

Artículo original

Cambios de estilo de vida disminuyen las concentraciones plasmáticas de FABP4 en pacientes con riesgo cardiovascular

Iolanda Lázaro, Raimon Ferré, Núria Plana, Gemma Aragonès, Josefa Girona, Jordi Merino, Mercedes Heras, Anna Cabré y Lluís Masana*

Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme, Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi, Departament de Medicina Interna, Hospital Universitari Sant Joan, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, y CIBERDEM, Reus, Tarragona, España

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2011

Aceptado el 18 de septiembre de 2011

On-line el 5 de diciembre de 2011

Palabras clave:

FABP4

Pérdida de peso

Actividad física

RESUMEN

Introducción y objetivos: Analizar el impacto de cambios de estilo de vida en la concentración plasmática de adipocyte fatty acid-binding protein (FABP4) en pacientes con riesgo cardiovascular.

Métodos: Se incluyó a 140 pacientes con riesgo cardiovascular sin enfermedad cardiovascular previa en un estudio prospectivo de 1 año de duración para evaluar el impacto de cambios terapéuticos de estilo de vida (tabaco, educación nutricional y actividad física) en el riesgo cardiovascular.

Resultados: Las variaciones de la FABP4 se asociaron inversamente con cambios en la actividad física (MET·h/sem). La FABP4 se redujo significativamente en los pacientes que aumentaron su actividad física, mientras que aumentó en quienes la disminuyeron. Los cambios observados en la FABP4 también se asociaron con modificaciones en el índice de masa corporal y la resistencia a la insulina; sin embargo, las correlaciones entre actividad física y FABP4 permanecieron significativas tras ajustarlas por variables de confusión. Los cambios en la actividad física fueron los principales predictores de las modificaciones en la FABP4. La disminución de FABP4 se asoció directamente con reducciones de colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad y apolipoproteína B. Dejar de fumar y la composición de la dieta no modificaron las concentraciones de FABP4.

Conclusiones: La concentración plasmática de FABP4 puede reducirse aumentando la actividad física aeróbica. La actividad física actúa sobre las concentraciones de FABP4 independientemente de la reducción de peso. Si se pudiera establecer un papel causal de la FABP4 en las alteraciones metabólicas y vasculares, nuestros resultados añadirían un nuevo efecto positivo tanto de la actividad física como de la reducción de la obesidad en el riesgo metabólico y cardiovascular.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lifestyle Changes Lower FABP4 Plasma Concentration in Patients With Cardiovascular Risk

ABSTRACT

Introduction and objectives: To analyze the impact of lifestyle changes on adipocyte fatty acid-binding protein (FABP4) plasma levels in patients with cardiovascular risk.

Methods: A 1-year prospective study enrolled 140 patients with cardiovascular risk but without previous cardiovascular disease to evaluate the impact of therapeutic lifestyle changes on cardiovascular risk, focusing on tobacco, nutrition education, and physical activity.

Results: The FABP4 variation was inversely associated to physical activity changes (MET·h/wk). FABP4 significantly decreased in patients with increased physical activity, whereas it increased with physical activity reduction. These FABP4 changes were also associated with modifications in body mass index and insulin resistance parameters; however, the correlations between physical activity and FABP4 remained after adjusting for these confounding variables. Changes in physical activity were the main predictors of FABP4 modifications. FABP4 reductions were directly associated with low-density lipoprotein-cholesterol and apolipoprotein B reductions. Neither tobacco cessation nor diet composition modified FABP4 concentrations.

Conclusions: Increasing aerobic physical activity can decrease FABP4 plasma levels, independently of weight reduction. If a causal role of FABP4 in metabolic and vascular alterations could be established, our results would add new positive effects on metabolic and cardiovascular risk of both physical activity and avoiding obesity.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

FABP4

Body weight loss

Physical activity

* Autor para correspondencia: Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi, Universitat Rovira i Virgili, Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Tarragona, España.

Correo electrónico: luís.masana@urv.cat (L. Masana).

