

Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis

Antonio González Chávez,* Luz Ma. Malanco Hernández,** Martín de Jesús Sánchez Zúñiga,*** Sandra Elizondo Argueta,**** José Eduardo Navarro Zarza,***** Sandra Rosillo Rodríguez*****

RESUMEN

Se ha observado una correlación positiva entre la presencia de resistencia a la insulina y niveles elevados de marcadores inflamatorios (entre ellos la proteína C reactiva de alta sensibilidad), ambos factores, tal como lo demuestran las evidencias, están asociados con un incremento en el riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Se analiza y discute el papel de la inflamación y la resistencia a la insulina como marcadores para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis y su interrelación con los procesos metabólicos (teoría del sobre-flujo y teoría portal). La aplicación de estos conocimientos permite tener una visión general sobre el desarrollo del “mecanismo antiinflamatorio de diversos medicamentos”.

Palabras clave: Inflamación, resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aterosclerosis.

ABSTRACT

It is observed a positive co-relation between insulin resistance and high levels of inflammatory markers (among them we find the High Sensibility Protein C Reactive), both, as medical evidence shows, are associated with an increase to develop Diabetes Mellitus Type 2 and Cardiovascular Disease. It is important to analyze the role of inflammation and insulin resistance as mechanisms that could help to develop endothelial dysfunction and atherosclerosis, as well as their relation with metabolic process (overflow and portal theories). The use of this knowledge allows us to have a general vision about the “anti-inflammatory activity of diverse drugs”.

Key words: Inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

INTRODUCCIÓN

Diversos datos clínicos epidemiológicos han mostrado que en individuos no diabéticos hay una correlación positiva entre la presencia de resistencia a la insulina y niveles elevados de marcadores inflamatorios, entre ellos la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsP-CR), la cuenta leucocitaria, interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), la sustancia amiloide sérica A, la molécula de adhesión intercelular 1-soluble y el CD40L,¹ encontrando que esta relación es independiente de edad, sexo, raza y otros potenciales factores de riesgo para la resistencia a la in-

ulina tales como: obesidad, inactividad física, tabaquismo y consumo de alcohol.

Esta evidencia o hallazgo tiene importantes implicaciones epidemiológicas, fisiopatológicas y clínicas, ya que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de diabetes, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico, por lo que si identificamos la presencia de marcadores inflamatorios podemos deducir la presencia de resistencia a la insulina, situación sustentada en varios estudios que señalan que estos marcadores inflamatorios, sobre todo la hsPCR se asocian con un incremento en el riesgo para el desarrollo de intolerancia

* Jefe de la Unidad 108 de Medicina Interna. Hospital General de México.

** Residente de 4º año de Medicina Interna. Hospital General de México.

*** Médico Especialista en Medicina Interna. Residente de 2º año de Medicina Crítica. Hospital PEMEX Picacho.

**** Médico Especialista en Medicina Interna. Residente de 1er. año de Medicina Crítica. Hospital PEMEX Picacho.

***** Residente de 3er. año de Medicina Interna. Hospital General de México.

***** Médico de Pregrado. Hospital General de México.

a la glucosa y diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular.

EPIDEMIOLOGÍA

El aumento del riesgo coronario con la asociación de varios factores se demostró en varios estudios, siendo el más representativo de ellos el Estudio de Framingham, cuya principal limitación es que una quinta parte de los eventos coronarios ocurren entre individuos en quienes los factores de riesgo cuantificables (diabetes, hipercolesterolemia, edad, tabaquismo e hipertensión arterial) no han sido identificados, por lo que se transforma en una prioridad el que se desarrollen nuevas formas de detección en grupos de individuos de alto riesgo (asintomáticos) y una de ellas es a través de la utilización de marcadores inflamatorios tales como la hsPCR.

En el subestudio del ensayo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)² que incluyó 12,866 hombres aparentemente sanos seguidos durante 17 años, se observó por primera vez una significativa asociación entre el nivel de hsPCR y muerte por cardiopatía isquémica. En el PHS (Physicians Health Study) y en el Honolulu Heart Program³ se demostró que las concentraciones elevadas de hsPCR son un predictor de riesgo de enfermedad vascular cerebral e infarto agudo del miocardio.

Otros estudios epidemiológicos han demostrado que hsPCR añade información pronóstica independiente a cualquier nivel de LDL-C y en todos los niveles de la escala de riesgo Framingham y en donde además se encontró una asociación de hsPCR con los diferentes componentes del síndrome metabólico y con el desarrollo de diabetes tipo 2.

Diversas evidencias han demostrado que los diferentes componentes del síndrome metabólico con resistencia a la insulina están asociados a altos niveles de marcadores inflamatorios, como el estudio de Ridcker en donde 3,597 sujetos con niveles de proteína C reactiva (hsPCR) mayores de 3.0 mg/L tuvieron mayor incidencia de eventos coronarios.

En el estudio de los indios Pima, con un seguimiento por cinco años, una cuenta leucocitaria elevada se asoció con declinación de la sensibilidad a la insulina e incremento en la incidencia de diabetes tipo 2, indicando que la inflamación contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.⁴

Estudios adicionales en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico o bien establecido, han confirmado que los marcadores inflamatorios de fase

aguda tales como hsPCR e IL-6 están elevados en comparación con pacientes no diabéticos, y adicionalmente los niveles circulantes de adiponectina bajos predicen diabetes tipo 2 en esta población.

