

Las bebidas alcohólicas que contienen polifenoles disminuyen la activación del factor nuclear kappa-B en células mononucleares y los valores de proteína 1 quimiotáctica de monocito en voluntarios sanos sometidos a una dieta enriquecida con grasa

Ethanol beverages containing polyphenols decrease nuclear factor kappa-B activation in mononuclear cells and circulating MCP-1 concentrations in healthy volunteers during a fat-enriched diet

Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Álvarez-Sala LA, Castilla M, Bustamante A, Lamuela-Raventós RM, Gómez-Gerique J, Fernández-Cruz A, Millán J y Egido J

Atherosclerosis. 2007;192:335-41.

Objetivo. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de bebidas alcohólicas puede asociarse con una reducción de la mortalidad cardiovascular, y este efecto se atribuye en parte a sus propiedades antioxidantes. El factor nuclear kappa-B (NF-κB) es un factor de transcripción sensible al estatus redox e implicado en la patogénesis de la arteriosclerosis. Hemos estudiado los efectos de 4 bebidas alcohólicas diferentes sobre la activación del NF-κB en células mononucleares de sangre periférica (MSP) y las concentraciones circulantes de la proteína-1 quimiotáctica de monocito (MCP-1) en sujetos voluntarios y sanos que recibieron una dieta enriquecida con grasa.

Métodos y resultados. Dieciséis sujetos voluntarios recibieron 16 g/m² de alcohol en forma de vino tinto u otras bebidas alcohólicas (ron, brandy, vodka), o nada de alcohol, junto con una dieta enriquecida con grasas durante 5 días. Todos los sujetos tomaron todas las bebidas durante períodos diferentes. La activación del NF-κB (ensayo de movilidad electroforética) y los valores circulantes de MCP-1 (ELISA) se examinaron en muestras de sangre tomadas anteriormente y posteriormente al período de 5 días de consumo de alcohol. Se observó un aumento de la activación del NF-κB en los MSP de sujetos que recibieron una dieta enriquecida con grasas en el día 5. Además, los valores plasmáticos de MCP-1 aumentaron en el quinto día. El consumo de vino tinto, así como el de algunas bebidas alcohólicas que contienen polifenoles (el brandy y el ron), previno la activación del NF-κB y redujo la liberación de MCP-1.

Conclusión. El consumo de cantidades moderadas de bebidas alcohólicas que contienen polifenoles reduce la activación del NF-κB en MSP y los valores plasmáticos del MCP-1 durante la ingestión de una dieta enriquecida con grasas. Nuestros resultados aportan información adicional sobre los efectos antiinflamatorios de algunas bebidas alcohólicas, lo que apoya la tesis de que su con-

sumo moderado puede ayudar a reducir la mortalidad cardiovascular global.

COMENTARIO

En los últimos años, estudios epidemiológicos y prospectivos han sugerido que el consumo moderado de vino ejerce efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular¹. Estos efectos se han relacionado con los componentes no alcohólicos del mismo, los polifenoles como la quercetina y la catequina. Los polifenoles tienen una alta capacidad antioxidante y su administración se asocia con una reducción de la oxidación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y una disminución en la formación de células espumosas. Además, como mecanismos adicionales que podrían participar en los efectos beneficiosos del vino se ha sugerido un aumento de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), de apolipoproteína E y una reducción de los valores de lipoproteína A-1 y de fibrinógeno². Más recientemente se ha demostrado que los polifenoles pueden ejercer acciones antiinflamatorias³ al modular la activación del NF-κB implicado en la producción del diferentes marcadores de inflamación como citocinas, moléculas de adhesión y factores quimiotácticos como el MCP-1, que desempeña un papel central en el reclutamiento y la activación de monocitos, y por tanto en el inicio de desarrollo aterosclerótico. Si el efecto beneficioso del consumo moderado de alcohol es restringido tan sólo al vino tinto o es extensible a otras bebidas alcohólicas es todavía objeto de discusión. Estudios prospectivos realizados en diferentes países han sugerido que los bebedores de vino presentan una mortalidad menor que los bebedores de cerveza o de otras bebidas alcohólicas⁴. Sin embargo, otros estudios han observado que el efecto protector del consumo moderado de alcohol es independiente del tipo de bebida que se consume¹. Pero si este beneficio está limitado por la edad, el sexo o la historia previa de enfermedad coronaria, o cuando si éste es modificado por otros factores, especialmente, la dieta, el estilo de vida o incluso el patrón de consumo, no está aún bien establecido.

