cst y riesgo de ECV en los que no tenían ECV al inicio. Se investigó el riesgo de mortalidad por cualquier causa y por ECV en varias combinaciones de concentraciones de Cst y Hct. Se usó como referencia la combinación de baja concentración de Cst (< 255. g/mol/l) y Hct (< 12 g/mol/l). No hubo asociación con mortalidad en combinaciones de baja concentración de Hct con concentraciones medias o altas de Cst, pero sí la hubo con mortalidad por cualquier causa en caso de alta concentración de Hct con concentraciones de Cst altas, medias o bajas. Los resultados indican un patrón sugerente de alta mortalidad por cualquier causa y por ECV para la combinación de Hct elevada con baja Cst. Además, se evaluó la asociación entre Cst y mortalidad en aquellos con altos niveles de Hct y hubo una tendencia inversa, estadísticamente no significativa, hacia menor riesgo con el aumento de Cst.

Se evaluó la relación entre Cst y riesgo de hospitalización por ECV y se vio una tendencia a mayor tasa de hospitalización ajustada por edad y sexo con el aumento de la Cst al estudiar la población total y en el grupo de personas más jóvenes. Esta débil asociación desapareció luego de ajustar por IMC, colesterol, Hct, tabaquismo, y presión arterial diastólica.

Al evaluar la relación entre Cst y riesgo de hospitalización por diferentes ECV y procedimientos quirúrgicos, se vio asociación entre Cst y hospitalizaciones específicas por ECV, pero hubo una asociación positiva entre Cst y hospitalización por revascularización miocárdica. Al usar el cuartilo inferior de Cst como referencia, la tasa ajustada de hospitalización por revascularización miocárdica fue de 0.9, 1.6 y 2.0, respectivamente, por el resto de los cuartiles. La asociación entre Cst y hospitalización por diferentes ECV fue un poco más fuerte en el grupo de personas mayores y con ECV o hipertensión al inicio del estudio.

Discusión

Los autores investigaron la relación entre Cst y riesgo de mortalidad y hospitalización por ECV y no encontraron asociación entre Cst y mortalidad por cualquier causa, ni por ECV o no cardiovascular. Tampoco entre Cst y hospitalización por ECV, excepto por revascularización miocárdica.

Los resultados muestran que la Hct es un fuerte predictor de mortalidad por ECV y no cardiovascular y morbilidad por ECV en ancianos.

La tasa de mortalidad más elevada se vio en los grupos que combinaban alta Hct y baja Cst.

En este estudio no se vio asociación entre Cst y mortalidad u hospitalización por ECV. Pocos estudios de casos y controles evaluaron la relación entre Cst y riesgo de ECV y encontraron mayores concentraciones de Cst en pacientes cardiovasculares. Es probable que esto se deba a que no se había ajustado a concentraciones de Hct. Otra causa puede ser el efecto que la enfermedad de por sí produce en los niveles de Cst, porque este valor fue medido en personas que ya presentaban la enfermedad.

Puede considerarse un mecanismo renal debido a los datos que muestran mayor Cst en pacientes renales.

En estudios de casos y controles previos los autores habían encontrado una relación en forma de U con enfermedad vascular cerebral y periférica y una relación positiva débil entre Cst y enfermedad coronaria. La falta de asociación en este estudio debería tener peso, ya que fue un estudio prospectivo e incluyó un gran número de eventos que mostraron tener relación con Hct.

Muchos estudios mostraron que la homocisteína se asocia con ECV.

La falta de relación entre Cst y morbilidad por ECV apoya la teoría de la homocisteína en la ECV. Se ha sugerido que la relación Hct/ECV puede deberse a un factor de confusión que sería la función renal.

La insuficiencia renal causa aumentos en las concentraciones de Hct y Cst. En contraste con la Cst, la Hct mostró una fuerte asociación con morbilidad por ECV en la misma población, lo que sugiere que el mecanismo renal no explica por completo la relación mencionada.

Algunos autores informaron de una fuerte asociación entre Hcy y mortalidad no debida a cáncer o ECV. En este estudio, la Cst estuvo débilmente asociada con mortalidad no debida a cáncer o a ECV, pero al ser causas tan heterogéneas es difícil establecer la naturaleza de la relación que podría haber.

Autoevaluación de Lectura

¿Con qué se asociaron los valores de cisteína total en plasma?

- A. Con mayor mortalidad por enfermedad**
- B. Con mayor hospitalización por enfermedad cardiovascular.**
- C. Con menor mortalidad por enfermedad cardiovascular.**

D. No se vio ninguna de estas asociaciones.

[Respuesta Correcta](#)

NUEVOS CONCEPTOS EN OBESIDAD

Seattle, EE.UU.

Los autores analizan los descubrimientos recientes en la genética y fisiopatología de la obesidad, así como sus implicaciones terapéuticas

The Annual Review of Medicine 54:453-471 2003

Autores:

Cummings DE y Schwartz MW

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition, University of Washington; VA Puget Sound Health Care System and Harborview Medical Center, Seattle, EE.UU.

Título original:

[Genetics and Pathophysiology of Human Obesity]

Título en castellano:

Genética y Fisiopatología de la Obesidad Humana

Introducción

La obesidad es un problema importante para la salud pública, ya que se ha incrementado en más del 75% todo el mundo desde 1980; se estima actualmente que hay más de mil millones de personas obesas o con sobrepeso. Particularmente alarmante es la explosión de obesidad infantil, señalan los autores. Esta patología es más que un problema estético ya que se asocia con enfermedades como diabetes, hipertensión, dislipidemias, enfermedad coronaria o pulmonar y artrosis, entre otras. Estas comorbilidades aumentan la mortalidad en función del incremento del peso corporal. Los tratamientos contra la obesidad son limitados e inefectivos. En la mayoría de las personas sólo puede lograrse el mantenimiento de la pérdida de peso en un 5% a 10% mediante dieta, ejercicios y algunos fármacos disponibles. La farmacoterapia de la obesidad se asemeja a la de la hipertensión en décadas pasadas, con pocas drogas disponibles, de limitada eficacia y sin factores predictivos adecuados de respuesta. La hipertensión y la obesidad comparten hallazgos en común. Este efecto, dicen los autores, ambos son trastornos poligénicos, influidos principalmente por la genética y en menor grado por el ambiente. Los avances en el tratamiento de la hipertensión se debieron especialmente al conocimiento de los mecanismos involucrados en su producción. De modo que es de esperar que el descubrimiento de los determinantes moleculares del peso corporal produzca resultados similares en la terapia de la obesidad. En esta reseña, los autores analizan los descubrimientos recientes en la genética y fisiopatología de la obesidad, así como sus implicaciones terapéuticas.

