

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume **16**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2005**

Artículo:

El eje adipovascular: Entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

El eje adipovascular: Entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo

Raúl A Bastarrachea*, Juan Carlos López-Alvarenga*, Anthony G Comuzzie*

RESUMEN

Los mecanismos celulares que vinculan la obesidad y la aterosclerosis son complejos y aún no han sido dilucidados por completo. Con respecto a los probables vínculos moleculares entre la aterosclerosis, la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina y la obesidad, la investigación se ha dirigido a la búsqueda de respuestas sobre el vínculo molecular entre el metabolismo lipídico, las acciones de la insulina, y el metabolismo del tejido adiposo a un nivel de regulación genómico. Entre las adipocinas derivadas del tejido adiposo, adiponectina, CRP (proteína C-reactiva) e IL-6 son las moléculas más fuertemente asociadas a un incremento del riesgo cardiovascular. La obesidad y la aterosclerosis se encuentran asociadas a un estado de respuesta inflamatoria anormal. Este estado de inflamación crónica ocurre en sitios metabólicamente relevantes como el hígado, el músculo, el tejido adiposo y el endotelio. La producción anormal del TNF- α en la obesidad es un paradigma para el significado metabólico de la respuesta inflamatoria. Alteraciones en la estructura, función y regulación de factores de transcripción parecen ser los pasos en las señalizaciones moleculares que desempeñan un papel esencial en la patogénesis de la aterosclerosis asociada a la obesidad y al síndrome metabólico. Ejemplos recientes incluyen a miembros de la super familia de isoformas denominados receptores activados del proliferador de peroxisomas (PPAR) y los factores de transcripción nuclear kappa-Beta (NF- κ B). Además de ser regulados por metabolitos diferentes, estos factores de transcripción son objetivos moleculares de hormonas como la insulina y la leptina, factores de crecimiento y señales inflamatorias. Entre los más importantes receptores en la superficie de la membrana celular que actúan como acopladores de la señalización al interior del citosol, de los mensajes de hormonas, factores de crecimiento y citocinas, para influir sobre eventos regulatorios en el interior del núcleo celular, se encuentran la cascada de las MAP-cinásas (MAPK). No nos cabe la menor duda que la investigación futura sobre la conversación cruzada entre estos receptores de la membrana celular y los factores de transcripción nuclear nos proveerá de una muy amplia información sobre el vínculo entre una acumulación excesiva de grasa corporal y el desarrollo de la aterosclerosis.

Palabras clave: Factores de transcripción nuclear, MAPK, NF- κ B, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo.

ABSTRACT

The cellular mechanisms linking obesity and atherosclerosis are complex and have not been fully elucidated. Concerning a possible molecular link between atherosclerosis, endothelial function, insulin resistance, and obesity, the research has focused on questions looking for a molecular link between lipid metabolism, insulin action, and adipose tissue metabolism at a genomic regulatory level. Among the fat-derived adipokines, adiponectina, CRP (C-reactive protein) and IL-6 are the most strongly molecules associated with increased cardiovascular risk. Obesity and atherosclerosis are associated with a state of abnormal inflammatory response. The state of chronic inflammation occurs at metabolically relevant sites, such as the liver, muscle, adipose tissue and the endothelium. The abnormal production of TNF- α in obesity is a paradigm for the metabolic significance of this inflammatory response. Alterations in the structure, function and regulation of transcription factors appear to be such signalling steps which might play an essential role in the pathogenesis of atherosclerosis associated with obesity and the metabolic syndrome. Recent examples are members of the nuclear hormone receptor superfamily, eg peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms and the nuclear transcription factor-kappaBeta (NF- κ B). Beside their regulation by different metabolites, these transcription factors are also targets of hormones, like insulin and leptin, growth factors, and inflammatory signals. Major signalling pathway coupling receptors at the cell surface for hormones, growth factors as well as cytokines to gene regulatory events in the nucleus are the MAP-kinase (MAPK) cascades. There is no doubt that future research on these cell surface coupling receptors and nuclear transcription factors will provide a broader view of the link between excessive adiposity and atherosclerosis.

Key words: Nuclear transcription factors, MAPK, NF- κ B, mitochondrial dysfunction, oxidative stress.

* Department of Genetics. Auxology and Metabolism Working Group. Southwest Foundation for Biomedical Research. San Antonio, Texas, USA.

INTRODUCCIÓN

El punto de vista del clínico para realizar un diagnóstico y comprender el proceso de las enfermedades se ha venido modificando en los últimos años gracias a la expansión de la bioinformática y los nuevos modelos matemáticos que tratan a las enfermedades complejas.

La investigación en señalización de la insulina nos ha revelado una serie de reacciones cruzadas con sistemas que anteriormente se habían descrito en forma independiente. Las reacciones cruzadas dentro del ambiente intracelular tienen relación con la segunda ley de la termodinámica o ley de entropía. Los organismos deben minimizar la entropía para poder dar un sentido a las reacciones bioquímicas que se realizan en el citosol y sus organelos.

