

Adipocentrismo y riesgo cardiovascular

Jorge F Trejo Gutiérrez*

Introducción

La comunidad global de naciones se enfrenta a una imprecedented uniformidad en el tipo de enfermedades crónicas que representan su mayor carga de morbilidad y mortalidad. La enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) en sus diversas manifestaciones y la diabetes tipo 2 (DT2) son el prototipo de padecimientos potencialmente prevenibles que han alcanzado la categoría de epidemias. Dado el tiempo relativamente corto en que se ha visto el cambio en la incidencia y prevalencia de estas enfermedades, es menester elaborar en los factores que han permitido el desarrollo de tales fenómenos poblacionales patológicos. Uno de tales factores es el incremento en el peso promedio de los habitantes. En particular, el aumento en la cantidad de tejido adiposo en el interior del abdomen (adipocentrismo) ha recibido apoyo creciente como un proceso fisiológico importante para el desarrollo del síndrome metabólico (SIMET), constelación de factores de riesgo cardiovascular que participan en el desarrollo de DT2, así como directamente en la patogénesis de la EVA y sus complicaciones clínicas.¹ En esta revisión, haremos un análisis de los elementos que llevan al adipocentrismo y el SIMET, así como los mecanismos que incrementan el riesgo cardiovascular con su presencia.

Adipocentrismo y síndrome metabólico

El entendimiento y manejo de la EVA se ha facilitado a través del uso de ecuaciones multifactoriales que valoran el riesgo cardiovascular en un período de tiempo determinado y permiten al clínico ajustar la intensidad del tratamiento de acuerdo al riesgo estimado. Al considerar a la EVA como un trastorno policausal, este enfoque ha representado un avan-

ce con respecto a la práctica previa, donde se manejaban los factores de riesgo modificables de acuerdo al nivel individual de los mismos.² De manera análoga, diversas organizaciones han propuesto clasificaciones para identificar aquellos pacientes que tienden a aglomerar ciertas características morfológico-funcionales asociadas a mayor riesgo cardiovascular llamándolos portadores del SIMET. El propósito en la identificación de este síndrome estriba en que tales individuos no sólo traen el riesgo cardiovascular agregado de la combinación de sus factores de riesgo, sino que esta entidad tiene características proinflamatorias y protrombóticas que la distinguen. Las clasificaciones de las distintas organizaciones reflejaron su concepción del SIMET al tiempo de su elaboración. Mientras que la clasificación de la OMS,³ el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina⁴ y el Colegio Americano de Endocrinología⁵ incluyen a la intolerancia a la glucosa o la resistencia a la insulina, esta última no existe en la definición utilizada por el Panel III para Tratamiento Adulto del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP-ATPIII).⁶ Asimismo, la definición del Colegio Americano de Endocrinología no menciona a la obesidad, mientras que la Federación Internacional de Diabetes¹ la consideró un elemento necesario en su declaración reciente, con niveles de circunferencia abdominal de acuerdo a origen étnico. Por lo demás, al tener criterios similares a la revisión actualizada del NCEP-ATPIII,⁷ existe ahora un consenso entre la visión endocrinológica y cardiovascular en la definición del síndrome (*Tabla I*). En la investigación epidemiológica de este síndrome complejo, el análisis factorial en diversas cohortes muestra al SIMET con 2 ó 3 dimensiones (hiperglucemia, dislipidemia e hi-

* Consultante, División de Enfermedades Cardiovasculares y Medicina Interna, Clínica Mayo.

Correspondencia: Dr. Jorge F. Trejo Gutiérrez. División de Enfermedades Cardiovasculares y Medicina Interna. Mayo Clinic 4500 San Pablo Road Jacksonville, Florida 32224.

