

Mini-revisión: Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus

Juana Rosado-Pérez,* Víctor Manuel Mendoza-Núñez*

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica de origen endocrino, cuya principal característica bioquímica es la hiperglucemia crónica asociada a fallas en la acción o producción de la insulina, con alteraciones del metabolismo intermedio de lípidos y proteínas. En este sentido, se ha demostrado que la hiperglucemia crónica es el principal factor etiológico de las complicaciones diabéticas, sin embargo los mecanismos bioquímicos involucrados en el proceso fisiopatológico no son del todo conocidos. Al respecto, se ha señalado que la hiperglucemia desencadena procesos bioquímicos dañinos para el organismo, como son el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio crónico. Por tal motivo, en la presente revisión se abordan algunos de los mecanismos que propician la generación del daño, así como algunas evidencias que apoyan dicha propuesta.

Palabras clave: Inflamación, estrés oxidativo, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa de carácter heterogéneo con grados variables de predisposición hereditaria y con la participación de diversos factores ambientales. Se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina,

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease of endocrine system, which its biochemical disturbance main is a chronic hyperglycemia associated to failures in the action and/or production of insulin, with alterations in the metabolism of lipids and proteins. In this sense, it has been showed that chronic hyperglycemia is the etiologic factor more relevant of the diabetic complications; however the biochemical mechanisms involved in the physiopathologic process are not perfectly known. In such regard, it has been hypothesized that the hyperglycemia promotes biochemical disturbances that forward injury to the organism, such as oxidative stress and chronic inflammatory process. Therefore, in this review are analyzed these mechanisms, besides we show the scientific evidences that support this proposal.

Key words: Inflammation, oxidative stress, diabetes mellitus.

con efectos sobre el metabolismo intermedio de carbohidratos, lípidos y proteínas.¹

Suelen distinguirse dos formas principales de DM, la tipo 1 (DM1) y la tipo 2 (DM2), la primera es debida principalmente a una reacción de tipo autoinmune, donde se da una destrucción selectiva de las células beta del páncreas, productoras de insulina cuya ausencia en el organismo conduce a la hiperglucemia crónica, la

* Unidad de Investigación en Gerontología, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, Distrito Federal.

Proyecto DGAPA, UNAM, PAPIIT IN-223505-2.

Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Mendoza-Núñez. Unidad de Investigación en Gerontología, FES ZARAGOZA, UNAM. Batalla 5 de mayo s/n, esq. Fuerte de Loreto, Col. Ejército de Oriente, 09230 México, DF., México. Fax: (+52)(55) 5773-6330. E-mail: mendovic@servidor.unam.mx

Recibido: 08-09-2005

Aceptado: 06-06-2007

cual sólo se corrige con la administración de insulina, de ahí que se le denomine también diabetes mellitus dependiente de insulina. Por otro lado, la DM2 mantiene una capacidad residual de secreción de insulina acompañada de resistencia en los tejidos, la cual no es superada por la cantidad de insulina producida y por lo tanto lleva también a la hiperglucemia crónica. La DM2 se presenta en los sujetos adultos y cursa con resistencia periférica a la insulina, por lo que la terapia está encaminada a reforzar la sensibilidad a la hormona.^{1,2}

La DM por su magnitud y trascendencia es considerada un problema de salud pública a nivel mundial, tanto en los países desarrollados como en aquéllos en vías de desarrollo, se tiene registrado que en 1955 existían 135 millones de diabéticos en el mundo y se tiene estimado que para el año 2025 serán 300 millones.³

En nuestro país, en la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 se encontró una prevalencia del 7.5% en adultos de 20 años o mayores, lo que significa que 3,620,000 personas padecen esta enfermedad, observando mayor prevalencia en sujetos entre 70 y 79 años y a partir de la quinta década de la vida la prevalencia es mayor en mujeres. Por otro lado, en el año 2001 la DM fue reportada como la primera causa de muerte en la población general, la segunda causa entre los adultos mayores de 65 años y es la causa más importante de amputación de miembros inferiores de origen no traumático, así como de micro y macroangiopatías. Los datos más recientes de la Secretaría de Salud (2005) indican que hay una tasa de 373.3 x 100 000 habitantes de casos nuevos, de los cuales 264,814 fueron de sujetos con edad ≥ 50 años. Por tanto, los costos económicos asociados a su tratamiento y a la atención de las complicaciones representan una grave carga financiera para los pacientes y para los servicios de salud, no sólo en México sino a nivel mundial.⁴⁻⁷

En lo que se refiere a la investigación sobre DM, se han desarrollado diversas líneas que pretenden explicar los mecanismos fisiopatológicos en esta enfermedad y sus complicaciones. Se ha señalado de manera consistente a la hiperglucemia crónica (característica bioquímica de esta enfermedad) como la condición fisiológica responsable del desarrollo de las complicaciones del paciente diabético, a través de diversos mecanismos bioquímicos que llevan a procesos como son el estrés oxidativo y la inflamación crónica.⁸⁻¹⁰

ESTRÉS OXIDATIVO Y DIABETES MELLITUS

El estrés oxidativo (EOx) es un proceso caracterizado por un desequilibrio bioquímico entre la producción

de radicales libres (RL) o especies reactivas con respecto a los antioxidantes a favor de los primeros con implicaciones en la homeostasis del organismo por daño a nivel celular, tisular y sistémico. El EOX ha sido asociado con el mecanismo fisiopatológico de más de 100 enfermedades crónico-degenerativas, entre las que se pueden destacar a la ateroesclerosis, el cáncer, la artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer y la DM.¹¹⁻¹³

Para la mejor comprensión de los mecanismos bioquímicos que involucran a la hiperglucemia con el EOX en la diabetes, es necesario precisar algunos conceptos.

Químicamente, un RL se define como un átomo o molécula que en su último orbital presenta un electrón no apareado, por lo cual es una especie altamente inestable y reactiva que precisa de obtener el átomo que le falta de las moléculas vecinas, y dependiendo de dónde y cuánto se genere puede estabilizarse tomando el electrón que requiere de las biomoléculas próximas a él, si esto sucede, se puede afectar la fisiología de las células al oxidar a los lípidos de membrana, a los carbohidratos, a las proteínas e incluso al ADN, lo cual sería uno de los mecanismos de daño del EOX.¹⁴⁻¹⁵

Sin embargo, los RL no son moléculas que deban considerarse estrictamente como dañinas, ya que se generan de manera natural durante el metabolismo, el proceso de respiración, en la fagocitosis, en las reacciones donde intervienen enzimas de la familia de las NADPH oxidases asociadas al metabolismo del ácido araquidónico como la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa, el citocromo P450 y como respuesta a la exposición a exógenos como los rayos UV, radiaciones ionizantes, la contaminación ambiental, el humo de cigarrillo, el ejercicio excesivo, entre otros.¹⁶⁻¹⁸