Los genes responden con una gran plasticidad al ambiente donde se encuentran, por esto, la enfermedad vista desde el punto de vista molecular no puede ser analizada dentro de un contexto del medio ambiente. La red de relaciones moleculares entre los diferentes órganos se logra por sustancias que se secretan en una célula pero su acción se da a distancia (endocrina), otras pueden tener acción en la vecindad (paracrina) y otras sustancias tienen acción en la misma célula efectora (autocrina).

El tejido adiposo, pancreático, sistema nervioso central y el endotelio se comunican y ahora se comprende mejor la forma de cómo se desarrolla la enfermedad cardiovascular. Esto ayuda a buscar nuevos objetivos terapéuticos así como modificar las metas de seguimiento de los pacientes con nuevos marcadores.

SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA Y ENDOTELIO VASCULAR

El exceso de grasa corporal y la resistencia a la insulina acompañante se caracterizan por un estado de oxidación incrementada, trombosis e inflamación vascular. Se considera que los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo interfieren con el metabolismo normal de los carbohidratos y los lípidos, además, se asocian a la elevada producción del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1), proteína C reactiva, TNF-alfa, interleucina-6, angiotensinógeno y angiotensina II derivados simultáneamente del endotelio y el tejido adiposo. Estas citocinas proinflamatorias y protrombóticas son el vínculo molecular que podría explicar la relación existente entre el exceso de grasa corporal y las alteraciones

endocrino-metabólicas e inmunológicas que hoy en día se observan durante el proceso que involucra el desarrollo de la aterosclerosis.

Es clave entender el mecanismo molecular por el que la resistencia a la insulina, manifestada como hiperglucemia, contribuye a desarrollar los procesos proaterosclerosos. Para empezar a desentrañar estas vías proaterogénicas es necesario conocer primero los mecanismos de señalización que dan lugar a las acciones de la insulina.

Hay dos mecanismos principales de la acción de la insulina, uno de ellos relacionado con el transporte facilitado de glucosa, y que involucra a la vía de la fosfoinositol (PI) 3-cinasa. Al unirse la insulina a su receptor en la membrana celular se activan los substratos del receptor de insulina (IRS) intracelulares 1, 2, 3 y 4, fosforilándose. Estas moléculas conducen a la fosforilación de la PI 3-cinasa y dan lugar al transporte de glucosa al interior de la célula. También, a nivel endotelial, estimulan la producción de óxido nítrico mediada por insulina, produciendo un efecto benéfico vasodilatador. Cuando esta vía de señalización se encuentra alterada por causas genéticas o debido a las sustancias secretadas por el tejido adiposo como los ácidos grasos libres o el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), no sólo se inhibe la acción de la insulina en el músculo esquelético, también existe alteración de la producción de óxido nítrico en la célula endotelial. Los pacientes con insulinorresistencia, mucho antes de presentar diabetes, muestran defectos en la producción de óxido nítrico, incluyendo las arterias coronarias.

La otra vía de señalización se relaciona con la insulina como un factor de crecimiento tisular. La insulina es capaz de activar enzimas intracelulares denominadas RAS, RAF y MEK que estimulan la vía de la proteína mitogénica activada (MAP)-cinasa (MAPK). Esta cinasa es importante para incitar el crecimiento del tejido vascular a través de la migración de células de músculo liso vascular, monocitos, macrófagos y de las mismas células endoteliales, además, estimula la producción de endotelina y del PAI-1, sustancia protrombótica y profibrótica. Se ha demostrado que la vía de las MAP-cinasas es activa en el riñón, la vasculatura y el músculo cardiaco.^{1,2}

Si consideramos al tejido vascular como uno de los tejidos blanco de la acción de la insulina, podemos postular que en la resistencia a la insulina, la actividad de la vía de la MAP-cinasa se encuentran funcionando sin compensación hacia la estimulación de la expresión de factores de crecimiento tisular proaterosclerosos. Se ha implicado a la angiotensina II como

un estimulador; las acciones de la MAP-cinasa en una gran variedad de tejidos, específicamente en el corazón y en la pared vascular. Otros factores de crecimiento tisular que han sido asociados a la enfermedad vascular son: el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento semejante a la insulina - 1 (IGF1), que también estimulan la actividad de la MAP cinasa. La hiperglucemia de los diabéticos tipo 2 tiene efectos directos activando la vía MAP-cinasa, con lo que en parte se explica la aterosclerosis acelerada en estos pacientes.³

A manera de corolario, la insulina parece tener efectos paradójicos en el endotelio vascular: por un lado ejerce una estimulación vasodilatadora y protectora para la producción de óxido nítrico, y por el otro, estimula la vía proaterosclerótica de las MAP-cinasas logrando la migración de monocitos y macrófagos, el crecimiento de las células de músculo liso vascular, y el incremento de la producción de endotelina y de PAI-1 en el endotelio. Por lo tanto, el paradigma actual de cómo un sujeto llega a la insulinorresistencia se relaciona con un defecto en la vía de la PI-3 cinasa que condiciona alteraciones en el transporte de la glucosa, y en la producción de óxido nítrico. Se ha podido demostrar en modelos animales y humanos que la vía PI-3 cinasa es defectuosa en la resistencia a la insulina, mientras que la vía de la MAP-cinasa opera normalmente. Existe un desequilibrio (imbalance) caracterizado por lo que definimos como resistencia a la insulina y representado por un defecto en el transporte de la glucosa y una disfunción endotelial con deficiente producción de óxido nítrico, ambas vías llevarían a un proceso proaterosclerótico exacerbado por las adipokinas proinflamatorias.

