



Aspectos endocrinos, metabólicos y genéticos de la disfunción endotelial y su relación con la obesidad visceral

RA Bastarrachea Sosa,* G Castro Martínez,** H Laviada Molina,*** R Yza Villanueva,**** G Llamas Esperón, AG Comuzzie*

RESUMEN

La aterosclerosis es la suma compleja de cambios patológicos que afectan no sólo a las células predominantes de la pared vascular, sino también a las células inflamatorias. Los estímulos implicados en la causa de la aterosclerosis son diversos y comprenden los factores de riesgo circulantes, como las lipoproteínas de baja densidad, las fuerzas mecánicas secundarias a la hipertensión arterial y las respuestas inflamatorias inducidas por dichos caminos metabólicos y hemodinámicos. La resistencia a la insulina, secundaria a la obesidad visceral, y la diabetes tipo 2 representan alteraciones sistémicas igualmente complejas y crónicas. Por ende, no es raro que la intersección entre estos trastornos y sus complicaciones finales causen la diabetes aterosclerosa. El presente artículo revisa los aspectos endocrinos, metabólicos y genéticos de la disfunción endotelial y su relación con la obesidad visceral.

Palabras clave: obesidad visceral, disfunción endotelial.

ABSTRACT

Atherosclerosis is the combination of pathological changes that not only affect cells deposited along the walls of the arteries, but also the inflammatory ones. Stimulus implied in the cause of atherosclerosis, which include LDL, mechanical forces followed by high blood pressure, and inflammatory response induced by metabolic and hemodynamic aspects as risk factors, are diverse. Resistance to insulin, followed by visceral obesity and diabetes mellitus type 2 represent equally chronic and complex systemic alterations. Thus, it is not strange that the intersection of these disorders and their final outcomes cause atherosclerotic diabetes. This article reviews the endocrine, metabolic and genetic aspects of endothelial dysfunction and its relation with visceral obesity.

Key words: visceral obesity, endothelial dysfunction.

La aterosclerosis es la suma compleja de cambios patológicos que afectan no sólo a las células predominantes de la pared vascular (células endoteliales y células del músculo

liso vascular), sino también a las células inflamatorias como los linfocitos T y los monocitos que se encuentran en las placas ateromatosas. Los estímulos implicados en la causa de la aterosclerosis son diversos y comprenden los factores de riesgo circulantes, como las lipoproteínas de baja densidad, las fuerzas mecánicas secundarias a la hipertensión arterial y las respuestas inflamatorias inducidas por dichos caminos metabólicos y hemodinámicos.

La resistencia a la insulina secundaria a la obesidad visceral y la diabetes tipo 2 representan alteraciones sistémicas igualmente complejas y crónicas. Por ende, no es raro que la intersección entre estos trastornos y sus complicaciones finales causen la diabetes aterosclerosa. Por fortuna, se pudo obtener un gran avance científico en los últimos 10 años para poder entender la relación entre la causa de la aterosclerosis y el proceso patológico, que se distingue por el síndrome de obesidad visceral, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, que en la actualidad se denomina sín-

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

** División de medicina interna, Hospital Gabriel Mancera, México, DF.

*** Departamento de nutrición humana y trastornos del metabolismo, Universidad Autónoma de Yucatán, Facultad de Medicina, Mérida, Yucatán, México.

****Departamento de cardiología, Centro Médico Las Américas, Mérida, Yucatán, México.

Correspondencia: Dr. Raúl A. Bastarrachea. Department of genetics, Southwest Foundation for Biomedical Research, 7620 NW Loop 410 at Military Drive, San Antonio, Texas, USA 78227-5301. E-mail: raulbs@darwin.sfbr.org

Recibido: mayo, 2004. Aceptado: junio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

drome metabólico. Al parecer, el estudio del endotelio es el que más ha contribuido al progreso en esta área, debido a que no sólo se considera una cubierta, sino un órgano muy importante y dinámico, cuyas funciones fisiológicas contribuyen a reacciones vasculares críticas.

Uno de los pasos más tempranos en el inicio de la lesión aterogénica es la expresión en la superficie del endotelio de moléculas de adhesión, las cuales facilitan la entrada de monocitos circulantes hacia la pared vascular, donde se convierten en macrófagos y, posteriormente, en células espumosas. Estos monocitos son atraídos en respuesta a las quimiocinas (citocinas quimioatrayentes), que actúan en los receptores específicos para quimiocinas localizados en la superficie de las células inflamatorias. Las células endoteliales constituyen una de las fuentes de quimiocinas más importantes. Éstas propician que el endotelio sea el factor más relevante en la formación de la placa ateromatosa y el responsable de los cambios que dan lugar a la disfunción endotelial, especialmente en el diabético tipo 2. En última instancia, la placa ateromatosa se incrementa y da lugar a una gran coraza lipídica trombogénica, que se separa de la poderosa y regulada cascada de la coagulación por el capuchón fibroso. En la integración de este capuchón destacan las células de músculo liso vascular que migraron desde la media y que son elementos relevantes en el origen de la placa en cuestión. Éstas se distinguen por la presencia de elastina y colágena. La mayor parte de los infartos de miocardio se producen por la rotura de este capuchón fibroso, en su región más vulnerable denominada el hombro del capuchón, que es donde se acumula la cantidad más abundante de células inflamatorias T y monocitos. Las enzimas que degradan esta matriz, como las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), desempeñan un papel muy importante en la rotura de la placa ateromatosa.

El exceso de grasa omental y la resistencia a la insulina acompañante se distinguen por un estado de oxidación incrementada, trombosis e inflamación vascular. Representa un aumento en la expresión del tejido adiposo de ácidos grasos libres, altamente deletéreos para el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Asimismo, hay aumento simultáneo en el endotelio y el tejido adiposo por concentraciones ele-

vadas de PAI-1, proteína C reactiva, TNF-alfa, interleucina-6, angiotensinógeno y angiotensina II, apuntalados por la hiperglucemia e hiperinsulinemia secundarias a la resistencia a la insulina. Al parecer, estas citocinas proinflamatorias y protrombóticas son el vínculo que podría explicar la relación existente entre el exceso de grasa corporal, preferentemente visceral, y las alteraciones endocrino-metabólicas e inmunológicas que hoy en día se observan durante el proceso de la aterosclerosis.

EL ESTADO PREDIABÉTICO EN EL PACIENTE OBESO

Entender los efectos cardiovasculares de la resistencia a la insulina y el exceso de grasa visceral parece ser la clave para que, en el futuro, sea posible prevenir las lesiones macrovasculares en sujetos con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, aun en ausencia de diabetes franca. Los factores que vinculan a la diabetes tipo 2 con las enfermedades cardiovasculares se encuentran dentro de un área extensa de investigación. Ofrecen una excelente oportunidad para poder prevenir el daño al endotelio y las lesiones en la pared arterial, más allá del control glucémico. Si se revisa la bibliografía actual, y la de los últimos cinco y seis años, se observa que los mecanismos que vinculan la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares se encuentran estrechamente relacionados con individuos de edad mediana. La pregunta que siempre queda en el aire es: ¿qué es más relevante, la hiperinsulinemia o la hiperglucemia? A fin de efectuar una estimación de la importancia relativa de los efectos de la glucosa o la insulina, el análisis debe enfocarse hacia la revisión de las investigaciones de modelos epidemiológicos, no de experimentos clínicos con intención de tratamiento.

Una publicación relevante efectuó un cuidadoso análisis de la presión diastólica promedio y las complicaciones de la diabetes. La incidencia por cada 1,000 personas en años (%) se ajustó a la edad, sexo y grupo étnico. Se incluyeron sujetos anglosajones masculinos entre 50 y 54 años de edad en el momento del diagnóstico de diabetes tipo 2. El promedio de la duración del diagnóstico para detectar la manifestación de complicaciones fue de 10 años. Las variables que se consideraron fueron el infarto del miocardio y las le-

siones microvasculares. El análisis arrojó dos puntos muy interesantes: a) con cualquier cifra de presión sistólica dada en diabéticos que se detectaron recientemente, existió el doble de infartos de miocardio en relación con las complicaciones microvasculares. Se concluyó que los infartos son relativamente más comunes en las etapas tempranas del diagnóstico de la diabetes tipo 2; b) el segundo punto indicó que la relación entre la presión sistólica, los infartos y las lesiones microvasculares son relativamente similares. Se observó que a mayores niveles de cifras sistólicas, mayor es la incidencia de infartos y lesiones en la microcirculación.¹

Otro estudio interpretó las mismas variables de incidencia de infarto de miocardio y lesiones microvasculares en la misma población. Sin embargo, utilizó como parámetros principales las concentraciones de hemoglobina glucosilada A_{1c} (Hb A_{1c}) en rangos de 5.5 a 11%, en vez de las cifras de presión diastólica. Pudo observarse que el riesgo de infarto aumenta al doble conforme la Hb A_{1c} se eleva desde 5.5 a 11%. Un punto importante que se desprende de este análisis fue que el riesgo de infarto se relaciona claramente con las concentraciones incrementadas de Hb A_{1c} . Estos datos se ajustaron también para otros factores de riesgo cardiovascular como lípidos, tensión arterial, etc. Sin embargo, se observó que las complicaciones microvasculares tuvieron un incremento 10 veces mayor ante las concentraciones en aumento de Hb A_{1c} y fueron más significativas. Con respecto a los infartos, en comparación con el daño microvascular, las concentraciones de la Hb A_{1c} no resultaron muy significativas. Tal vez se deba a la extrema dificultad de reducir las concentraciones de Hb A_{1c} de 11 a 5.5%.² Un análisis de la serie del *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS 23)³ consideró a los factores de predicción más relevantes de la enfermedad coronaria como variables dependientes al momento del primer infarto. Se analizaron 2,693 pacientes de raza blanca con diabetes tipo 2. El análisis se efectuó siguiendo el modelo de daño proporcional Cox para determinar el orden de importancia, como el factor de predicción de riesgo cardiovascular, de los factores que tuvieron los sujetos del estudio. En este modelo, las concentraciones de LDL ocuparon el primer lugar del factor de predicción. Las de HDL ocuparon el segundo y las de

Hb A_{1c} el tercero. Asimismo, pudo observarse una clara y significativa relación entre el tabaquismo y la tensión arterial sistólica. La primera observación significativa, en relación con las concentraciones de Hb A_{1c} y los otros factores de riesgo convencionales, es que quizá sea necesario indicar varios medicamentos si realmente se desea eliminar esta epidemia de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos, especialmente los que cursan con un diagnóstico temprano. La segunda es que se antoja preguntar por qué la Hb A_{1c} no se encuentra en el primer lugar de esta lista. Debemos recordar que es un marcador bioquímico del estado metabólico a largo plazo del paciente diabético. Por ende, se manejan hipótesis que sugieren que las concentraciones elevadas de Hb A_{1c} se correlacionan sustancialmente con hiperglucemias posprandiales altamente deletéreas, y que si se pudiera tener esta variable, tal vez estaría muy cercana al primer lugar como factor de predicción de riesgo cardiovascular.³