Los principales RL que se originan son los derivados de la respiración aerobia y se denominan especies reactivas de oxígeno (EROs), los cuales se forman por la reducción secuencial del oxígeno, originando primero al ion radical superóxido, posteriormente al peróxido de hidrógeno (que no es un radical como tal pero es una especie muy oxidante) y finalmente al radical hidroxilo que es el más reactivo de todos (*Figura 1*).^{14,16,17} El producto final de la cadena de reacciones, puede ser la molécula de agua, en cuyo caso hay menores posibilidades de daño al organismo; sin embargo considerando que este es un sistema dinámico, es probable que se den otras interacciones bioquímicas que conduzcan a la generación y acumulación de RL en lugar de destoxicificar a las células; condiciones

como la presencia de iones metálicos reductores, compuestos derivados de nitrógeno o deficiencia en los donadores de electrones necesarios para remover o estabilizar a los RL puede causar un exceso de éstos (Figura 1).^{14,15}

El medio por el cual el organismo contrarresta la acción potencialmente nociva de las especies oxidantes son los sistemas antioxidantes y su eficiencia depende de su capacidad de actuación tanto intra como extracelularmente. Así, un antioxidante se define como aquella sustancia que presente en bajas concentraciones en relación a un sustrato oxidable, previene o retarda la oxidación de tal sustrato. Los antioxidantes utilizan varios mecanismos de acción y con base en esto se han clasificado en primarios y secundarios (Cuadro I).^{19,20}

Los antioxidantes primarios actúan en la prevención de la formación de los RL y en la captura de compuestos que propician su transformación en radicales más dañinos. Entre éstos encontramos a los endógenos como las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx), la SOD dismuta al radical anión superóxido en peróxido de hidrógeno, el cual a su vez es descompuesto por la CAT o la GPx hasta agua; entre este tipo de antioxidantes también encontramos a las proteínas atrapadoras de metales que evitan la interacción de los radicales ya formados con los cationes metálicos para proteger a las células de generación del radical más dañino que es el hidroxilo. Los antioxidantes secundarios actúan una vez formado el radical, evitan

su propagación al cederle electrones y convertir así mismos en un radical menos reactivo y más fácil de eliminar, entre éstos hay endógenos como los estrógenos, ácido úrico y bilirrubinas o exógenos como las vitaminas.²⁰

Cuando se da un desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes en favor de los primeros, el resultado es EOx, cuya alteración bioquímica se puede cuantificar a través de la determinación de algunos productos de oxidación de las biomoléculas, como son los lipoperóxidos (lípidos oxidados) los cuales son medidos por métodos relativamente sencillos como el del ácido tiobarbitúrico (TBA), donde por la reacción entre los lipoperóxidos y el TBA se forma malondialdehído, que es un compuesto colorido que se cuantifica espectrofotométricamente (TBARS-MDA); también puede determinarse el daño oxidativo al ADN ya sea por técnicas como la de electroforesis unicelular (ensayo cometa) o bien por la cuantificación de los metabolitos de su reparación como la 8-hidroxi-desoxiguanosina que permite estimar la reparación y por tanto el daño al ADN; así mismo es posible cuantificar la oxidación de proteínas, aunque como estas últimas se degradan nuevamente a aminoácidos utilizados en la síntesis *de novo*, su cuantificación no es tan frecuente como la determinación de lipoperóxidos. Dado que son varios elementos los que pueden cuantificarse para evaluar el EOx, incluso se ha propuesto un constructo que permitiría diferenciar el EOx endógeno, el exógeno y el global.²¹⁻²³

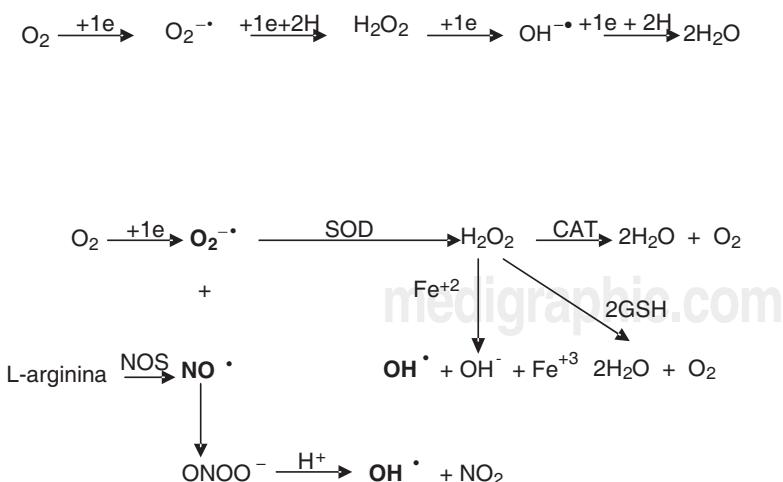


Figura 1. En la primera parte de la figura se observa la reacción de reducción secuencial del oxígeno con la generación de radicales libres de oxígeno, los cuales pueden ser convertidos hasta agua, sin daño para el organismo o bien, pueden interactuar con otros compuestos y propiciar la generación de especies oxidantes más dañinas con efectos negativos para las células (Modificado de: Halliwell, et al. 1992).¹⁶ SOD: superóxido dismutasa, CAT: catalasa; GSH: glutatión; NOS: óxido nítrico sintetasa.

Cuadro I. Clasificación de los diferentes antioxidantes.

Antioxidantes primarios		Antioxidantes secundarios
Enzimas	Proteínas	
Superóxido dismutasa (SOD)	Transferrina	Vitamina C
Glutatión peroxidasa (GPx)	Ceruloplasmina	Vitamina E
Catalasa (CAT)	Albúmina	Vitamina A y carotenos
	Metalotioneínas	Ácido úrico
		Bilirrubinas
		Albúmina
		Melatonina
		Estrógenos

(Modificado de Niki, 1999)²⁰

Mecanismos bioquímicos del EOx y DM

En el *cuadro II* se presentan algunas evidencias de la presencia de EOx en los sujetos diabéticos y su incremento en el caso de presentar complicaciones.