Etiología

Las evidencias demuestran que los factores genéticos tienen un papel crucial como determinantes del peso corporal dentro de un ambiente dado. Existen grupos de familias de obesos con un riesgo relativo entre hermanos de 3% a 7% y una concordancia de índice de masa corporal (IMC) mucho más elevada entre gemelos monocigotas que dicigotas (74% *versus* 32%, respectivamente), a pesar de compartir el mismo ambiente. Es más, el IMC de los niños adoptados está relacionado en forma lineal con el de sus padres biológicos, aun cuando no estén en contacto con ellos y los padres adoptivos provean el menú diario. Estos otros datos sugieren una herencia estimada para la obesidad del 50% al 90%, con un papel menor para la transmisión cultural. Las evidencias indican que la obesidad es una enfermedad oligogénica, cuya expresión puede ser modulada por numerosos genes modificadores poligénicos que interactúan entre ellos y con los factores ambientales tales como la elección alimentaria, la actividad física y el tabaquismo. Podría existir un genotipo "ahorrativo" que favorecería la acumulación y defensa de un nivel excesivo de adiposidad. La hipótesis es que los genes fueron sujeto de presiones evolutivas de millones de años que favorecieron los alelos promotores de ganancia de peso porque las características del ambiente dificultaban el acceso al alimento. Los individuos con estas características tenían más probabilidades de sobrevivir a las hambrunas propagar sus genes. Sin embargo, con las mejoras de las condiciones ambientales que permiten el acceso a comidas más apetitosas y de mayor contenido calórico, la menor realización de actividad física y los trabajos sedentarios, hay una mala adaptación de este genoma que, por ende, expresa fenotipos obesos.

Modelo lipostático de regulación del peso corporal

El peso corporal está regulado dentro de límites estrechos e individuales por una combinación de factores genéticos y ambientales. El proceso biológico encargado de esta regulación se conoce como homeostasis de energía. De acuerdo con esto, las alteraciones en la adiposidad corporal por fuera de los límites defendidos ocasionan respuestas adaptativas en el consumo de energía (apetito) y en el gasto energético (termogénesis) que operan en direcciones recíprocas para restaurar el nivel de adiposidad anterior. De este modo, los intentos por bajar de peso por medio de restricciones calóricas producen un aumento en el hambre y una disminución de la tasa metabólica, proporcionales a la cantidad de peso perdida. Por ello, las recidivas después de las dietas son casi universales. En este modelo homeostático de regulación de peso existen señales que se encargan de comunicar al cerebro el estado de los depósitos grasos. Se cree que la leptina y la insulina ejercen esta función, ya que ambas son capaces de circular en proporción al contenido corporal de grasa, atravesar la barrera hematoencefálica, interactuar con receptores en las neuronas que influyen sobre el equilibrio de energía y ejercer efectos a largo plazo para reducir la adiposidad mediante la disminución del apetito y el incremento en la termogénesis. La leptina es la hormona principal que modula dinámicamente el peso corporal mediante un mecanismo de retroalimentación negativo y las evidencias disponibles indican que es más importante que la insulina en la regulación central de la homeostasis de energía.

Tanto los roedores como los humanos con mutaciones que inactivan los genes que codifican leptina o sus receptores padecen hiperfagia incontrolable y obesidad masiva. Además, tienen alteraciones reproductivas de forma semejante a lo observado en ratones con pérdida de los receptores neuronales de insulina. Estos y otros hallazgos sugieren una convergencia de señales que probablemente ocurra a nivel de la enzima fosfatidilinositol 3 hidroxiquinasa (FI-3 Q). La gran mayoría de los sujetos obesos presentan niveles elevados de leptina, lo que indica la existencia de una resistencia funcional a la leptina y, por ello, los esfuerzos terapéuticos con esta sustancia fueron desalentadores.

Objetivos centrales de las señales de adiposidad

Las vías efectoras centrales que regulan el peso corporal en respuesta a la información aferente proveniente de las señales de adiposidad periféricas, tales como leptina e insulina, comprenden una red compleja de neuropéptidos que pueden ser divididos en 2 categorías. Los neuropéptidos catabólicos son estimulados por leptina e insulina y promueven la pérdida de peso mediante la disminución de la ingesta alimentaria y el incremento en el gasto energético, mientras que los anabólicos, inhibidos por leptina e insulina, promueven ganancia de peso al ejercer acciones opuestas. A su vez, estas 2 categorías pueden subdividirse en 2 clases: aquellos que se expresan en neuronas que son reguladas directamente por leptina e insulina (neuronas de primer orden) y los que se expresan en neuronas reguladas principalmente por estímulos sinápticos por debajo de las neuronas de primer orden (neuronas de segundo orden).

Neuronas de primer orden

Los objetivos neuronales de primer orden prototípicos de las acciones de leptina e insulina son las neuronas catabólicas proopiomelanocortina (POMC) y las anabólicas neuropéptido Y (NPY)/relacionada con proteína Agouti (PRAg). Todas residen en el núcleo arcuato hipotalámico (ARC), un área cerebral provista con gran cantidad de receptores para leptina e insulina. Las neuronas catabólicas POMC se concentran en el ARC dorsolateral son activadas por leptina e insulina y suprimidas por los estados de balance energético negativo y señales de leptina genéticamente defectuosas. Probablemente, la prohormona convertasa 1 (PC1) produce el clivaje de POMC en melanocortinas como la ALFA-melanocito estimulante (ALFA-MSH) que ejerce sus acciones catabólicas por medio del receptor 4 de melanocortina (Mc4r) y en menor medida por Mc3r, localizados en áreas cerebrales que regulan la ingesta alimentaria y la actividad autonómica.

La administración central de agonistas de melanocortina en animales experimentales produce la disminución de la ingesta alimentaria y el incremento del gasto energético con la consiguiente pérdida de peso, mientras que los antagonistas hacen lo contrario. Las mutaciones a lo largo de la vía de señales leptina-melanocortina provocan obesidad marcada en roedores y humanos. Las neuronas anabólicas NPY/PRAg se concentran en el ARC ventromedial, adyacentes a las neuronas POMC. Son inhibidas por leptina e insulina y activadas por los estados de equilibrio energético negativo o por deficiencias de leptina o insulina. La administración central de NPY aumenta la ingesta alimentaria y disminuye el gasto de energía en roedores y mamíferos, mientras que la infusión crónica promueve la ganancia de peso. Hay 5 receptores NPY conocidos, de los cuales Y1 e Y5 son los principales. Una teoría propuso que NPY es más importante en el estímulo de la ingesta cuando las reservas energéticas están gravemente comprometidas, lo que se manifiesta por una reducción en las señales de adiposidad. Las neuronas NPY coexpresan PRAg que ejerce sus efectos anabólicos mediante el antagonismo competitivo de las señales de melanocortina en Mc3r y Mc4r.