En el futuro, el enfoque terapéutico será abordar conjuntamente las enfermedades cardiovasculares y la resistencia a la insulina. La opción más sólida parece ser la intervención en la vía molecular de la MAP-cinasa para proteger potencialmente el sistema cardiovascular. Esta situación podría lograrse a través de los receptores nucleares denominados receptores activados del proliferador de peroxisomas - gamma (PPAR- γ) que se expresan en abundancia en las células endoteliales. Cuando ligandos para PPAR- γ (ej. tiazolidinedionas) son añadidos a cultivos de células vasculares como células de músculo liso vascular, monocitos, o macrófagos, se bloquea la activación de factores de transcripción nuclear de la vía MAP -cinasa. Dos de ellos pertenecen a la familia de factores de transcripción Ets y se denominan Elk-1 y Erg-1. Si se previene la fosforilación de Elk-1, se inhibe la estimulación anormal de los factores de creci-

miento en la pared vascular, inhibiéndose también la fosforilación de Erg-1, que depende de Elk-1. Si se previene la fosforilación de Erg-1, se regula e inhibe la expresión de una gran cantidad de genes que condicionan la cascada de los procesos inflamatorios y aterogénicos a nivel de la pared vascular. Además, al inhibir la fosforilación del factor de transcripción Ets-1, se inhibe la producción de metaloproteasas de la matriz, la migración vascular y se bloquean los factores implicados en causar inestabilidad de la placa ateromatosa.⁴

MODELOS MOLECULARES DEL VÍNCULO ENDOTELIO-ADIPOCITO

El paradigma clínico-molecular que explica la génesis de la diabesidad y su asociación con la disfunción endotelial sugiere que la distribución corporal de grasa con predominio en la región intraabdominal o de tipo androide es un factor primordial. Esta distribución de grasa se asocia a la resistencia a la acción de la insulina en la captación muscular de glucosa, la producción hepática de glucosa endógena y un incremento en la producción de triglicéridos y VLDL. El exceso de ácidos grasos libres circulantes (FFA) provenientes de la lipólisis del tejido adiposo visceral, que a su vez son transportados en la vena porta hacia el lecho esplácnico y luego la circulación sistémica, exponen al hígado y al músculo a una mayor proporción de FFA implicados en la génesis de la resistencia a la insulina.⁵

Este modelo se encuentra seriamente cuestionado en la actualidad, contraponiéndolo a la grasa superficial (subcutánea). Estudios sofisticados han empleado marcadores específicos para efectuar mediciones en la cinética de los ácidos grasos a nivel del lecho esplácnico y visceral, junto a mediciones de la cantidad de grasa acumulada en la región visceral y superficial por medio de resonancia magnética por imágenes y tomografía computarizada, y a mediciones de la sensibilidad muscular a la insulina a través del clamp euglicémico-hiperinsulinémico, se ha podido determinar que únicamente el 5% (en personas delgadas) y el 20% (en personas obesas) de ácidos grasos libres que alcanzan la vena porta se generan en el tejido adiposo visceral. La mayoría de los ácidos grasos libres que alcanzan el hígado se derivan de la lipólisis de la grasa subcutánea, son liberados a la circulación venosa, y posteriormente transportados a los tejidos esplácnicos por la circulación arterial. Los ácidos grasos llegan al hígado a través de la vena porta y la arteria hepática, responsables del 80% y del 20% del flujo sanguíneo hepático

respectivamente. Lo anterior parece indicar que la grasa visceral no es probablemente el factor más importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina debido a que la proporción de ácidos grasos libres en la vena porta derivados de lipólisis de la grasa intraabdominal (cerca del 20%) es mucho menor que la derivada de la grasa subcutánea (cerca del 80%) en personas con sobrepeso. Además, muy contados ácidos grasos secretados desde la grasa visceral hacia la porta y el hígado (cerca del 14%) realmente alcanzan llegar al músculo esquelético desde ese tejido, ya que son metabolizados por el hígado y no entran a la circulación general. Por lo tanto, es poco probable que los ácidos grasos libres provenientes desde la grasa visceral causen resistencia a la insulina muscular. Independiente de la controversia, el modelo propone a los ácidos grasos libres como el factor central en la fisiopatología de la diabesidad y la formación del ateroma. Sin embargo, el punto importante es resaltar que el órgano clave en el flujo de ácidos grasos es el hígado.⁶