En el estudio resistencia a la insulina y aterosclerosis, realizado en personas no diabéticas y sin enfermedad coronaria (n = 1,008, 33% con intolerancia a la glucosa), Festa y cols. demostraron una asociación directa entre el índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, presión arterial, triglicéridos, colesterol, colesterol LDL, glucosa sérica e insulina, con los niveles de hsPCR e inversamente relacionada con los niveles de colesterol HDL e índice de sensibilidad a la insulina. Estos hallazgos fueron consistentes en tres grupos (blancos no hispanos, negros e hispanos). Hubo un incremento lineal de hsPCR mientras más alteraciones metabólicas existieran.⁵ Otros dos análisis, por separado realizados en alemanes y japoneses, demostraron una relación entre los niveles de hsPCR y las alteraciones metabólicas incluidas en el síndrome metabólico, en donde además correlacionaron los niveles de ácido úrico y su relación directamente proporcional con hsPCR.^{6,7}

En 107 sujetos sin diabetes, Yudkin y colaboradores condujeron un análisis y encontraron una significativa correlación entre marcadores inflamatorios y diferentes patrones del síndrome metabólico: demostraron que los niveles de hsPCR se asociaron fuertemente con resistencia a la insulina, presión arterial, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y niveles de las citocinas pro-inflamatorias IL-6 y FNT α . El índice de masa corporal (adipocidad central) y la resistencia a la insulina fueron los determinantes más fuertes del estado inflamatorio. Además propusieron que IL-6 podría ser el mayor estímulo pro-inflamatorio de las manifestaciones del síndrome metabólico incluyendo la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, disfunción endotelial y un estado procoagulante.⁸

En observaciones recientes se ha visto que niveles elevados de IL-6 y hsPCR se asocian no sólo al desarrollo subsecuente de aterosclerosis, sino también al desarrollo de diabetes tipo 2. En una reciente revisión que incluyó a 2,557 casos con un promedio de seguimiento de 8 años, los individuos con valores basales de hsPCR en niveles altos, incrementaron 2 veces el riesgo de presentación de eventos vasculares, y de una mayor incidencia de diabetes tipo 2 después del ajuste de los demás factores de riesgo cardiovascular.

Entre los hallazgos del 3er. Análisis Nacional de Sobrevida, sobre Salud y Nutrición, en donde se uti-

lizó una muestra representativa de la población norteamericana, los sujetos con diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de ATP III, fueron más propensos a presentar niveles elevados de marcadores de la inflamación como hsPCR, fibrinógeno y cuenta leucocitaria que en individuos sanos. Las asociaciones más fuertes fueron entre los niveles de hsPCR y la obesidad central y la resistencia a la insulina.

Los datos obtenidos en este análisis sugirieron además un posible rol de la inflamación en la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. Más de 2,500 hombres y mujeres fueron estudiados para encontrar asociaciones entre los niveles plasmáticos de hsPCR, insulina, glucosa y niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c). Las concentraciones elevadas de hsPCR se asociaron directamente con los niveles de HbA1c, insulina en ambos sexos y con elevación de la glucosa en mujeres.⁹

Los estudios anteriores demuestran que la elevación en la concentración de hsPCR se presenta en personas con manifestaciones del síndrome metabólico.

En el estudio Rotterdam, Hak y colaboradores demostraron una fuerte asociación entre los niveles de hsPCR e ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular tipo 1), en pacientes masculinos de edad geriátrica y mujeres no diabéticas; además de que la insulina se encuentra fuertemente asociada y en forma independiente, con marcadores de la inflamación y las moléculas de adhesión celular.

Parte del interés clínico de añadir hsPCR a los algoritmos de riesgo cardiovascular deriva del hecho de que la inflamación juega un papel principal en el desarrollo de diabetes y está íntimamente relacionado con diferentes componentes del síndrome metabólico difíciles de cuantificar. En estudios transversales se ha correlacionado hsPCR con hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, obesidad central, cifras de presión arterial elevadas y glucemia en ayuno alterada; que constituyen los componentes clave y fácilmente detectables del síndrome metabólico, según la definición del ATP III. La elevación en la concentración de hsPCR se asocia directamente con la resistencia a la insulina, disfunción endotelial y alteraciones de la fibrinólisis; que también son componentes del síndrome metabólico pero más difíciles de evaluar en la práctica clínica diaria.¹⁰⁻¹⁴ En el Estudio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) en pacientes no diabéticos con coeficientes de correlación entre hsPCR y la glucemia en ayuno, la insulina de ayuno y la sensibilidad a la insulina fueron de 0.18, 0.33 y -0.37 respectivamente ($p < 0.001$); también se demostró la relación con el

inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y sus aplicaciones en el proceso inflamatorio y la hipofibrinólisis.

Debido a que la terapia con inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HGM CoA reductasa) disminuyen los niveles de hsPCR así como de LDL-C; muchos médicos en la práctica clínica han comenzado a utilizar al inicio de su evaluación en el perfil de lípidos, la medición de PCR, como una guía en la respuesta al tratamiento.

En el estudio Finnish, se reportó que los pacientes con diabetes, tienen el mismo riesgo de presentar un infarto agudo del miocardio que aquéllos sin diabetes, y que ya habían experimentado un evento de esta clase previamente. Por lo que actualmente el ATP III considera a la diabetes mellitus como un equivalente a enfermedad coronaria.

El estudio PROCAM confirmó ampliamente el alto riesgo coronario de pacientes con diabetes mellitus o síndrome metabólico, demostrando que en presencia de diabetes se incrementa 3.3 veces el riesgo de enfermedad cardiovascular y para síndrome metabólico 2.3 veces.¹⁵

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés CDC (The Center for Disease Control) y la Asociación Americana del Corazón: (AHA: American Heart Association) publicaron en el 2003¹⁴ la primera de una serie de guías para establecer el uso de hsPCR en forma adjunta al conjunto tradicional de riesgos y propuso el uso de hsPCR en forma adjunta al conjunto tradicional de riesgos y propuso a PCR como el único marcador inflamatorio actualmente disponible con una estandarización adecuada y valor predictivo para justificar su uso en la práctica clínica. Se definieron valores de hsPCR para bajo, mediano y alto riesgo cardiovascular: < 1 , $1-3$, y > 3 mg/L respectivamente. Concluyeron que el mejor uso de hsPCR se encuentra en pacientes con riesgo intermedio en la escala de Framingham y la indicación de su determinación será de acuerdo al juicio clínico del médico, de acuerdo a cada paciente en particular.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS

Todos estos datos permiten preguntar cuáles son los factores que pueden alterar la respuesta inflamatoria, evidenciada por la elevación de marcadores proinflamatorios, y que debido a la presencia de muchos mecanismos por los cuales las citocinas podrían permi-

tir el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia y aterosclerosis acelerada, se podría hipotetizar que un grado bajo de inflamación mediado por citocinas está estrechamente relacionado en la patogénesis del síndrome metabólico y de la aterosclerosis.