De este modo, las neuronas NPY/PRAg son las únicas capaces de activar simultáneamente una vía anabólica de señales (por medio de los receptores NPY) e inactivar la catabólica (por los receptores de melanocortina). Sin embargo, sus acciones anabólicas pueden ser diferenciadas no solo sobre la base de los receptores sobre los que actúan, sino por su cinética orexígena.

En efecto, después de una inyección única de NPY en los ventrículos cerebrales, la ingesta alimentaria se incrementa en forma marcada pero sólo por pocas horas, mientras que PRAg desencadena aumentos moderados pero por períodos más prolongados (de hasta 1 semana).

Neuronas de segundo orden y vías eferentes en la homeostasis de energía Las neuronas POMC y NPY/PRAg se proyectan al área hipotalámica lateral (AHL) y al área adyacente perifornical, donde realizan conexiones monosinápticas con neuronas que expresan neuropéptidos anabólicos como la hormona

concentradora de melanina (MCH) y orexinas A y B. El AHL se conoce desde hace tiempo como "centro del hambre", ya que su estimulación eléctrica provoca hiperfagia y obesidad. La MCH también puede disminuir el gasto energético por medio de la inhibición del eje tiroideo. Además, las neuronas POMC y NPY/PRAg se proyectan al núcleo paraventricular hipotalámico (NPV). Esta área se comunica con la corteza cerebral y se cree que participa, junto con AHL, en la transducción de la señal de leptina en la modulación del hambre. A diferencia de la región anabólica AHL, el NPV envía estímulos predominantemente catabólicos, por lo que es conocido como "centro de saciedad", ya que las lesiones en esta zona producen obesidad hiperfágica. La señal catabólica es retransmitida en parte por neuronas hipofisotróficas que expresan las hormonas liberadoras de tirotrófina (TRH) y corticotrofina (CRH) y oxitocina. Las neuronas de segundo orden traducen los impulsos de los ARC y otras fuentes en cambios del apetito, del gasto energético y de la función neuroendocrina. La TRH no sólo aumenta la termogénesis al estimular el eje tiroideo sino que disminuye la ingesta alimentaria. La leptina también estimula el NPV para producir CRH, que a su vez reduce la ingesta alimentaria mientras incrementa el gasto energético por medio del sistema nervioso simpático. Además de actuar sobre el eje tiroideo, la leptina puede regular el gasto de energía mediante vías que involucran conexiones directas e indirectas entre las neuronas del ARC y las preganglionares simpáticas de la médula espinal. Finalmente, las neuronas POMC y NPY/PRAg comunican con áreas del tronco cerebral involucradas en el control de la ingesta alimentaria como el núcleo del tracto solitario, directamente por conexiones monosinápticas e indirectamente mediante el NPV y el AHL. Para regular la ingesta alimentaria total, la leptina y la insulina afectan el tamaño y la frecuencia de las comidas individuales, quizá por medio de las conexiones desde el hipotálamo a centros cerebrales como el núcleo del tracto solitario, el núcleo motor dorsal del vago y el área postrema, que expresan los sustratos para responder a las señales de saciedad como los receptores de leptina e insulina, NPY, POMC y de melanocortina.

Grelina

La grelina, un ligando endógeno recientemente descubierto para el receptor secretagogo de hormona de crecimiento, es la única hormona conocida capaz de estimular el apetito. Es secretada principalmente por el estómago, circula en la sangre y activa las neuronas NPY/PRAg en el ARC. La grelina está implicada en la regulación a corto y largo plazo del apetito y el peso corporal.

Los niveles circulantes aumentan abruptamente antes y caen después de cada comida en humanos y roedores, lo que sugiere que actúa en la iniciación de las comidas. Además, las concentraciones circulantes de grelina aumentan en los modelos de equilibrio energético negativo, como las dietas reducidas en calorías, el ejercicio crónico, anorexia por cáncer, caquexia por enfermedad cardíaca y anorexia nerviosa. Estos hallazgos indican que esta hormona puede participar en la respuesta adaptativa a la pérdida de peso. Sin embargo, la pérdida de peso lograda con dietas bajas en grasas no provoca un aumento compensatorio en los niveles circulantes de grelina. En las personas con peso estable, las concentraciones de grelina se correlacionan en forma negativa con el IMC, compatible con una función compensatoria, más que causal, de esta hormona en la obesidad. No obstante, los individuos con síndrome de Prader-Willi tienen niveles plasmáticos de grelina marcadamente aumentados, quizá porque la deficiencia de hormona de crecimiento y el hipogonadismo hipogonadotrófico provoquen la desregulación de las neuronas NPY en el ARC mediada por grelina.

Genética de la obesidad humana

Obesidad monogénica e importancia de la vía de señales leptina-melanocortina Se identificaron 6 mutaciones genéticas que causan obesidad mórbida independientemente de los factores ambientales y de los genes modificadores poligénicos. Si bien son raras, permiten detectar los genes indispensables para la regulación del peso corporal. Las mutaciones recesivas en los genes para leptina, receptores de leptina, POMC, PC1 provocan hiperfagia voraz y obesidad de comienzo en la niñez en los individuos homocigotas. Los sujetos afectados presentan también alteraciones en la función endocrina hipofisaria como hipogonadismo, hipotiroidismo o hipocortisolismo. La mutación más frecuentemente identificada involucra el gen *Mc4r* y es causa de hasta el 4% de obesidad mórbida. En general es autosómica dominante con penetrancia variable y el fenotipo se asemeja a la obesidad común, ya que no se asocia con disfunción hipofisaria. La obesidad humana también parece originarse de la disrupción del factor de transcripción SIM1. El blanco del SIM1 es desconocido, pero el gen es esencial para la formación de NPV, el sitio principal de expresión del *Mc4r* y objetivo de segundo orden de la leptina. Es destacable que las 6 formas conocidas de obesidad humana monogénica comprenden proteínas involucradas en la vía de señales leptina-melanocortina (leptina, receptor de leptina, POMC, PC1, *Mc4r* y SIM1). Además, las similitudes en los fenotipos de obesidad en los ratones y humanos con mutaciones homólogas en esta vía de señales demuestran su conservación entre las especies, destacan su supremacía en la regulación del peso corporal e identifican el *Mc4r* como un posible blanco de los agonistas farmacológicos para tratar la obesidad.