Como muestran las evidencias, el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes se ve alterado en los sujetos diabéticos, independientemente del grupo de estudio, ya que se observa una disminución en la actividad de los antioxidantes, mientras se da un incremento de los productos de oxidación, el cual es detectable con técnicas más finas o cuando existe mayor daño e incluso complicaciones. Al respecto, se ha propuesto la determinación de los marcadores biológicos de EOx en los sujetos diabéticos como parte del protocolo diagnóstico y pronóstico, además de recomendar el uso de antioxidantes con fines preventivos y terapéuticos en estos enfermos.³³ En este sentido, el EOx presente en los sujetos diabéticos se asocia con la hiperglucemia crónica que caracteriza a esta enfermedad, ya que ante un exceso de glucosa circulante se activan varias vías metabólicas no muy usuales en el organismo, lo que conduce a la generación de otros metabolitos entre los cuales se encuentran RL de oxígeno.³⁴

De lo anterior, se han descrito varias rutas metabólicas vinculadas con el EOx e implicadas en las complicaciones de la DM2, entre ellas encontramos la ruta del sorbitol (o de la aldosa-reductasa), la de la glucosilación no enzimática de proteínas, la autooxidación de la glucosa, la modificación de la actividad de la protein-cinasa C, la pseudohipoxia, el metabolismo alterado de lipoproteínas y la alteración vía citocinas.³⁵⁻³⁸ De entre todas las mencionadas, las vías de la autooxidación de la glucosa, la del sorbitol y la

glucosilación no enzimática de proteínas han sido las más estudiadas (*Figura 2*).

Durante la autooxidación de la glucosa se generan productos oxidantes a partir de la enolización de la glucosa, de entre ellos se ha demostrado que el gliceraldehído en presencia de metales pesados, como el Fe^{+2} , puede formar el radical anión superóxido, y éste, como se ilustra en la *figura 1* puede ser convertido en agua a través de las enzimas antioxidantes o generar otros radicales más dañinos dependiendo de las condiciones.³⁷

Con relación a la vía del sorbitol, se propone que dados los niveles altos de glucosa circulantes en la sangre, se sigue la vía metabólica de la enzima aldosa reductasa, ésta es de baja afinidad a concentraciones normales de glucosa, genera sorbitol a partir de la glucosa y utiliza al NADPH (nicotinamida adenindinucleótido fosfato) como cofactor. Debido a que el potencial antioxidante del glutatión depende del suministro de NADPH (pues lo requiere para su regeneración), el flujo de este cofactor por otra vía, como la del sorbitol, altera el balance oxidantes-antioxidantes hacia el lado de los primeros propiciando EOx.³⁸

Además, se ha demostrado que el sorbitol así generado tiene efectos sobre la fisiología de las células, que toman libremente la glucosa (y que contienen la enzima aldosa reductasa) como son el lente del cristalino, las neuronas, los glóbulos rojos y las nefronas, que sufren cambios osmóticos y en la permeabilidad por el incremento de sorbitol, propiciándose la opacidad en el cristalino, la disminución en la velocidad de conducción nerviosa, alteraciones de las funciones de la nefrona, etc. complicaciones típicas de los pacientes diabéticos.^{38,39}

Productos finales de glicosilación no enzimática (AGEs)

Por otro lado, la glicosilación no enzimática de proteínas, también denominada glicatación o reacción de Maillard, es conocida desde hace mucho tiempo por su aplicación a la industria de los alimentos, y tomó relevancia fisiológica cuando se descubrieron las partículas de hemoglobina glicosilada en sangre de sujetos sanos y su incremento en los diabéticos.³⁸⁻⁴⁰ Químicamente hablando es una reacción que sucede en tres etapas, la primera se da por la adición de un grupo amino primario (de una proteína o de fosfolípidos) al grupo carbonilo del azúcar, formándose una base de Schiff, este es un compuesto poco estable pero si no disminuye la concentración de glucosa cir-

Cuadro II. Evidencias de la relación entre el estrés oxidativo y la diabetes mellitus con y sin complicaciones.

Autor-año	Objetivo	Universo de estudio	Parámetros determinados	Hallazgos
Caplés y cols. 2001 ²⁴	Evaluar niveles de marcadores de EOx en diabéticos.	Humanos	MDA-TBA, actividad de SOD, CAT y GSH.	Niveles de MDA significativamente mayores en diabéticos, CAT Y GSH menores y SOD menor sin significancia.
Davidson y cols. 2002 ²⁵	Determinar RL usando resonancia spin electrónico en diabéticos.	Humanos	Radicales libres, Hidroperóxidos, MDA-TBA, vitamina E, vitamina C.	Sujetos con DM mayores niveles de RL y de hidroperóxidos, no hubo diferencia en MDA; vit. E menor en los sanos.
Vander Jagt y cols. 2001 ²⁶	Evaluar marcadores de EOx en sujetos con DM1.	Humanos sanos, diabéticos s/complicaciones, diabéticos c/complicaciones.	Organoperóxidos, MDA-TBA, vitamina E, vitamina C y GSH en leucocitos.	Organoperóxidos mayores en sujetos con DM, niveles de TBARS y vit. E sin diferencia, vit. C y GSH menor en diabéticos al comparar con sanos.
Varvarovska y cols. 2004 ²⁷	Confirmar presencia de EOx en niños con DM.	Niños sanos, niños con DM1.	Actividad de SOD, GSH, daño al ADN (ruptura de hebras), capacidad de reparación	Menor actividad de SOD y GSH en los diabéticos, no diferencia en el daño al ADN, mayor capacidad de reparación en diabéticos.
Bhatias y cols. 2003 ²⁸	Evaluar EOx en pacientes con DM2 con y sin neuropatía.	Humanos sanos, diabéticos c/neuropatía, diabéticos s/neuropatía.	MDA, nitritos, nitratos, actividad de SOD, GSH, CAT.	MDA mayor en diabéticos vs controles, en sanos nitratos menores y mayor SOD y CAT; CAT y GSH menor en DM c/neuropatía vs sanos y vs DM s/neuropatía.
Ziegler y cols. 2004 ²⁹	Evaluar marcadores de EOx y relación con neuropatía.	Humanos sanos, diabéticos c/neuropatía, diabéticos s/neuropatía.	8-isoprostaglandina anión superóxido, peroxinitriilo, vitamina C, vitamina E.	EOx es mayor en sujetos con DM vs sanos, independientemente de la neuropatía, mayor grado de EOx en sujetos con neuropatía.
Saxena y cols. 2005 ³⁰	Evaluar EOx e hipertrigliceridemia postpandrial en sujetos con DM2	Humanos sanos, diabéticos c/complicación macrovascular y diabéticos sin ésta.	TBAR, actividad de GSH y SOD eritrocitaria.	Menor actividad de SOD y GSH en diabéticos, TBAR mayor en sujetos con complicaciones vs sujetos sin complicaciones o sanos.
Sakai y cols. 2003 ³¹	Evaluar efecto de especies reactivas de oxígeno (ERO) sobre secreción de insulina en células beta pancreáticas	Cultivo celular MIN6, islotes pancreáticos de rata y humanos.	ERO, secreción de insulina.	Hiperglucemia inducida genera ERO mitocondriales, éstos inhiben la primera fase de secreción de insulina en células beta.
Blanco-Hernández y cols. 2004 ³²	Determinar grado de EOx en adultos mayores con DM2 vs sanos	Ancianos con y sin DM2	MDA-TBA, actividad SOD, GPx y capacidad antioxidante total (AT).	Actividad de SOD y AT menor en ancianos con DM2.