Abreviaturas

AF: actividad física

CV: cardiovascular

FABP4: *adipocyte fatty acid-binding protein*

INTRODUCCIÓN

La *adipocyte fatty acid-binding protein* (FABP4) o aP2 se expresa predominantemente en el tejido adiposo y es una de las proteínas más abundantes en el citoplasma de adipocitos y macrófagos¹. En modelos animales, se ha observado que el déficit de FABP4 se asocia a una reducción de la lipólisis² y protege de la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina en modelos de obesidad inducida³, así como de la aterosclerosis en modelos de ratones con hipercolesterolemia⁴. Además, Furuhashi et al⁵ demostraron que un inhibidor de la FABP4 mejora el control de la diabetes mellitus tipo 2 y protege de la aterosclerosis en los ratones deficientes en apolipoproteína (apo) E. En el ser humano, se ha detectado FABP4 en la circulación⁶, pero todavía no se ha establecido claramente su función biológica. Las concentraciones de FABP4 circulante se asocian a variables antropométricas y a la distribución de la grasa corporal y están aumentadas en los sujetos con sobrepeso u obesidad, en comparación con las personas delgadas⁶. Paradójicamente, las concentraciones circulantes de FABP4 aumentan cuando se produce una pérdida profunda de masa adiposa inducida por la cirugía bariátrica⁷. Se ha propuesto que la FABP4 es un marcador del aumento de actividad lipolítica en esta situación. Además, se ha señalado que las concentraciones de FABP4 son un factor predictivo de la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, independiente de la obesidad y la resistencia a la insulina^{8,9}. Hay evidencias indirectas de que la FABP4 circulante podría intervenir en la resistencia a la insulina y la dislipemia aterógena y fomentar la inflamación^{10,11}. El aumento de la FABP4 circulante se ha asociado con un engrosamiento de íntima-media carotídea¹², el número de arterias coronarias estenóticas¹³ y una mayor carga de placa coronaria evaluada mediante ecografía endovascular¹⁴. Además, una variante genética de la FABP4 se ha asociado a una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (CV)¹⁵.

Teniendo en cuenta que las concentraciones plasmáticas altas de FABP4 podrían contribuir a producir alteraciones metabólicas y vasculares, está justificado investigar los mecanismos asociados con las reducciones de las concentraciones plasmáticas de FABP4. Son escasos los estudios que han abordado los efectos de los fármacos en las concentraciones circulantes de FABP4. En diabéticos, el tratamiento con tiazolidinedionas se ha relacionado con un aumento de las concentraciones de FABP4¹⁵. El tratamiento con fenofibrato carece de efecto¹⁶, mientras que la administración de atorvastatina reduce las concentraciones de FABP4 en hiperlipémicos¹⁷. Pese a haberse observado que la FABP4 parece estar estrechamente relacionada con la adiposidad y la distribución de la grasa, los datos sobre las repercusiones que los cambios de estilo de vida tienen en la FABP4 son escasos. Se han demostrado reducciones de la FABP4 durante el periodo precoz de reinicio de la alimentación de mujeres con anorexia nerviosa, en paralelo con el aumento de peso y la ganancia simultánea de masa adiposa¹⁸. Un estudio¹⁹ ha propuesto que los cambios de las concentraciones de FABP4 permiten diferenciar entre la pérdida de peso corporal permanente y la transitoria en respuesta a la restricción de la dieta. Sólo en dos estudios, llevados a cabo en asiáticas sanas²⁰ y niños obesos²¹, se ha investigado de manera prospectiva el impacto que

la actividad física (AF) y la dieta tienen en la FABP4, y en ellos se ha demostrado que la reducción de peso está relacionada con la reducción de la FABP4. Sin embargo, en un estudio similar realizado en mujeres obesas con síndrome del ovario poliquístico, no se produjeron efectos en las concentraciones circulantes de FABP4²².

Los niveles de AF en tiempo de ocio son bajos en los países del sur de Europa²³, y se ha demostrado que el sedentarismo y la obesidad abdominal se asocian a un aumento del riesgo CV²⁴. No se han realizado estudios sobre el efecto de un cambio integral de estilo de vida en las concentraciones de FABP4 en varones y mujeres adultos con riesgo CV elevado. Teniendo en cuenta el efecto de la FABP4 en los procesos metabólicos y vasculares, las acciones terapéuticas que logran reducir su concentración tendrían gran interés clínico.