Tabla I. Definición del síndrome metabólico por la Federación Internacional de Diabetes.¹**Obesidad central**

Circunferencia de cintura-específica a origen étnico*

Más dos de los siguientes:

- Elevación de triglicéridos (> 150 mg/dL o trat. específico para esta dislipidemia)
- Colesterol HDL reducido (< 40 mg/dL en hombres, < 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento específico para esta dislipidemia)
- Presión arterial elevada (sistólica > 130 mm Hg, diastólica > 85 mm Hg o tratamiento para hipertensión arterial previo)
- Glucosa plasmática elevada (glucosa en ayunas > 100 mg/dL o DT2 previa. Si la glucosa > 100 mg/dL, prueba de tolerancia a la glucosa se recomienda, pero no es necesaria para definir la presencia del síndrome)

* Origen étnico	Circunferencia de cintura (como medida de obesidad central)
Europeoide	
Hombres	> 94 cm
Mujeres	> 80 cm
Sud Asiático	
Hombres	> 90 cm
Mujeres	> 80 cm
Chino	
Hombres	> 90 cm
Mujeres	> 80 cm
Japonés	
Hombres	> 85 cm
Mujeres	> 90 cm
Sud y Centroamericanos	Mismos que Sudasiáticos (preliminar)
Africanos del Subsahara	Mismos que Europeoides (preliminar)
Mediterráneo Oriental y Árabe	Mismos que Europeoides (preliminar)

pertensión) interconectadas con un componente central representado por obesidad abdominal y resistencia a la insulina.⁸

Las diferencias en la definición del SIMET por las distintas Organizaciones Científicas ilustra la dificultad para el abordaje de enfermedades crónicas multifactoriales. Tenemos un conocimiento todavía incompleto en la patofisiología del proceso, y por otro lado, suficiente para tener una definición operativa, práctica, que permita la identificación del mayor número de personas que están afectadas, para ofrecerles las medidas preventivas.

La visión más aceptada acerca de la patogénesis del SIMET implica al depósito de grasa abdominal intraabdominal como un paso temprano. Esta observación tiene apoyo en estudios longitudinales de población que ha incluido tanto a individuos de origen mexicano-americano como caucásico no hispano.⁹ Mientras que el imbalance entre la ingesta calórica y el gasto energético se considera como el mecanismo fundamental para el aumento de peso, es menos conocido cuáles son los factores que operan para el depó-

sito preferencial de grasa intraabdominal. Entre aquellos que se mencionan:

- a) Presencia de un genotipo facilitador (“thrifty”) en las poblaciones con mayor prevalencia de SIMET y DM2.¹⁰
- b) Desnutrición en etapa fetal y postnatal temprana, con el fenómeno de “crecimiento de reajuste” en la infancia, en presencia de un fenotipo facilitador, caracterizado por termogénesis muscular disminuida, que lleva al depósito preferencial de grasa intraabdominal y resistencia a la insulina concomitante.¹¹
- c) Estrés crónico, con eventual activación inapropiada del sistema serotoninino-hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal, favorece un aumento en la secreción de cortisol y depósito de grasa intraabdominal.^{12,13} La producción de metabolitos de cortisol y normetanefrina estuvieron elevados en casos con SIMET del estudio WhiteHall.¹⁴ Factores psicosociales explicaron el 37% de la relación entre SIMET y la producción de normetanefrina y 5-18% de la relación entre conductas con impacto en salud y la actividad neuroendocrina.

Síndrome metabólico e inflamación

El concepto original de Reaven,¹⁵ puso a la resistencia a la insulina como el mecanismo patogénico fundamental del entonces llamado Síndrome X, independiente de la presencia de obesidad, mientras que la definición de la NCEP-ATPIII le dio más importancia al adipocentrismo. Investigación reciente muestra la íntima relación de ambas, unidas mediante el mecanismo de inflamación. El Estudio de Diabetes de la Ciudad de México¹⁶ encontró el desarrollo de SIMET (definido por la presencia de 2 o más factores) en 16% de mujeres y 14.2% de hombres a 6 años de seguimiento. De éstos, 46% de mujeres y 44% de hombres fueron diagnosticados con DT2. Proteína C Reactiva elevada (PCR) predijo el desarrollo de SIMET en mujeres, mas no en hombres. Al igual que este estudio prospectivo, existe confirmación extensa de marcadores inflamatorios con valor pronóstico para el desarrollo de DT2.¹⁷⁻¹⁹ La importancia del proceso de inflamación radica en que no sólo participa en la transición de adipocentrismo-resistencia a la insulina y desarrollo de SIMET-DT2, sino que parece contribuir en la patogénesis de la EVA y sus complicaciones. Otras proteínas de la respuesta de fase aguda (Amiloide sérico, fi-

brinógeno, factores del complemento sérico, inhibidor-1 del activador del plasminógeno, factor tisular) se han asociado al SIMET y DT2.^{20,21} Por otro lado, se ha observado que la reducción de peso corporal se ha correlacionado con una disminución de marcadores de inflamación como PCR, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), IL-18 y resistencia a la insulina.²² Esto sugiere que la adiposidad es una causa importante de la inflamación sistémica observada con la resistencia a la insulina y DT2.