Las hipótesis más investigadas se relacionan con el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, mucho antes del inicio de la diabetes tipo 2 franca. Existen cerca de siete estudios de población que analizan esta propuesta. Sus datos son prácticamente similares a los obtenidos en el *San Antonio Heart Study*. Una de las publicaciones más representativas del tema salió a la luz hace más de 10 años, la cual analizó a las personas que tenían rangos normales de glucemia basales después de una curva de tolerancia a la glucosa. Durante el seguimiento (después de ocho años), las personas que resultaron con diabetes franca fueron las que, en un inicio, tuvieron concentraciones más elevadas de triglicéridos, HDL disminuida, presiones sistólicas incrementadas y concentraciones elevadas de insulina. Desde entonces, se sugiere que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son las variables que más contribuyen al riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, mucho antes de la aparición de la diabetes franca. En esos tiempos, no estaba claro lo referente a las concentraciones de glucemia en ayunas en los sujetos estudiados. Las concentraciones de glucosa en los sujetos que después resultaron con diabetes tipo 2 fueron discretamente más elevadas dentro del rango normal, que las de los sujetos que no la padecieron. El significado estadístico de estos resultados tal vez se correlacionó con los picos posprandiales

de la glucosa e insulina que contribuyen al daño macrovascular.⁴ Estos conceptos evolucionaron y actualmente se publican varios trabajos que acuñan el término disglucemia, lo que sugiere que aún los pequeños aumentos de glucosa dentro de los límites normales pueden estar relacionados con el desencadenamiento de la enfermedad cardiovascular en sujetos prediabéticos, situación que podría implicar concentraciones sostenidas posprandiales hiperglucémicas e hiperinsulinémicas.⁵

La pregunta clave es cómo separar los efectos de la glucosa de los de la insulina. Otro análisis de la base de datos del *San Antonio Heart Study* proporcionó información suficiente, al considerar mediciones sobre la capacidad secretora de la insulina por las células beta de los islotes, y los cambios en las concentraciones de insulina relacionadas con los de las concentraciones de glucosa, en los primeros 30 minutos de una curva de tolerancia a la glucosa. Para tal efecto, se utilizó un subrogado de resistencia a la insulina denominado modelo de homeostasia para análisis de resistencia a la insulina (HOMA), en sujetos no diabéticos. Los datos obtenidos proporcionaron información valiosa sobre los valores de predicción para resultar con diabetes tipo 2, de acuerdo con las concentraciones de insulina y la resistencia a sus acciones. De los individuos que tuvieron sensibilidad normal a las acciones de insulina y apropiada secreción de insulina basal, sólo 2% resultó con diabetes tipo 2 en un seguimiento de siete años. Los que tuvieron concentraciones bajas de secreción de insulina, pero sensibilidad normal, fueron tres veces más proclives a resultar con diabetes tipo 2. Los que tuvieron resistencia a la insulina, pero concentraciones adecuadas de insulina, tuvieron incremento de hasta cinco veces para padecer la enfermedad. Por último, los que tuvieron concentraciones bajas de insulina y resistencia a sus acciones tuvieron riesgo incrementado de padecer diabetes hasta de 20 veces. Lo anterior implica que cursar con secreciones disminuidas de insulina y con resistencia incrementada a sus acciones es el mejor factor de predicción para tener diabetes tipo 2. El punto sería cómo relacionarlos con el desencadenamiento de las enfermedades cardiovasculares. En este grupo de sujetos se encontraban entremezclados México-americanos de alto riesgo y blancos no hispanicos de bajo riesgo. No

hay que perder de vista que sus parámetros metabólicos se analizaron antes de convertirse en diabéticos tipo 2. De los 195 prediabéticos estudiados, que posteriormente resultaron con diabetes tipo 2, 54% tuvo resistencia a la insulina y secreción disminuida de insulina. El 29% resultó con resistencia a la insulina, pero con secreción normal de insulina. En total, 82% de estos sujetos prediabéticos ya cursaban con resistencia a la insulina. El 16% sólo tuvo concentraciones disminuidas de secreción de insulina, pero su sensibilidad a la misma era normal. El 2% restante resultó con secreción normal y sensibilidad apropiada a las acciones de la insulina. En estos cuatro grupos, que con el tiempo tuvieron diabetes tipo 2, las concentraciones de glucosa fueron similares y sus anormalidades metabólicas diferentes.

Cuando se estudiaron los factores de riesgo cardiovascular en el grupo predominantemente resistente a la insulina, comparado con el grupo que resultó predominantemente sensible a la misma, los resultados fueron sorprendentes.⁶ Al analizar sus concentraciones de triglicéridos, pudo observarse que en los sujetos que padecieron diabetes y tuvieron marcada resistencia a la insulina en su estado prediabético, la hipertrigliceridemia fue mayor que en los sujetos que resultaron con diabetes pero tuvieron niveles disminuidos de secreción de insulina y adecuada sensibilidad a sus acciones, a pesar de tener concentraciones semejantes de glucemia. Estas observaciones simplemente indican que existen factores de riesgo cardiovascular en los individuos prediabéticos y que, aún entre éstos, existe heterogeneidad en la magnitud de tales factores que se relaciona de manera sustancial con la presencia o no de resistencia a la insulina. Se sigue el mismo patrón cuando se evalúan el colesterol de las HDL y las cifras de tensión arterial sistólica. Sólo los sujetos prediabéticos resistentes a la insulina tuvieron concentraciones disminuidas de HDL y concentraciones anormales (elevadas) de tensión arterial sistólica, a diferencia de los prediabéticos sensibles a la insulina que resultaron con concentraciones normales de HDL y de sus cifras sistólicas. Se sugiere que para la aparición de las complicaciones microvasculares de la diabetes tipo 2 (retinopatía o nefropatía diabética), el periodo de riesgo incrementado se inicia con la manifestación de la diabetes franca. Con el fin de prevenir el

daño a la retina y al riñón en el diabético, no es prioritario impedir la aparición de la diabetes tipo 2, más bien se necesita un escrutinio temprano y un tratamiento agresivo en los casos positivos. Sin embargo, para poder intervenir en las complicaciones macrovasculares de este padecimiento, dado que el riesgo se inicia años o aun décadas antes de la aparición de la diabetes franca, la intervención temprana sobre los factores de riesgo característicos del prediabético, la prevención en el desencadenamiento de la diabetes, que definitivamente implica tratar y prevenir el sobrepeso, o un enfoque multifactorial agresivo es el camino apropiado para enfrentar dichas complicaciones.⁶

Si se analiza el poder de predicción de las concentraciones de insulina en ayuno para el desencadenamiento de la enfermedad cardiovascular, o mejor aún para la aparición de factores de riesgo cardiovascular, se puede notar que las concentraciones de insulina en ayuno tienen una relación sustancial con la aparición de diabetes tipo 2, predicen la correlación con las concentraciones disminuidas de HDL y se vinculan categóricamente con la predicción de hipertensión y concentraciones elevadas de triglicéridos. También se ha podido demostrar que en sujetos con concentraciones elevadas de insulina en ayunas, la posibilidad de encontrar simultáneamente trastornos metabólicos múltiples es muy alta. La hiperinsulinemia parece indicar la manifestación de factores de riesgo cardiovascular múltiples.

Para efectuar un análisis del impacto de la hiperinsulinemia como factor de predicción para la enfermedad cardiovascular, se debe tomar en cuenta que la información de esta relación en sujetos con resistencia a la insulina es casi nula, por lo que se utilizan las concentraciones de insulina como parámetro. Sin embargo, lo ideal sería realizar estas interpretaciones con mediciones de resistencia a la insulina en sujetos prediabéticos. La mayor parte de la información se genera en sujetos no diabéticos. Es realmente difícil efectuar estos estudios en sujetos diabéticos, debido a que tienen una distribución truncada de resistencia a la insulina y a los subrogados. Ejemplo de ello es que el estudio HOMA no funciona tan bien como lo hace en los no diabéticos.⁵⁻⁸

Se realizó un metaanálisis de los estudios prospectivos sobre las concentraciones de insulina, en relación con la enfermedad arterial coronaria. De 1985 a 1997

se efectuaron 10 estudios, cuyas bases de datos fueron suficientes para poder obtener información significativa de esta asociación. La mayor parte de los resultados demostraron una relación significativa, particularmente en sujetos de edad media. Desde el punto de vista estadístico, no se pudo determinar una relevancia importante con los ancianos entre 75 y 80 años de edad. La minoría fue mayor y su interpretación especulativa podría ser el reflejo de aspectos de supervivencia, debido a que los ancianos que tuvieron concentraciones elevadas de insulina quizá se encontraron protegidos para no padecer enfermedades cardiovasculares. Esto tal vez se deba a los aspectos intrínsecos permisivos y genéticos de su propio endotelio vascular. Uno de los primeros estudios, ya clásico, es el del cuerpo policia- co de Finlandia, que tuvo un seguimiento de 20 años. Los sujetos que se catalogaron como los más sensibles a la insulina (20%) tuvieron mejor calidad de vida y mayor supervivencia que sus contrapartes resistentes a la insulina (20%). Si un individuo conlleva estas anomalías secundarias a la hiperinsulinemia durante largo tiempo (casi 50 años) tarde o temprano éstas terminarán por lesionarlo y le causarán la muerte. Por ende, lo importante es saber cómo se desarrolla el proceso que podría causar la muerte tempranamente a fin de revertirlo, y no el hecho de que finalmente todo individuo tendrá que morir.⁹

Uno de los mejores estudios que analizó la relación de las concentraciones de insulina y apolipoproteína B (apoB), así como su impacto en la predicción de la enfermedad arterial coronaria, consideró el efecto independiente de la insulina en ayunas, al utilizar un reactivo de radioinmunoensayo para detectarla y que no reconocía a la proinsulina. Se pudo observar que las concentraciones de insulina menores a 12 microunidades x mL (mcU/mL) se relacionaron con un pobre aumento de apoB. Sin embargo, las concentraciones de 12 a 15 mcU/mL y, sobre todo, mayores de 15 mcU/mL se relacionaron con incrementos alarmantes de apoB, con valores de predicción muy precisos para la enfermedad arterial coronaria. Desde el punto de vista clínico, al ofrecer tratamientos farmacológicos a los pacientes diabéticos o no hiperinsulinémicos, se deberían considerar, al mismo tiempo que se les mejora su sensibilidad a la insulina, los tratamientos de reducción de lípidos para disminuir las concentraciones

de apoB. La terapia hipolipemiente más común utilizada en Estados Unidos es la de las estatinas.