MÉTODOS

Pacientes y diseño del estudio

Se incluyó en el estudio a 140 pacientes, 105 varones y 35 mujeres, de 22 a 79 años de edad, con obesidad abdominal y un aumento del riesgo CV total, que acudían a una unidad de medicina vascular y metabolismo de nuestro hospital y participaban en un estudio prospectivo sobre el efecto de los cambios terapéuticos del estilo de vida en el riesgo CV²⁵. Se recomendó a los pacientes que aplicaran un cambio terapéutico del estilo de vida centrado en el aumento de la AF durante el ocio, una nutrición adecuada y dejar de fumar. Se realizó una evaluación antes y después de un periodo de intervención de 1 año. Los criterios de inclusión fueron la presencia de obesidad abdominal (≥ 102 cm en los varones; ≥ 88 cm en las mujeres) y un aumento del riesgo CV total debido a diabetes mellitus tipo 2 o un riesgo CV total de entre el 5 y el 20% según la puntuación del *Framingham Risk Score* a 10 años. No se incluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad CV previa, neoplasia u otra enfermedad crónica grave. El tratamiento farmacológico habitual se mantuvo o se modificó según fuera necesario en función de las indicaciones clínicas.

Se realizó una evaluación completa con exploración física, antropometría, analítica de bioquímica general y examen vascular, antes y después del periodo de intervención, y se determinaron las concentraciones plasmáticas de FABP4 antes y después del seguimiento de 1 año. El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Cambios de estilo de vida terapéuticos

Se recomendó a los pacientes que siguieran una dieta de tipo mediterráneo. Se evaluó la dieta mediante cuestionarios de frecuencia de consumo y registros de recuerdo de 24 h durante 3 días. La AF en tiempo de ocio se evaluó con el cuestionario de Minnesota validado, adaptado para la población española, en la situación basal y tras 1 año de seguimiento. Se recomendó a todos los participantes que aumentaran su AF realizando actividades aeróbicas de intensidad baja a moderada durante 30-45 min, cinco veces por semana. Las actividades recomendadas fueron caminar a un ritmo moderado, bicicleta estática o nadar de forma recreativa. La AF se expresó en equivalentes metabólicos hora por semana (MET·h/sem). Los niveles de AF total se clasificaron como bajos (< 20 MET·h/sem), moderados (20-40 MET·h/sem) o altos (> 40 MET·h/sem) antes y después del seguimiento. Se clasificó a los pacientes en tres grupos según los cambios del nivel de AF tras

el periodo de seguimiento correspondieran a aumento, mantenimiento o reducción de la AF.

El tabaquismo se determinó mediante cuestionarios estándar cuando estaba indicado. Se recomendó a los fumadores que dejaran de consumir tabaco y se les proporcionó apoyo farmacológico y psicológico en caso necesario. Se realizaron visitas de seguimiento médicas y de un dietista a intervalos de 4 meses.

Determinaciones bioquímicas

Las concentraciones plasmáticas de FBP4 se determinaron con kits de ELISA comerciales (Bio Vendor Laboratory Medicine Inc., Brno, República Checa). La precisión de este análisis tiene unos coeficientes de variación del 5,3% la intraanalítica y del 3,9% la interanalítica. Los anticuerpos utilizados en el ELISA de FBP4 humana tienen alta especificidad para la FBP4 humana, sin que haya una reactividad cruzada detectable frente a FBP1, FBP2, FBP3 o FBP5 humanas.

Los parámetros bioquímicos estándar se determinaron con los métodos habituales. Se efectuaron determinaciones de colesterol, triglicéridos, apo A-1, apo B-100 y valores directos de colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad y colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad con el empleo de análisis enzimáticos e inmunoquímicos (Spinreact, SA, España) adaptados al autoanalizador Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics, España).