El tejido adiposo excesivo como fábrica de inflamación

El tejido adiposo es productor de proteínas (adipocinas) con efecto endocrino, al comunicar con el cerebro y tejidos periféricos en la regulación de la homeostasis de energía y metabolismo.²³ Entre ellas, existen factores inflamatorios como el TNF- α , IL-6, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), haptoglobina, complemento 3 (C3) y la adiposina. Todas éstas tienen una retroalimentación positiva con la acumulación de tejido adiposo, con excepción de la adiposina, cuya concentración está disminuida en obesidad tanto genética como inducida por dieta.²⁴ Aunque se les asocia más frecuentemente con la respuesta inflamatoria, se les ha visto un efecto importante en la regulación de peso corporal, sensibilidad a insulina y control de glicemia. La manipulación trasgénica (suprimida-knockout) en la expresión de IL-6 en ratones los llevó a desarrollar obesidad,²⁵ mientras que la deficiencia de C3 redujo el contenido de grasa corporal y niveles de leptina.²⁶ En contraparte, otras adipocinas involucradas fundamentalmente en la regulación del apetito y la secreción de insulina, tienen efectos inmunomodulares. La adiponectina, que incrementa la sensibilidad a insulina y está suprimida en estados de obesidad y diabetes, puede inhibir la adhesión de macrófagos a células endoteliales y su acumulación de lípidos, pasos esenciales en la patogénesis de la aterosclerosis.^{27,28} La leptina, hormona reguladora en la homeostasis de energía, es también proinflamatoria y promotora de la agregación de plaquetas.²⁹ El tejido adiposo, además de los adipocitos y preadipocitos, está compuesto por matriz tisular, nervios, células de estroma vascular y macrófagos. Se ha observado que los genes involucrados en la respuesta a estrés, inflamación y remodelación de tejido fueron los más frecuentemente regulados en el tejido adiposo de ratones obesos.³⁰ El cambio en la

expresión genética estuvo dado por la infiltración significativa de macrófagos en el tejido adiposo, formación de células gigantes multinucleares similares a granulomas, con producción importante de TNF- α , IL-6 y sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS).³¹ Esta activación fenotípica de respuesta inflamatoria ha provisto el eslabón entre el aumento de adiposidad y el estado inflamatorio.

La inflamación crónica y la resistencia a la insulina

Existen varias vías inflamatorias, activadas por citocinas y ácidos grasos libres (AGL), que afectan la acción de insulina a través de la interferencia con la cascada de señales de insulina, principalmente a los niveles de los sustratos de receptores de insulina (IRS) y la fosforilación de los mismos.^{32,33} De una manera simplificada, la sobrecarga de nutrientes en el tejido adiposo lleva a secreción aumentada de AGL y adipocinas proinflamatorias, las cuales activan los macrófagos residentes del tejido adiposo. Éstos a su vez secretan citocinas y quimocinas que reclutan monocitos adicionales y macrófagos al tejido adiposo. Los AGL, IL-6 y TNF- α causan resistencia a la insulina en los adipocitos a través de la activación de vías de cinasa serina-treonina que interfieren con las señales de insulina mediante fosforilación de serina y subsecuente inactivación del IRS-1. Además, otras vías inflamatorias que afectan la sensibilidad a la insulina (IKK β ³⁴, NK1³⁵, PKC- θ ³⁶) activan factores de transcripción que incrementan la expresión de citocinas y genes inflamatorios. El estrés metabólico inducido por obesidad incrementa la carga de trabajo celular, lo cual lleva a estrés en el retículo endoplásmico o estrés oxidativo en la mitocondria, nuevamente activando las vías inflamatorias IKK β y JNK1.³⁷ De tal forma, adipocinas proinflamatorias liberadas de tejido adiposo parecen ser el principal contribuyente de un estado crónico de inflamación de bajo grado asociado a la resistencia a la insulina. Estos cambios moduladores inmunes llevan también a un efecto similar al efecto de insulina en hígado y músculo.

Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

El SIMET está constituido por factores de riesgo que tienen un efecto conocido en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares: dislipidemia aterogénica, hipertensión, elevación de

glicemia, estado protrombótico y estado proinflamatorio. La dislipidemia está caracterizada por elevación de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, triglicéridos elevados, lipoproteínas LDL pequeñas y densas, así como disminución de lipoproteínas HDL. La elevación de glucosa está en el rango de pre-diabetes o diabetes. El estado protrombótico incluye incremento en factores procoagulantes (fibrinógeno y factor VIII), factores antifibrinolíticos (elevación del PAI-1), anomalías plaquetarias y disfunción endotelial. El estado proinflamatorio, como se mencionó previamente, se manifiesta con elevación de citocinas y proteínas de fase aguda (PCR). Una vez presente, el SIMET tiene un riesgo relativo que varía entre 1.5 y 3 para el desarrollo de complicaciones de EVA,^{38,39} y 5 veces el riesgo de desarrollar DT2⁴⁰ comparado con aquellos que no tienen SIMET. Una vez presente, un paciente con DT2 tiene un impacto en el riesgo cardiovascular equivalente a historia cardiovascular previa.⁶ El SIMET es el epítome de la expresión “el todo es mayor que la suma de sus partes”, pues el riesgo cardiovascular a largo plazo es mayor que aquel calculado por ecuaciones multifactoriales como la de Framingham.⁶ Por otro lado,

el algoritmo de Framingham y similares son superiores al SIMET para el cálculo de riesgo a corto plazo (10 años), pues este último no incluye factores de riesgo importantes como la edad, género, tabaquismo.⁴¹

Conclusiones

Las epidemias paralelas de EVA, DT2, obesidad y en particular SIMET en las sociedades contemporáneas del globo demandan una mejor comprensión en los factores que las interrelacionan. El SIMET ofrece una visión conciliadora de tal fenómeno, pues el proceso inflamatorio crónico inherente constituye el eslabón entre el adipocentrismo y la resistencia a la insulina, además de revelar un mecanismo esencial que participa en la patogénesis de la EVA. Aunque existe evidencia de genotipo facilitador en ciertas poblaciones, la epidemia de obesidad se debe en su mayor parte a circunstancias de estilo de vida modificables que han alterado la expresión fenotípica de mecanismos inmunomodulares y metabólicos. En primera instancia, se debe fomentar la investigación que se dirija a encontrar las formas más efectivas para lograr revertir los efectos nocivos de los hábitos modernos a nivel individual como de la población.

Referencias

1. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J: IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. *The metabolic syndrome-a new worldwide definition*. Lancet 2005; 366: 1059-62.
2. GRUNDY SM, BAZARRE T, CLEEMAN J ET AL: *Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment*. Circulation 2000; 101: e3-e11.
3. ALBERTI KG, ZIMMET PZ: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
4. BALKAU B, CHARLES MA, DRIVSHOLM T ET AL: European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). *Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome*. Diabetes Metab 2002; 28: 364-76.
5. American College of Endocrinology. *Insulin resistance syndrome (Position Statement)*. Endocr Pract 2001; 06; 9: 240-52.
6. National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation. 2002; 106: 3143-421.
7. GRUNDY SM, CLEEMAN JJ, DANIELS SR ET AL: *Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute Scientific Statement*. Circulation 2005; 112: 2735-52.
8. MEIGS JB: *Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors*. Am J Epidemiol 2000; 152: 908-11.
9. HAN TS, WILLIAMS K, SALTAR N ET AL: *Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of the metabolic syndrome: San Antonio Heart Study*. Obes Res 2002; 10: 923-31.
10. NEEL JV: *Diabetes mellitus: A thrifty genotype rendered detrimental by progress?* Am J Hum Genetics 1962; 14: 353-62.
11. DULLOO AG: *Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that pre-*

- disposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity.* Hormone Res 2006; 65 (Suppl 3): 90-7.
12. ROSMOND R, LAPIDUS I, BJÖRNTORP P: *The influence of occupational and social factors on obesity and body fat distribution in middle-aged men.* Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20: 559-607.
 13. ROSMOND R, BJÖRNTORP P: *Occupational status, cortisol secretory pattern, and visceral obesity in middle-aged men.* Obes Res 2000; 8: 445-50.
 14. BRUNNER MJ, HEMINGWAY H, WALKER DR ET AL: *Adrenocortical, autonomic and inflammatory causes of the Metabolic Syndrome.* Circulation 2002; 106: 2659-65.
 15. REAVEN GM: *Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease.* Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
 16. HAN TS, SATTAR N, WILLIAM K ET AL: *Prospective study of C-reactive protein in the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study.* Diabetes Care 2002; 25: 2016-21.
 17. BARZILAY JI, ABRAHAM L, HECKBERT SR ET AL: *The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: The Cardiovascular Health Study.* Diabetes 2001; 50: 2384-9.
 18. FESTA A, D'AGOSTINO JR. R, TRAY RP, HAFFNER SM: *Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study.* Diabetes 2002; 51: 1131-7.
 19. PRADHAN AD, MANSON JE, RIFAI N ET AL: *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus.* JAMA 2001; 286: 327-34.
 20. PICKUP JC, MATTOCK MB, CHUSNEY GD, BURT D: *NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X.* Diabetologia 1997; 40: 1286-92.
 21. HANLEY AJ, FESTA A, D'AGOSTINO JR RB ET AL: *Metabolic and inflammatory variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity.* Diabetes 2004; 53: 1773-81.
 22. ESPOSITO KM, PONTILLO A, DI PALO C ET AL: *Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial.* JAMA 2003; 289: 1799-804.
 23. KERSHAW EE, FLIER JS: *Adipose tissue as an endocrine organ.* J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-56.
 24. FLIER JS, COOK KS, USER P, SPIEGELMAN BM: *Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity.* Science 1987; 237: 405-8.
 25. WALLENIUS V, WALLENIUS K, AHREN B ET AL: *Interleukin-6 deficient mice develop mature-onset obesity.* Nat Med 2002; 8: 75-9.
 26. MURRIA I, HAVEL PJ, SNIDERMAN AD, CIANFLORE K: *Reduced body weight, adipose tissue, and leptin levels despite increased energy intake in female mice lacking acylation-stimulating protein.* Endocrinology 2000; 141: 1041-9.
 27. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y ET AL: *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin.* Circulation 1999; 100: 2473-6.
 28. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y ET AL: *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages.* Circulation 2001; 103: 1057-63.
 29. LA CAVA A, ALVIGGI C, MATARESE G: *Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity.* J Mol Med 2004; 82: 4-11.
 30. XU H, BARNES GT, YANG Q ET AL: *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance.* J Clin Invest 2003; 112: 1821-30.
 31. WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M ET AL: *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.* J Clin Invest 2003; 112: 1796-808.
 32. BODEN G: *Free fatty acids (FFA), a link between obesity and insulin resistance.* Front Biosci 1998; 3: d169-75.
 33. KYRIAKIS JM, AVRUCH J: *Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation.* Physiol Rev 2001; 81: 807-69.
 34. YUAN M, KONSTANTOPOULOS N, LEE J ET AL: *Reversal of obesity and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKK β .* Science 2001; 293: 1673-7.
 35. HIROSHIMI J, TUNCMAN G, CHANG L ET AL: *A central role of JNK in obesity and insulin resistance.* Nature 2002; 420: 333-6.
 36. YU C, CHEN Y, CLINE GW ET AL: *Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle.* J Biol Chem 2002; 277: 50230-6.
 37. MUOIO DM, NEWGARD CB: *Biomedicine. Insulin resistance takes a trip through the ER.* Science 2004; 306: 425-6.
 38. ISOMAA B, ALMGREN P, TUOMI T ET AL: *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.* Diabetes Care 2001; 24: 683-9.
 39. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA ET AL: *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.* JAMA 2002; 288: 2709-16.
 40. LAAKSONEN DE, LAKKA HM, NISKANEN LK ET AL: *Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study.* Am J Epidemiol 2002; 156: 1070-7.
 41. GRUNDY SM: *Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds.* J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1093-1100.