EOx: estrés oxidativo; MDA-TBA: malondialdehído-ácido tiobarbitúrico; SOD: superóxido dismutasa; GSH: glutatión; CAT: catalasa; RL: radicales libres; DM: diabetes mellitus; GPx: glutatión peroxidasa.

culante puede avanzar hacia la segunda etapa de la reacción con la formación de un compuesto que se ha llamado genéricamente como compuesto de Amadori, en el cual se da nuevamente un rearrreglo interno para mayor estabilidad pero que genera más carbonilos reactivos; hasta este punto la reacción es todavía reversible y puede regresar hacia la base de Schiff e incluso hasta la parte inicial si disminuye la concen-

tración de glucosa; sin embargo, si la reacción no se revierte, los grupos carbonilos de los productos de Amadori son capaces de reaccionar nuevamente con grupos amino de proteínas y originar moléculas más grandes por el entrecruzamiento del azúcar con otras proteínas (tercera etapa), los compuestos así generados se han denominado productos finales de glicosilación no enzimática o AGEs (del inglés *Advanced*

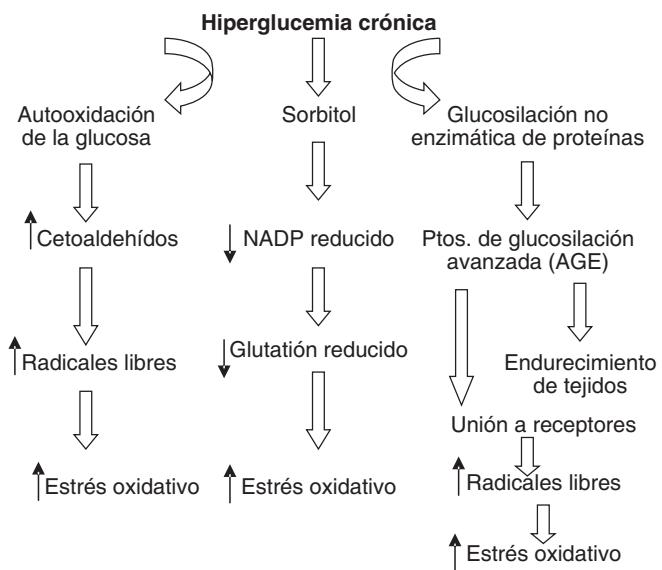


Figura 2. Principales vías metabólicas activadas por la hiperglucemia crónica vinculadas con el desarrollo de estrés oxidativo en sujetos diabéticos (Modificado de: Gugliucci, 2000).³⁸

Glycosylation End Products) que son estructuras fluorescentes, que se forman lentamente en reacciones fuertemente desplazadas hacia la derecha, es decir hacia la formación de los productos y que se ven propiciadas por la presencia de oxígeno y metales reductores.⁴¹

Esta reacción puede afectar la funcionalidad de las células, ya que la glicosilación afecta la actividad biológica de las proteínas, por medio de tres mecanismos generales: la modificación de proteínas extracelulares (de bajo recambio), el desencadenamiento de procesos intracelulares por unión a receptores extracelulares y alteraciones de proteínas intracelulares.^{38,41,42} En los sujetos diabéticos, donde se conjuntan las condiciones para que se generen los AGEs, se ha descrito la unión de éstos a receptores específicos del tipo de las gammaglobulinas, en la superficie celular de macrófagos, monocitos y células endoteliales, desencadenando la liberación de RL de oxígeno y EOx.^{38,42} Es así como la hiperglucemia crónica se ha vinculado con el EOx en los pacientes diabéticos, en los cuales se han descrito niveles elevados de marcadores de oxidación, además de asociación con el control glucémico y los AGEs.

Por otro lado, se ha vinculado al EOx con los niveles bajos de insulina en los pacientes diabéticos, ya que se ha demostrado que las células beta del páncreas no son inmunes al daño por los RL, así que ya

instalada la enfermedad es posible que empeore la situación del sujeto diabético, dado que disminuye la secreción de insulina en el páncreas por interferencia de los RL sobre el proceso normal de producción y secreción de insulina.³⁷

Opciones terapéuticas

Las evidencias respecto a la asociación del EOx con la DM, han propiciado que se sugiera el uso de una terapia adicional en los pacientes que va desde la administración de antioxidantes hasta el control de la generación de productos dañinos como el sorbitol, al utilizar inhibidores de la aldosa reductasa, o inhibidores de AGEs tales como la aminoguanidina y las denominadas Amadorinas. Sin embargo, es importante aclarar que hasta el momento la utilidad de la terapia con antioxidantes es controversial y el uso de inhibidores de AGEs se encuentra en fase experimental.^{38,44-47}

INFLAMACIÓN Y DIABETES MELLITUS

Otra alteración fisiopatológica que ha sido asociada a la DM es el proceso inflamatorio crónico (PIC), que a su vez propicia EOx, contribuyendo en el desarrollo de las macro y microangiopatías.⁹

La inflamación es una respuesta del organismo ante la exposición a agentes infecciosos, estímulos antigenicos o lesiones físicas que involucra a los sistemas nervioso, vascular e inmunológico. Inicialmente tiene una función homeostática de protección o defensa que se caracteriza por rubor, dolor, tumefacción, edema y falta de función en la zona afectada, no obstante si el proceso es ineficiente y se cronifica, se transforma en un proceso fisiopatológico que favorece el incremento de RL y consecuentemente EOx.^{48,49}

En la inflamación participan tanto elementos celulares como humorales, actúan las células endoteliales del tejido dañado o próximo a la lesión, así como las células efectoras de la respuesta inmune (leucocitos) cuya actividad es coordinada y regulada por citocinas y por otros mediadores que pueden ser liberados por células de los sistemas inmunitarios innato y adquirido, o bien producidas por los sistemas enzimáticos plasmáticos entre los que están el sistema de la cinina, el de la coagulación, el fibrinolítico y el del complemento.^{49,50} El mecanismo es complejo e implica una sucesión de eventos en el que participan los elementos ya mencionados, coordinados y dirigidos a controlar o reparar el daño.