Análisis estadístico

Las pruebas estadísticas y los correspondientes valores de p fueron bilaterales. En todos los casos, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos). La normalidad de la distribución se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó una transformación logarítmica antes de los análisis cuando las variables presentaban una distribución asimétrica. Se utilizaron pruebas de correlación de Spearman para analizar las asociaciones bivariadas entre los cambios de la FBP4 y los cambios de otras variables. Se utilizaron pruebas de correlación bivariadas parciales para introducir un ajuste de las asociaciones bivariadas en función de los cambios del peso o del índice de masa corporal. Los datos correspondientes a la evaluación basal y el seguimiento a 1 año se presentan en forma de media $\pm$ desviación estándar o mediana [percentiles 25-75] para las variables continuas con distribución normal y para las variables continuas con distribución asimétrica, respectivamente, y en forma de frecuencias para las variables discretas. Las diferencias intragrupal observadas en las determinaciones de las variables realizadas antes y después del periodo de intervención se analizaron con una prueba no paramétrica para datos apareados, de Wilcoxon o de la χ^2 , según fuera apropiado. Los cambios de las variables se calcularon con los valores obtenidos en el seguimiento a 1 año menos los valores basales. Los efectos de la intervención en diferentes variables continuas comparando diferentes grupos se evaluaron mediante la comparación de los cambios de las variables con pruebas de la U de Mann-Whitney. Se utilizó un ANOVA para las comparaciones de la FBP4 entre fumadores y no fumadores en la situación basal.

Se realizaron análisis de regresión lineal múltiples escalonada retrógrada para identificar los cambios en variables que tenían una asociación significativa independiente con los cambios de la FBP4. No se incluyeron en el mismo modelo variables con un grado de asociación elevado ($r > 0,700$; $p < 0,05$). Los modelos incluyeron los cambios de la FBP4 como variable dependiente y los cambios de la apo A-1, los cambios de la AF y los cambios de las

variables antropométricas como variables independientes. El modelo aceptado fue el que mostraba el valor más alto de R^2 ajustada y el menor número de variables incluidas. Los parámetros finales se obtuvieron introduciendo las variables elegidas en un análisis lineal de regresión múltiple. Presentamos los valores del coeficiente B y su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se presentan los valores basales y posteriores a la intervención de los parámetros antropométricos, AF, consumo de energía, lípidos y tratamiento farmacológico de los pacientes, distribuidos según la categoría de cambio de AF en la que se encontraban estos. Observamos que los cambios de las concentraciones de FBP4 circulante estaban inversamente relacionados con los cambios de la AF en el conjunto del grupo ($r = -0,171$; $p = 0,044$) ([fig. 1](#)). Además, esta asociación entre AF y FBP4 se intensificó al excluir a los participantes sin cambios de la AF ($r = -0,348$; $p = 0,024$) ([fig. 1](#)). Los incrementos de la FBP4 mostraron una correlación positiva con los incrementos de peso ($r = 0,211$; $p = 0,012$), perímetro de cintura ($r = 0,190$; $p = 0,024$) e índice de masa corporal ($r = 0,213$; $p = 0,011$) en el conjunto de todos los participantes. La asociación entre las reducciones de AF y FBP4 fue muy inferior, pero conservó la significación estadística tras introducir un ajuste respecto a los cambios del peso ($r = -0,167$; $p = 0,050$) y el índice de masa corporal ($r = -0,184$; $p = 0,030$). Los cambios de las concentraciones de FBP4 mostraron también correlación inversa con los cambios de las concentraciones de apo A-1 ($r = -0,201$; $p = 0,017$) y correlación positiva con los cambios de las concentraciones de insulina ($r = 0,207$; $p = 0,014$) en el conjunto de todos los participantes. Todas estas asociaciones desaparecían en el grupo de pacientes con un aumento de la AF. Sin embargo, el grupo sin aumento de la AF mantuvo las asociaciones positivas entre los cambios de la FBP4 y los cambios de la insulina y las variables antropométricas.

En la [figura 2](#) se presentan los cambios de las concentraciones circulantes de FBP4 en relación con las tres categorías establecidas según la modificación de la AF. El aumento de la AF redujo significativamente las concentraciones de FBP4 en comparación con el mantenimiento o incluso la reducción de la AF. Además, con independencia de las concentraciones iniciales de AF, el aumento de la AF, en comparación con la disminución, se asoció a una reducción media de 10,3 unidades en las concentraciones de FBP4 ($p < 0,015$). La reducción de las concentraciones de FBP4 observada en el grupo con aumento de AF mostró asociación directa con la reducción de las concentraciones de apo B-100 ($r = 0,491$; $p = 0,017$) y colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad ($r = 0,539$; $p = 0,008$).