Otro modelo interesante que pretende explicar el desarrollo de la diabesidad y sus manifestaciones macrovasculares clínicas y bioquímicas asociadas es el que la considera una enfermedad de "fase aguda". Postula que niveles elevados de citocinas, principalmente IL-1, IL-6 y TNF-*a* son expresadas desde muchos órganos clave como el tejido adiposo, los macrófagos y el endotelio, bajo la influencia de estímulos como una nutrición en exceso, estímulos genéticos o metabólicos fetales preprogramados. Estas citocinas actúan sobre el hígado e intervienen profundamente en producir el perfil dislipidémico altamente aterogénico del paciente obeso con síndrome metabólico (niveles disminuidos de HDL, niveles elevados de triglicéridos y de LDL densas y pequeñas). También promueven la liberación desde el hígado a la circulación general de proteínas de fase aguda consideradas factores o marcadores de riesgo aterosclerótico y disfunción endotelial como son el fibrinógeno, ácido siálico, amiloide sérico A, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI)-1 y proteína C reactiva. Este modelo pretende presentar al sistema inmune innato y a las citocinas (adipokinas) proinflamatorias y protrombóticas junto con los reactantes de fase aguda hepáticos como el factor central en la fisiopatología de la diabesidad y la disfunción endotelial. Sin embargo, el punto importante en resaltar es que el órgano que responde a los estímulos secundarios a las citocinas proinflamatorias y protrombóticas alterando el camino metabólico común de las lipoproteínas y expresando la liberación de marcadores de riesgo cardiovascular es la glándula hepática.⁷

Un último modelo a presentar involucra estados de adiposidad excesiva y ausencia corporal de tejido adiposo. Modelos roedores mutantes han demostrado que la ausencia completa del gen *ob* causa una aleptinemia cuyas manifestaciones son los fenotipos de obesidad extrema, diabetes tipo 2, lipotoxicidad y daño endotelial. La eliminación del tejido adiposo en roedores con técnicas de ingeniería genética que lentamente se vuelven rutinarias en laboratorios de experimentación genómica, da lugar a la aparición de fenotipos similares como resistencia a la insulina severa, disfunción endotelial y diabetes tipo 2. Este tipo de modelos roedores es denominado lipodistrofico. El punto a considerar es que tanto en la obesidad como en la lipoatrofia (ausencia de grasa) la inadecuada regulación del tejido adiposo da lugar al desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes tipo 2. Tres factores de transcripción son la clave de la transición en el desarrollo de un preadipocito no funcional a un adipocito maduro desde el punto de vista endocrino y paracrino. Cabe recordar que los preadipocitos son no funcionales, o sea, carecen de la capacidad de acumular lípidos. Dichos factores nucleares son el factor C/EBP α , el receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR) γ , y la proteína vinculadora del elemento regulador de esteroles (SREBP) 1. Esta última es el factor de transcripción más importante en el metabolismo de los lípidos. La expresión elevada de estos tres factores durante la diferenciación del adipocito dan lugar a la expresión de la cascada de genes metabólicos que incluyen entre muchos otros al gen que expresa GLUT4 y al de las proteínas transportadoras de ácidos grasos (Fatty Acid Binding Proteins o FABPs por sus siglas en inglés) para constituir el adipocito maduro y funcional.^{8,9}

Las técnicas genómicas de microarreglos de ADN clonado facilitan la cuantificación simultánea de miles de ARNm y proveen una amplia información sobre los niveles de expresión,^{10,11} se pudo determinar que al comparar el perfil de expresión genética entre roedores obesos y delgados se puso al descubierto un patrón muy amplio de expresión genética diferente y alterada. Los cambios en la expresión de genes en ambos grupos de roedores representan la transición de un estado de delgadez a un estado de obesidad cuyo significado se relaciona con la progresión de la obesidad a la diabetes tipo 2. El hallazgo principal fue la detección de una gran cantidad de genes involucrados en la diferenciación del preadipocito a adipocito funcional, cuya expresión se encuentra significativamente disminuida en los adipocitos maduros.

de los roedores obesos. Esta expresión disminuida incluyó los factores de transcripción C/EBP α , SRE-BP1 y PPAR γ , y los genes involucrados en el metabolismo lipídico, teniendo entre los más importantes los que expresan glicerol 3-fosfato deshidrogenasa, sintetasa de ácidos grasos y el gen que expresa el receptor adrenérgico $\beta 3$. La traducción fisiológica molecular indica que el adipocito del animal obeso se comporta como un preadipocito: existe una disminución de los genes adipogénicos, una disminución de la capacidad lipogénica, una capacidad reducida para sintetizar ácidos grasos, y una disminución en la captación de glucosa estimulada por insulina (resistencia a su acción).^{12,13}

Todo parece indicar que cuando los adipocitos maduros en la obesidad se vuelven no funcionales, el exceso de lípidos se acumula en el hígado. En efecto, en modelos roedores de obesidad, los niveles de triglicéridos y la expresión de genes lipogénicos como SRE-BP1, la sintetasa de ácidos grasos, la enzima mállica entre muchos otros, se encuentran significativamente incrementados en el hepatocito. La consecuencia final es esteatosis hepática, lipotoxicidad, lipoapoptosis, disfunción endotelial e hiperglucemía. Son los mismos genes que se encuentran disminuidos en el preadipocito y en el adipocito maduro de la obesidad hipertrófica. Hallazgos similares se observan en el roedor lipoatrófico. Parece ser que la carga lipogénica (síntesis y almacenamiento de ácidos grasos) sufre una desviación desde el tejido adiposo hacia el hígado, con lo que se inicia el depósito de lípidos en tejidos no adiposos. Es de esperarse que en la diabetes lipoatrófica la implantación quirúrgica de tejido adiposo funcional corrija los defectos metabólicos. El efecto antidiabético y antiaterosclerótico se encuentra en proporción directa a la cantidad de grasa trasplantada: mientras existan más adipocitos funcionales, la normalización de la hiperglucemía y la disminución al daño vascular será mucho más acentuada.^{14,15}