Otros estudios demostraron de manera categórica la interacción entre las concentraciones de apoB y las partículas densas y pequeñas no convencionales de LDL, las cuales son altamente aterogénicas. Dichas partículas sugieren un nulo efecto antilipolítico por parte de la insulina en el tejido adiposo. Esto implica una gran resistencia a sus acciones y la consecuente liberación de ácidos grasos libres a la circulación portal. Asimismo, sugiere incremento hepático en la producción de VLDL y triglicéridos correlacionados con la disminución de HDL cardioprotector, lo que integra el perfil dislipídico del paciente obeso visceral y resistente a la insulina. Se infiere que la hipertriglicéridemia y las concentraciones disminuidas de las HDL son el indicativo clínico de las concentraciones aumentadas de las LDL densas, pequeñas y altamente aterogénicas, aun con las concentraciones normales de colesterol total y colesterol convencional de las LDL. Los hallazgos epidemiológicos demuestran que las concentraciones elevadas de apoB y el aumento en el colesterol de las LDL densas y pequeñas, presumiblemente más aterogénico, se relacionaron con incremento importante en la probabilidad predictiva para resultar con enfermedad arterial coronaria, quizá prematura.

En el estudio denominado *Quebec Cardiovascular Study* se efectuó un análisis intenso de la prevalencia de factores de riesgo no convencionales (concentraciones elevadas de insulina en ayunas, aumento de las apoB, incremento de las LDL densas y pequeñas altamente aterogénicas), comparados con factores de riesgo tradicionales o convencionales (colesterol total y de LDL convencional elevado, triglicéridos aumentados y disminución de las HDL). Los resultados fueron significativos en relación con la prevalencia tan común con la que dichos factores no convencionales se manifiestan en sujetos que han sufrido enfermedad isquémica coronaria. Éstos oscilaron entre 69 y 81%, en comparación con los convencionales que oscilaron en 62 y 68%. Otro aspecto relevante del análisis puntualizó que el factor de riesgo más común entre el grupo de sujetos con isquemia coronaria fue la hiperinsulinemia con 81%. A este estudio se le conoce ya como la publicación clásica de factores de riesgo no convencionales. De acuerdo con la interpretación de la

base de datos del *Quebec Cardiovascular Study*, al analizar los factores de riesgo convencionales (LDL, HDL, triglicéridos) en sujetos que tuvieron enfermedad isquémica coronaria, se observó una fuerte relación de 6 a 1 cuando cursaron con los tres factores. Pero cuando se analizaron los factores no tradicionales, se observó que los enfermos de isquemia coronaria tuvieron los tres factores (apoB, insulina elevada y LDL densas y pequeñas). La frecuencia alcanzó hasta 46%, contra 2% en pacientes isquémicos sin algún factor no convencional, lo que implicó una relación de 20 a 1. La razón por la que se aduce que los factores no convencionales de isquemia coronaria son altamente predictivos, al menos en Quebec, se relaciona con el bajo porcentaje de pacientes isquémicos que tuvieron concentraciones disminuidas o normales de apoB, rangos normales de LDL densas y pequeñas y sensibilidad a la insulina dentro de rangos apropiados. Este estudio se realizó con una alta sofisticación. Otros estudios, aunque no tan sofisticados, demostraron la misma correlación y resultados.^{10,11,12}

Al analizar a los diabéticos tipo 2, es pertinente aclarar qué tan común es la resistencia a la insulina en dicho padecimiento. La información sobre la resistencia a la insulina y aterosclerosis en Estados Unidos (*Insulin Resistance Atherosclerosis Study* o IRAS) se obtuvo a partir de sujetos mexicanos-americanos, blancos no hispánicos y afroamericanos con índice de masa corporal promedio de 31.92%. Todos los diabéticos en los tres grupos étnicos resultaron resistentes a la insulina. Las implicaciones se relacionan con el hecho de que cualquier diabético tipo 2 con índice de masa corporal mayor a 27 tiene mayor probabilidad de ser resistente a la insulina. Si se pretende utilizar una tiazolidinediona en un diabético tipo 2, y existen dudas con respecto a la resistencia a la insulina, el índice de masa corporal será una excelente guía; no habrá necesidad de evaluar si tiene o no dicha resistencia. Las anormalidades del perfil lipídico de los pacientes indican que prácticamente tienen las mismas cantidades de LDL convencional, independientemente de si son sensibles o resistentes a la insulina. Sin embargo, también señalan que los resistentes a la insulina tienen concentraciones disminuidas de HDL y aumentadas de triglicéridos plasmáticos, lo que implica que hay concentraciones anormales elevadas de LDL

densas y pequeñas no convencionales, a pesar de que estos diabéticos tuvieron las mismas concentraciones de glucosa.

Al comparar a los diabéticos resistentes a la insulina con los que fueron sensibles a la misma (estos últimos son bastante escasos), se observa que los primeros se distinguieron por la obesidad. Asimismo, se advirtieron concentraciones elevadas de fibrinógeno y muy altas del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) en los pacientes diabéticos tipo 2 resistentes a la insulina. Estos nuevos factores de riesgo vascular protrombóticos ofrecen un pobre pronóstico y menor calidad de vida. Con base en lo anterior, el estudio IRAS también demostró que las cantidades de PAI-1 se incrementaron significativamente cuando se compararon sujetos con concentraciones normales de glucosa, alteradas en ayunas y de diabetes franca. En la población total de los sujetos del estudio IRAS, la sensibilidad a la insulina se relacionó inversamente con las concentraciones de activador del plasminógeno-1 de manera significativa. Además, resultó positiva para fibrinógeno, aunque de manera más débil. Estos datos indican la fuerte correlación del síndrome metabólico y la grasa visceral con las alteraciones protrombóticas características de los pacientes diabéticos obesos.^{13,14,15} Estudios recientes señalan a la proteína C reactiva como un marcador importante para determinar la inflamación endotelial subclínica y su relación con la enfermedad arterial coronaria. En el estudio IRAS se pudo observar una fuerte correlación en las concentraciones de proteína C reactiva de los sujetos prediabéticos obesos y en los que tuvieron obesidad del segmento superior y glucemia alterada en ayunas, así como una fuerte relación inversa con la sensibilidad a la insulina y una débil pero sustancial relación con la tensión arterial sistólica.¹⁶

Una pregunta actual, la cual es foco importante de debate, es si los fármacos sensibilizadores a la acción de la insulina pueden disminuir los marcadores de riesgo cardiovascular e incidir en la protección del daño endotelial. Es claro que la reducción de peso tiene un marcado efecto en disminuir las concentraciones de proteína C reactiva y activador del plasminógeno-1. Existe información razonable que sugiere que las tiazolidinedionas tienen un efecto positivo en los marcadores de inflamación y de trombosis. Los datos

preliminares sugieren que al agregar rosiglitazona al régimen farmacológico de pacientes diabéticos, los cuales ingieren sulfonilurea, se observa reducción significativa en las concentraciones del antígeno y la actividad del plasminógeno-1. Este enfoque podría ser promisorio con respecto a la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2. Los datos sobre los efectos de la rosiglitazona en las concentraciones de proteína C reactiva señalan que la reducción de este marcador cardiovascular de inflamación es significativa a razón de 4 y 8 mg. Aún no se sabe por qué dicha reducción no está relacionada con la dosis.¹⁷

La abrumadora manifestación de la enfermedad cardiovascular en el paciente prediabético tipo 2 amerita un tratamiento agresivo, el cual debe manejarse más allá del control glucémico y la prevención de la aparición de la diabetes franca. Este subgrupo de individuos selectos son obesos, con índice de masa corporal mayor a 27, con circunferencias abdominales por arriba de 90, resistentes a la insulina, hiperinsulinémicos y con factores de riesgo no convencionales. Tal vez su tratamiento deba equipararse con la manera en que se manejan los lípidos alterados y la tensión arterial, en relación con la enfermedad isquémica coronaria o angina de pecho. Se debe prestar mucha atención a las intervenciones que mejoran la sensibilidad a las acciones de la insulina y que, a su vez, evitan el daño o lesión al endotelio vascular.

EFFECTOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y LOS PROCESOS PROINFLAMATORIOS Y PROTROMBÓTICOS

Existen varios elementos que demuestran que estamos ante una revolución del conocimiento en el tema de la prevención cardiovascular y los factores metabólicos e inflamatorios concomitantes. La prevención cardiovascular en el diabético debe ser objeto de intervención en etapas más tempranas, más aún cuando las manifestaciones de la diabetes y de la propia enfermedad cardiovascular no han aparecido. Es decir, el paciente debe tratarse desde el momento en que se detectan los datos que configuran el denominado síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina. La clave está en identificar fehacientemente a los pacientes

con mayor riesgo, aun antes de que haya una manifestación significativa de hiperglucemia. Sin embargo, mientras esto sucede, se puede aplicar y realizar un enfoque preventivo en los pacientes que ya son diabéticos. Es verdaderamente impactante el número de pacientes en Estados Unidos que requerirán cambios terapéuticos en su estilo de vida (terapéutica nutricional, planes de ejercicio), dado que tienen factores de riesgo o enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Éste se calcula en 65 millones de sujetos, según el documento del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol III (NCEP III) en su apartado de tratamiento del adulto. Al menos 36 millones requerirán tratamiento medicamentoso adicional, con un costo sumamente elevado para el sistema de salud de uno de los países con mayor poder adquisitivo del mundo. Las cifras de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC, 1993) y la Encuesta Nacional de Salud (ENSA, 2000) demuestran aumento de la diabetes y de los factores de riesgo cardiovascular, igual de alarmante o más que el observado en Estados Unidos; con el agravante de que no se cuenta con los medios económicos para afrontar de manera eficaz dicha carga y mucho menos para las complicaciones crónicas de la diabetes y la aterosclerosis en general.¹⁸