Obesidad relacionada con trastornos mendelianos y genes candidatos de la obesidad poligénica Numerosos síndromes con herencia mendeliana incluyen la obesidad en sus fenotipos, como el de Prader-Willi, el de Bardet-Biedl y la lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip. Se han ubicado las localizaciones cromosómicas pero no los genes causales. En cuanto a la obesidad poligénica se identificaron 58 genes de susceptibilidad putativos y 59 regiones cromosómicas. La mayoría de los estudios comunicaron una relación con el brazo corto del cromosoma 2 en la banda 21, donde se localiza el gen POMC.

Opciones terapéuticas

El modelo lipostático de homeostasis de energía demuestra que los enfoques de tratamiento antiobesidad periféricos, basados en el incremento de la termogénesis o en impedir la formación de tejido adiposo, conllevan la aparición de hiperfagia adaptativa debido a la disminución del mecanismo de retroalimentación negativo de las señales de adiposidad. Un ejemplo de este mecanismo es la reacumulación de la masa adiposa en nuevas localizaciones luego de la remoción por lipectomía. Por otra parte, las terapias basadas en drogas que puedan detener la aparición de células grasas por medio de la eliminación completa del tejido adiposo deben ser consideradas con precaución. En efecto, las evidencias experimentales sugieren que la eliminación excesiva del tejido adiposo que es fuente de leptina y adiponectina (hormonas requeridas para mantener la sensibilidad normal a la insulina) es diabetogénica. De este modo, la diabetes puede ser consecuencia tanto de la escasez como del exceso del tejido adiposo.

Tratamientos futuros

Debido a que el peso corporal está regulado principalmente por el cerebro, es probable que sea necesario el empleo de agentes de acción central para combatir la obesidad. Un enfoque se basa en mejorar el transporte de leptina o de insulina a través de la barrera hematoencefálica. Al respecto, experimentos en roedores demostraron que los miméticos de insulina actúan más efectivamente que la insulina nativa. Aunque el tratamiento con leptina fue decepcionante, ha probado ser útil en los sujetos con deficiencia parcial de leptina. La droga ideal debería actuar tanto sobre la leptina como sobre la insulina y la posibilidad de que ambas converjan a nivel de la PI 3 quinasa, convierte esta última en una opción terapéutica potencial. La leptina también envía señales por el sistema Jak-Stat cuyas vías de señales parecen terminar por medio de la desfosforilación por la proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTF-1B). El bloqueo de la PTF-1B podría incrementar la sensibilidad tanto a la leptina como a la insulina. Otros enfoques teóricos se basan en la utilización de agonistas de péptidos catabólicos o antagonistas de péptidos anabólicos. Los agonistas Mc4r y los antagonistas MCH parecen promisorios. Otra área de investigación se centra en los antagonistas de la grelina. Los candidatos ideales para esta terapia serían las personas con síndrome de Prader-Willi, debido a que presentan altos niveles circulantes de grelina, a diferencia de lo que ocurre con los individuos con obesidad común. Aunque incluso en estos últimos podría ser útil en evitar la recuperación de peso, ya que se vio un aumento de las concentraciones de grelina luego de la reducción de peso.

Conclusión

El conocimiento de los mecanismos que controlan el peso corporal puede ayudar en comprender la patogénesis de la obesidad. Se han involucrado señales periféricas como leptina, insulina y grelina, que se vinculan con el sistema de neuropéptidos hipotalámicos. De su completa dilucidación depende la aparición de nuevas terapéuticas más efectivas para tratar esta patología en creciente aumento en todo el mundo.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efectos produce la grelina?

- A. *Inhíbe el apetito.*
- B. *Estimula el apetito.*
- C. *Tiene efectos catabólicos y promueve la pérdida de peso.*
- D. *Tiene efectos anabólicos y promueve la ganancia de peso.*

[Respuesta Correcta](#)

RELACION ENTRE CONSUMO DE FIBRAS EN LA DIETA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS

Seattle, EE.UU.

El consumo de fibras de cereales en etapas avanzadas de la vida se asocia con menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares

JAMA 289(13):1659-1666 Abr 2003

Autores:

Mozzafarian D, Kumanyika SK, Lemaitre RN y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Cardiovascular Health Research Unit, Departments of Medicine and Epidemiology, University of Washington, Seattle, EE.UU.

Título original:

[Cereal, Fruit, and Vegetable Fiber Intake and the Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Individuals]

Título en castellano:

Ingesta de Fibras de Cereales, Frutas y Vegetales, y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Individuos Añosos

Introducción

Pocos estudios han abordado las relaciones existentes entre la edad avanzada, la dieta y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Las fibras de la dieta, que comprenden polisacáridos no digeribles, oligosacáridos y lignina, se han asociado con la reducción del riesgo de enfermedad cardíaca isquémica y accidentes cerebrovasculares, especialmente en poblaciones de mediana edad. Los potenciales beneficios cardiovasculares de las fibras dietarias incluyen efectos sobre los niveles de lípidos séricos, la glucosa posprandial, la trigliceridemia, la sensibilidad a la insulina y la tensión arterial, todo lo cual puede prevenir o retrasar el desarrollo de aterosclerosis en adultos jóvenes o de mediana edad. Sin embargo, tales influencias pueden ser menos efectivas en el caso de adultos mayores, cuando la aterosclerosis se encuentra más avanzada.

Material y métodos

El objetivo del presente estudio fue determinar si el consumo de fibras provenientes de frutas, vegetales y cereales se asocia con disminución del riesgo cardiovascular en adultos mayores. El diseño del protocolo fue de tipo prospectivo, multicéntrico y de cohortes, e incluyó una muestra de 3 588 hombres y mujeres con una edad media de 65 años, sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares conocidas. El consumo diario de fibra fue evaluado al inicio del estudio, utilizando un cuestionario de 99 ítems.

La principal medida de resultados fue la incidencia de ECV, que comprendía los accidentes cerebrovasculares combinados, la enfermedad cardíaca isquémica fatal, y el infarto de miocardio no fatal.