Con estos antecedentes, el trabajo de Blanco-Colio intenta clarificar algunos de estos conceptos mediante la comparación del efecto antiinflamatorio de varias bebidas alcohólicas (vino, ron, brandy y vodka) con diferente contenido en polifenoles. Para ello estudia el efecto del consumo moderado de las mismas (16 g/m²) sobre la activación del NF-κB, así como sobre los valores circulantes de MCP-1 en sujetos sanos después de 5 días de recibir una dieta con alto contenido en grasa (44%). La clasificación de las diferentes bebidas en función de su contenido en polifenoles es de manera creciente: brandy, ron y vino tinto. El vodka no contiene estos compuestos. Los datos muestran que la administración de una dieta con alto contenido en grasa durante 5 días activa el NF-κB en sujetos que no consumieron alcohol. Esta activación no se observó en los sujetos que durante este período consumieron una cantidad moderada de vino, ron o brandy, indistintamente. Esta reducción en la activación se acompañó de valores más bajos de MCP-1 que los sujetos que no con-

sumieron alcohol, aunque este efecto fue más marcado con el vino que con las otras bebidas. El consumo de vodka no impidió ni la activación del NF- κ B ni cambios en los valores de MCP-1 producido por la dieta durante el período estudiado. El efecto protector ejercido por el consumo moderado de bebidas alcohólicas frente a una dieta rica en grasa fue independiente de cambios en el perfil lipídico y del sexo, ya que se observó sin cambios en los valores de lípidos circulantes y tanto en varones como en mujeres. Por tanto, los resultados sugieren que el efecto beneficioso del consumo moderado de alcohol sobre el sistema cardiovascular no sólo se restringe al vino sino que es extensible a otras bebidas alcohólicas que contengan polifenoles, incluso en cantidades no muy elevadas (el brandy contienen 30 veces menos que el vino). Estos compuestos no sólo tienen capacidad antioxidante sino que ejercen acciones antiinflamatorias, ya que inhiben la activación del factor NF- κ B, un factor implicado en la activación de mediadores proinflamatorios claves en el desarrollo aterosclerótico. Aunque el estudio no permite saber si este efecto es extensible a otro tipo de poblaciones (diferente edad o con historia previa de enfermedad cardiovascular), sus resultados podrían ayudar a explicar la paradoja francesa: la coexistencia de la ingesta de una dieta con contenido alto en grasa y una baja incidencia de enfermedad cardiovascular.

Victoria Cachafeiro

Bibliografía

1. Marques-Vidal P, Montaye M, Haas B, Bingham A, Evans A, Juhan-Vague I, et al. Relationships between alcoholic beverages and cardiovascular risk factor levels in middle-aged men, the PRIME study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11:336-43.
2. Auger C, Caporiccio B, Landrault N, Teissedre PL, Laurent C, Cros G, et al. Red wine phenolic compounds reduce plasma lipids and apolipoprotein B and prevent early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic golden Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Nutr.* 2002;132:1207-13.
3. Carluccio MA, Sculella MA, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:622-9.
4. Gronbaek M. Factors influencing the relation between alcohol and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:17-21.

La expresión endógena de la proteína C reactiva está aumentada en placas de arteria carótida humanas activas (ulceradas no complicadas)

Endogenous expression of C-reactive protein is increased in active (ulcerated noncomplicated) human carotid artery plaques

Krupinski J, Turu MM, Martínez-González J, Carvajal A, Juan-Babot JO, Iborra E, Slevin M, Rubio F y Badimón L

Stroke. 2006;37:1200-4.

Antecedentes y objetivo. Un número creciente de estudios sugieren que la proteína C reactiva (PCR) es una molécula efectora capaz de inducir y promover aterosclerosis. La presencia de la PCR en las placas ateroscleróticas puede reflejar la producción local o la infiltración de la PCR circulante elevada en la respuesta inflamatoria general. Nuestro objetivo fue analizar la presencia de PCR en placas carótidas avanzadas con diferentes características anatomopatológicas y evaluar la expresión local de PCR y otros genes proinflamatorios en estas lesiones.