La predisposición genética interactúa con los factores ambientales (sedentarismo, obesidad y sobrealimentación) para producir resistencia a la insulina, mucho antes de que se observe hiperglucemia. La hiperglucemia será la responsable de las complicaciones microvasculares como la retinopatía y la nefropatía. No hay duda de que al controlar la hiperglucemia de manera estricta se pueden prevenir dichas complicaciones. Sin embargo, en el caso de las alteraciones macrovasculares ateroscleróticas que conducen a la enfermedad coronaria y a las amputaciones, dicho control glucémico no parece ser tan eficaz por sí solo. En el origen de estos padecimientos intervienen otros factores relacionados con la resistencia a la insulina y al hiperinsulinismo compensatorio, como la hiperlipidemia y la hipertensión. Los estudios como el UKPDS y varios ensayos prospectivos parecen demostrar mayor eficacia en esta intervención, que el solo control glucémico para prevenir la morbilidad y mortalidad macrovascular. Estas alteraciones propias de la resistencia insulínica que conducen al daño macrovascular comienzan incluso antes que la hiperglucemia. Sin

embargo, también se mantienen en la fase hiperglucémica de la evolución natural de la enfermedad. Los factores genéticos que interactúan con los ambientales, particularmente con la escasa actividad física y la obesidad, conducen a la disminución de la respuesta biológica a la insulina. La célula beta responde al incrementar su secreción hormonal, a fin de compensar la resistencia y provocar hiperinsulinemia compensatoria. En la medida en que se mantengan el sedentarismo y la obesidad, las concentraciones de insulina se incrementarán para satisfacer las demandas crecientes de dicha resistencia. De lo contrario, se observará hiperglucemia posprandial, imperceptible a las tradicionales glucemias de ayuno que se reportan en límites normales. Posteriormente, el paciente progresará a concentraciones de glucosa alterada en ayuno y, finalmente, a cifras por arriba de 126 mg/dL. Cuando esto ocurre, se está ante un caso de diabetes establecida. Por ende, para que se establezca la diabetes como enfermedad se necesita de una falla dual: a) resistencia a la insulina en el músculo, hígado y tejido adiposo, principalmente; b) falla en la capacidad secretora de la célula beta y el defecto funcional inducido por el hiperinsulinismo compensatorio, imposible de mantener indefinidamente, que provoca agotamiento de insulina. La resistencia insulínica se define como la disminución de la sensibilidad de los tejidos receptores a la acción de la hormona. Implica captación y utilización deficientes de la glucosa en el músculo y en el adipocito, así como supresión inadecuada de la liberación de la glucosa por parte del hígado. En cualquier caso, se requiere mayor cantidad de insulina que la habitual para conseguir sus efectos fisiológicos, evaluados por la captación y utilización de la glucosa por el músculo, el tejido adiposo y la supresión de la liberación hepática de glucosa. El resultado final de la incapacidad de la insulina para obtener su efecto máximo se traducirá gradual y progresivamente en hiperglucemia y, de manera simultánea, en agotamiento pancreático.^{19,20}

En relación con la sucesión de los fenómenos descritos, hay un elemento que requiere particular atención y que es foco de profundo interés de muchos investigadores en la actualidad: la obesidad, particularmente la adiposidad visceral. Una de las preguntas a desentrañar es ¿por qué se acumula la grasa en el compartimiento

perivisceral conforme envejecemos? Lo que sí se sabe es que el tejido graso tiene efectos significativos en el metabolismo. Se demostró disminución de la sensibilidad a la insulina relacionada directamente con la acumulación de la grasa visceral en el abdomen. Esto tiene que ver con el efecto de los ácidos grasos en la actividad de la insulina. Los ácidos grasos se liberan desde el tejido adiposo. El tejido graso visceral tiene una particular proclividad a la lipólisis. Si aumenta la obesidad central o visceral hay incremento importante de ácidos grasos liberados hacia la circulación. No todo el tejido adiposo se comporta de esta manera. Por ejemplo, la grasa subcutánea no libera la misma cantidad de ácidos grasos al torrente sanguíneo, lo cual implica diferentes propiedades mecánicas y metabólicas de los diversos depósitos adiposos del cuerpo.²¹

Ciertos tejidos metabolizan los ácidos grasos e inhiben, de forma competitiva, la captación de glucosa inducida por la insulina en el músculo y los hepatocitos. Además, esta inhibición en el hígado resulta en incremento de la gluconeogénesis hepática. En todos los casos, el resultado es el aumento de las concentraciones de glucosa plasmática.²² Mientras exista una adecuada reserva pancreática, se favorecerá el hiperinsulinismo compensatorio. Al agotarse la célula beta, se manifestará la hiperglucemia en ayunas, característica de la diabetes mellitus manifiesta. Ya se ha demostrado la activación de enzimas del tipo de las proteincinasas C (PKC) ante un exceso de ácidos grasos libres circulantes. Estas enzimas se activan con los ácidos grasos y fosforilan componentes específicos de la cascada de episodios postreceptor de insulina, lo que afecta de manera negativa la función de proteínas GLUT 4 que intervienen en el transporte de glucosa al interior de las células. Por esta razón, se sabe que el metabolismo de los ácidos grasos puede ser un punto interesante de intervención para mejorar la sensibilidad de los tejidos a la insulina.²³ El advenimiento de las tiazolidinedionas (TZD) y el conocimiento de su mecanismo de acción permite conocer los aspectos moleculares relevantes de los ácidos grasos. Uno de los efectos más significativos al utilizar este grupo de fármacos es una clara y sostenida disminución de las concentraciones de ácidos grasos libres. En estudios comparativos de la glibenclamida con la rosiglitazona se apreció este efecto, sustancialmente más pronuncia-

do que el de la sulfonilurea. Sin embargo, así como se sabe que el efecto hipoglucemiante en el uso clínico de las glitazonas es lento y tarda de uno a dos meses en establecerse, la disminución de los ácidos grasos libres también toma varios meses en alcanzar su máximo efecto. Otro aspecto de las acciones de las tiazolidinedionas es su capacidad para redistribuir el tejido adiposo. Producen incremento del tejido adiposo subcutáneo, al tiempo que reducen la acumulación de grasa visceral e intrahepática. En general, aumentan la oxidación de la grasa y disminuyen la circulación de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo.^{24,25}

En la diabetes tipo 2 se encuentran dos defectos fundamentales: disminución del efecto biológico de la insulina, definida como resistencia, y discapacidad en la función de la célula beta, que se distingue por defectos funcionales en su capacidad secretora para compensar la resistencia a las acciones de la hormona. El fenómeno de la resistencia a la insulina varía según las diferentes poblaciones y grupos étnicos; aun dentro de los mismos individuos que se encuentran en diversos estados fisiológicos. En los sujetos normoglucémicos con diferentes grados de disminución de la sensibilidad a la insulina, como la obesidad durante el embarazo o la pubertad, la hiperinsulinemia compensatoria consigue mantener a la glucosa dentro de los rangos normales. Siempre que se mantenga la célula beta pancreática funcional y con suficiente reserva, se podrá mantener la euglucemia, incluso en los estados de importante disminución de la sensibilidad a la insulina.²⁶

Es claro pues, que la diabetes aparece, se desencadena y progresa en la medida que la función secretora de la célula beta declina.²⁷ En el estudio UKPDS se mostró que al momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2, 50% de dicha función se perdió. Hoy en día, esta pérdida continúa, aun en los subgrupos de pacientes bajo tratamiento con metformina o insulina (uno pensaría que protegen del continuo declive de la capacidad secretora del páncreas). Desde el punto de vista cronológico, se sabe que hay pérdida de la respuesta rápida de secreción insulínica y atraso en la segunda fase. De manera progresiva irá estableciéndose una insulinopenia relativa. Los nuevos secretagogos, como los derivados del aminoácido fenilalanina (nateglinida), tienen la capacidad de restablecer ese primer pico de secreción rápida de insulina. A mediados de la

década de 1970, estudios pioneros demostraron que es posible estimular la secreción rápida de insulina con aminoácidos como la arginina en pacientes con diabetes tipo 2, los cuales no respondían al estímulo natural de la glucosa para inducir dicho pico. Los investigadores que trabajan con incretina y nuevos secretagogos buscan otras maneras de despertar a la célula beta, a fin de restablecer sus funciones secretoras.²⁸ El otro aspecto de la disfunción secretora está dado por el atraso en la segunda fase. Ésta es pronunciada pero tardía y se desfasa del momento crítico de la absorción de los alimentos. Conduce a la manifestación de las excursiones glucémicas posprandiales, las cuales se aprecian en las curvas de tolerancia a la glucosa alteradas de estos pacientes. Con respecto a la acción de algunos fármacos nuevos del grupo de las tiazolidinedionas, existe un efecto simultáneo. De acuerdo con el modelo HOMA, a medida que mejora la sensibilidad periférica a la acción de la insulina, se incrementa la acción de la célula beta. En modelos animales se observó incremento de la masa de células beta, así como de su contenido insulínico. En la actualidad, este efecto se estudia en humanos.

Por lo que se refiere a la acción clínica, pudo detectarse tempranamente a las mujeres en riesgo con las siguientes manifestaciones: obesidad visceral, acantosis nigricans, hipertensión arterial o síndrome de ovarios poliquísticos. Asimismo, se apreciaron anomalías bioquímicas que sugerían dislipidemias, hiperuricemia, hiperinsulinemia o hiperglucemia postprandial. Este conjunto de anomalías comprende lo que, en general, se denomina síndrome de resistencia a la insulina. Algunas de estas manifestaciones dependerán de la disminución de la sensibilidad de tejidos específicos a la propia acción de la insulina, como la hiperglucemia o la dislipidemia; es decir, son resistentes a sus acciones. Sin embargo, otras alteraciones dependerán del efecto de la excesiva cantidad de insulina en los tejidos que permanecen sensibles a la acción de la hormona. Dichas alteraciones son el resultado de una hiperestimulación por la insulina como factor de crecimiento tisular. Algunas de ellas son: crecimiento de células vasculares en el endotelio, reabsorción tubular de sodio en el riñón, hiperandrogenismo en el ovario o acantosis nigricans en el tejido dérmico. Como consecuencia de los efectos del síndro-

me metabólico, los fármacos como la metformina, y más recientemente las tiazolidinedionas, llaman la atención. Éstos pretenden ser la opción más apropiada para el tratamiento específico de la resistencia a la insulina y su hiperinsulinemia compensatoria, puesto que los secretagogos nuevos, los antiguos (sulfonilureas) e incluso la misma insulina exógena no tienen efecto en la resistencia a la insulina. En algunos casos, empeoran el hiperinsulinismo.²⁹⁻³⁵