Estos conceptos sobre el perfil de expresión diferencial de genes lipogénicos en el tejido adiposo y en el hígado, nos han ayudado a entender mejor el mecanismo molecular de acción de las tiazolidinedionas (TZD). En la obesidad hipertrófica, las TZD reducen la hiperglucemía y mejoran la sensibilidad a las acciones de la insulina al aumentar el número de adipocitos funcionales, situación que refleja la ganancia de peso relativa observada con la administración de esta medicación. Este hecho nos obliga a reflexionar que aunque la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares en la diabetes tipo 2, podría ser que el factor

causativo sea la falta de adipocitos funcionales y no la abundancia de células grasas totales. Así mismo, nos dirige a considerar que las TZD quizás actúen incrementando la habilidad del hígado a manejar mejor su metabolismo lipídico conjuntamente con su efecto en incrementar la diferenciación en el adipocito.¹⁶⁻¹⁸ El estudio de las relaciones entre el tejido adiposo y el hepatocito nos permite concluir que el tradicional concepto que indica que la obesidad es el factor permisivo que exacerbaba la susceptibilidad genética de un individuo dado para desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, debe ser actualmente complementado con el hecho de que dicho potencial diabetogénico en el sujeto con sobrepeso depende de la capacidad de la glándula hepática en amortiguar la carga lipogénica que le impone la falta de tejido adiposo funcional.

ADIPONECTINA COMO FACTOR CLAVE DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La enfermedad cardiovascular aterosclerosa es la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Estudios epidemiológicos extensos han puesto de manifiesto que en la patogenia de la aterosclerosis, la hiperlipidemia es el factor de riesgo más contundente en su desarrollo, en especial el papel crucial de las LDL oxidadas en provocar los cambios celulares en el endotelio que inducen la formación de la placa ateromatosa y que han sido perfectamente documentados. La hipertensión arterial y la diabetes tipo 2 exacerbaban este proceso provocando aterosclerosis acelerada. La resistencia a la insulina y su hiperglucemía compensatoria han sido consideradas como el factor central en explicar la fisiopatología de la constelación de entidades aterogénicas que ocurren al mismo tiempo en individuos con sobrepeso. El exceso de grasa corporal es el factor desencadenante de esta resistencia a la insulina. Así mismo, se ha podido establecer con claridad que un exceso de grasa corporal, principalmente visceral, se correlaciona con la aparición de la enfermedad arterial coronaria. Aunque la evidencia epidemiológica y fisiopatológica es contundente, no existe aún la evidencia a nivel molecular y genómico que con claridad explique la ocurrencia de estos desórdenes metabólicos y hemodinámicos.

Hoy en día el tejido adiposo maduro es considerado como un órgano endocrino y paracrino, que secreta una variada cantidad de hormonas y sustancias bioactivas que controlan las funciones de otros órganos. Muchas de estas sustancias han sido per-

fectamente caracterizadas, y su sobre-expresión en modelos roedores transgénicos induce aterosclerosis, diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Por provenir en grandes cantidades desde el adipocito, se han denominado adipocitokinas, y ejercen una profunda influencia en los fenómenos proinflamatorios y protrombóticos que desencadenan el proceso ateromato-so. Una de las más importantes adipocitokinas expresada por el tejido adiposo a la circulación es una proteína conocida como adiponectina que fue reportada por primera vez en 1995 por Sherer y col.¹⁹ En 1998, el grupo de Toruh Funahashi y Yuji Matsusawa de Osaka Japón en colaboración con el grupo de genetistas bajo la dirección de Anthony G. Comuzzie en San Antonio, Texas, iniciaron estudios encaminados a dilucidar los mecanismos moleculares que dan lugar a las enfermedades secundarias a la obesidad visceral, para ello se caracterizó el tejido adiposo y las diferencias de expresión genética entre la grasa visceral y la grasa subcutánea.

Para caracterizar los genes que se asocian a alguna enfermedad en particular, se tienen 2 diferentes enfoques: la que se efectúa a través del ADN (leucocitos) y del mARN (tejidos). Cuando se utiliza el enfoque del mARN, se compara la expresión de los genes entre diferentes tejidos en un mismo individuo, o mejor aún, entre individuos enfermos o sanos. De todas las proteínas secretoras expresadas por genes en el tejido adiposo, estos investigadores identificaron una en particular, que se expresaba en forma muy abundante. La molécula codificada por el gene Apm1 que ha sido mapeado en el cromosoma 3 (3q27) donde se expresa la adiponectina, proteína de 244 aminoácidos cuya estructura contiene un dominio N-terminal fibrilar semejante a la colágena y un dominio C-terminal globular semejante al factor de complemento C1q. Hasta el momento parece que se expresa exclusiva y específicamente en el adipocito, ya que no se detecta en otros tejidos. Los niveles séricos en humanos se encuentran entre los 5-10 microgramos por mililitro, y se encuentran inversamente relacionados a la cantidad de grasa visceral, es decir, a mayor acumulación de grasa visceral, menor adiponectina circulante.²⁰ Lo más contundente para considerar el tejido adiposo como un órgano endocrino es que Matsusawa y colaboradores encontraron que hasta 20% y 30% de las proteínas expresadas en el tejido subcutáneo y visceral respectivamente eran proteínas secretoras, que ejercen sus acciones en otros órganos.²¹

Se ha podido determinar que el TNF- α es un potente inhibidor del gen promotor de la adiponectina.