Resultados

El consumo promedio fue de 4.2 g/día para fibras de cereales, 5.2 g/día para fibras de frutas, 6.9 g/día para fibras vegetales, y 16.2 g/día para el total de fibras. Los principales alimentos que aportaban fibras de cereales fueron el pan negro y los cereales de salvado o con mucha fibra; respecto de las fibras de frutas, los aportes provinieron principalmente de manzanas, naranjas y bananas; respecto de la fibra vegetal, las fuentes fueron frijoles, brócoli, guisantes, maíz y coliflor. La ingesta de fibras varió considerablemente, con una ingesta promedio en el quintilo más alto de 7.9, 9.1 y 11.7 g/día para los cereales, frutas y fibras vegetales, respectivamente, en comparación con 0.8, 1.7 y 2.9 g/día para el quintilo inferior, respectivamente. La mayor ingesta de fibras de cualquier fuente se asoció moderadamente con la ingesta de fibras de las otras dos fuentes.

La ingesta de fibras de cereales, frutas y vegetales se asoció positivamente con el sexo femenino, la educación y la intensidad del ejercicio, e inversamente con el tabaquismo. Cada una de ellas se asoció inversamente con la ingesta de grasas saturadas, alcohol y carnes vacunas o porcinas, y positivamente con la ingesta de pescado, frutas y vegetales. Existieron sólo pequeñas diferencias en cuanto a los ingresos económicos, tensión arterial, la prevalencia de diabetes o fibrilación auricular, el grosor íntimo-medial de la arteria carótida interna, el índice de masa corporal (BMI), la autopercepción del estado de salud, el uso de medicamentos, y los niveles séricos de lípidos y la glucemia de ayunas.

Tras 8.6 años de seguimiento medio, ocurrieron 811 eventos cardiovasculares (159 muertes por enfermedad cardíaca isquémica, 308 infartos de miocardio no fatales y 344 accidentes cerebrovasculares, incluyendo 25 de tipo isquémico, 72 hemorrágicos y 22 sin clasificar). Luego de efectuar ajustes por edad, sexo, educación, diabetes, tabaquismo, actividad física diaria, intensidad del ejercicio, ingesta de alcohol, y la ingesta de fibra de frutas y vegetales, la ingesta de fibras de cereales se asoció inversamente con la incidencia de ECV (p para tendencia = 0.02), con 21% de reducción de riesgo en el quintilo más alto de ingesta, en comparación con quintilo más bajo. Luego de efectuar ajustes similares, el consumo de fibras de frutas (p para tendencia = 0.98), consumo de fibras vegetales (p para tendencia = 0.95), y el consumo de fibras totales (p para tendencia = 0.23) no se asociaron con riesgo de ECV incidente.

Dado que los potenciales efectos cardiovasculares de las fibras dietarias pueden relacionarse con ganancia de peso, tensión arterial, niveles séricos de glucosa o lípidos, así como los efectos de la sustitución dietaria (reduciendo la ingesta de alimentos potencialmente nocivos), se evaluó hasta qué punto las diferencias en algunos de estos factores podrían determinar asociaciones entre la ingesta de fibra de cereales y el riesgo cardiovascular. Luego de ajustar según BMI, índice cintura-cadera, tensión arterial sistólica, glucemia de ayunas, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos, proteína-C reactiva, ingesta de grasas saturadas, carne y pescado, la asociación entre consumo de fibras de cereales y el riesgo cardiovascular fue mitigada sólo parcialmente.

Dado que las asociaciones entre el consumo de fibra de cereales con riesgo cardiovascular parecían ser graduales y continuas, se evaluó también la ingesta de fibra de cereales, frutas y vegetales como factores lineales (continuos). Para describir una diferencia significativa en la ingesta dietaria, se compararon el percentilo 80 con el percentilo 20 de la ingesta de cada uno de los cereales, aproximadamente equivalente contenido de fibra de dos tajadas de pan integral por día (4.6 g/día) para la fibra de cereales, una manzana

grande por día (4.7 g/día) para fibras de frutas, y un brócoli mediano cocido por día (5.0 g/día) para fibras vegetales. Luego de efectuar ajustes por potenciales factores de confusión, el consumo de fibras de cereales se asoció a 14% de reducción del riesgo de ECV incidente, comparando el percentilo 80 de ingesta con el percentilo 20.

Los ajustes efectuados para una amplia variedad de características demográficas, clínicas, de laboratorio y dietarias ejercieron pequeños efectos sobre estos resultados.

Fue poco probable que estas relaciones variaran de acuerdo con la edad, el sexo o la existencia de diabetes. Dado que sólo unos pocos grupos de alimentos contribuyeron a la ingesta de fibras de cereales, se evaluó en análisis posteriores si la reducción del riesgo cardiovascular observada se relacionaba con las fibras de algún grupo específico de alimentos. Comparando el percentilo 80 con el percentilo 20 de ingesta, y ajustando por potenciales factores de confusión, el riesgo menor parecía principalmente vinculado con la ingesta de fibras pan negro, más que a las fibras provenientes de cereales de granolas, salvado o de alta fibra, u otros cereales fríos o cocidos.

Se evaluaron las relaciones entre consumo de fibras y riesgo para diferentes eventos cardiovasculares. Comparando el percentilo 80 con el 20 de ingesta, la mayor ingesta de fibras de cereales se asoció con menor riesgo de accidentes cerebrovasculares totales, y de accidentes cerebrovasculares isquémicos. En análisis similares ni la ingesta de fibra de frutas o vegetales se asoció a evento cardiovascular alguno, excepto la muerte por enfermedad isquémica cardíaca, con la cual la ingesta de fibras de frutas se asoció al mayor riesgo. En análisis posteriores, este mayor riesgo observado no pareció especialmente asociado a la ingesta de fibras de ninguna fruta o grupo de frutas en particular. Sin embargo, la estimación de riesgo fue algo mayor entre personas con alteración de la tolerancia a la glucosa (HR = 1.39) o diabetes tratada (HR = 1.3) en comparación con individuos que tenían tolerancia normal a la glucosa (HR = 1.13).

Comentario

Dado el rápido crecimiento de los grupos etarios correspondientes a adultos mayores en países industrializados es cada vez más importante estudiar las relaciones entre la dieta y los eventos cardiovasculares. Los resultados del presente estudio sugieren que los hábitos dietarios pueden afectar el riesgo cardiovascular más allá del desarrollo temprano y la progresión de la enfermedad en la adultez temprana y la edad media de la vida, apoyando las recomendaciones acerca del mayor consumo de fibras dietarias provenientes de cereales y granos enteros por parte de los adultos mayores.