La aterosclerosis como es conocido ha recibido el nombre de enfermedad de los 4 conceptos, ya que en su proceso evolutivo se ha observado que los pacientes que padecen de claudicación intermitente tienen mayores probabilidades de padecer un infarto al miocardio o una enfermedad vascular cerebral, mientras que los que habían tenido un infarto agudo al miocardio tienen mayores probabilidades de tener una enfermedad vascular cerebral o enfermedad arterial periférica y son de estas observaciones donde se desprende el primer concepto de la aterosclerosis: enfermedad difusa del organismo.¹⁶

El hallazgo de lesiones en estudios diferentes en distintas zonas del organismo e incluso en el mismo territorio, por ejemplo el coronario, condujo al 2º concepto: la aterosclerosis es una enfermedad heterogénea o multiforme ya que pueden encontrarse lesiones diferentes en las arterias de diversas partes del organismo al mismo tiempo.¹⁶⁻¹⁸

En los estadios avanzados de aterosclerosis, se pueden distinguir 2 tipos de placas según su composición: 1) La placa fibrosa o estable y la 2) Placa vulnerable con características constitutivas diferentes (*Cuadro I*), situación que genera el tercer concepto: es más importante la calidad que la magnitud de la placa.^{19,20}

La aterosclerosis se asocia a los factores de riesgo tradicional (obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, sedentarismo) y

a los nuevos factores llamados emergentes (hiperhomocisteinemia, lipoproteína a, proteína C reactiva, proteína amiloide sérica A, PA1-1, dímero D, Factor Von Willebrand, microalbuminuria y resistencia a la insulina), los cuales contribuyen en mayor o menor grado a la aterosclerosis, surgiendo así el 4º concepto: la aterosclerosis en una enfermedad inflamatoria, inmunológica, poligénica y multifactorial.^{21,22}

Evidentemente que en la actualidad se considera a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria, precisándose cada vez más cuáles son los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan esta respuesta inflamatoria en los individuos que tienen la presencia de diferentes factores de riesgo pero sobre todo los que tienen resistencia a la insulina.

Diversos estudios moleculares han contribuido al avance de los conocimientos en esta área y si bien aún faltan por precisar muchos conceptos, en la actualidad se acepta que el síndrome metabólico pueda resultar de la interacción de diversos mecanismos fisiopatológicos que pudieran estar participando simultáneamente, tales como resistencia a la insulina, disfunción endotelial, estrés oxidativo, proceso inflamatorio de bajo grado y obesidad, sobre todo visceral, sin poder precisar al momento cuál de ellos es el mecanismo iniciador o primario.²³

Si se sustentara la teoría metabólica como el mecanismo iniciador podríamos decir que el síndrome metabólico resulta del desencadenamiento de diferentes efectos biológicos producto de la presencia de hiperglucemia, de la hiperinsulinemia compensatoria y de un desbalance en las vías de acción de la insulina que se incrementa secundariamente al desarrollo de resistencia a la insulina. Algunos sustentan que

Cuadro I. Características de las placas ateroscleróticas estables y las vulnerables.

Estables	Vulnerables
- Núcleo lipídico pequeño o ausente - Núcleo lipídico generalmente central - Cubierta fibrosa gruesa y densa - No angiogénesis - Generalmente obstructiva - Generalmente concéntrica - Calcificaciones extensas - Remodelado negativo - Fácilmente reconocida por angiografía - Más estenótica (> 75% lumen) - Bajo contenido en LDL oxidadas - Baja producción de citocinas y de metalo-proteínas - Bajo riesgo ruptura y de síndrome isquémico	- Núcleo lipídico de magnitud - Núcleo lipídico generalmente excéntrico ↑ Contenido macrófagos y factor tisular, favoreciendo trombogénesis - Cubierta fibrosa delgada y friable - Activa angiogénesis - Habitualmente no obstructiva - Generalmente excéntrica - Raro calcificación - Remodelado positivo - Subvalorado por angiografía - Menos estenótica (< 50% lumen) - Alto contenido de LDL oxidados y ↑ producción de citocinas y metaloproteínas - Alto riesgo ruptura y de síndrome isquémico

la grasa visceral es la responsable de la resistencia a la insulina a través de las teorías portal, de sobreflujo y de adipocitocinas explicadas más adelante.

En condiciones de resistencia a la insulina, la habilidad de la insulina para aumentar la utilización de la glucosa e inhibir la producción hepática de glucosa está alterada con el subsecuente desarrollo de hiperglucemia inicialmente posprandial que a su vez va a condicionar 2 efectos secundarios; uno de ellos es el incremento en la producción de productos finales de glucosilación (AGEs), los cuales al reaccionar con el oxígeno conducen a la formación de radicales libres, situación que desencadena la presencia de estrés oxidativo que va a conducir a disfunción endotelial y que por otra parte, debido a que los macrófagos tienen receptores por los AGEs, al ser atrapados pueden desencadenar una respuesta inflamatoria.

Con el fin de compensar esta hiperglucemia posprandial las células beta secretan grandes cantidades de insulina (hiperinsulinemia compensatoria) posterior a la ingesta de alimentos. Esta hiperinsulinemia a su vez va a condicionar diferentes efectos, algunos a nivel vascular, ya que hay sobreestimulación de la vía Map-kinasa, y otros, desencadenando una alteración del sistema renina angiotensina y del sistema nervioso simpático, contribuyendo este último a favorecer a la lipólisis, la vasoconstricción y secreción de hormonas contrarreguladoras.

Se ha precisado que no sólo los diferentes tipos celulares, sino también las diferentes vías metabólicas dentro de la misma célula difieren en su respuesta a la insulina (por ejemplo las altas concentraciones de insulina requerida en un estado de resistencia a la insulina para producir una utilización normal de glucosa a nivel muscular pueden sobreestimar el endotelio vascular). Esta hiperinsulinemia compensatoria, a largo plazo va a conducir al agotamiento de la célula β .

La unión de la insulina al receptor de insulina causa activación de una proteincinasa, la tirosina cinasa con la consecuente autofosforilación de los residuos de tirosina específica del receptor. Una vez que el receptor está activado se favorece la fosforilación de los residuos de tirosina de los sustratos de proteína. Las 2 vías de señalización intracelular son la fosfatidilinositol 3 Kinasa (P1-3K) y la vía de proteína mitogénica activada cinasa (MAP-Kinasa).