En el estudio UKPDS, el subgrupo de pacientes obesos que se trató con metforminas mostró disminución significativamente mayor de eventos cardiovasculares, específicamente de infarto de miocardio, en comparación con los tratamientos administrados a otros subgrupos. Esta situación podría explicarse por su mecanismo sensibilizador a las acciones de la insulina, debido a que en el caso específico de este medicamento, dicho mecanismo se consigue predominantemente por su acción en el hígado, donde disminuye la producción hepática de glucosa en ayunas. Comparada con las tiazolidinedionas (TZD), la metformina disminuye sustancialmente la producción hepática de glucosa en ayunas, mientras que las primeras aumentan la utilización periférica de la glucosa. Ambos medicamentos disminuyen las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes. La metformina potencia y ejerce una acción aditiva a la demostrada en las TZD. Aunado a la preservación de la función de la célula beta, las TZD demuestran efectos vasculares benéficos, como mejoría del perfil lipídico, disminución de la microalbuminuria, disminución de la tensión arterial, incremento de acciones trombolíticas en los vasos sanguíneos y menor migración y proliferación de las células del músculo liso vascular. Por ello, el uso de metformina y TZD, solas o combinadas, es de gran utilidad en los pacientes diabéticos con manifestaciones de resistencia a la insulina.^{36,37}

En etapas posteriores de su evolución, los pacientes necesitarán la adición de un secretagogo para poder conseguir un control óptimo en sus concentraciones de glucemia; incluso, un grupo requerirá tratamiento con insulina a largo plazo. Este nuevo enfoque, que visualiza un abordaje más temprano y preventivo, permitirá una mejor cardioprotección en estos pacientes. Asimismo, preservará por más tiempo la función de la

célula beta y, sobre todo, retardará las complicaciones macrovasculares.³⁸

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y SU RELACIÓN CON LA GRASA VISCERAL Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Este apartado describe la expresión genética, los aspectos fisiopatológicos y biomoleculares que relacionan la resistencia a la insulina, la inflamación y disfunción endotelial, así como las implicaciones de la señalización de la insulina en la pared vascular, como factor de crecimiento tisular, y los efectos cardioprotectores de las intervenciones con los medicamentos nuevos que sensibilizan las acciones de la insulina en el endotelio. Con respecto a los mecanismos moleculares y genéticos que dan lugar a la inflamación endotelial, entender el inicio del proceso ateroscleroso en la pared vascular es el punto clave para poder desentrañar los pasos de la formación de la placa ateromatosa.³⁹

El primer integrante del proceso es el colesterol de LDL. Ya se sabe cuáles son las concentraciones elevadas de este colesterol que se relacionan directamente con la formación de la placa ateromatosa. Existen diversos datos bibliográficos que demuestran que la disminución farmacológica y no farmacológica de estas concentraciones se relaciona directamente con la reducción de la mortalidad cardiovascular. La disminución de las concentraciones de esta fracción aterogénica del colesterol implica que en realidad se están reduciendo las cantidades de colesterol “atrapado” en el interior de la pared del vaso coronario. Este colesterol atrapado se oxida mediante diversos procesos y mecanismos. Los procesos oxidativos de las LDL se incrementan en los estados de resistencia a la insulina, lo que da lugar a un aumento en sus índices de oxidación.⁴⁰

El perfil dislipidémico del paciente obeso visceral se estableció desde hace casi una década. Este tipo de sujetos con sobrepeso acumulan mayor cantidad de grasa visceral o intraabdominal en la región omental o epiploica, lo que causa mayor lipólisis y liberación de ácidos grasos libres portales. Cuando éstos llegan a la glándula hepática, se liberan en la circulación general. Como resultado, hay concentraciones elevadas de triglicéridos circulantes, moléculas pequeñas y densas de colesterol de LDL altamente aterogénico,

cantidades aumentadas de apolipoproteína B y concentraciones disminuidas de colesterol de HDL. Es el mismo perfil dislipidémico observado en pacientes con hiperinsulinemia e intolerancia a los carbohidratos.⁴¹

Otro integrante importante de este proceso es el macrófago. Su importancia radica en que captura y engloba estas moléculas de colesterol de LDL oxidadas. En vez de llevar el colesterol fuera de la pared vascular, los macrófagos lo convierten y transforman en células espumosas. Estas células son sumamente adheribles y contienen grandes cantidades de colesterol de LDL. La acumulación de estas células en la pared vascular produce la estría grasa. Éste es el primer cambio importante en la pared endotelial. La estría grasa se considera el primer marcador de lesión en la formación de la placa ateromatosa. En esta área, la progresión de la placa se relaciona con la migración de las células del músculo liso vascular, lo que da lugar al capuchón fibroso. Cuando las células espumosas se mueren, se transforman en una cubierta lipídica necrótica. De esta manera, constituyen las placas ateroscleróticas avanzadas en gran riesgo de rotura.^{42,43}

El papel de los macrófagos en la causa de la lesión endotelial ateromatosa es primordial, y se encuentra íntimamente relacionado con la capacidad de adhesividad y penetración de los monocitos circulantes del torrente sanguíneo a la pared vascular. Se propone que cuando el endotelio se lesiona, se codifica la transcripción nuclear en la célula endotelial de proteínas que expresan cantidades elevadas de moléculas de adhesión, denominadas moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y moléculas celulares de adhesión vascular (VCAM). Estas sustancias endoteliales ejercen una profunda atracción en los monocitos circulantes hacia la pared endotelial del vaso sanguíneo. Conforme progresa el daño vascular, las células endoteliales y las células del músculo liso vascular expresan y secretan cantidades elevadas de quimosina, la cual se denomina proteína quimioatrayente de macrófagos (MCP-1). Esta sustancia influye de manera decisiva en los monocitos, los activa y diferencia en macrófagos activos que capturan y engloban ávidamente LDL oxidado. Otra sustancia importante que se expresa en la célula endotelial es el factor estimulante de la colonia de macrófagos (MCSF), que ejerce una profunda influencia en la diferenciación de monocitos a macrófagos en la pared vascular.⁴⁴

Si se manipulan roedores con técnicas de ingeniería genética y biología molecular (*knockout-gene therapy*) y, además, se les programa para no producir genes proateroscleróticos, no tendrán formación de células espumosas y no resultarán con aterosclerosis, a diferencia de sus controles normales.⁴⁵ Aun cuando se les alimenta con una dieta calórica densa y muy alta en grasas saturadas y se creen mutantes obesos y con alto riesgo para aterosclerosis, éstos carecerán de la expresión genética de la proteína quimioatrayente de macrófagos o factor estimulante de la colonia de macrófagos.

En octubre de 1999, el periódico *Wall Street Journal* publicó en su primera página que el sospechoso principal de la primera causa de muerte en Estados Unidos (enfermedad arterial coronaria) era la inflamación de la pared de la arteria en cuestión. Fue una excelente idea dar a conocer los adelantos sobre cómo se bloquea la expresión genética de MCP-1 y de MCSF para que la gente común pudiera entender los nuevos enfoques de la aterosclerosis y la prevención cardiovascular futura.

El punto clave es el mecanismo fisiopatológico mediante el cual la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia contribuyen a desencadenar los procesos proateroscleróticos. Para entender mejor estos procesos, es necesario conocer primero los mecanismos de señalización que dan lugar a las acciones de la insulina. Existen dos mecanismos principales. El primero está claramente relacionado con el transporte facilitado de glucosa e involucra a la vía de la fosfoinositol (PI) 3-cinasa. Al unirse la insulina con su receptor en la membrana celular, se activan los sustratos del receptor de insulina (IRS) intracelulares 1, 2, 3 y 4. Estas acciones fosforilan la PI 3-cinasa y dan lugar al transporte de la glucosa en el interior de la célula y en el endotelio. Asimismo, estimulan la producción de óxido nítrico con la participación de la insulina y generan un efecto benéfico vasodilatador. Cuando esta vía de señalización se altera por causas genéticas o sustancias secretadas por el tejido adiposo, como los ácidos grasos libres o el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) que inhiben la acción de la insulina en el músculo esquelético, existe alteración en las funciones de la insulina en relación con el transporte de glucosa y de la producción de óxido nítrico en la célula endotelial. Se demostró que los pacientes resistentes a la insulina,

mucho antes de ser diabéticos francos, tienen defectos en la producción de óxido nítrico de las arterias resistentes, incluyendo las coronarias.

La insulina es un factor conocido de crecimiento tisular. El segundo es la vía de señalización de sus acciones que se relaciona con la activación de enzimas denominadas RAS, RAF y MEK, las cuales inducen en última instancia la activación de la vía de la proteína mitogénica activada (MAP)-cinasa. Esta cinasa favorece el crecimiento del tejido vascular y la producción de endotelina. Asimismo, influye en la migración de las células del músculo liso vascular, los monocitos, macrófagos y las células endoteliales. Se sabe que la vía de las MAP-cinasas regula la producción del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1, sustancia catalogada como protrombótica y profibrótica) en el riñón, la vasculatura y el músculo cardíaco. Lo anterior conduce a una profunda reflexión sobre los efectos paradójicos de la insulina en el endotelio vascular. Por un lado genera una importante estimulación vasodilatadora y protectora al regular la producción de óxido nítrico; por otro, activa la vía proaterosclerótica de las MAP-cinasas al regular la migración de monocitos y macrófagos y el crecimiento de las células del músculo liso vascular. De igual forma, incrementa la producción de endotelina y de PAI-1 en el endotelio. Por ende, la definición por excelencia de un sujeto resistente a la insulina se vincula con un defecto en la vía de la PI-3 cinasa, el cual condiciona una alteración en el transporte de la glucosa y en la producción de óxido nítrico. En modelos animales y humanos, se observa que la vía PI-3 cinasa es defectuosa en la resistencia a la insulina, mientras que la vía de la MAP-cinasa opera de manera normal. Con base en lo anterior, surge el postulado de la existencia de un desequilibrio que se distingue por resistencia a la insulina, por un defecto en el transporte de la glucosa, una disfunción endotelial con deficiente producción de óxido nítrico y una vía proaterosclerótica que funciona a un ritmo fisiológicamente normal y apropiado.^{46,47}