Métodos. Los especímenes de arterias carótidas humanas de 38 pacientes sometidos a una endarterectomía programada fueron clasificados en 3 grupos: placa ulcerada no complicada (UNC), n = 19, placa fibrosa (F), n = 12 y placa ulcerada complicada/hemorrágica (UC), n = 7. La presencia de la PCR se evaluó por inmunohistoquímica y se midieron los valores plasmáticos de PCR de alta sensibilidad. Se utilizaron microarrays Taiman de baja densidad para el estudio de los genes relacionados con la inflamación (PCR, interleucina [IL] 6, factor estimulante de colonias de macrófagos, la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 y ciclooxigenasa-2).

Resultados. Los valores de ARNm de la PCR se detectaron principalmente en placas UNC de alto riesgo pero no en las placas UC (p = 0,001). Las placas UNC también tenían valores mayores de expresión de otros genes implicados en la respuesta inflamatoria: ciclooxigenasa-2 (p < 0,005 frente a F y frente a UC), IL-6 (p < 0,005 frente a F y frente a UC) y la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (p < 0,01 frente a F y frente a UC). Los valores de ARNm de la PCR se correlacionaron con los datos de inmunohistoquímica, pero fueron independientes de los valores de PCR de alta sensibilidad. En las placas UNC, las células inflamatorias y endoteliales fueron muy positivas para PCR en las zonas alrededor de los nuevos microvasos formados.

Conclusiones. En las placas de arterias carótidas humanas de alto riesgo (UNC) la expresión de la PCR refleja un estado proinflamatorio activo. La síntesis local de la PCR puede estar implicada en la neovascularización e incrementa el riesgo de la transformación hemorrágica.

COMENTARIO

Diversos estudios han demostrado que la PCR es un predictor de futuros episodios cardiovasculares no sólo en sujetos con enfermedad coronaria sino también en sujetos sanos¹. La PCR es un marcador de inflamación que además participa en el desarrollo de la lesión aterosclerótica, ya que favorece algunos de los procesos implicados en el mismo, entre otros: la expresión de moléculas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, o de la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP-1) que facilita el reclutamiento de monocitos². La PCR, además, participa en el proceso trombótico asociado a la ruptura de la placa al alterar el equilibrio fibrinolítico. La rotura

de la placa se produce normalmente en los hombros de la misma, donde la cápsula fibrosa es más delgada, con menor contenido de colágeno y células musculares y una mayor cantidad de células inflamatorias, además de estar sometida a mayor estrés hemodinámico. Este proceso puede ser consecuencia de un proceso inflamatorio agudo que favorece la liberación de enzimas proteolíticas y moduladores de matriz producidos por macrófagos y otras células inflamatorias que debilitan la cápsula.

La PCR no sólo se produce a nivel hepático sino que, en los últimos años, se ha sugerido su producción en diferentes tejidos, incluso en la placa de ateroma, cuando esta presencia es debida a una producción local o consecuencia de la infiltración de los valores circulantes, no está totalmente establecida³. El estudio de Krupinski *et al* apoya la producción local de PCR en las placas ateroscleróticas, aunque esta producción varía en función del tipo de placa que estemos considerando. Así, las placas clasificadas, desde el punto de vista anatomopatológico, como ulceradas no complicadas tienen valores de expresión génica de PCR 6 veces más alta que en las placas complicadas que presentan un proceso hemorrágico y 3 veces que en las placas fibrosas. Estos valores mayores de PCR se asocian con una mayor expresión de otros marcadores de inflamación, como COX-2, IL-6 y MCP-1, lo que sugiere un proceso inflamatorio activo. En la placa, la PCR se localiza en zonas con alto contenido en células inflamatorias no sólo en éstas sino también en las células endoteliales y en menor medida en las células de músculo liso. Más aún se localiza en zonas de formación de microvasos y, por tanto, de gran actividad angiogénica. De hecho, se ha observado que la PCR estimula la proliferación de células de músculo liso y de células endoteliales⁴. Teniendo en cuenta que un gran porcentaje de pacientes (alrededor del 50%) de todos los grupos, incluidos los que presentan una placa ulcerada no complicada, recibían bloqueadores del sistema renina-angiotensina, ácido acetilsalicílico o estatinas, fármacos que han demostrado un efecto antiinflamatorio, sugiere que estos tratamientos no afectan estos procesos locales. Además, la mayor producción observada de PCR en las placas en alto riesgo no es atribuible a diferencias en el tratamiento farmacológico que recibían los pacientes. Tampoco parece ser consecuencia de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes o tabaquismo, que se asocian a un proceso inflamatorio, ya que la incidencia de los mismos fue similar en los 3 grupos estudiados. Aunque los datos del estudio no excluyen la posibilidad de infiltración de la PCR circulante en la placa de ateroma, el hecho de que no exista una correlación entre los valores circulantes y los niveles en las placas inestables con alto riesgo de presentar complicaciones indica un proceso inflamatorio local corroborado por la mayor producción de diferentes marcadores de inflamación incluido la PCR observada