La vía de la P1-3 Kinasa se inicia por la fosforilación de la tirosina del sustrato de receptor de insulinas 1-4, (ISR-1-4) los cuales una vez fosforilados se asocian con la P85, una subunidad regulatoria de la P1-3K.

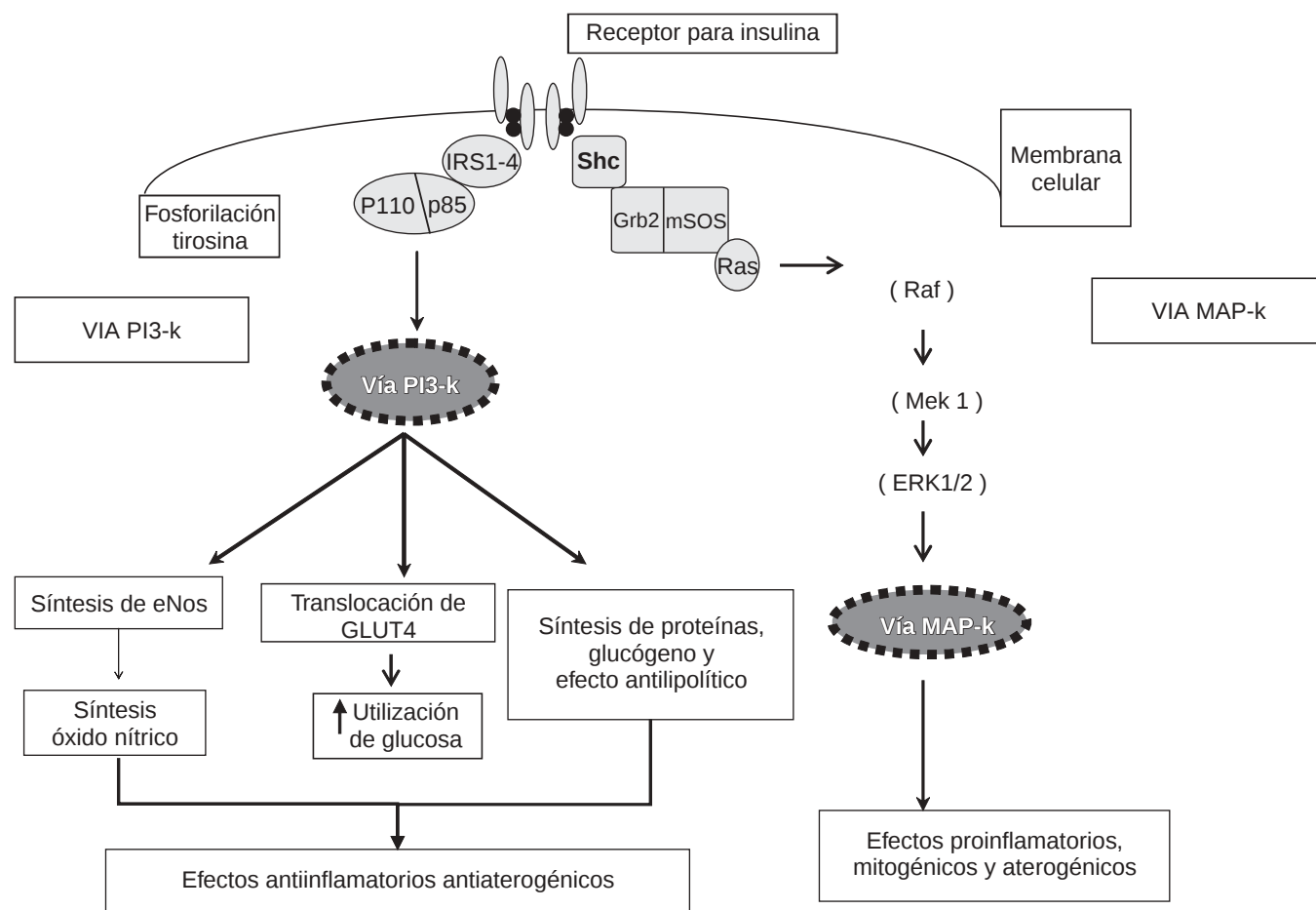
La P1-3K activada compuesta con las subunidades P85 y P110 producen fosfatidilinositol 3, 4, 5, fosfato (PIP3). Los niveles elevados de PIP-3 resultan en la activación de AKT (efector molecular) que media los efectos de la insulina y que incluyen: 1) la translocación de Glut-4 a la superficie de la célula para la utilización de la glucosa, 2) la activación de la enzima sintasa constitutiva del óxido nítrico (eNos) que conduce a la síntesis del óxido nítrico por el endotelio y el cual favorece la vasodilatación de los vasos, entre otros efectos y 3) la regulación de la síntesis proteica, de glucógeno y la acción antilipolítica a nivel del tejido adiposo.

La vía MAP-Kinasa sigue también los mismos pasos de la fosforilación con activación de varias kinasas hasta la formación de MEK-1, ERK1, ERK2 los cuales son un tipo de la MAP-Kinasa y que median los efectos mitogénicos (crecimiento y proliferación de las células musculares lisas y de otros factores vasculares, migración de células de músculo liso vascular y de monocitos al subendotelio) y proinflamatorios de la insulina.

En condiciones normales se mantiene un balance entre ambas vías P1-3K antiaterosclerosa y MAP-K proaterosclerosa, favoreciendo una función endotelial normal, por predominio de la vía P1-3K (*Figura 1*).

Es de mencionar que la vía de la MAP-K permanece con sensibilidad normal a la insulina, incluso en condiciones de resistencia a la insulina.