Se demostró con certeza que la resistencia a la insulina está relacionada con los procesos inflamatorios que lesionan el endotelio. Asimismo, se establecieron los vínculos comunes por los que ésta ejerce una profunda influencia en el desencadenamiento del proceso aterosclerótico. La elevación de los ácidos

grasos libres, que provienen del sistema porta hepático en los estados de resistencia a la insulina, es ampliamente aceptada. Existen pruebas contundentes de que su participación agrava el daño arterial. Las concentraciones del factor de necrosis tumoral-alfa están elevadas en la resistencia a la insulina. De igual forma, el TNF-alfa está incrementado en la pared vascular lesionada. Desde hace varios años se describe que la proteína C reactiva (CRP) es un excelente factor de predicción de eventos cardiovasculares coronarios en pacientes con o sin diabetes, y ha adquirido importancia como un marcador temprano de inflamación endotelial. Sus altas concentraciones también predicen el desencadenamiento de la diabetes tipo 2. El colesterol de LDL oxidado es una importante sustancia proinflamatoria en la pared del vaso sanguíneo.⁴⁸ Las concentraciones elevadas de LDL densas y pequeñas, altamente aterogénicas, son una característica del estado dislipidémico en la resistencia a la insulina. Existen datos de que la angiotensina II (AgII) es uno de los principales factores dañinos que intervienen en el proceso inflamatorio de la pared vascular. El estudio HOPE demostró la importancia de inhibir el sistema renina-angiotensina con el fin de proteger el endotelio. En los sujetos resistentes a la insulina, con o sin diabetes tipo 2, hay una sensibilidad incrementada a las acciones deletéreas de la AgII. Su papel como mediador del daño vascular en la disfunción endotelial es definitivo.^{49,50}

En efecto, la función de la AgII es de gran importancia en los diversos mecanismos de la resistencia a la insulina, como causa y consecuencia de la disfunción endotelial. En un individuo, los factores de riesgo establecidos para el desencadenamiento de la enfermedad vascular aterosclerosa (hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes tipo 2, tabaquismo) se acumulan para producir estrés oxidativo y provocar disfunción endotelial. En las moléculas, estas acciones resultan en disminución de la producción y acciones vasodilatadoras del óxido nítrico. El aumento en las concentraciones y expresión tisular de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) dan lugar a un importante incremento en las concentraciones locales del tejido vascular de la AgII. Estos aumentos de la AgII estimulan la expresión endotelial del factor protrombótico PAI-1 que causa trombosis. La AgII fa-

vorece la expresión de las moléculas de adhesión ICAM y VCAM en el endotelio, las cuales generan inflamación. Asimismo, la AgII estimula la expresión en las concentraciones de la endotelina para causar vasoconstricción. Finalmente, la AgII favorece la producción de metaloproteasas de la matriz para provocar mayor inestabilidad en las placas ateromatosas existentes y hacerlas más vulnerables a una rotura. En otras palabras, la AgII tiene una función similar a la de la insulina en el endotelio. En definitiva, debe catalogarse como un factor de crecimiento tisular que causa remodelación vascular.⁵¹

El tejido vascular es uno de los objetivos primordiales de las acciones de señalización de la insulina, lo que implica que en la resistencia a la insulina la actividad de la vía de la MAP-cinasa funciona sin compensación hacia la estimulación de la expresión de factores de crecimiento tisular proaterosclerosos. Es claro que la AgII induce 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 implicados en la enfermedad vascular, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF1), también activan la MAP-cinasa. Uno de los efectos directos más importantes de la hiperglucemia en el endotelio es la estimulación de la función de la vía MAP-cinasa. Con esto se explica la aterosclerosis acelerada, característica del paciente diabético tipo 2. Se puede afirmar que los factores de crecimiento múltiples, factores de daño vascular, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia exacerban la actividad de la MAP-cinasa. Esta vía de señalización común es hiperestimulada, aun con la actividad normal sin mecanismos compensatorios, secundarios a la resistencia a la insulina. Éstos se reflejan en hipoactividad de la vía PI-3 cinasa y ejercen profunda influencia en los mecanismos que causan la inflamación endotelial y el desencadenamiento del proceso ateroscleroso.⁵²

El enfoque clínico-práctico para abordar las enfermedades cardiovasculares y la resistencia a la insulina es una de las interrogantes que tratarán de clarificarse en el futuro. Al parecer, una opción se encamina a intervenir e interferir con la vía de la MAP-cinasa con el fin de proteger el sistema cardiovascular. Esta situa-

ción podría lograrse a través de los receptores nucleares denominados receptores activados del proliferador de peroxisomas-gamma (PPAR-gamma), los cuales se expresan en abundancia en las células endoteliales. Cuando se añaden ligandos para PPAR-gamma (tiazolidinedionas) a cultivos de células vasculares (células de músculo liso vascular, monocitos o macrófagos), la estimulación de factores de transcripción nucleares activados a través de la vía MAP-cinasa es fuertemente bloqueada. 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 crecimiento en la pared vascular y 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 en la pared vascular. Además, al inhibir la fosforilación del factor de transcripción Ets-1, deja de haber producción de metaloproteasas de la matriz, migración vascular y se bloquean los factores que causan inestabilidad de la placa ateromatosa. El mensaje de los progresos de biología molecular en la vasculatura y el endotelio es que hoy se conocen las vías comunes. Al modularlas, provocan la inhibición de procesos importantes, no sólo los que influyen en el crecimiento tisular y migración celular, sino los que dan lugar al desencadenamiento de la inflamación endotelial, rotura e inestabilidad de la placa ateromatosa en la pared vascular. Por lo anterior, todo parece indicar que el sistema completo de la MAP-cinasa-PPAR-gamma es un importante objetivo terapéutico futuro para la prevención de la disfunción endotelial. Asimismo, desempeña un papel primordial en el origen del daño vascular.

Varios grupos de investigación establecen los mecanismos por los que el receptor nuclear PPAR-gamma impide la aterosclerosis. Existen hallazgos que demuestran que la activación del sistema PPAR-gamma inhibe el proceso inflamatorio y la actividad migratoria de los monocitos y macrófagos. Varios estudios señalan que ligandos del sistema PPAR-gamma (tiazolidinedionas) impiden la mayor parte de las acciones y reacciones inflamatorias que impactan el endotelio vascular, incluyendo la formación de TNF-alfa, interleucinas y la proteína que induce la producción de

óxido nítrico y sintetasa, especialmente en monocitos y macrófagos. Este tipo de ligandos inhiben la producción de las metaloproteinasas de la matriz en los macrófagos y las células del músculo liso vascular. Recientemente se vio que también impiden el proceso angiogénico de las placas ateroscleróticas, mediante las cuales se prolonga el crecimiento de la placa ateromatosa. Se demostró que existe crecimiento de novo de pequeños vasos sanguíneos en el interior de la placa ateromatosa. La rotura de estos pequeños vasos sanguíneos es la que causa más inflamación y más inestabilidad en la placa. La rosiglitazona inhibe este proceso angiogénico y mejora la función endotelial. Por último, la inflamación parece ser el vínculo importante entre la resistencia a la insulina y la aterosclerosis. En la actualidad, las tiazolidinedionas son el fármaco con mecanismo de acción apropiado para revertir el daño endotelial.^{53, 54, 55}

MECANISMOS QUE VINCULAN AL SÍNDROME METABÓLICO CON LA INFLAMACIÓN ENDOTELIAL, LA ATROSCLEROSIS Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El síndrome metabólico es un conjunto de afecciones aterogénicas que se distingue por hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, concentraciones disminuidas de colesterol HDL cardioprotector, elevación del colesterol LDL (fracción de partículas pequeñas y densas) y alteraciones del metabolismo de la glucosa. Éstas tienen como denominador común el aumento de la resistencia a las acciones de la insulina, hiperinsulinemia compensatoria y disfunción endotelial, las cuales conducen al desencadenamiento temprano de la aterosclerosis y causan, desde el punto de vista clínico, la manifestación de los síndromes isquémicos coronarios agudos en forma de angina inestable, infarto agudo de miocardio o muerte súbita.⁵⁶

En los albores del siglo XXI, la aterosclerosis se consideró una enfermedad inflamatoria. Desde el punto de vista morfológico, lo primero que ocurre al formarse una lesión aterosclerótica es el reclutamiento de células inflamatorias y la adhesión de monocitos sanguíneos a las células endoteliales, debido a la expresión de moléculas de superficie quimioatrayentes que se unen a varias clases de leucocitos. Una de las más importantes es la molécula celular de adhesión vascular 1 (VCAM-1), capaz de unirse a los monocitos

y linfocitos. Ésta se expresa por las células endoteliales en el ateroma. El incremento anormal de las lipoproteínas estimula esta expresión, así como la inflamación de la pared vascular y el estrés oxidativo. En la actualidad existen hallazgos que vinculan al síndrome metabólico con la aterosclerosis debido a la inflamación de la pared arterial. Por lo anterior, es fundamental tratar de entender este proceso inflamatorio en el contexto de la fisiología del endotelio vascular.⁵⁷

Es sorprendente comprobar que durante los últimos años, en las sesiones científicas de la Asociación Americana del Corazón, se presentó un gran número de estudios que analizaron la manera en que la inflamación influye en los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desencadenamiento de la aterosclerosis y la diabetes tipo 2.⁵⁸ Los profesionales de la salud que investigan las causas de las enfermedades ven a los procesos inflamatorios en términos de inflamación aguda, representada por infiltración masiva de leucocitos. Desde nuestro punto de vista, la inflamación se puede definir como un proceso que puede influir en el desencadenamiento de enfermedades crónicas, como la aterosclerosis y la diabetes. Por ende, se antoja prudente un análisis de cómo se ha interpretado el término que engloba la definición del proceso inflamatorio. Así, el diccionario Webster define a la inflamación como: proceso que implica iniciar un incendio o empezar fuego; el inicio o el despertar de una fuerte emoción; algo que se hace más violento o intenso. Ciertamente, es un primer paso para definir la inflamación. El poeta Robert Graves describió a la inflamación como de naturaleza, de por sí, salvaje. Lo anterior podría implicar la interesante consideración de que al analizar la interrelación entre la inflamación, la aterosclerosis y la diabetes, se debe tomar en cuenta que dicho proceso inflamatorio está alterando algo que ya se encuentra en movimiento. El proceso inflamatorio crece dentro del proceso patológico, cuya naturaleza ya alterada o "salvaje" puede deberse a otros factores genéticos u otros estilos de vida.