Por esta razón, hoy en día podemos vincular con más certeza los aspectos fisiopatológicos de la resistencia a la insulina y la aterosclerosis con la grasa visceral. Es claro que ante un exceso de grasa corporal, principalmente intraabdominal, existe un exceso en la expresión de leptina y de substancias protrombóticas y proinflamatorias como TNF- α , PCR y PAI-1, y este perfil deletéreo en la actividad endocrina del adipocito se acompaña de niveles disminuidos de adiponectina.²² Estudios epidemiológicos han podido demostrar que los niveles de adiponectina se encuentran muy disminuidos en pacientes diabéticos cuando se comparan con los de sujetos sanos sin diabetes. También se ha podido documentar que los pacientes diabéticos que cursan con macroangiopatía tienen niveles de adiponectina mucho menores que los diabéticos sin macroangiopatía. Estos hallazgos sugieren fuertemente que la hipoadiponectinemia es un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Los niveles de adiponectina circulante en los indios Pima son mucho menores cuando se comparan con los niveles de la población en general. Lo anterior ha dado a especular, con base epidemiológica, que los niveles elevados de adiponectina son protectores para el desarrollo de diabetes tipo 2.²³⁻²⁵ Pero quizás el hallazgo más significativo fue demostrar que los niveles de esta proteína se encuentran disminuidos en la enfermedad isquémica coronaria. El riesgo en un individuo de cursar con un proceso isquémico aterotrombótico coronario aumenta considerablemente cuando sus niveles de adiponectina son menores a 4 $\mu\text{g/mL}$. Estos datos sugieren que la hipoadiponectinemia podría convertirse en un factor de riesgo más importante en predecir riesgo de un síndrome isquémico coronario.²⁶

Estudios efectuados en conejos utilizando exámenes inmunohistoquímicos con anticuerpos anti-adiponectina han demostrado que no existe adiponectina en la pared vascular normal y saludable de estos animales. Pero cuando a sus controles se les lesionó esta pared vascular con balones intravasculares para provocarles daño endotelial, se puede detectar que estas arterias lesionadas se tiñen inmunohistoquímicamente de manera positiva, implicando la entrada de la adiponectina desde el torrente sanguíneo a la pared vascular. Parece ser que la adiponectina tiene la capacidad única de unirse a la colágena subendotelial expuesta a la circulación del vaso arterial lesionado, provocando su entrada al espacio subendotelial de la pared para intentar repararla.²⁶ Si analizamos con detenimiento la anatomía microscópica de la placa ate-

romatosa, vamos a detectar 3 elementos importantes que dan lugar a la estría grasa: partículas de LDL oxidadas, macrófagos y células de músculo liso vascular que han migrado desde la capa media hacia la íntima. La presencia de LDL oxidada nos indica el vínculo entre el metabolismo y la conversación cruzada del adipocito y el endotelio vascular que integran el eje adipovascular. La presencia de macrófagos nos indica que el sistema inmune está involucrado en la génesis del proceso ateromatoso. Estos macrófagos han evolucionado desde los monocitos que han cruzado la pared vascular desde el torrente sanguíneo. Son los carroñeros (scavengers) que tratan de limpiar la zona. Son el equivalente a los macrófagos alveolares, y a las células de Von Kupfer del hígado. El último integrante es la huella digital del proceso ateromatoso: células activadas de músculo liso vascular que han migrado desde la media hacia el endotelio, hacia la parte más protuberante y más vulnerable de la placa en riesgo de rotura, y representan el resultado de la expresión alterada de la cascada de genes ateromatosos que sintetizan factores de crecimiento y proteínas proinflamatorias y protrombóticas endoteliales.²⁷

Desde 1986 el grupo de JP Despres en Laval University, Québec, nos presentó un amplio y exquisito panorama de cómo la pérdida del efecto antilipolítico de la insulina en el tejido adiposo da lugar a que exista un exceso en la liberación de ácidos grasos libres que vienen desde la grasa corporal, principalmente la visceral, y al alcanzar el hígado vía la circulación portal (ácidos grasos portales) afectan el camino metabólico común de las lipoproteínas dando lugar a que existan niveles disminuidos de HDL, un exceso de triglicéridos, y niveles muy elevados de LDL densas y pequeñas, altamente aterogénicas, que al permanecer por más tiempo en la circulación, penetran al endotelio vascular, se oxidan y son englobadas por los macrófagos para formar las células espumosas. Estas LDL densas y pequeñas como ya he mencionado, son atrapadas en la pared vascular, modificadas y oxidadas, y subsecuentemente englobadas por los macrófagos. Los macrófagos provienen de los monocitos circulantes. Estos monocitos atraviesan la pared endotelial por la acción de las moléculas de adhesión intracelulares y vasculares (ICAM y VCAM). Estas moléculas permiten la entrada de los monocitos, que en el interior de la pared vascular se exponen a la proteína quimiotáctica de macrófagos 1 (MCP-1) y al factor estimulante de la colonia de macrófagos (M-CSF) y los convierten en macrófagos activados. Las células espumosas que contienen macrófagos y LDL oxida-