Autoevaluación de Lectura

Respecto de las fibras dietarias, señale la afirmación correcta:

- A. No modifican los niveles de lípidos séricos.**
- B. Reducen la sensibilidad a la insulina.**
- C. Comprenden polisacáridos no digeribles.**
- D. No se ha demostrado la reducción del riesgo de accidentes**

[Respuesta Correcta](#)

● LA ACCION CARDIOPROTECTORA DE LOS ACIDOS GRASOS OMEGA-3 RADICARIA EN SU EFECTO ANTIARRITMICO

Birmingham, Reino Unido

El empleo de ácidos grasos omega-3 debería ser considerado como parte de la estrategia de prevención secundaria posterior al infarto miocárdico

QJM 96:465-480 2003

Autores:

Lee KW y Lip GYH

Institución/es participante/s en la investigación:

Haemostasis, Thrombosis and Vascular Biology Unit, University Department of Medicine, City Hospital, Birmingham, Reino Unido

Título original:

[The Role of Omega-3-fatty Acids in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease]

Título en castellano:

Papel de los Ácidos Grasos Omega-3 en la Prevención Secundaria de la Enfermedad Cardiovascular

Introducción

El consumo regular de pescado o la suplementación con aceite de pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (AGPI n-3) reduce el riesgo de enfermedad coronaria (EC) y protege contra la muerte súbita. Estos ácidos grasos incluyen al ácido eicosapentaenoico (AEP) y al ácido docosahexaenoico (ADH), escasos o ausentes en las plantas y animales terrestres.

En la presente revisión, los autores exponen los resultados de diversos estudios sobre el empleo de los ácidos grasos omega-3 en la prevención primaria y secundaria de la EC, y comparan su eficacia con otras estrategias de prevención secundaria convencionales.

Ácidos grasos omega-3 y nutrición

Los AGPI son esenciales en la nutrición de los seres humanos y pueden dividirse en las categorías de omega-3 (n-3) y omega-6 (n-6). El ácido linoleico (AL) es el AGPI n-6 predominante en el ser humano, que puede convertirse en ácido araquidónico, mientras que el ácido α -linolénico (Aa-LN) puede transformarse en AEP. La razón entre AL y Aa-LN de la dieta, más que la cantidad absoluta de Aa-LN, sería esencial en la prevención de enfermedad, por la competencia entre los 2 AGPI para su elongación y desaturación.

De hecho, una relación entre n-6 y n-3 elevada tiende a acentuar la deficiencia alimentaria de Aa-LN, mientras que cifras inferiores incrementan la conversión endógena de Aa-LN a AEP.

Según recomendaciones actuales, la ingesta apropiada de Aa-LN es de 2 g/día, o 0.6% a 1% de la ingesta total de energía. El aceite de canola, las frutas secas, el aceite de mostaza y los vegetales de hojas verdes son las principales fuentes de Aa-LN en la población europea. Por otra parte, el pescado o los suplementos de aceite de pescado ricos en AEP y ADH son las principales fuentes de AGPI n-3 en la dieta occidental. La caballa, el arenque, el salmón y la trucha son las fuentes más ricas en estos ácidos grasos. La ingesta de estos alimentos entre 2.5 y 3 veces por semana provee un consumo combinado de 500 mg diarios de AEP y ADH. Sin embargo, la dieta occidental se limita a la alimentación con pescado cada 10 días, equivalente a 1 g diarios.

Importancia de los AGPI n-3 en la fisiología humana

Estos ácidos grasos son componentes estructurales esenciales de los fosfolípidos de membrana, especialmente en miocardio, retina, cerebro y espermatozoides. Los niveles de ácidos grasos en suero y plasma son utilizados como indicadores de la ingesta de AGPI n-3. En particular, la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana miocárdica es sensible al tipo de ácidos grasos de la dieta. Sin embargo, los procesos de conversión de Aa-LN en AEP y ADH son lentos y limitados. Por lo tanto, cabe determinar si los aceites vegetales ricos en Aa-LN poseen los mismos efectos protectores frente a la EC en comparación con los AGPI provenientes de animales marinos.

Efectos antiarrítmicos

Los AGPI n-3 podrían evitar la muerte por EC mediante sus efectos en la homeostasis (inhibición de la agregación plaquetaria) y lípidos séricos (disminución de los triglicéridos, aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad). Sin embargo, el principal efecto de estos agentes sería antiarrítmico. La rapidez en el inicio de los efectos favorables comprobada en estudios recientes y el hecho de que la mortalidad por EC disminuya notablemente sin variación significativa en la incidencia de infarto miocárdico (IAM) no mortal enfatizan los posibles efectos antiarrítmicos de los AGPI n-3. El mayor consumo de productos marinos o de aceites de pescado evitaría arritmias mortales y muerte súbita cardíaca. Los mecanismos involucrados en estos efectos antiarrítmicos todavía no fueron determinados. El hecho de que bajas concentraciones de AGPI puedan estabilizar las células miocárdicas mediante la modulación de las conductancias de iones específicos del sarcolema generó cierta atención. Durante la isquemia miocárdica, I o angina, los tejidos isquémicos se encuentran parcialmente despolarizados e hiperexcitables, y los canales sodio dependientes del voltaje son más vulnerables a la activación por cualquier tipo de estímulo despolarizante que puede iniciar y propagar una taquiarritmia. Los AGPI elevan el umbral eléctrico requerido para reducir en un 50% la excitabilidad eléctrica, además de triplicar la duración del período refractario, fenómenos que reducen la vulnerabilidad a la fibrilación ventricular. Estos efectos serían el resultado de su capacidad de inhibir de forma dosis dependiente las conductancias de los canales de sodio dependientes de voltaje y de canales de calcio tipo L localizados en el sarcolema del miocito. El hecho de que dosis elevadas de AGPI n-3 reduzcan las arritmias inducidas por isquemia o reperfusión se debería a su incorporación a los fosfolípidos de membrana. Por otra parte, en dosis inferiores y como ácidos grasos libres exógenos pueden bloquear los canales de sodio y calcio del sarcolema sin su incorporación a la membrana.

El último mecanismo explicaría la asociación entre estos ácidos grasos y la reducción de la mortalidad por EC observada en algunos trabajos clínicos. Otro efecto antiarrítmico indirecto de los AGPI n-3 radicaría en la reducción de las concentraciones de ácidos grasos no esterificados en el plasma y en las membranas celulares. Los niveles de estos ácidos grasos se encuentran elevados en patologías isquémicas y poseen varios efectos proarrítmicos responsables de taquiarritmias ventriculares y posiblemente de mayor riesgo de muerte súbita. La ingesta elevada de ácidos grasos provenientes del pescado podría reducir el riesgo de arritmias

cardíacas y muerte súbita al mejorar la actividad del sistema nervioso autónomo cardíaco. La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca es un factor pronóstico de arritmias cardíacas y de muerte súbita e sobrevivientes de IAM. La ingesta importante de AGPI n-3 está asociada con incremento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca de forma dosis dependiente en pacientes que sufrieron IAM.