Por la acción de diversos factores genéticos y ambientales la P1-3K se bloquea o se disminuye su formación, posiblemente porque se fosforila la serina del receptor en lugar de la tirosina o porque la actividad de la proteincinasa del receptor es defectuosa, como se ha observado en los sujetos obesos, de tal manera que aunque se una la insulina al receptor no se llevaran a cabo los efectos de insulina, desencadenándose el fenómeno de resistencia a la insulina, que por un lado debido a la no respuesta de la célula se desencadena la hiperinsulinemia compensatoria, y por el otro lado no se lleva a cabo la translocación del Glut-4, lo que conducirá a la no utilización de glucosa por el músculo esquelético, lo que desencadena el fenómeno de hiperglucemia con sus consecuencias, entre otros, el estrés oxidativo, de igual forma no se sintetiza la eNos, con lo que no se sintetiza el óxido nítrico, lo que conduce a la disfunción endotelial y a la activación de una respuesta inflamatoria debido a que el óxido nítrico pierde su papel regulador sobre el factor nuclear Kappa B (FNK β) y a una mayor expresión de las moléculas de adhesión (ICAM, VCAM) y de la enzima converti-



Abreviaturas: IRS1-4: sustrato proteico del receptor de insulina. PI3-k: fosfatidil inositol 3-quinasa. MAP-k: protein quinasa mitógeno-activada, eNos: óxido nítrico sintetasa.

Figura 1. Vías de señalización intracelular mediadas por insulina.

dora de angiotensina, lo que da a lugar a un incremento a nivel vascular de la angiotensina II, lo cual favorece entre otros efectos la vasoconstricción (Figura 2).

La activación continua de genes inflamatorios y el estímulo constante de la respuesta inmune está favorecida por la activación de moléculas reguladoras que activan la transcripción de genes mediadores de la activación o inhibición de proteínas tipo quinasa y favorecen la expresión de moléculas como interleucinas, interferones o moléculas proinflamatorias. Sobre la actividad de estas quinasas se han centrado actualmente los estudios a nivel molecular, en los que se ha demostrado que el proceso inflamatorio crónico persistente favorece el desarrollo de aterosclerosis y/o la aparición de síndrome metabólico. Tal

vez el más estudiado de estos genes reguladores inflamatorios sea el $\text{FN}\kappa\beta^{24}$ (Cuadro II).

En las células no estimuladas, el $\text{FN}\kappa\beta$ se encuentra unido en el citoplasma al $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ y, lo que le impide entrar en el núcleo. Cuando estas células se estimulan, la fosforilación mediada por quinasas específicas causa degradación rápida por los proteosomas. El desacoplamiento de $\text{FN}\kappa\beta$ de $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ y $\text{I}\kappa\text{BB}$ facilita la entrada de $\text{FN}\kappa\beta$ al núcleo en donde se liga a las secuencias específicas del ADN de las regiones de promotores de genes de la respuesta inflamatoria.

Muchos estímulos activan $\text{FN}\kappa\beta$, incluso las citoquinas, los activadores de proteína quinasa C, virus, y oxidantes. Además regula la expresión de muchos genes involucrados en respuestas inmunes e inflamatorias. No obstante, no es el único factor de transcrip-

Cuadro III. Angiotensina II: Efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos

Efecto	Mecanismo
Vasoconstricción particularmente coronario y renal	Acción directa ↑ Producción endotelina ↑ Producción superóxido el cual reduce la disponibilidad de ON
Inflamación	Induce expresión de FNκβ, IL-6 FNTα
Estrés oxidativo	Generación de superóxido vía NADH
Trombosis	↑ Apoptosis ↑ PAI-I
Hipertrofia miocito, células músculo liso y fibrosis	↑ TGF-β1, ET-1, IGF-I ↑ Matrix y metaloproteinasas

ET-1: Endotelina, IGF: Factor de crecimiento semejante a la insulina, TGF: Factor transformador de crecimiento, FNT: Factor de necrosis tumoral, NADH: Dinucleótido adenina nicotinamida.

Los productos de los genes regulados por FNκβ, también causan la activación del FNκβ, interleucina 1 y TNFα, dos citocinas proinflamatorias, que también activan y son activados por FNκβ. Este tipo de regulación positiva puede amplificar y perpetuar las respuestas inflamatorias locales.

Se ha podido precisar que las citocinas como el FNTα, la IL-1 y sobre todo la IL-6 favorecen la activación de la célula endotelial, favoreciendo la expresión de la ICAM-1 y VCAM-1 lo cual conducirá al atrapamiento de los leucocitos y monocitos, y a la activación de la célula del músculo liso de las arterias coronarias, las cuales producirán *in situ* proteína C reactiva, la cual participará directamente en el desarrollo de la aterosclerosis.²⁵

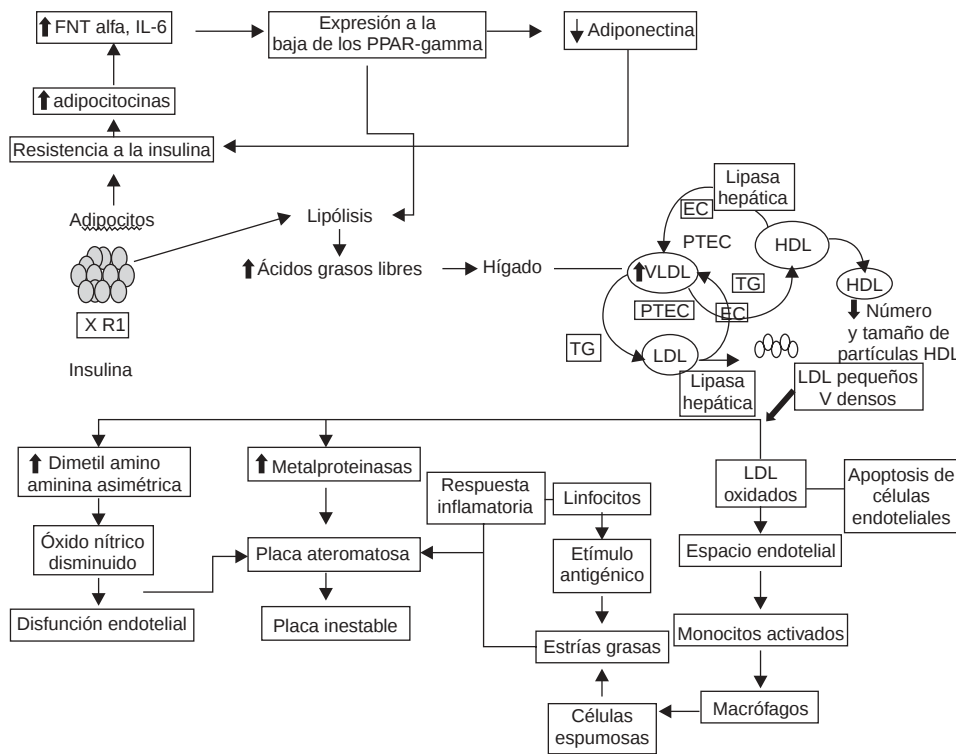
Por otra parte, también al estar bloqueada la PI-3K la insulina tampoco ejerce sus efectos sobre la supresión de la lipólisis, a nivel del tejido graso visceral (teoría del sobreflujo) con lo cual además de que se incrementan las concentraciones de los ácidos grasos en el plasma inicialmente en forma nocturna son transportados vía portal al hígado (teoría portal) favoreciendo la esteatosis hepática o hígado graso), en donde estimulan la producción hepática de glucosa y a nivel muscular inhiben la utilización de la glucosa contribuyendo al incremento de los niveles de glucemia. El incremento de los ácidos grasos a nivel plasmático promueven el estrés oxidativo a nivel endotelial y a una mayor expresión de angiotensina II por parte del endotelio. En el *cuadro III* pueden verse varios de los efectos de la angiotensina II, que favorecen el desarrollo de aterosclerosis. Recientemente ha habido evidencia de que al bloquear el sistema renina-angiotensina puede tener un efecto benéfico para evi-