En el diccionario médico general se mencionan las características tradicionales de la inflamación, las cuales provienen de los conceptos de Celsius en su descripción clásica de calor, dolor, rubor y tumor. Estos elementos se relacionan con dicho proceso y se manifiestan en conjunto como una reacción a la irritación,

lesión o infección (*Dorland's Medical Dictionary*). De manera que, nuevamente, ésta es una reacción a un proceso que ya está en movimiento. Con el fin de definir la inflamación con mayor sutileza, en el libro clásico de Robbins que habla de las bases patológicas de las enfermedades, se reconoce el papel integral de la vasculatura y los vasos sanguíneos en el proceso inflamatorio: "todo parece apuntar hacia una reacción de los vasos sanguíneos que lleva a la acumulación de fluidos y leucocitos en los tejidos extravasculares, situación que podría traducirse en el aspecto fundamental de la reacción inflamatoria" (*Robbins pathologic basis of disease, 6th edition*). En este sentido, es prudente e indispensable intentar contestar ciertos cuestionamientos, a fin de aclarar los conceptos a los que nos enfrentamos. ¿La inflamación crónica de bajo grado es un marcador de lesión endotelial?, ¿exacerba o predispone a padecer enfermedades crónicas inflamatorias?, ¿es un indicador de que la enfermedad puede manifestarse algún día?, ¿está empeorando un proceso que ya se encuentra en desarrollo?, ¿es posible que desempeñe un papel causante en el desencadenamiento de la aterosclerosis y la diabetes?, ¿interviene en los mecanismos por los que estas dos enfermedades se interrelacionan?, ¿la inflamación crónica de bajo grado representa un objetivo diagnóstico o terapéutico?, ¿podría representar otra forma de interpretación más elevada, como la manera en que estas dos condiciones interactúan? El sistema y la reacción inmunológica desempeñan un papel fundamental dentro del proceso inflamatorio. Los elementos de este sistema son los que participan activamente. El inicio del proceso se localiza en los vasos sanguíneos. Se encuentra en el centro de la respuesta a las células que llevarán a cabo la reacción inmunológica propiamente dicha; es decir, leucocitos polimorfonucleares, células T y B, células mononucleares, eosinófilos y basófilos. Sin embargo, en última instancia, la reacción inflamatoria se efectuará en el tejido extracelular y conectivo, donde los mastocitos, fibroblastos y macrófagos interactúan en esta reacción inmunológica y realizan sus funciones específicas.⁵⁹

Se debe pensar en el sistema inmunitario como un sistema que tiene dos componentes diferentes: uno innato y el otro adquirido. Ambos se relacionan de manera significativa con el desencadenamiento de la diabetes, aterosclerosis y el síndrome metabólico. La

reacción innata siempre está presente, de modo que la respuesta no cambiará con respecto a los diferentes estímulos. Las células fagocíticas están implicadas en dicha reacción: monocitos, macrófagos y polimorfonucleares. Estas células liberan mediadores que logran la reacción innata, misma que todos los seres humanos tienen, sin excepción alguna. Ésta se consigue a través de la liberación de citocinas, complemento y reactantes de fase aguda. El otro componente, el sistema inmunológico adquirido, es quizás la reacción más directa a las lesiones y los traumatismos. Se logra mediante la acción de células presentadoras para los antígenos que activan los linfocitos T y provocan una reacción subsecuente, la cual es integral, variable y compleja. Asimismo, conduce a una reacción específica a esta lesión. Ejemplo de ello es la producción de quimiocinas o citocinas quimioatrayentes, una familia muy grande de pequeñas moléculas. Algunas de ellas son la MCP 1 o proteína 1 quimiotáctica de macrófagos, y la otra es la proteína inducible 10 de interferón gamma, IP10, las cuales pueden servir como una potente guía de atracción molecular para concentrar células inflamatorias en un sitio de lesión o daño. Otro componente es la liberación de mediadores solubles como CD40, el cual puede conducir a una cascada subsecuente de reacciones en diversas células. Sin embargo, a esta reacción adquirida, secundaria a un traumatismo o lesión, puede integrarse la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y la interleucina-6. Éstas son citocinas inflamatorias muy potentes que promueven activamente la reacción a la lesión o traumatismo.⁵⁹

En el endotelio se realiza la inducción en la expresión de moléculas de adhesión que facilitará la entrada de estas células inflamatorias a los tejidos, donde ocurrirá la reacción inflamatoria. La inducción a través de citocinas de las células B en la producción de anticuerpos es otro medio de reacción a cualquier daño. La función del hígado es la fuente principal en la producción de gran número de reactantes de fase aguda, los cuales son sintetizados por los hepatocitos como reacción indirecta a la lesión. Los más importantes son: la proteína C reactiva (CRP) y el amiloide sérico A. Esta vía completa del sistema de inmunidad adquirida tiene vínculos muy claros con el sistema inmunitario innato, específicamente con las células T que, al pre-

sentar sus señales a las células del sistema inmunitario innato, causan reacciones importantes. Para concluir, es importante señalar las múltiples vías por las que estos componentes interactúan. Es una red compleja que implica la liberación de estimuladores y factores solubles hacia la circulación, a fin de obtener la respuesta inmunológica apropiada hacia una agresión. Es a través de estas sustancias solubles liberadas por las que se han podido efectuar mediciones que se utilizan como marcadores de enfermedades. Éstas se estudian para determinar si se encuentran implicadas en el proceso patológico. Con la liberación de estos mediadores, principalmente desde las células del sistema inmunitario hacia la circulación, se obtiene la oportunidad de empezar a considerar marcadores de inflamación.⁶⁰ Las citocinas actúan en el hígado para liberar ciertos reactantes de fase aguda, los cuales, en su paso final, constituyen los marcadores secundarios del efecto de estas citocinas. Entre las más importantes se encuentran: la interleucina 1-beta y 6, y el factor de necrosis tumoral -alfa, los cuales estimulan la producción de dichos reactantes como la proteína C reactiva, el fibrinógeno y el amiloide sérico A. Conviene saber qué es lo que sucede antes de la producción hepática de reactantes de fase aguda, y qué es lo que genera un aumento en la secreción de citocinas inflamatorias. Se sabe que una buena parte de las citocinas circulantes proviene de la misma pared vascular, y que la secreción de éstas actúa en el hígado para lograr la reacción de fase aguda; a su vez, incrementan la secreción de moléculas de adhesión denominadas ICAM-1 y VCAM-1, las cuales facilitan la entrada de células inflamatorias en la pared de los vasos. El tejido adiposo y los macrófagos se consideran otras fuentes importantes de citocinas que también influyen en el hígado. El componente final es el corazón, donde el tejido miocárdico también libera citocinas que conducen a la producción de proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide sérico A.^{59, 60}

Todos estos pasos intervienen en el desencadenamiento de la aterosclerosis, dado que en las lesiones ateroscleróticas existen hallazgos compatibles con elementos distintivos de una reacción inflamatoria. Los linfocitos T, componentes críticos de la parte central de la reacción inflamatoria, son las células que más predominan en las regiones anatómicas de las placas

ateromatosas y que finalmente van hacia la rotura. Los macrófagos también son abundantes en estos sitios. Las células musculares lisas, que se encuentran en estas lesiones, representan la huella distintiva de que existió una activación del sistema inmunológico, dada su expresión en un antígeno leucocitario humano (HLA). El antígeno resistente a la enfermedad (DR) refleja el hecho de que las células del músculo liso se activaron y, a su vez, interactuaron con las células T y los mediadores de la inflamación del tipo de las citocinas.^{61,62,63}

En la década de 1940 se demostró una estrecha relación entre las concentraciones de proteína C reactiva y los síndromes coronarios agudos. Sin embargo, no fue sino hasta 1990 cuando notables autores en la materia^{64,65} hicieron publicaciones importantes acerca del papel de la inflamación en los síndromes coronarios agudos. Recalaron que la proteína C reactiva podía predecir estos síndromes. De hecho, hoy se considera que la proteína C reactiva añade valor predictivo a la relación colesterol total y HDL para establecer el riesgo de un primer infarto de miocardio. Existen datos que demuestran que las concentraciones de proteína C reactiva predicen los riesgos, incluso mejor que la relación colesterol total y colesterol de HDL. Esto es de suma importancia, pues el marcador de inflamación informa acerca del proceso aterosclerótico, incluso al mismo nivel de la relación colesterol total y HDL. La predicción de riesgo se relaciona con las concentraciones de la proteína C reactiva (bajas, medias y elevadas). Si se analiza la gran diversidad de marcadores de riesgo para futuros síndromes coronarios agudos en hombres sanos de edad mediana, se puede observar que el colesterol total aún es el factor de predicción de riesgo más alto. El índice de colesterol total y colesterol de HDL es equivalente a la proteína C reactiva como factor de predicción. Por último, la combinación de colesterol total/HDL y proteína C reactiva demuestra ser más efectiva y contundente para predecir el riesgo temprano.^{66,67,68} En el estudio CARE se demostró la posibilidad de que el tratamiento farmacológico a largo plazo reduce los riesgos (terapia con estatinas), y quizá las concentraciones de proteína C reactiva. Otro tema de gran interés es la posibilidad de que la proteína C reactiva no es sólo un marcador de inflamación, sino un instigador del proceso aterosclerótico.⁶⁹ En la actualidad existen muchas líneas de investigación que

apoyan la posibilidad de que la proteína C reactiva no es un marcador inespecífico, sino un elemento implicado en este proceso patogénico, ya sea a través de alteraciones de las plaquetas o de reacciones endoteliales. En este sentido, es posible que provoque la captación de LDL por macrófagos activados. Por ende, la proteína C reactiva no sólo se considera un simple marcador, sino un participante en el proceso patogénico. ¿Qué vínculos existen entre la inflamación y el síndrome metabólico?, ¿cuál es el papel de los componentes inflamatorios expresados por los monocitos, macrófagos y células T que reaccionan con los elementos que quizá forman parte del síndrome metabólico y que conducen a su exacerbación o indican su origen?⁷⁰

Un área en la que se ha estado investigando activamente se centra en el concepto de que el tejido adiposo es una fuente importante de estos mediadores de inflamación. De hecho, existe información que señala que los adipocitos no sólo son simples espectadores, sino que, en realidad, desempeñan un papel decisivo en la inflamación y podrían conducir a la aterosclerosis y a la diabetes. El adipocito se considera un órgano endocrino y paracrino. El tejido adiposo se vasculariza y tiene fácil acceso a la circulación. Representa un elemento importante en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa y de interleucina-6. Se estima que hasta 25% del total de la misma se produce en el tejido adiposo. En la actualidad, esta nueva categoría de citocinas que el tejido adiposo produce se conoce como adipocinas, las cuales participan en la inflamación. La resistina y la adiponectina son ejemplos de estos productos de secreción y mediadores de inflamación expresados de manera específica por el tejido adiposo. Se observa que en sujetos delgados con expresión disminuida de adiponectina plasmática, el riesgo aterogénico es mayor. La resistina parece ser un objetivo de regulación del gen que expresa las PPAR-gamma (receptor gamma activado por el proliferador de los peroxisomas). Las tiazolidinedionas, al actuar como agonistas PPAR-gamma, pueden regular la expresión de la resistina y reducir la resistencia y sensibilidad a la insulina. Hay un creciente interés por parte de la Asociación Americana del Corazón sobre el papel de los PPAR-gamma en los procesos de señalización, en relación con el sistema vascular y el endotelio, además de su influencia en condiciones metabólicas alteradas.