Consumo de pescado o de suplementos de aceite de pescado y EC

Varios trabajos prospectivos demostraron una relación inversa entre el consumo de pescado y el riesgo de EC. El estudio Zutphen mostró que en los hombres que consumieron al menos 30 g/diarios de pescado la tasa de mortalidad asociada a la EC se redujo a la mitad en comparación con quienes no ingirieron este alimento. En el estudio Chicago Western Electric, que se extendió por 30 años, los hombres que consumieron al menos 30 gramos diarios de pescado experimentaron un riesgo 40% inferior de EC mortal. El *Estudio de Intervención Múltiples Factores de Riesgo* también informó que mayores ingestas progresivas de AGPI-n-3 de origen marino en el lapso de 10.5 años se asociaron con reducción progresiva de la EC y de la mortalidad total, sin aumento de la mortalidad asociada a neoplasias. Sin embargo, otras experiencias no mostraron asociación significativa entre la ingesta de AGPI n-3 o de pescado y el riesgo de EC. Los resultados contradictorios pueden obedecer al estudio de cohortes con elevado consumo de pescado y bajo riesgo de EC inicial, diferencias en diseño, población, duración de la observación y dosis y naturaleza de los AGPI n-3 o del aceite de pescado. Una revisión sistemática reveló que las poblaciones de mayor riesgo son las que más se beneficiarían con el aumento en la ingesta de pescado, y estimó que el consumo de 40 a 60 g diarios redujo el riesgo de EC entre 40% y 60%. El *Estudio de Salud de Médicos Norteamericanos* demostró que la ingesta semanal de pescado se asoció con menor riesgo de muerte súbita y reducción de 30% en la mortalidad. Además, reveló una relación inversa entre los niveles de AGPI n-3 y el riesgo de muerte súbita. El *Estudio de Salud de Enfermeras* mostró que el mayor consumo de pescado y de AGPI n-3 se asoció con menor riesgo de EC y de muerte asociada. Asimismo, la reducción en el riesgo de ictus fue dosis dependiente. La relación entre el ictus y el consumo de pescado comprendería procesos como la inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la viscosidad sanguínea, supresión de la formación de leucotrienos y reducciones en fibrinógeno plasmático, presión arterial y resistencia a la insulina. Por último, un estudio poblacional demostró que la ingesta diaria de AEP se asoció con reducción del 50% en el riesgo de paro cardíaco primario. Estas observaciones son compatibles con los resultados del *Grupo Italiano para la Sobrevida en el Infarto Miocárdico* (GISSI-Prevención). En la experiencia que incluyó a 11 324 sobrevivientes de IAM, la ingesta de una cápsula diaria con 850 a 882 mg de AEP y ADH en consumidores de una dieta mediterránea rica en pescado redujo 20% la muerte cardiovascular, en 30% el riesgo de muerte cardiovascular, IAM no mortal e ictus, mientras que el riesgo de muerte súbita disminuyó en 45%.

Beneficios cardiovasculares del a-LNA

Mientras que información abundante sustenta la protección cardiovascular asociada con el consumo de pescado o de su aceite, la relación entre a-LNA (semillas, frutas secas, aceite vegetal) y sus beneficios cardiovasculares ha recibido menos atención.

Varios estudios señalaron relaciones inversas importantes entre las dietas ricas en a-LNA y el riesgo de EC. En el *Estudio de Profesionales de la Salud*, el consumo de a-LNA se asoció de manera inversa con el riesgo de IAM y muerte súbita. Asimismo, en el *Estudio de Salud de Enfermeras*, el mayor consumo de Aa-LN se relacionó con menor riesgo EC mortal en mujeres que consumieron estos alimentos más de 4 veces por semana.

AGPI n-3 y su papel en la prevención secundaria

Los beneficios de los AGPI n-3 en la prevención secundaria de la EC son similares a los observados con estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y aspirina. Sin embargo, los mecanismos de base en la prevención de la muerte súbita por causas cardíacas serían diferentes a los requeridos para la prevención de la enfermedad aterosclerótica. Aunque el incremento en el consumo de pescado es la forma más evidente para aumentar los niveles de AGPI n-3, cabe establecer cuál es el régimen ideal en la prevención secundaria. La reducción del riesgo coronario sería mayor con la adición de una cantidad modesta de pescado. La Asociación Americana de Cardiología recomienda el consumo de estos alimentos 2 veces por semana como mínimo, equivalente a 1 g/diario de AGPI n-3, con posibles efectos cardioprotectores en pacientes que presentan EC. Por otra parte, la Fundación Británica de Nutrición sugiere como deseable la incorporación de 8 y 10 g/semanales de AEP/ADH por parte de mujeres y hombres, respectivamente. En el caso de vegetarianos o de individuos que no consumen pescado, la incorporación a una dieta de alimentos ricos en Aa-LN podría ser una alternativa.

Perspectivas futuras

Los autores estiman necesario el diseño de estudios multinacionales para confirmar la estrategia farmacológica del GISSI-Prevención en países con diferentes hábitos y riesgos. Tales trabajos requerirán subestudios experimentales más profundos que permitan definir marcadores de la ingesta de AGPI n-3, así como sus efectos, que podrían ser utilizados como parámetros de valoración en estudios de menor duración. Por otra parte, mientras que las dietas cardioprotectoras ricas en Aa-LN deben ser incluidas en las estrategias para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, los autores estiman necesarios estudios aleatorizados y controlados que identifiquen los efectos de este ácido graso en pacientes de riesgo. Mientras tanto, consideran seguro seguir las recomendaciones de la Sociedad Americana de

Cardiología y de la Fundación Británica de Nutrición en los individuos con riesgo elevado de enfermedad coronaria.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál producto marino posee los mayores niveles de ácidos grasos poliinsaturados omega-3?

- A. Anchoa.
- B. Arenque.
- C. Sardina.
- D. Pulpo.