do se acumulan en la pared endotelial dando lugar a la estría grasa.²⁸ Estos macrófagos expresan cantidades abundantes de receptores carroñeros (scavengers), que son de dos clases: A y B (CD36). El descubrimiento de la adiponectina, ha abierto un panorama halagador, que involucra vías moleculares citosólicas. Tanto la adiponectina como el TNF- α actúan como opuestos en su influencia sobre los macrófagos influyendo en la inflamación endotelial a través de las vías de señalización de la insulina involucradas en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2. A mayor cantidad de TNF- α en los adipocitos, menor es la expresión de adiponectina. Y a mayor cantidad de adiponectina en los macrófagos, menor es la expresión de TNF- α .

Los avances más interesantes en la comprensión de la enfermedad cardiovascular vienen en la biología celular y molecular cuando parece que se ha empezado a entender cómo se comunica el medio ambiente externo que baña las células a través de hormonas, citocinas y factores de crecimiento con el interior de la célula. Estas hormonas, citocinas y factores de crecimiento se unen a receptores en la membrana celular, efectuando una internalización de su señal a través de moléculas denominadas segundos mensajeros postreceptor. Los mensajeros postreceptor en el citosol envían sus señales a través de receptores que se encuentran en la membrana del núcleo celular denominados factores nucleares. Dichas señales son los sensores de las respuestas desde el genoma y transcriptoma para la síntesis de proteínas efectoras. Otro paso, no menos importante para entender estos procesos moleculares, fue el descubrimiento que estas señales postreceptor y los factores nucleares mantienen una continua conversación cruzada entre sí. Por lo tanto, los receptores para las adipocitinas (Leptina, IL6, TNF- α) y el receptor de insulina, a través de la señalización de sus mensajes al interior del citosol, al inducir la expresión genética de proteínas que codifican a los segundos mensajeros en el postreceptor y así pueden interactuar entre sí.

Los ácidos grasos libres, que provienen desde la grasa visceral, inducen sus efectos deletéreos en músculo y el endotelio a través de estimular la expresión de TNF- α . Cuando un exceso de TNF- α señala su mensaje al interior del citosol del miocito y la célula endotelial, induce la expresión de dos tipos de segundos mensajeros citosólicos denominados JNK (Janus-C-terminal cinasas) y MAPK cinasas (cinasas activadoras de la mitogénesis) que bloquean las acciones de la insulina a través de bloquear la se-

ñalización de su receptor para facilitar el transporte de glucosa. Además, provocan una expresión aumentada de la vía inflamatoria más potente conocida como la vía IKK. Esta vía activa al factor nuclear NFkappaBeta (NFκB) que induce a nivel genómico estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, alteraciones a nivel del transcriptoma (retículo endoplásmico), incremento en la expresión de las moléculas de adhesión, resistencia a la insulina, disfunción endotelial, intolerancia a la glucosa y aterogénesis. Todas estas acciones son bloqueadas por la presencia de niveles elevados de adiponectina. En otras palabras, el TNF- α y la adiponectina son antagonistas moleculares citosólicos, así como la insulina y el cortisol son antagonistas fisiológicos.²⁹ La interacción molecular de la adiponectina y el TNF- α , a través del potente sistema proinflamatorio de la vía IKK-NFκB, que controla la expresión de las moléculas de adhesión ICAM y VCAM y los procesos de estrés oxidativo mitocondrial, ha sido perfectamente demostrada en macrófagos y células endoteliales. También se ha podido demostrar que la presencia de adiponectina inhibe la expresión de NFκB y de las moléculas ICAM VCAM en la célula endotelial, inhibe la proliferación y migración de células de músculo liso vascular hacia la íntima, y bloquea la expresión del receptor carroñero tipo A en macrófagos, inhabilitándolos para englobar LDL oxidadas. Parece ser entonces, que la adiponectina viaja desde la grasa por el torrente sanguíneo y penetra al endotelio vascular para bloquear los tres pasos más importantes de la formación de la placa ateromatosa: a) bloquea la migración y activación de las células de músculo liso vascular, b) bloquea la expresión de las moléculas de adhesión ICAM y VCAM, bloqueando de esta manera la penetración de monocitos al endotelio y la formación de macrófagos y c) bloquea en los macrófagos mismos, la expresión de sus receptores carroñeros y de esta manera evitar la captura de LDL oxidadas y la formación de la célula espumosa.³⁰

Finalmente, el síndrome metabólico implica la interacción de vías endocrino-metabólicas, protrombóticas y proinflamatorias secundarias a un exceso y disfunción del tejido adiposo, o en su caso, a una hipoadiponectinemia (independiente de la acumulación de grasa corporal), que dan lugar a una inflamación crónica subclínica endotelial, secundaria a una inflamación de bajo grado crónica y subclínica en el tejido adiposo, que involucra al sistema cardiovascular, nervioso central e inmunológico, bajo la influencia de factores genéticos, sociales y culturales.