Tal como se esperaba, en el grupo con reducción de la AF, el peso y el índice de masa corporal aumentaron significativamente ($p = 0,002$ y $p = 0,020$, respectivamente), y la misma tendencia se observó para el perímetro de cintura ($p = 0,123$) ([tabla 1](#)). Estos parámetros no se modificaron en el grupo con mantenimiento de la AF, mientras que en el grupo con reducción de la AF, el perímetro de cintura, el peso y el índice de masa corporal se redujeron significativamente ($p = 0,009$, $p = 0,003$ y $p = 0,004$, respectivamente) ([tabla 1](#)). Además, el aumento de los MET·h/sem presentó correlación inversa con las variaciones del peso ($r = -0,407$; $p < 0,001$), el perímetro de cintura ($r = -0,359$; $p < 0,001$) y el índice de masa corporal ($r = -0,405$; $p < 0,001$). Sin embargo, en los pacientes con reducción del peso sin cambios de la AF (el grupo de AF mantenida), no se observaron cambios de las concentraciones circulantes de FBP4 tras el periodo de intervención (30,6 [IC95%, 25,9-35,2] $\mu\text{g/l}$ en el seguimiento realizado a 1 año frente a 31,3 [IC95%, 27-35,6] $\mu\text{g/l}$ en la situación basal; $p = 0,556$). Los

Tabla 1

Características de los participantes en la situación basal y tras la intervención de 1 año en las distintas categorías de cambio de la actividad física

Variables	Reducción de la AF (n=19)		Mantenimiento de la AF (n=98)		Aumento de la AF (n=23)	
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento
Datos clínicos						
Varones (%)	79		71		87	
Edad (años)	55 ± 9		54 ± 10		53 ± 1	
Peso (kg)	91,4 ± 10,8	94,1 ± 11,6*	87,9 ± 14,3	87,7 ± 15,3	88,9 ± 11,5	86,3 ± 12,1*
Índice de masa corporal	32,8 ± 4,1	33,7 ± 4*	31,4 ± 3,7	31,3 ± 4	31,5 ± 3,3	30,5 ± 3,5*
Perímetro de cintura (cm)	107,1 ± 8	108,2 ± 7,6	105,6 ± 9,3	104,8 ± 10,4	103,4 ± 7,5	99,9 ± 8,1*
Parámetros de estilo de vida						
AF (MET·h/sem)	43,3 [33,2-49,9]	19,6 [15,3-37,1]*	16,5 [6,5-41,5]	18,7 [5,6-46,2]*	16 [10,5-26,8]	41,3 [27,5-50,7]*
Consumo de E/necesidades de E	0,96 ± 0,24	0,9 ± 0,21	1,04 ± 0,32	0,98 ± 0,26	1 ± 0,3	1,02 ± 0,16
Parámetros bioquímicos						
Colesterol total (mmol/l)	5,4 ± 1,3	5,1 ± 1,6	5,3 ± 1,2	5,2 ± 1,4	5,4 ± 1,4	5,2 ± 0,9
cLDL (mmol/l)	3,6 ± 1,2	3,2 ± 1,3	3,3 ± 0,8	3,1 ± 0,9*	3,2 ± 0,9	3,3 ± 0,8
cHDL (mmol/l)	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3
Triglicéridos (mmol/l)	2,3 [2-3,3]	1,9 [1,6-3,5]	2,5 [1,9-3,6]	2,1 [1,5-3,2]	1,7 [1,2-3,3]	1,9 [1,1-2,7]
Apolipoproteína A-1 (mg/dl)	130 ± 13	131 ± 12	133 ± 14	135 ± 13	133 ± 14	138 ± 17*
Apolipoproteína B-100 (mg/dl)	124 ± 30	114 ± 32	118 ± 21	117 ± 37	114 ± 23	114 ± 22
Tratamientos farmacológicos						
Estatinas (%)	32	63*	50	55	56	78
Fibratos (%)	32	21	39	46	43	30
Antihipertensivos (%)	53	58	37	42	43	48
Antidiabéticos orales (%)	37	47	20	21	9	13

AF: actividad física; cHDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; E: energía; MET·h/sem: equivalente metabólico hora por semana.

Los valores corresponden a media ± DE o mediana [rango intercuartil] o frecuencias.