en ellas. Este proceso no parece ser modificado por el tratamiento concomitante que recibían los pacientes (antihipertensivos, hipolipemiantes o antiagregantes), ni por una mayor incidencia de factores de riesgo cardiovascular. Esta PCR producida localmente no sólo participa en el proceso inflamatorio, sino que podría desempeñar un papel importante en la rotura y complicación de la placa favoreciendo diversos mecanismos, entre otros, la formación de nuevos microvasos y su transformación hemorrágica.

Victoria Cachofeiro

Bibliografía

1. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47 Suppl 8:C19-31.
2. Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res*. 2006;71:30-9.
3. Wilson AM, Swan JD, Ding H, Zhang Y, Whitbourn RJ, Gurry J, et al. Widespread vascular production of C-reactive protein (CRP) and a relationship between serum CRP, plaque CRP and intimal hyperthrophy. *Atherosclerosis*. 2007;191:175-81.
4. Cirillo P, Golino P, Calabro P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res*. 2005;68:47-55.

La prehipertensión se asocia con resistencia a la insulina y no con una alteración inicial de la función renal. Un subestudio del registro de síndrome metabólico en sujetos activos en España (MESYAS)

Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A metabolic syndrome in active subjects in Spain (MESYAS) registry substudy

Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casanovas JA, Luengo E, del Río A, Ferreira I y Alegría E

Am J Hypertens. 2006;19:186-96.

Antecedentes. El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia del síndrome metabólico (SM) y otros marcadores subrogados de resistencia a la insulina, y cuándo estos marcadores son mejores que la disfunción renal para la definición del estado de prehipertensión.

Métodos. Los datos de 19.041 trabajadores sanos y activos, con una edad media de 42,2 (10,7) años, de 3 compañías de seguros médico fueron recogidos de manera prospectiva. La presencia de SM, evaluada de acuerdo con los crite-

rios modificados del Tercer Panel de Tratamiento del Adulto del Programa Nacional de Educación del Colesterol, y el índice de triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad, se consideraron como marcadores subrogados de resistencia a la insulina. La función renal se valoró mediante la ecuación: modificación de la dieta en la enfermedad renal (MRDR). La presión arterial se clasificó como normotensión (NT), prehipertensión (PHT) o hipertensión (HT) de acuerdo con las guías del séptimo informe de la Junta del Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC-7).

Resultados. La presencia global del SM fue del 11,8%. La mayor prevalencia se encontró en sujetos con hipertensión (30%), seguido por aquellos con PHT (9,6%). La prevalencia en sujetos normotensos fue muy baja (0,9%). La presencia de SM e hipertensión aumentó de manera paralela a la edad. El SM (*odds ratio* [OR] = 2,2), el sobrepeso (OR = 1,7), la alteración de glucosa en ayunas (OR = 1,3) y una relación de triglicéridos-HDL aumentada (OR = 1,2), pero no el grado de disfunción renal, fueron factores de riesgo independientes para la progresión de NT a PHT.

Conclusiones. La prehipertensión se asocia con marcadores de resistencia a la insulina, evaluados por la presencia de SM y otros marcadores subrogados, y no con insuficiencia renal inicial. En este estudio, el SM se encontró presente en casi un tercio de los trabajadores hipertensos pero asintomáticos y además sanos.