tar el desarrollo de diabetes, pudiendo explicar este hecho por la potencial interacción directa de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II con los PPARs-γ debiéndose demostrar que los PPARs-γ al activarse favorecen la diferenciación de los adipocitos y se ha hipotetizado que una falla en la diferenciación de los adipocitos es una causa de diabetes tipo 2.²⁶

El incremento de los ácidos grasos también favorece la síntesis hepática de triglicéridos (aunque también se debe mencionar que la hiperglucemia también incrementa aún más la síntesis de triglicéridos (vía glicerol). El incremento de los ácidos grasos libres incrementan los niveles de triglicéridos, lo que dará lugar a un incremento del diacilglicerol (DGA) y de la Acil-coenzima A (ACyL-CoA), los cuales a su vez activan la proteína C cinasa (PCK), y a su vez favorecerá la fosforilación de serina y no de la tirosina, con lo que se interrumpe la activación de la PI-3-K y por lo tanto no habrá translocación del Glut-4, induciendo de esta forma resistencia a la insulina (*Figura 3*).

Este exceso de triglicéridos y apolipoproteína β pasa del hígado a la circulación como VLDL ricas en contenido de triglicéridos, cuya producción en el estado de resistencia está incrementado.

En la circulación los triglicéridos de los VLDL son intercambiados por ésteres de colesterol en las HDL y LDL por acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC). Ambas moléculas HDL y LDL ricas en triglicéridos son más sensibles a la lipólisis por acción de la lipasa hepática (las cuales son más activas ante la disminución en la acción de la insulina), con lo cual dichas moléculas se transforman en moléculas más pequeñas, dando origen a



EC: éster de colesterol, PTEC: proteína transferasa de éster de colesterol, TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Figura 3. Resistencia a la insulina, adipocitos y dislipidemia

las LDL pequeñas y densas que son más propensas a ser oxidadas (LDLox) y a penetrar en el espacio subendotelial de las arterias, generándose el primer paso hacia la generación de la aterosclerosis.

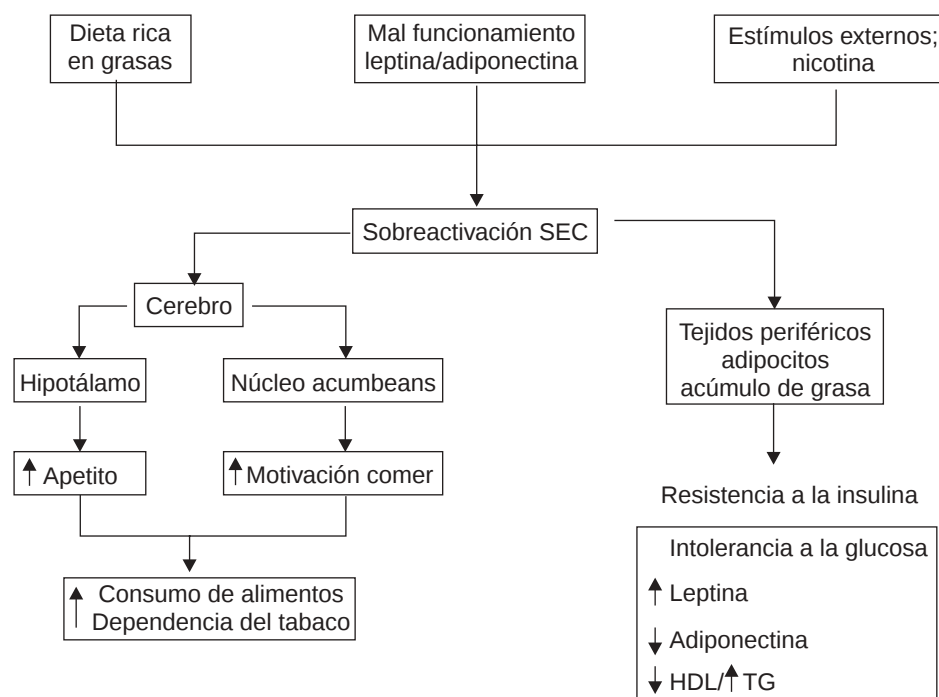
De igual forma los radicales libres de oxígeno se unen al óxido nítrico (ON) con la producción de un producto tóxico conocido como peroxinitrito, éste desestabiliza la producción de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y causa una desacoplación de la enzima con mayor producción de radicales libres y menos ON. Los aniones superóxido disminuyen la relajación arterial dependiente del endotelio inducida por la acetilcolina por inactivación del ON. La angiotensina II, colesterol LDL oxidado, y otros agentes, dañan la vasculatura, estimulando la producción de NADPH oxidasa, que como otras enzimas catalizan la producción de aniones superóxido y especies de oxígeno reactivas y que metabolizan ON. Además de que la mayor cantidad de colesterol también produce una subregulación en la producción de caveolina, la cual se une a eNOS y limita la producción de ON. Sustratos anormales como es la dimetilarginina asimétrica compiten bloqueando la función de la eNOS y limitan la producción de ON.