Una vez que se ha generado la lesión tisular se produce vasodilatación como respuesta a la acción de mediadores pre-sintetizados que son liberados por las células del tejido implicado, esta vasodilatación aumenta el volumen de sangre en la zona y disminuye su flujo, esto explica el calor y el rubor en la lesión. Asimismo, se incrementa la permeabilidad vascular propiciando edema y la extravasación de leucocitos que contribuyen a la tumefacción. Los sistemas de cininas, coagulación y fibrinolítico se activan cuando los vasos exudan líquido proveniente de la sangre circulante; muchos de los cambios vasculares locales se deben a la acción de enzimas plasmáticas mediadoras como la bradicinina y los fibrinopéptidos, que inducen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Las anafilotoxinas del complemento (C3a, C4a y C5a) inducen desgranulación de los mastocitos que se encuentran en la zona de reacción con liberación de histamina, la cual produce vasodilatación.^{50,51}

IL1, IL6 y FNT- α en el PIC

Ante los cambios vasculares, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión, por lo que los neutrófilos se les unen y emigran desde la sangre hacia el sitio de reacción, una vez unidos y activados por los mediadores locales o incluso por el patógeno en caso de infección, liberan agentes quimiotácticos que atraen a los macrófagos, los cuales incrementan la fagocitosis y la liberación de mediadores y citocinas, entre las que se encuentran la interleucina (IL) 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Estas tres quimiocinas a nivel local promueven la coagulación (para limitar la extensión de la reacción al tejido próximo) e incrementan la permeabilidad vascular. La IL-1 y el FNT- α inducen el aumento de la expresión de moléculas de adherencia sobre las células endoteliales, posteriormente los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos que reconocen estas moléculas, se adhieren y luego pasan a través de la pared vascular hacia los espacios tisulares; aunque éstos no son sus únicos efectos.⁵⁰⁻⁵²

Como se señaló anteriormente, el proceso inflamatorio puede ser agudo o crónico. El agudo, se acompaña de una respuesta sistémica o general conocida como reacción de fase aguda, la cual se caracteriza por inducción de fiebre, incremento de la síntesis de algunas hormonas, leucocitosis y elaboración de proteínas de fase aguda por el hígado. La proteína C reactiva (PCR) es el prototípico de una proteína de fase aguda, se fija a la membrana del patógeno, activa al complemento provocando el depósito de la opsonina C3b sobre el mismo, con lo que facilita su fagocitosis por las células que expresan receptor para esta opsonina.⁵¹

Muchos efectos generales de esta fase aguda se deben a la acción combinada de las IL-1, IL-6 y el FNT- α , las tres citocinas actúan sobre el hipotálamo para inducir la reacción febril. Asimismo, la IL-6 y el FNT- α propician que los hepatocitos sinteticen proteínas de fase aguda y el FNT- α , además, actúa sobre células endoteliales vasculares y sobre los macrófagos para inducir la secreción de factores estimulantes de colonias, con lo que se promueve la hematopoyesis y el incremento transitorio de los leucocitos requerido en la reacción.^{51,52}

Por otro lado, es importante recordar que una reacción aguda puede ocurrir sin la participación manifiesta del sistema inmunitario, sin embargo la quimiotaxis y la migración de los leucocitos hacia la zona de lesión es conveniente, ya que estas células participan en la depuración del antígeno y en la reparación del tejido dañado, con lo cual se vería controlada y limitada la reacción inflamatoria, que es fundamental para lograr la limitación o reparación del daño, ya que una reacción inflamatoria prolongada o crónica se transforma en un proceso fisiopatológico, caracterizado por la persistencia de un antígeno, la sobreproducción de citocinas y la autodestrucción de los tejidos, con alto riesgo de que se desarrolle una enfermedad autoinmune.^{48,51,52}

En el caso de la DM2, recientemente se ha señalado una relación fisiopatológica con el PIC por dos mecanismos, uno vinculado con la obesidad y la actividad endocrina del tejido adiposo y el otro que implica el desarrollo de la respuesta inmune por desconocimiento de los AGEs generados a causa de la reacción de glucosilación no enzimática de proteínas.^{41,53,54} En este sentido, algunos autores han propuesto que el PIC constituye una alteración ligada a la obesidad y la DM2, considerando que el tejido adiposo además de ser una reserva energética, actúa como una glándula endocrina de alta actividad, produciendo una amplia variedad de sustancias con efectos a distintos niveles en el organismo, entre los que se incluyen las citocinas pro-inflamatorias.^{10,53} Al respecto, además de secretar hormonas como la leptina, adiponectina, resistina y ghrelina, se ha demostrado que el adipocito sintetiza y secreta citocinas vinculadas con la inflamación como la IL-6 y el FNT- α .⁵³⁻⁵⁵

Por otro lado, también se ha señalado que en el tejido adiposo las citocinas actúan como mediadores de la comunicación intercelular y desempeñan un papel importante en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.⁵³

La IL-6 que es inducida por el estrés biológico tiene múltiples efectos en diversos tejidos, su producción y niveles circulantes correlacionan positivamente con el índice de masa corporal (IMC) y se ha señalado que una tercera parte de esta citocina se produce en las células adiposas donde tiene efectos autocrinos y paracrinos. La IL-6 que se produce y llega al hígado promueve la secreción hepática de triglicéridos, contribuyendo a la hipertrigliceridemia, recordemos además que en hígado estimula de la síntesis de proteínas de fase aguda como la PCR.⁵³⁻⁵⁶

El FNT- α , además de sintetizarse en los macrófagos, se produce en los adipocitos maduros donde su expresión es inducida por los ácidos grasos libres y los triglicéridos, y es incrementada hasta 2.5 veces en los sujetos obesos; los niveles de esta citocina también correlacionan positivamente con el grado de obesidad y con la hiperinsulinemia, además en la obesidad el incremento de los niveles del FNT- α induce la expresión de la IL-6.^{53,57,58}

Mecanismos del PIC y DM

El mecanismo por el cual se vincula al PIC con el desarrollo de DM ocurre a nivel molecular, e implica a la resistencia a la insulina. De manera normal, la unión de la insulina a su receptor celular inicia una cascada de señalizaciones que termina en la translocación del transportador de la glucosa a la membrana celular y con esto la glucosa entra a la célula. En forma breve, el mecanismo es el siguiente: al unirse la insulina a la subunidad alfa extracelular de su receptor, provoca un cambio conformacional que permite la unión de ATP a la subunidad beta intracelular del receptor; esto promueve su autofosforilación y le confiere la actividad de tirosina cinasa, por lo que se inicia la fosforilación en tirosina de las proteínas intracelulares llamadas sustrato receptor de insulina (IRS), las cuales poseen una región conservada que, una vez activadas, les permite interactuar con otras proteínas intracelulares, como la fosfatidilinositol 3-cinasa, que a su vez, entre otras acciones, promueve la translocación del transportador de glucosa (GLUT) a la membrana celular, con la posterior entrada de glucosa.⁵⁹⁻⁶¹ El FNT- α provoca una inhibición de la autofosforilación de los residuos de tirosina del receptor de insulina y además causa la fosforilación de una serina del IRS, produciendo a su vez la fosforilación de una serina del receptor de insulina e inhibiendo la fosforilación de tirosina que se requiere para promover la cascada de señales para la

captura de la glucosa, por lo tanto, todo esto se traduce en resistencia a la insulina.⁶²

Por otro lado, se ha señalado que la IL-6 inhibe la señal de transducción de insulina en el hepatocito, efecto que se ha visto relacionado con el supresor de señalización de citocinas SOCS-3, una proteína asociada con el receptor de insulina inhibe su autofosforilación y la fosforilación del sustrato receptor de insulina, lo cual de igual forma causa resistencia a la insulina (*Figura 3 a y b*).⁶² De este modo se sustenta la hipótesis que establece una relación fisiopatológica entre el PIC que caracteriza a la obesidad con el desarrollo de la DM, además de que existe una cantidad considerable de evidencias científicas que demuestran en distintas poblaciones este hecho y la relación con las complicaciones. En el *cuadro III* se muestran algunos de los estudios que apoyan esta propuesta.