*p < 0,05 para la comparación de los parámetros evaluados en la situación basal y en el seguimiento mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras apareadas en el caso de las variables continuas o mediante la prueba de la χ^2 en el caso de las variables discretas, en cada categoría de evolución de la AF.

pacientes que aumentaron la AF sin cambio del peso presentaron una reducción de las concentraciones circulantes de FABP4 tras el periodo de intervención (28 [IC95%, 8,5-47,5] $\mu\text{g/l}$ en el seguimiento realizado a 1 año frente a 34,7 [IC95%, 9,7-59,8] $\mu\text{g/l}$ en la situación basal; p = 0,046). El consumo calórico total no

se modificó durante el estudio, con independencia del grupo de AF (tabla 1). Los parámetros de la dieta no se asociaron significativamente a las modificaciones de la FABP4 (datos no presentados).

No hubo diferencias en las concentraciones de FABP4 entre fumadores y no fumadores (29,2 [IC95%, 24,9-33,4] frente a

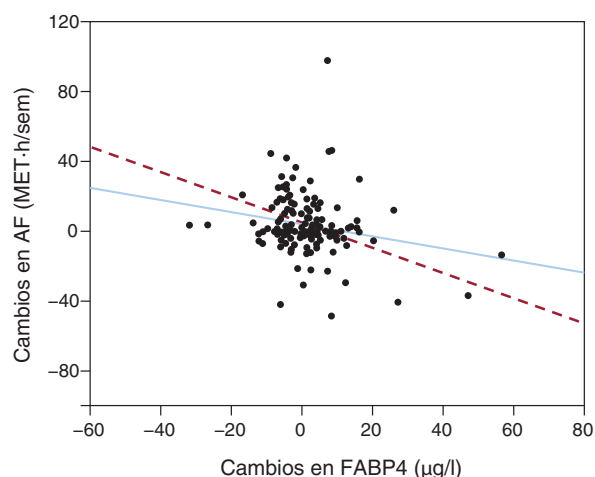


Figura 1. Asociación de los cambios de las concentraciones circulantes de FABP4 (valor de FABP4 en el seguimiento a 1 año menos valor de FABP4 basal) con los cambios de la actividad física (valor de MET·h/sem en el seguimiento a 1 año menos valor de MET·h/sem basal). Línea roja: participantes con cambios en la actividad física (n = 42). Línea azul: todos los participantes (n = 140). AF: actividad física; FABP4: adipocyte fatty acid-binding protein; MET·h/sem: equivalente metabólico hora por semana.

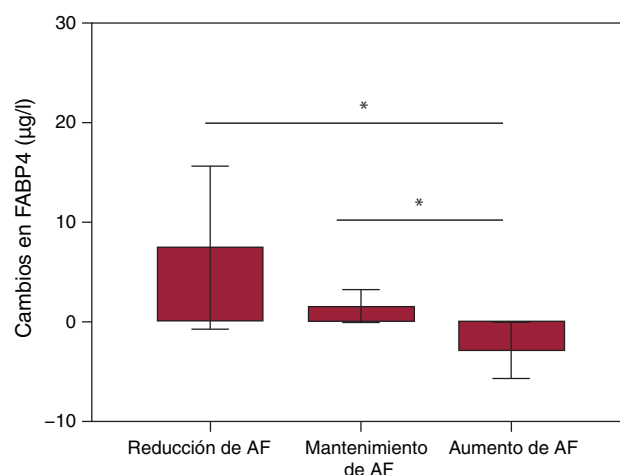


Figura 2. Diagrama de barras en el que se muestran los cambios de las concentraciones circulantes de FABP4 (valor de FABP4 en el seguimiento a 1 año menos valor de FABP4 basal) en los grupos de pacientes con reducción (n = 19), mantenimiento (n = 98) o aumento (n = 23) de la actividad física. AF: actividad física; FABP4: adipocyte fatty acid-binding protein. *p < 0,05 para las comparaciones entre las distintas categorías de evolución de la actividad física.

29,6 [IC-95%, 26,7-32,5] $\mu\text{g/l}$; $p = 0,605$) en la situación basal, y el hecho de dejar de fumar no se asoció a cambios en las concentraciones de FABP4 ($p = 0,541$).