Por otra parte las HDL al ser más pequeñas, son eliminadas de la circulación de manera más rápida,

resultando en una reducción de la HDL colesterol y de apolipoproteína A-1 con lo cual se altera el transporte reverso de colesterol, su capacidad antioxidante y antiinflamatoria, sumándose dichos efectos a la génesis de la aterosclerosis.

En adición al depósito incrementado de triglicéridos en la grasa visceral, hígado y músculo y otros tejidos, el exceso de triglicéridos también se acumula anormalmente en los adipocitos del tejido subcutáneo. Diversos estudios han demostrado que el tamaño de los adipocitos del tejido subcutáneo está asociado con resistencia a la insulina. En un estudio en indios Pima, el tamaño de los adipocitos subcutáneos a nivel abdominal correlacionaban fuertemente con el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, por lo que se propone que en el estado de resistencia a la insulina hay una dificultad en la diferenciación de los nuevos adipocitos. Una falla en la diferenciación de los adipocitos limita el pool de adipocitos disponibles para el depósito de energía con el subsecuente sobreflujo (teoría) del exceso de triglicéridos a otros tejidos, como por ejemplo a nivel pancreático, situación que favorecerá la apoptosis de la célula β mecanismo que en conjunto con otros explica el porqué del desarrollo de diabetes en los sujetos con resistencia a la insulina.

El incremento en el tamaño y número de adipocitos está asociado con el incremento en la expresión de an-



HDL: lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos. SEC: sistema endocanabinoide.

Figura 4. Efectos de la hiperactivación del sistema endocanabinoide (SEC).

giotensinógeno, factor de necrosis tumoral alfa (Fnt- α). IL-6, resistina, leptina y PAI-1 y con una disminución en los niveles de adiponectina, suponiéndose una función endocrina de los adipocitos, (teoría de las adipocitocinas), sin embargo se ha precisado que los macrófagos presentes en el tejido grado visceral también pueden ser la fuente de las citocinas. La disminución de los niveles de adiponectina hacen que pierda su capacidad reguladora antiinflamatoria, se incrementa el estado de resistencia a la insulina y se sobreactiva el sistema endocanabinoide, el cual como se sabe tiene un papel muy importante en la regulación de la ingesta de alimentos, en la función y distribución de los adipocitos, acúmulo de grasa, así como en el metabolismo de la glucosa y lípidos (Figura 4). La menor concentración de adiponectina también favorece una menor activación de los receptores PPAR- α .

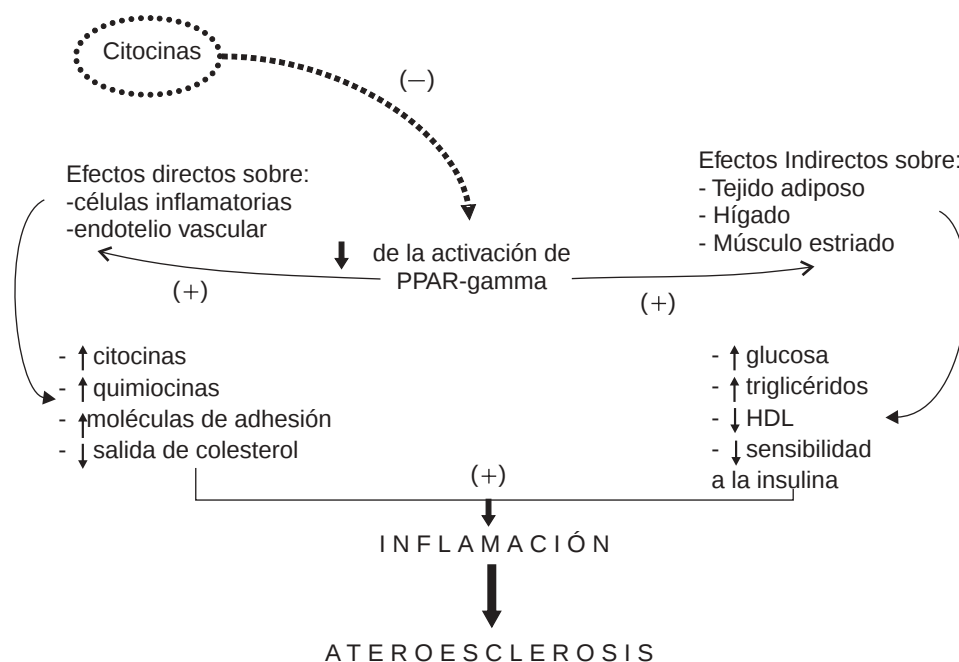
El angiotensinógeno está vinculado con el desarrollo de hipertensión, el PAI-1 con un estado protrombótico y el FNT- α con el inicio de una respuesta inflamatoria y en donde la IL-6 va a favorecer la síntesis de proteína C reactiva de alta sensibilidad a nivel hepático, además de que las citocinas favorecen la fosforilación de la serina ya que activan la C-JUN NHZ- Terminal cinasa, con lo cual también contribuyen al bloqueo de la PI-3K, con lo cual se incrementa la resistencia a la insulina.

El desencadenamiento de la respuesta inflamatoria por diferentes vías hace que persista este proceso,

en forma continua, en bajo grado, pero que se suma a los fenómenos que favorecen el desarrollo de aterosclerosis en un paciente con síndrome metabólico. Este proceso inflamatorio, también disregula la función de los PPARs- γ por lo que su activación es menor, situación que genera una disminución de sus acciones antiinflamatorias (favoreciendo la activación del FNK β) y de regulación en el metabolismo de las grasas, en donde hay una menor utilización y oxidación de los ácidos grasos con decremento en la expresión de la lipoproteína lipasa del hígado, conduciendo a un mayor acúmulo de triglicéridos en el hepatocito. También el proceso inflamatorio conduce a una activación a la baja PPAR- γ favoreciendo una disminución en el desarrollo y diferenciación de los adipocitos y de los niveles de leptina, todas circunstancias que impactan, disminuyendo la sensibilidad a la insulina (Figura 5).