[Respuesta Correcta](#)

RELACION ENTRE ESTRES OXIDATIVO, SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Afyon, Turquía

El aumento del estrés oxidativo y la disminución de la capacidad antioxidante podrían contribuir al aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

Fertility and Sterility 80(1):123-127 Jul 2003

Autores:

Fenkci V, Fenkci S, Vilmazer M y Serteser M

Institución/es participante/s en la investigación:

Gynecology Clinic of A. N. Sezer Hospital, School of Medicine, Kocatepe University, Afyon, Turquía

Título original:

[Decreased Total Antioxidant Status and Increased Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome may Contribute to the Risk of Cardiovascular Disease]

Título en castellano:

La Disminución del Estado Total Antioxidante y el Aumento del Estrés Oxidativo en Mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos podrían Contribuir al Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

Introducción

El síndrome de ovarios poliquísticos es una patología frecuente y heterogénea que afecta al 5% a 10% de las mujeres en edad reproductiva. Se caracteriza por anovulación crónica con oligomenorrea, obesidad, quistes ováricos, elevación de los niveles de la hormona luteinizante (LH), hiperandrogenismo e infertilidad. La resistencia a la insulina es también una característica común de este síndrome. Los mecanismos subyacentes al síndrome de ovarios poliquísticos no son aún bien comprendidos, pero se ha sugerido que la resistencia a la insulina jugaría un papel primordial en su patogénesis. La hiperinsulinemia ocurre como resultado de la resistencia a la insulina; independientemente de la obesidad, la presencia de hiperinsulinemia en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos es un hecho confirmado.

La insulina es una hormona aterogénica, y la hiperinsulinemia puede contribuir al desarrollo de diabetes, hipertensión y dislipemia. El síndrome de ovarios poliquísticos se acompaña a menudo de aumento del colesterol total (CT) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los triglicéridos (TG), y de la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La hiperinsulinemia, por su parte, acelera la sobreproducción ovárica de andrógenos. La dislipemia y los esteroides sexuales pueden ejercer importantes efectos sobre las enfermedades cardiovasculares. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen un riesgo relativo de 7.4 veces de infarto de miocardio; el síndrome de ovarios poliquísticos parece asociarse al aumento del riesgo de enfermedad coronaria, y la resistencia a la insulina es la piedra basal del riesgo cardiovascular independiente de la obesidad.

El estrés oxidativo es una de las principales causas de daño molecular a las estructuras celulares y tisulares. Se encuentra aumentado en pacientes diabéticos. El nivel de carbonilos constituye un marcador de estrés oxidativo en las proteínas plasmáticas. La reducción del estado antioxidante contribuye al desarrollo de estrés oxidativo en la diabetes, y la disminución de los niveles de antioxidantes circulantes favorece el desarrollo de

enfermedad cardiovascular.

El propósito del presente estudio fue determinar el estado antioxidante total y de estrés oxidativo mediante nivel de carbonilos proteicos, y evaluar si el estrés oxidativo se asocia con el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.

Material y métodos

El presente estudio fue de tipo clínico controlado e involucró 30 mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y 31 mujeres sanas que actuaron como grupo control. Las principales medidas de resultados fueron los niveles de proteína-C reactiva (PCR), las fracciones lipídicas, los niveles de glucosa, de carbonilos proteicos de insulina y otras hormonas (gonadotrofinas y andrógenos), así como el estado antioxidante total. La resistencia a la insulina fue calculada mediante la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-R).

Resultados

No existieron diferencias significativas en cuanto a edad media, índice de masa corporal (BMI), glucemia en ayunas, fracción lipídica, niveles de FSH, testosterona total, testosterona libre, 17-hidroxiprogesterona, deshidroepiandrosterona, así como en las medidas de la cintura y la relación cintura/cadera entre el grupo casos y el de controles. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos presentaron mayores niveles séricos de insulina en ayunas, PCR, carbonilos proteicos y LH, y mayores tasas LH/FSH y HOMA-R que las mujeres sanas (para cada parámetro: $p < 0.05$). Sin embargo, el estado antioxidante total fue significativamente más bajo en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, en comparación con las sanas ($p < 0.05$).

Como se esperaba, dicen los autores, se halló una correlación positiva entre niveles de insulinemia de ayun y HOMA-R ($RR = 0.99$, $p < 0.05$). El estado total antioxidante se correlacionó en forma negativa con los niveles de insulinemia de ayunas ($r = -0.32$), la evaluación del modelo de homeostasis ($r = -0.30$), los niveles de PCR ($r = -0.33$) y los niveles de carbonilos proteicos ($OR = -0.27$). La insulinemia de ayunas se correlacionó de manera positiva con los niveles de carbonilos proteicos ($RR = 0.25$, $p < 0.05$). Las HDL se asociaron inversamente con los niveles de insulinemia en ayunas ($r = -0.31$, $p < 0.05$) y HOMA-R ($OR = -0.28$, $p < 0.05$). No existieron correlaciones estadísticamente significativas entre otros parámetros.

Discusión

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre la producción de radicales libres que contienen electrones no apareados, los cuales aumentan la reactividad química, y las defensas antioxidantes que amortiguan los daños oxidativos. El estrés oxidativo produce cambios en las moléculas biológicas, los cuales se acumulan a lo largo del tiempo en las estructuras biológicas: ello podría causar daño molecular a las estructuras celulares y tisulares. El estrés oxidativo está involucrado en la patogénesis de varias enfermedades que incluyen el envejecimiento y enfermedades crónicas como aterosclerosis, diabetes mellitus o el daño por isquemia-reperfusion. Pese a que no es posible medirlo directamente en los sistemas biológicos, existen varios biomarcadores que proveen información acerca del daño oxidativo sufrido por las biomoléculas. La modificación química de los aminoácidos de las proteínas conduce a la introducción de grupos carbonilos, lo cual es consecuencia de la modificación de las proteínas por las especies reactivas de oxígeno.

Durante la última década se publicaron varios estudios que describen el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, especialmente vinculado con la hiperinsulinemia. Pese a que las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos presentan niveles marcadamente elevados de insulinemia de ayunas y HOMA-R en comparación con mujeres sanas, el BMI se ubicó en el rango normal en los dos grupos. El presente estudio confirma, independientemente de la obesidad, la existencia de hiperinsulinemia en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.

Esta investigación sugiere que el aumento del estrés oxidativo y la disminución de la capacidad antioxidante podrían contribuir al aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, además de los factores conocidos de riesgo tales como la resistencia a la insulina, la hipertensión, la obesidad central y la dislipemia.

Autoevaluación de Lectura

El síndrome de ovarios poliquísticos se caracteriza por presentar:

- A. Polimenorrea.**
- B. Adelgazamiento.**
- C. Hiperinsulinemia.**
- D. Aumento de las HDL séricas.**

Respuesta Correcta