CONCLUSIONES

Se han presentado datos epidemiológicos, moleculares y genéticos que apoyan la existencia de vías inflamatorias inmunológicas y metabólicas que predisponen a la aparición de la enfermedad cardiovascular ateromatosa. El tratamiento enfocado exclusivamente a mejorar los niveles de glucosa en sangre, presión arterial y disminución de lípidos parece ser un enfoque estrecho. Cabe preguntarse si pudiera existir la posibilidad de utilizar agentes terapéuticos cuyo objetivo sea limitar el proceso inflamatorio endotelial en sí, y de esta manera incidir en la mejoría de la sensibilidad a las acciones de la insulina, los niveles de glucosa, o mejor aún, el desarrollo y la aparición de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones macro y microvasculares. En la actualidad, se están llevando a cabo intervenciones que limitan la inflamación, el daño endotelial y modifican la diabetes. La idea entonces, nos dirige hacia la utilización de fármacos que podrían tener al endotelio como su objetivo para ofrecer una intervención superior al control del colesterol total y sus fracciones, o de los niveles elevados de glucosa posprandial y en ayunas y las cifras de tensión arterial.

Estos conceptos fisiopatológicos adquieren alta relevancia por el conocimiento crítico de cómo se produce la insulinorresistencia en los pacientes que tratamos cotidianamente y que se encuentran en alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares subsecuentes y diabetes tipo 2. Además, el hecho de que la obesidad está fomentando a futuro una enorme epidemia de alteraciones metabólicas en nuestra población infantil, representada por la tendencia hacia un mayor índice de masa corporal entre las nuevas generaciones. Ya que el exceso de grasa corporal es el generador primario de las alteraciones endocrinas múltiples que predisponen a la aparición de la diabetes tipo 2 y la aterosclerosis y se considera el principal factor patogénico para el desarrollo de ambas patologías en presencia de resistencia a la insulina, el encontrar vías de protección endotelial al mismo tiempo que incidimos sobre la prevalencia de la obesidad, parece ser el camino adecuado para enfrentar este serio problema de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 588-597.

2. Xi XP, Graf K, Goetze S, Fleck E, Hsueh WA, Law RE. Central role of the MAPK pathway in ang II-mediated DNA synthesis and migration in rat vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(1): 73-82.
3. Hsueh WA, Law RE. PPARgamma and atherosclerosis: effects on cell growth and movement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12): 1891-1895.
4. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, Liao D, Nagy L, Edwards PA, Curtiss LK, Evans RM, Tontonoz P. A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001; 7(1): 161-171.
5. Kisseeah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(2): 254-60.
6. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *Clin Invest* 2004; 113(11): 1530-2.
7. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41(10): 1241-8.
8. MacDougald O, Lane M. Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 345-373.
9. Smas CM, Sul HS. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. *Cell* 1993; 73: 725-734.
10. Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, Meltzer P, Trent JM. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999; 21: 10-14.
11. Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingras TR, Lockhart DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet* 1999; 21: 20-24.
12. Nadler S, Stoehr J, Schueler K, Tanimoto G, Yandell B, Attie A. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2000; 97: 11371-11376.
13. Soukas A, Cohen P, Socci N, Friedman J. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev* 2000; 14: 963-980.
14. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 1999; 274: 30028-30032.
15. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipotrophic mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 271-278.
16. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008-1010.
17. Danforth, E. Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000; 26: 13.
18. Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, Gavrilova O, Reitman, ML. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Investig* 2000; 106: 1221-1228.
19. Sherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum Protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749.
20. Comuzzie A, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin L, Jacob H, Anne E, Black K, Mass D, Takahashi M, Kihara S, Tanaka S, Matsusawa Y, Blangero J, Cohen D, Kisseeah A. The Genetic Basis of Plasma Variation in Adiponectin, a Global Endophenotype for Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab* 2001; 86(9): 4321-4325.
21. Matsusawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
22. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-332.
23. Lindsay RS, Funahashi T, Krakoff J, Matsuzawa Y, Tanaka S, Kobes S, Bennett PH, P. Tataranni A, Knowler WC, Hanson RL. Genome-Wide Linkage Analysis of Serum Adiponectin in the Pima Indian Population. *Diabetes* 2003; 52: 2419-2425.
24. PJ Savage, PH Bennett, RG Senter, M Miller. High prevalence of diabetes in young Pima Indians: evidence of phenotypic variation in a genetically isolated population. *Diabetes* 1979; 28: 937-942.
25. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N et al. for the Osaka CAD Study Group Association of Hypoadiponectinemia With Coronary Artery Disease in Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-89.
26. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel Modulator for Endothelial Adhesion Molecules: Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
27. Ouchi, N, Kihara, S, Arita, Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
28. Lindsay, RS, Funahashi, T, Hanson, RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population *Lancet* 2002; 360: 57-58.
29. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 827-847.
30. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A Novel Adipokine Linking Adipocytes and Vascular Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563-2568, doi: 10.1210/jc.2004-0518.

Dirección para correspondencia:

Raúl A. Bastarrachea M.D.

Auxology and Metabolism Working Group

Department of Genetics

Southwest Foundation for Biomedical Research

P.O. Box 760549, San Antonio, Texas 78245-0549

(210) 258-9731 / FAX (210) 670-3317

E-mail:raulbs@darwin.sfbr.org