Por último, se realizó un análisis de regresión múltiple escalonado para evaluar los factores independientes predictivos del cambio de las concentraciones de FABP4. En el conjunto de todos los participantes, los cambios de la apo A-1 y la AF fueron los factores independientes asociados a los cambios de FABP4 ($B = -0,166$ [IC95%, $-0,333$ a $-0,001$], $p = 0,050$, y $B = -0,116$ [IC95%, $-0,212$ a $-0,019$], $p = 0,019$, respectivamente). Al excluir de los análisis a los participantes sin cambios en la AF, los cambios de la apo A-1 y la AF fueron también los factores independientes asociados a los cambios de FABP4 ($B = -0,409$ [IC95%, $-0,812$ a $-0,006$], $p = 0,016$ y $B = -0,206$ [IC95%, $-0,371$ a $-0,040$], $p = 0,047$, respectivamente). Los cambios de la AF fueron el principal factor contribuyente (15%) a los cambios de la FABP4. En todos los casos, los modelos generados mostraron que los cambios en cualquiera de los parámetros antropométricos medidos no se asociaban significativamente a los cambios de la FABP4.

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero que muestra que un aumento de la AF, con independencia de la reducción de peso, durante un programa de cambio de estilo de vida terapéutico, conduce a una reducción de la FABP4 circulante en pacientes con riesgo CV. La reducción de peso se asoció también a una disminución de la FABP4. Los cambios en otros componentes del cambio de estilo de vida terapéutico, como tabaquismo y dieta, no contribuyeron a producir modificaciones de la FABP4. Nuestro grupo, al igual que otros, ha presentado ya datos que indican que la FABP4 se asocia a la masa adiposa corporal^{6,11}. Se ha señalado que los cambios de la FABP4 reflejarían la dinámica de la masa adiposa y el estado nutricional^{7,18,19}. Dado que la AF se asoció también a una reducción del peso corporal en nuestro estudio, sería lógico considerar que la influencia de la AF en las concentraciones de FABP4 podría producirse a través de una reducción de la masa adiposa. Sin embargo, en nuestro estudio, la correlación inversa entre AF y FABP4 persistió tras introducir un ajuste respecto a la reducción del peso corporal. Además, los participantes en los que hubo una reducción del peso sin aumento de la AF no presentaron una modificación de las concentraciones de FABP4 y, a la inversa, los pacientes que aumentaron su AF sin alcanzar una reducción significativa del peso presentaron una disminución de las concentraciones de FABP4. En un análisis de regresión, sólo el cambio de la AF, de manera independiente de los cambios del peso, el perímetro de cintura y el índice de masa corporal, fue el factor determinante de los cambios de FABP4. Así pues, consideramos que el aumento de la AF reduce la FABP4 de manera independiente y adicional al efecto de la reducción de peso. En consonancia con nuestros resultados, Choi et al²⁰ y también Reinher et al²¹ han puesto de manifiesto una reducción de las concentraciones de FABP4 tras el entrenamiento físico y la reducción de peso en un grupo de mujeres y de niños con obesidad, respectivamente, mientras que Möhlig et al²² no observaron cambios de la FABP4 después de una intervención de 4 meses sobre el estilo de vida en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Además, la FABP4 aumentó en el grupo con reducción de la AF, a pesar de que en este grupo hubo un aumento significativo del tratamiento con estatinas.

Los mecanismos por los que se producen los cambios de la FABP4 circulante continúan siendo desconocidos. Es interesante señalar que se ha observado que el entrenamiento de ejercicio de resistencia se asocia a un aumento de la acumulación de FABP4 en

las fibras del músculo esquelético^{24,26}, probablemente como consecuencia de un aumento de la lipólisis en el tejido o tal vez porque una mayor retención de FABP4 en el tejido pueda comportar su reducción en el plasma.

Tal como se esperaba, las variaciones de la FABP4 mostraron una correlación directa con los aumentos de la grasa corporal y los parámetros de la función de la insulina. Es interesante observar que, en los pacientes con un aumento de la AF, estas correlaciones desaparecían, mientras que se observaban asociaciones intensas entre los cambios de la FABP4 y las variaciones del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad y la apo B-100. La asociación entre FABP4 y metabolismo lipídico se ha descrito ya con anterioridad. Nosotros hemos descrito una asociación entre la FABP4 y la dislipemia aterógena en pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹⁰.