CONCLUSIONES

La hipótesis de que un grado bajo de inflamación²⁷⁻²⁹ y activación del sistema inmune estén estrechamente vinculados en la patogénesis de los diversos componentes del síndrome metabólico, fue propuesta en 1997–1998, basada en cuando menos 12 estudios que mostraron que marcadores circulantes inflamatorios, reactivantes de fase aguda e incremento de niveles circulantes de citocinas (IL-6), son fuertes pre-



Abreviaturas: HDL: lipoproteínas de alta densidad, PPAR-gamma: receptores activados del proliferador de peroxisomas gamma.

Figura 5. Efecto de las citocinas sobre PPAR-gamma y su contribución en el desarrollo de aterosclerosis.

dictores para el desarrollo de diabetes tipo 2 y que algunos de ellos son mencionados al inicio de este capítulo.

La activación de la inmunidad innata provee un nuevo modelo para explicar en conjunto con la resistencia a la insulina, el desarrollo de las diversas anormalidades que se presentan en el síndrome metabólico, tales como la obesidad central, hipertensión, dislipidemia, estado protrombótico y aterosclerosis acelerada.

Los datos señalados anteriormente y que son esquematizados en la figura 3, señalan que los individuos con síndrome metabólico tienen una red de vías a través de las cuales se puede iniciar un proceso inflamatorio y que al parecer éste sería secundario a la resistencia a la insulina, sin embargo, aún no se puede precisar si en realidad constituye éste el proceso primario, sustentado este punto en que el síndrome metabólico es un estado de inmunidad innata activado (situación que ha sido observada en individuos con bajo peso o incremento del tamaño corporal al nacer), con incremento de proteínas de fase aguda y citocinas proinflamatorias y que estas últimas inducirán resistencia a la insulina y todas las demás anormalidades metabólicas asociadas a la misma.

Una teoría que vincula de una manera interesante los 2 procesos, nos precisa que la insulina por sí misma es un inhibidor de la síntesis de proteínas de fase aguda y en los individuos con resistencia a la insulina, esta respuesta está incrementada. Esto indica

que podría haber una retroalimentación positiva en donde las citocinas incrementan la resistencia a la insulina a nivel de musculoesquelético pero posterior a su producción no controlada por disminución en la acción de la insulina.

La aplicación de estos conocimientos ha dado lugar al uso de diversos fármacos como las estatinas para disminuir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y del uso de aspirina, metformina, acarbose, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II y tiazolidinedionas como medicamentos con propiedades antiinflamatorias que disminuyen la glucemia y los reactantes de fase aguda.^{3,30,31}

BIBLIOGRAFÍA

1. Heeschen C, Dimmler S, Hamm CN. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104-11.
2. Kuller LH, Eichnerje, Orchard TJ. The relation between serum albumin levels and Risk of Coronary Heart Disease in the multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-1277.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ. Inflammation, aspirin, and the Risk of cardiovascular disease in apparently health men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
4. Weyer C, Yudkin J, Stehouwer CD et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and *in vivo* insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233-242.
5. Palaniappan L, Carnet-hon MR, Wang Y et al. Predictors of the Incident Metabolic Syndrome in Adults. *The Insu-*

- lin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). 2004; 27(3): 788-793.
6. Frohlich M, Imhof A, Berg G et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.
 7. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-9.
 8. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-14.
 9. Wu T, Dorn JP, Donahue RP et al. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1999. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 65-71.
 10. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of Cardiovascular disease in Women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
 11. Horowitz GL, Beckwith BA. C. Reactive Protein in the Prediction of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 512-513.
 12. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Gusto - IV- ACS Investigators. Troponin and C Reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after Acute coronary syndrome: a Gusto- IV-Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 40: 916-924.
 13. Wanner C, Mezger T. C- Reactive protein, a Marker for all-cause and cardiovascular Mortality in Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17Suppl 8: 29-32.
 14. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RN. Markers of inflammation and Cardiovascular Disease: Application to clinical and public Health Practice: A statement for Healthcare professionals from the Centers for Disease Control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 999-511.
 15. Assmann F, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of Follow-Up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): 2-1.
 16. Karel W. *The pathogenesis of Coronary Disease And Acute Coronary Syndromes*. In: Fuster V, Ross A, Topol E (Eds), Lippicott Raven, New Cork, 1996: 1591.
 17. Dalager-Pedersons, Pederson EM, Ringaard S, Coronary Artery Disease: Plaque vulnerability, Disruption and thrombosis. In: Fuster V (ed). *The Vulnerable atherosclerotic plaque*. Futura Publishing Inc. New York 1999: 1-23.
 18. Falk E, Shak PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
 19. Ziada KM, Vince DG, Kissen SE. Arterial Remodeling and coronary artery disease: The concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 297-306.
 20. Glagov S, Weiserberg E, Zarins CK. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
 21. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
 22. Devavaj S, Rosenson R, Jialal I. *Metabolic Syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status*. 2004; 33(2): 184.
 23. González A, Sánchez ZM, Elizondo AS, Malanco HM. Inflamación y Resistencia a la Insulina, su papel en el desarrollo del Síndrome Metabólico. Annual Review del Colegio de Medicina Interna de México. Edit. Intersistemas 1ª. Edición 2005: 177-191.
 24. Valen G, Yan Z, Hanson GK. Nuclear Factor Kappa-B and the Heart. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 307-314.
 25. Calabró P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory Cytokines Stimulated C. Reactive Protein Production by Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-1932.
 26. Kintscher U. Vascular Protection in diabetes: a pharmacological view of Angiotensina II Type 1 receptor blockers. *Acta Diabetol* 2005; 42: S26-S32.
 27. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813-823.
 28. Guenther B, Markku Laakso MD. Lipids and glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2253-2259.
 29. Danesh JL, Whuincup P, Walher M. Low grade inflammation and coronary Heart Disease: Prospective Study and adapted meta analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-206.
 30. González A. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 1999; 10(1): 3-18.
 31. González A. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico *Medicina Interna Méx.* 2002; 18(1): 12-41.

Dirección para correspondencia:

Dr. Antonio González Chávez
Hospital General de México.
Dr. Balmis 148,
Col. Doctores, 06720, México, D.F.
E-mail: antglez51@yahoo.com.mx