Como puede observarse, aunque las evidencias científicas aún son controversiales, se ha demostrado una fuerte asociación entre los niveles elevados de los marcadores biológicos del PIC, el desarrollo de DM2 y síndrome metabólico.

Por otro lado, también se ha propuesto que el PIC es consecuencia de un pobre control glicémico en los pacientes con DM; así mismo, que la producción de especies reactivas a través de las vías metabólicas desencadenadas por la hiperglucemia pueden generar un PIC por estímulo directo de los RL al inducir daño tisular, generan producción de citocinas, infiltración de células migratorias de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, las cuales al ser estimuladas de forma sostenida propician el PIC.³⁸

Por otro lado, se ha señalado que la unión de los AGEs a receptores del tipo de las gammaglobulinas puede contribuir al PIC. En este sentido, el avance del conocimiento científico sobre el tema por más de 15 años ha permitido reconocer la existencia de un complejo sistema de receptores para los AGEs, el cual parece desempeñar un papel importante en la fisiopatología de las complicaciones, ya que se han reportado varios mecanismos en este sistema y están modulados por factores que encontramos alterados en sujetos diabéticos como son los niveles de glucosa, insulina, los AGEs y RL en muchos tipos celulares; en específico para los AGEs se señala que estimulan la producción de citocinas inflamatorias, se ha demostrado que inducen la liberación de IL-1 y del FNT- α por los macrófagos y monocitos.³⁸⁻⁴²

Otro elemento involucrado en el PIC es el Factor Nuclear kappa B (NF- κ B), un importante modulador de la inflamación. Fue descrito en un principio como un factor específico de las células B, pero en

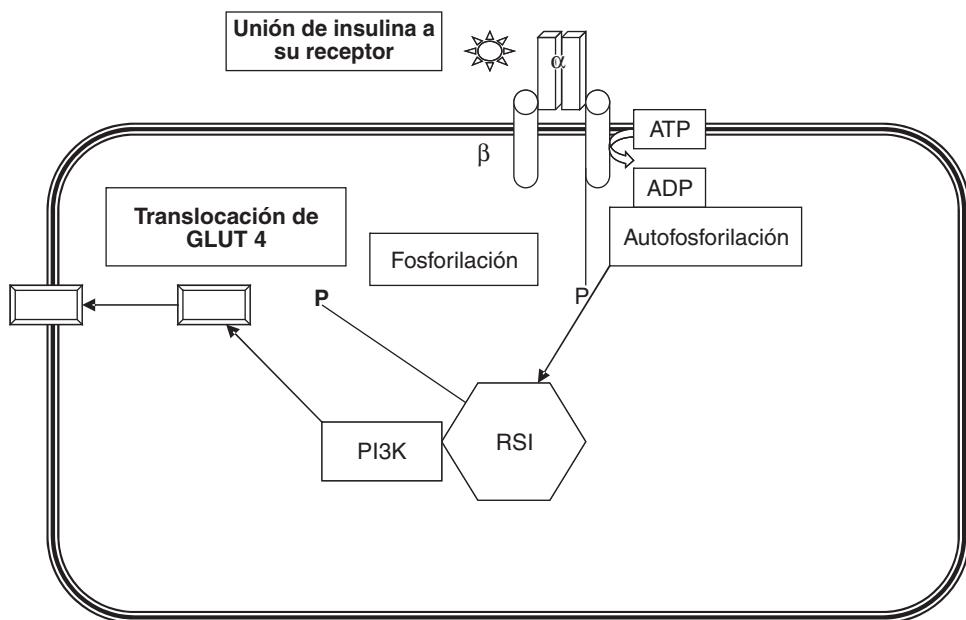


Figura 3a. Representación esquemática de la señalización de la insulina implicada en la incorporación de la glucosa en las células (Modificado de: Wilcox, 2005).⁵⁹

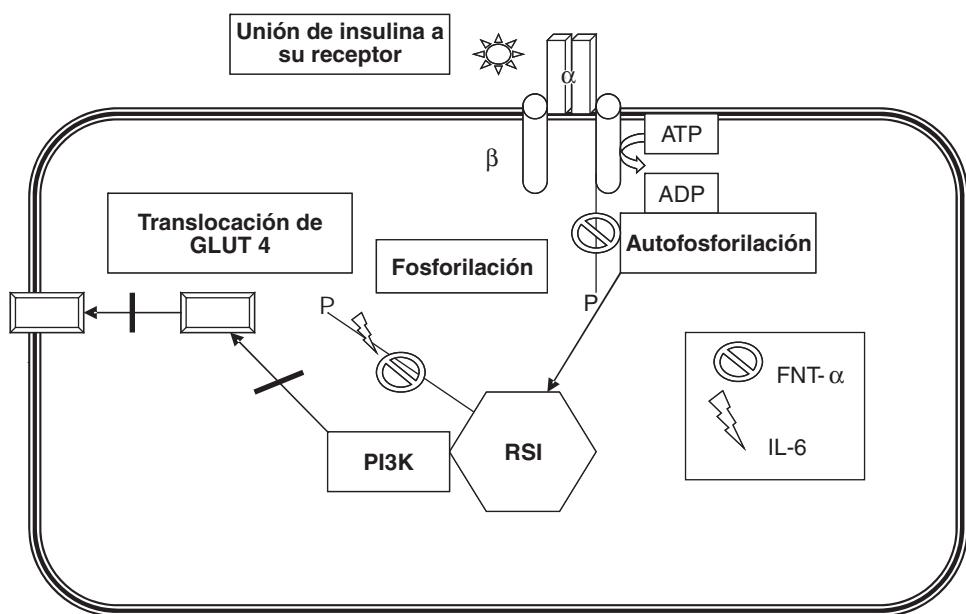


Figura 3b. Puntos de interferencia de las citocinas en la señalización de la insulina. El FNT- α inhibe la autofosforilación del receptor de la insulina, fosforila al RSI en serina por lo que se fosforila el propio receptor en su residuo de serina, evitando el inicio de la cascada de señalización. La IL-6 a través de la activación del SOCS-3 evita la autofosforilación del receptor, por lo que inhibe igualmente la cascada de señales, provocando resistencia a la insulina (Modificado: de Wilcox, 2005).⁵⁹

la actualidad se sabe que se expresa en todos los tipos celulares y juega un papel preponderante en la transcripción genética; su activación y la de sus genes dependientes ha sido asociada con varias condiciones patológicas. Tiene un papel central en la expresión de muchos genes clave en la respuesta inflamatoria, regula la transcripción de moléculas proinflamatorias como la IL-1 β , la IL-6, IL-2 y el FNT- α , quimiocinas como la IL-8, moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM, E-selectina y enzimas

como la óxido nítrico sintetasa (NOS) inducida y la ciclooxigenasa 2.^{62,69}

El NF- κ B se encuentra en el citoplasma en estado inactivo a causa de la subunidad inhibidora I κ B, la fosforilación de ésta y la subsecuente degradación del inhibidor lleva a la translocación del factor al núcleo y permite la unión de sus elementos reguladores al ADN, y por tanto, la promoción de la expresión de genes; este factor es extremadamente sensible al EOx, ya que la mayoría de los agentes que activan al