CONCLUSIONES

Conocer los mecanismos que regulan las reducciones de la FABP4 circulante, como el aumento de la AF y la reducción del peso, permitirá introducir nuevas estrategias terapéuticas para prevenir el riesgo metabólico y vascular en los pacientes obesos.

Limitaciones

El tamaño muestral del estudio es pequeño, lo cual impide una mejor participación de la AF en los efectos bioquímicos observados, debido a la limitación existente al realizar un análisis multivariable exhaustivo.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se financió mediante subvenciones del Fondo de Investigación Sanitaria (PI051954 y PI081409) y CIBER en Diabetes y Trastornos Metabólicos Asociados (ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid, España).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins—the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *J Nutr*. 2004;134: S2464-8.
- Scheja L, Makowski L, Uysal KT, Wiesbrock SM, Shimshek DR, Meyers DS, et al. Altered insulin secretion associated with reduced lipolytic efficiency in aP2-/- mice. *Diabetes*. 1999;48:1987-94.
- Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*. 1996;274:1377-9.
- Makowski L, Boord JB, Maeda K, Babaev VR, Uysal KT, Morgan MA, et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med*. 2001;7:699-705.
- Furuhashi M, Tuncman G, Görgün CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*. 2007;447:959-65.
- Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006;52:405-13.
- Engl J, Ciardi C, Tatarczyk T, Kaser S, Laimer M, Laimer E, et al. A-FABP—a biomarker associated with the metabolic syndrome and/or an indicator of weight change? Obesity (Silver Spring). 2008;16:1838-42.
- Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007;30:2667-72.

9. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation*. 2007;115:1537–43.
10. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimón F, Plana N, et al. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *J Lipid Res*. 2008;49:1746–51.
11. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimón F, Plana N, et al. Fatty acid binding protein 4 is increased in metabolic syndrome and with thiazolidinedione treatment in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2007;195:e150–8.
12. Yeung DC, Xu A, Cheung CW, Wat NM, Yau MH, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1796–802.
13. Rhee EJ, Lee WY, Park CY, Oh KW, Kim BJ, Sung KC, et al. The association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in Korean adults. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:165–72.
14. Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A, Hirohata S, Usui S, Hina K, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound. *Atherosclerosis*. 2010;211:164–9.
15. Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm EB, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:6970–5.
16. Haluzík MM, Anderlová K, Dolezalová R, Adamíková A, Haluzíková D, Housová J, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein levels in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: the influence of fenofibrate treatment. *Physiol Res*. 2009;58:93–9.
17. Karpisek M, Stejskal D, Kotolova H, Kollar P, Janoutova G, Ochmanova R, et al. Treatment with atorvastatin reduces serum adipocyte-fatty acid binding protein value in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:637–42.
18. Engl J, Tschoner A, Willis M, Schuster I, Kaser S, Laimer M, et al. Adipocyte fatty acid binding protein during refeeding of female patients with anorexia nervosa. *Eur J Nutr*. 2009;48:403–8.
19. Stejskal D, Karpisek M, Bronsky J. Serum adipocyte-fatty acid binding protein discriminates patients with permanent and temporary body weight loss. *J Clin Lab Anal*. 2008;22:380–2.
20. Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, et al. Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clin Endocrinol*. 2009;70:569–74.
21. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism*. 2007;56:1735–41.
22. Möhlig M, Weickert MO, Ghadamgadi E, Machlitt A, Pfüller B, Arafat AM, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is associated with markers of obesity, but is an unlikely link between obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome women. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:195–200.
23. Meseguer CM, Galán I, Herruzo R, Zorrilla B, Rodríguez-Artalejo F. Actividad física de tiempo libre en un país mediterráneo del sur de Europa: adherencia a las recomendaciones y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1125–33.
24. Martínez-Gómez D, Eisenmann JC, Gómez-Martínez S, Veses A, Marcos A, Veiga OL. Sedentarismo, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes. Estudio AFINOS. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:277–85.
25. Ferré R, Plana N, Merino J, Aragonès G, Girona J, Heras M, et al. Effects of therapeutic lifestyle changes on peripheral artery tonometry in patients with abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010. doi: [10.1016/j.numecd.2010.04.008](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.04.008).
26. Fischer H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Norrbom J, Ekman M, Johansson O, et al. Fatty acid binding protein 4 in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;346:125–30.