COMENTARIO

La prehipertensión define aquella situación en la que se observa una elevación de las cifras de presión arterial pero que no alcanza los criterios establecidos para el diagnóstico de hipertensión (entre 120/80 y 140/90 mmHg). Esta categoría fue definida por primera vez por la séptima Junta del Comité Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC-7) en el año 2003 y reemplaza categorías previas como la presión normal-alta (130-139/85-89 mmHg) y la presión por encima de la óptima (120-129/80-84 mmHg)¹. La prehipertensión es un concepto que nació para definir a los sujetos cuyas presiones arteriales indicaban que podrían llegar a convertirse en pacientes hipertensos. Diversos estudios han mostrado que la prehipertensión evoluciona a hipertensión a una frecuencia del 19% en un período de 4 años². Los factores que determinan esta evolución no están bien establecidos, aunque se han sugerido diversos mecanismos, incluidos los cambios en la función renal. El riñón participa en la regulación de la presión arterial mediante el control del volumen circulante, por lo que cualquier cambio en este papel podría favorecer el desarrollo de hipertensión. La prehipertensión, al igual que la hipertensión, se asocia con otros factores de riesgo, como la obesidad, que favorece el desarrollo de resistencia a la insulina³. Diferentes mecanismos han relacionado la resistencia a la insulina con la elevación de la presión arterial; entre otros, la activación del sistema nervioso simpático, la retención de sodio y una reducción de óxido nítrico⁴.

El estudio MESYAS es un registro a escala nacional del Síndrome Metabólico en Sujetos Activos en España. Entre otros objetivos, este estudio valoró cuál de las siguientes situaciones se asocia con mayor riesgo del desarrollo de prehipertensión: resistencia a la insulina, disfunción renal o la combinación de las 2. El estudio es un registro nacional que utiliza la base de datos de los reconocimientos médicos realizados anualmente a los trabajadores de 3 grandes compañías. Ésta incluye un número elevado de sujetos activos, casi 20.000, y con una edad media de 42 años. Casi la mitad de los sujetos incluidos (47%) tenían prehipertensión según los criterios del JNC-7; el 23% era hipertenso, y tan sólo el 30% era normotenso. Además, se observó que a medida que aumentaban los valores de presión arterial, se produjo un incremento progresivo de los valores de glucosa y el porcentaje de sujetos con intolerancia a la glucosa. Asimismo, se produjo un incremento progresivo en los valores de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos paralelo a los valores de presión arterial, mientras que los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) disminuyeron. Por tanto, la relación de triglicéridos/cHDL, un marcador subrogado de resistencia a la insulina, aumentó proporcionalmente en los sujetos con prehipertensión. De hecho, el porcentaje de individuos con diabetes casi se triplicó en el grupo de personas con prehipertensión en comparación con los normotensos, y se duplicó en el grupo de hipertensos en relación con los sujetos con prehipertensión. También se observó que los individuos con prehipertensión tenían un mayor índice de masa corporal (IMC) que los normotensos. Asimismo, fueron mayores los valores de presión arterial en las personas con SM que en las que no lo tenían. De hecho, después de ajustar por la edad, el sexo y el IMC, la variable independiente que más se asociaba con prehipertensión era el SM; las otras eran, en orden decreciente, la alteración de los valores de glucosa en ayunas, la obesidad y la relación triglicéridos/cHDL. Por el contrario, no hubo ninguna asociación entre la función renal y los valores de presión arterial. En resumen, el presente estudio muestra que en una población de sujetos sanos, en su mayoría varones (80%), existe una alta incidencia de prehipertensión. Ésta se asocia con una gran prevalencia de SM y con otros marcadores subrogados de resistencia a la insulina pero no con disfunción renal, por lo que la prehipertensión se puede considerar como un estado de resistencia a la insulina.

Victoria Cachofeiro

Bibliografía

1. Svetkey LP. Management of prehypertension. *Hypertension*. 2005; 45:1056-61.
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:1682-6.
3. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med*. 2004;164:2126-34.
4. Sarafidis PA, Bakris GL. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:379-85.