Cuadro III. Estudios sobre la inflamación como causa de diabetes mellitus.

Autor-Año	Objetivo	Universo y tipo de estudio	Parámetros determinados	Hallazgos
Han y cols. 2002 ⁶³	Evaluar la proteína C reactiva (PCR) como factor de riesgo para desarrollar DM y síndrome metabólico.	Humanos (mexicanos). Longitudinal	PCR, adiposidad, resistencia a insulina, dislipidemia.	PCR correlaciona con todos los índices metabólicos en mujeres, PCR en el mayor percentil riesgo relativo alto para síndrome metabólico, no en los hombres.
Krakoff y cols. 2003 ⁶³	Examinar asociación de adiponectina, marcadores inflamatorios y endoteliales en no diabéticos y evaluarlos como predictores de DM.	Humanos (indios Pima). Longitudinal	Adiponectina, PCR, IL-6, FNT- α Fosfolipasa A2, Selectina E.	Adiponectina correlaciona negativamente con PCR, ningún marcador fue predictor.
Nakanishi y cols. 2003 ⁶⁴	Evaluar la relación entre PCR y desarrollo de DM2.	Humanos (japoneses). Longitudinal	PCR, resistencia a insulina, obesidad.	Sujetos con PCR alta tuvieron mayor incidencia de DM2. PCR posible factor de riesgo para DM2 independiente de obesidad y resistencia a la insulina.
Spranger y cols. 2003 ⁶⁵	Efectos de las citocinas inflamatorias en el desarrollo de DM2.	Humanos. Prospectivo	IL-1 β , FNT- α , IL-6.	IL-6 y FNT elevados en sujetos que desarrollaron DM2, IL-1 no hubo diferencias. Combinación de niveles altos de IL-1 e IL-6 incrementa riesgo para DM2.
King y cols. 2003 ⁶⁶	Determinar relación entre PCR y hemoglobina glucosilada (HbA1c) en sujetos con DM2.	Humanos. Prolectivo	HbA1c, PCR	Sujetos con HbA1c elevada mayor PCR, asociación entre control glicémico e inflamación sistémica en diabéticos.
Hu y cols. 2004 ⁶⁷	Evaluar papel de marcadores de inflamación en el desarrollo de DM2	Humanos (mujeres). Prospectivo	IL-6, PCR, receptor 2 de FNT- α , ICAM-1, Selectina E.	Mujeres que desarrollaron DM2 presentaron niveles más altos de FNT-R2, IL-6, PCR e ICAM-1. PCR alta asociada significativamente con riesgo para DM2.

DM: diabetes mellitus; IL-6: interleucina 6; FNT- α : factor de necrosis tumoral α ; IL-1 β : interleucina 1 β ; HbA1c: hemoglobina A1c (glicosilada).

NF- κ B son modulados por EROs o por pro-oxidantes, por lo que algunos investigadores sugieren que las EROs son mediadores fisiológicos indispensables para desencadenar las reacciones que llevan a la respuesta inflamatoria, de ahí que existe otro vínculo entre el EOx y el PIC.⁶⁹

Finalmente, podemos señalar que hay suficientes evidencias científicas que apoyan la propuesta de que la hiperglucemia crónica puede ser causa y efecto del EOx y del PIC, por lo que se ha propuesto la indicación preventiva y terapéutica de antioxidantes vitamínicos y de antiinflamatorios no esteroides. No obstante, es necesario llevar a cabo ensayos clínicos controlados por períodos prolongados para evaluar el riesgo-beneficio antes de recomendar su uso en forma generalizada.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud Modificación a la Norma Oficial Mexicana, NOM-015-SSA2-1994, para la prevención, tratamiento y

control de la diabetes mellitus en la atención primaria. México D.F.: *Diario Oficial de la Federación*, 7 de abril 2000.

2. Medina-Gómez G, Lelliot C, Vidal-Puig A. Lipotoxicidad y diabetes. *Scient Am Latinoam*. 2002; 58-65.
3. Moreno AL. Epidemiología y diabetes. *Rev Fac Med UNAM*. 2001; 44: 35-37.
4. Zimmet P, Boyko E, Collier GR, Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance and other players. *Ann NY Acad Sci*. 2001; 30: 25-44.
5. Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad en México. Muertes registradas en 2001. *Salud Pública Mex*. 2002; 44: 565-581.
6. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shaman T, Aguilar C, Cravioto P, López P, et al. *Encuesta Nacional de Salud 2000*. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Mor; Instituto Nacional de Salud Pública; 2003. p. 94-103.
7. Secretaría de Salud. *Información epidemiológica de morbilidad 2005*. Versión ejecutiva. México: Secretaría de Salud; 2006. p. 21.
8. Bloomgarden ZT. The epidemiology of complications. *Diabetes Care*. 2002; 25: 924-932.
9. Pickup JC. Inflammation and activate innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 813-823.

10. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004; 25: 4-7.
11. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000; 408: 239-247.
12. Bergendi L, Benes L, Duraccik M. Chemistry physiology and pathology of free radicals. *Life Sci.* 1999; 65: 1865-1874.
13. Moskovitz J, Yim BM, Chock BP. Free radicals and disease. *Arch Biochem Biophys.* 2002; 397: 354-359.
14. Mc Cord J. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000; 108: 652-659.
15. Johanse SJ, Harris KA, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovas Diabetol* 2005; 4: 5-16.
16. Halliwell B, Gutteridge MC, Cross E. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992; 119: 598-620.
17. Halliwell B. Reactive Oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 1991; 91: 3C-14S-3C-22S.
18. González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímia.* 2000; 25: 3-9.
19. Halliwell B. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. (Letter). *Free Radic Biol Med.* 1995; 18:125-126.
20. Niki E. Action of antioxidants against oxidative stress. In: Dizdaroglu M, Katarataya AE (Eds.) *Advances in DNA damage and repair.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999. p. 313-318.
21. De Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JNM, Vermeulen PE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol & Med.* 1999; 26: 202-226.
22. Rojas E, López MC, Valverde M. Single cell gel electrophoresis assay: methodology and applications. *J Cromatogr B.* 1999; 722: 225-254.
23. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago-Osorio E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímia.* 2004; 29: 81-90.
24. Clapés S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F, Céspedes EM. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2001; 20: 93-98.
25. Davison G, George L, Jackson SK, Young IS, Davies B, Bailey DM, et al. Exercise, free radicals, and lipid peroxidation in type 1 diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33: 1543-1551.
26. VanderJagt JD, Harrison MJ, Ratliff MD, Hunsaker LA, VanderJagt LD. Oxidative stress indices in IDDM subjects with and without long-term diabetic complications. *Clin Biochem.* 2001; 34: 265-270.
27. Varvarovska J, Racek J, Stetina R, Sykora J, Pomahacova R, Rusavy Z, et al. Aspects of oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58: 539-545.
28. Bathia S, Shukla R, Madhu VS, Gambhir KJ, Prabhu MK. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clin Biochem.* 2003; 36: 557-562.
29. Ziegler D, Sohr CG, Nouroo-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defence in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2178-2183.
30. Saxena R, Madhu SV, Shukla R, Prabhu KM, Gambhir JK. Postprandial hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. *Clin Chem Acta.* 2005; 359: 101-108.
31. Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, Suefuji M, Nakamaru K, Hirashima Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic B-cells. *Biochem Biophys Res Comm.* 2003; 300: 216-222.
32. Blanco-Hernández R, Ruiz-Ramos M, Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Lipoperoxídos, actividad antioxidante y factores pro-oxidantes en adultos mayores con diabetes mellitus tipo2. *Bioquímia.* 2004; 29: 118-125.
33. Villa-Caballero L, Nava-Ocampo A, Ponce-Monter H, Frati-Munari A. El estrés oxidativo. ¿Es necesario medirlo en el paciente diabético? *Gac Med Mex.* 2000; 136: 249-255.
34. Ceriallo A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1589-1596.
35. Robertson PR, Harmon J, Tran OP, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in B-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, end the glutathione connection. *Diabetes.* 2003; 52: 581-587.
36. Baynes WJ, Thorpe RS. Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes.* 1999; 48:1-9.
37. Robertson PR, Harmon J, Tran OP, Poitout V. B-cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53 (Suppl. 1): S119-124.
38. Gugliucci A. Glycation as the glucose link to diabetic complications. *J Am Osteopath Assoc.* 2000; 100: 621-633.
39. Triana MM. La hiperglucemia y sus efectos tóxicos, un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cubana Angiol Vasc.* 2001; 2: 131-141.
40. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1976; 295: 417-420.
41. Flecha LG, Castello PR, Gagliardino JJ, Rossi FCJ. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. *Ciencia al Día Internacional* 2000; 3: 1-17.
42. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advances glycation end-products. *J Intern Med.* 2002; 251: 87-101.
43. Evans LJ, Goldfine DA, Maddux AB, Grodsky GM. Are oxidative stress activated signalling pathways mediators of insulin resistance and B-cell dysfunction? *Diabetes.* 2003; 52: 1-8.
44. Ames NB, Shigenaga KM, Hagen MT. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci.* 1993; 90: 7915-7922.
45. Ble-Castillo JL, Carmona-Díaz E, Méndez JD, Larios-Medina FJ, Medina-Santillán R, Cleva-Villanueva G, et al. Effect of alpha-tocopherol on the metabolic control and oxidative stress in female type 2 diabetics. *Biomed Pharmacother.* 2005; 30.
46. Berryman AM, Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Influence of treatment of diabetic rats with combinations of pycnogenol, beta-carotene, and alpha-lipoic acid on parameters of oxidative stress. *J Biochem Mol Toxicol.* 2004; 18: 345-352.
47. Khalifah RG, Baynes JW, Hudson BG. Amadorins: novel post-amadori inhibitors of advanced glycation reactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 251-258.
48. Punchard NA, Whelan C, Adcock J. The journal of inflammation. [Editorial]. *J Inflamm.* 2004; 1: 1.
49. Spector WG, Willoughby DA. The inflammatory response. *Bacteriol Rev.* 1963; 27: 117-149.

50. Hamblin S. *Cytokines and cytokines receptors*. 2nd ed. New York: Irl Press Oxford University; 1993. p. 55-67.
51. Goldsby RA, Kindt T, Osborne B, Kuby J. *Immunología*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 357-380.
52. Meager A. *The cytokine concept*. In: Cytokine. New Jersey: Prentice Hall Advenced Referent Series; 1991. p. 1-19, 158-173.
53. González-Hita M, Bastidas-Ramírez BE, Ruiz-Madrigal B, Godínez S, Pandero A. Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Rev Endocrinol Nutr*. 2002; 10: 140-146.
54. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem*. 2004; 50: 1511-1525.
55. Bastarrachea-Sosa R, Laviada-Molina H, Machado-Domínguez I. El eje adipo-pancreático: hacia un nuevo enfoque terapéutico para prevenir la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr*. 2002; 10: 128-134.
56. Wiecej A, Kokot F, Chudek J, Adanczak M. The adipose tissue- a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 191-195.
57. Kiecolt-Glaser J, Preacher JK, MacCallum CR, Atkinson C, Malarkey BW, Glasier R. Chronic stress and age-relates increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *PNAS*. 2003; 100: 9090-9095.
58. Dinarello AC. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 118: 503-508.
59. Wilcox G. Insuline and insuline resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26:19-38.
60. Cruz M, Velasco E, Kumate J. Señales intracelulares que intervienen el control de la glucosa. *Gac Med Méx*. 2001; 137: 135-146.
61. Kahn B, Flier J. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106: 473-481.
62. Cheng YH, Kim JH, Kim WK, Choi SJ, Yu PB. Molecular inflammation hypothesis of aging based on the anti-aging mechanism of calorie restriction. *Microsc Res Tech*. 2002; 59: 264-272.
63. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean EJM, Haffner MS. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care*. 2002; 25: 2016-2021.
64. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk C, Tanaka S, Matsuzawa Y, et al. Inflammatory markers, adiponectin and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1745-1751.
65. Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M, Kohno N. Elevated C reactive protein is a risk factor for the development of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2754-2757.
66. Spranger J, Kroke A, Möhling M, Hoffman K, Bergmann M, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52: 812-817.
67. King D, Mainous A, Buchanan T, Pearson W. C- Reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:1535-1539.
68. Hu Bf, Meigs BJ, Li YT, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004; 53: 693-700.
69. Bierhaus A, Schiekofer S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert P, Chen J, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B. *Diabetes*. 2001; 50: 2792-2802.