La producción de mediadores protrombóticos en el tejido adiposo, como el inhibidor del activador del plasminogéno 1 (PAI-1), es un componente final.^{71,72}

Con respecto a la relación de la proteína C reactiva y el síndrome metabólico, existe un estudio⁷³ en el que se cuantificaron los trastornos metabólicos y, posteriormente, se analizaron las concentraciones de proteína C reactiva. Se efectuó de manera similar a un trabajo análogo que se llevó a cabo durante el estudio de intervención de múltiples factores de riesgo (MRFIT),⁷⁴ en donde se cuantificaron los factores de riesgo y se observó la evolución cardiovascular. Se pudo comprobar que con el número elevado de trastornos, hubo incremento gradual en las concentraciones de proteína C reactiva, lo cual constituye una valiosa y sugestiva información. En el estudio llamado salud para las mujeres, se observó que éstas no padecían diabetes ni enfermedad coronaria, pero que estaban por arriba de los 45 años de edad. Se investigaron las concentraciones de interleucina-6 o de proteína C reactiva, en términos de su riesgo relativo subsecuente para desencadenar diabetes. Los resultados observados indicaron una tendencia creciente en los cuartiles de interleucina-6 a medida que se incrementaba el índice de masa corporal. Aunque la interleucina-6 es el inductor más importante de las concentraciones de proteína C reactiva, podría esperarse un valor de predicción más potente de esta citocina para resultar con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Al interpretar los diferentes cuartiles de proteína C reactiva, se pudo demostrar el riesgo relativo para padecer diabetes en este grupo de sujetos sanos, así como incremento en las concentraciones de proteína C reactiva. Con base en estos datos se asume una profunda influencia del índice de masa corporal y del tejido adiposo. Asimismo, se refuerza la hipótesis del papel de la inflamación y su relación con el exceso de grasa corporal en la causa y desencadenamiento de la diabetes.⁷⁵

Diversos elementos denominados reactantes de fase aguda se encuentran elevados en la diabetes tipo 2. Entre los más relevantes se encuentran: el factor Von Willebrand, el complemento, PAI-1, la lipoproteína (a), el ácido siálico, el fibrinógeno y el amiloide sérico A. Es importante señalar que los componentes lipídicos (VLDL y HDL) que se encuentran alterados en el paciente diabético son reactantes de fase aguda. Se ha

planteado un modelo que integra las diferentes conexiones e interrelaciones bioquímicas y metabólicas para establecer que la inflamación está implicada en el desencadenamiento del síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la aterosclerosis; sobre todo con los hallazgos que se tienen del elevado número de reactantes de fase aguda que se encuentran en dichos padecimientos. Este modelo sitúa a las citocinas como el factor central en las reacciones que generan el síndrome metabólico. Tanto su expresión y secreción están influidas por factores genéticos y por el estilo de vida. El resultado es aumento del tejido adiposo corporal. El incremento del número y tamaño de los adipocitos implica un aumento de sus secreciones endocrinas, caracterizadas por concentraciones elevadas de TNF-alfa, interleucina-6, adiponectina, resistina, angiotensina, PAI-1 y, principalmente, ácidos grasos libres (FFA) y leptina. Las acciones de los ácidos grasos libres y el TNF-alfa en el hígado y los músculos producen una profunda resistencia a las acciones de la insulina y, a su vez, la consecuente hiperinsulinemia compensatoria. La hiperleptinemia y la hiperinsulinemia influyen en el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal del sistema nervioso central. Asimismo, provocan hipercortisolismo funcional e hiperactivación del sistema nervioso simpático. Las consecuencias son: exceso de catecolaminas circulantes, aumento de las resistencias vasculares periféricas, incremento de la acumulación de grasa visceral o intraabdominal y aumento de la lipólisis que prolonga la resistencia a la insulina en un círculo vicioso negativo. Los efectos directos de las citocinas circulantes en las células beta de los islotes pancreáticos, junto con la hiperfunción de las mismas (secundaria a la resistencia a la insulina), causará agotamiento e intolerancia a los carbohidratos. Los efectos de las citocinas circulantes en la glándula hepática producen aumento en la liberación de reactantes de fase aguda, que aunado a los efectos de la resistencia a la insulina y sus consecuencias metabólicas y bioquímicas, contribuyen a la manifestación temprana de la enfermedad vascular aterosclerosa. Este modelo puede integrarse con los mecanismos de acción del sistema inmunológico innato y adquirido y con los procesos inflamatorios derivados de sus acciones, al influir en los procesos que generan la resistencia a la insulina, la diabetes

tipo 2 y la aterosclerosis. En el centro de estas interacciones se encuentran los mediadores inflamatorios, principalmente interleucina-6 y TNF-alfa, los cuales no sólo participan en la activación de monocitos, macrófagos y células T, sino que son producidos en exceso por el tejido adiposo en el paciente con sobrepeso. Éstos influyen también en el hígado e inducen la producción de fibrinógeno, proteína C reactiva y amiloide sérico A. Así, se establece el vínculo que existe entre la inflamación, la obesidad, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la lesión endotelial aterosclerosa.⁷⁶

CONCLUSIONES

Los datos biológicos, epidemiológicos y los marcadores subrogados, como la proteína C reactiva, se obtienen a partir de la medicina basada en pruebas y apoyan la existencia de vías inflamatorias que predisponen a la manifestación de la diabetes tipo 2. Qué posibilidad existe de utilizar agentes terapéuticos, cuyo objetivo sea limitar el proceso inflamatorio en sí y no mejorar las concentraciones de glucosa. De esta manera se puede influir en la mejoría de la sensibilidad a las acciones de la insulina, las concentraciones de glucosa, o mejor aún, el desencadenamiento y la manifestación de la diabetes tipo 2. En la actualidad se efectúan intervenciones que limitan la inflamación y modifican la diabetes. Los fármacos, que tienen por objetivo reducir la inflamación, ofrecen una intervención por encima del simple control del colesterol total y sus fracciones, o de las concentraciones elevadas de glucosa posprandial y en ayunas.

Entre las diversas razones por las que estos conceptos adquieren importancia crítica se encuentra no sólo el hecho categórico de su impacto en los pacientes resistentes a la insulina y con alto riesgo de tener eventos cardiovasculares subsecuentes y diabetes tipo 2, sino también el hecho de que la obesidad fomenta una enorme epidemia, especialmente en nuestra población infantil. Las nuevas generaciones tienden a mayor índice de masa corporal, especialmente entre los seis y diecisiete años de edad. El exceso de grasa corporal es el generador primario de las alteraciones endocrinas múltiples que predisponen a la manifestación de la diabetes tipo 2 y la aterosclerosis. Asimismo, se considera el principal factor patogénico para el

desencadenamiento de ambos padecimientos y resistencia a la insulina. Encontrar vías de protección endotelial e insistir en la prevalencia de la obesidad parece ser el camino adecuado para enfrentar este serio problema de salud pública.

Finalmente, después de haber analizado el papel que la inflamación desempeña en la fisiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares y, específicamente, en la causa del proceso aterosclerótico, es muy importante recordar que existen datos que vinculan a la diabetes con estos padecimientos. Su interrelación requiere tener como objetivo terapéutico a la inflamación. Esto seguramente contribuirá a disminuir la morbilidad y mortalidad secundarias a los síndromes coronarios agudos. Dentro del campo de la biología molecular y la genética, queda mucho por investigar con respecto a estos trastornos, que bien pueden denominarse enfermedades cardiometabólicas.

REFERENCIAS

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
2. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
3. UKPDS Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
4. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893-8.
5. Rolka DB, Narayan KM, Thompson TJ, et al. Performance of recommended screening tests for undiagnosed diabetes and dysglycemia. *Diabetes Care* 2002;25(2):413.
6. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101(9):975-80.
7. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997;103(2):152-62.
8. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41(6):715-22.
9. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen

- Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(2):538-44.
10. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334(15):952-57.
11. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95(1):69-75.
12. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279(24):1955-61.
13. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) investigators. *Circulation* 1996;93(10):1809-17.
14. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22(4):562-8.
15. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):562-8.
16. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-47.
17. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43(3):278-84.
18. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
19. Reaven GM. Role of insulin resistance in the pathophysiology of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1993;9(Suppl 1):5S-12S.
20. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 1993;36(12):1326-31.
21. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45(5):633-38.
22. Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(3):241-48.
23. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999;103(2):253-9.
24. Akazawa S, Sun F, Ito M, Kawasaki E, Eguchi K. Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(8):1067-71.
25. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med* 2000;133(4):263-74.
26. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989;38(12):1512-27.
27. Lebovitz HE. Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem* 1999;45(8Pt2):1339-45.
28. Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981;70(3):579-88.
29. Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs* 2003;63(13):1373-405.
30. Moore GB, Chapman H, Holder JC, Lister CA, Piercy V, Smith SA, et al. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286(4):735-41.
31. Rakugi H, Kamide K, Ogihara T. Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2002;4(2):105-11.
32. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(Suppl2):S28-38.
33. Bakker SJ, Serne EH, Ter-Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Insulin's acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin's acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlation with salt sensitivity in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2357-63.
34. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, Gonzalez C, Jadzinsky M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care* 2002;25(12):2353.
35. Bernard L, Christin-Maitre S, Basille C, Chabbert-Buffet N. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31(2):109-16.
36. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
37. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338(13):867-72.
38. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134(1):61-71.
39. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *NEJM* 1999;340:115-26.
40. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999;107(5):479-87.
41. Despres JP. Dyslipidaemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8(3):629-58.
42. Zaman AG, Helft G, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ. Histopathology and pathogenesis of plaque instability and thrombus formation. *Drugs Today (Barc)* 1999;35(8):641-56.
43. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999;85(8):753-66.
44. Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997;100(11Suppl):S61-65.

45. Smith JD, Dansky HM, Breslow JL. Genetic modifiers of atherosclerosis in mice. *Ann NY Acad Sci* 2001;947:247-52,252-53.
46. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24(3):588-97.
47. 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.
48. Tracy RP. Inflammation, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;(134):10-17.
49. The HOPE. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. The HOPE study investigators. *Can J Cardiol* 1996;12(2):127-37.
50. Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(Suppl 3):S82-85.
51. Dzau VJ, Gibbons GH, Mann M, Braun-Dullaeus R. Future horizons in cardiovascular molecular therapeutics. *Am J Cardiol* 1997;80(9A):331-391.
52. Hsueh WA, Law RE. PPARgamma and atherosclerosis: effects on cell growth and movement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(12):1891-95.
53. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, Laffitte BA, Barak Y, Joseph SB, et al. PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001;7(1):161-71.
54. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106(6):679-84.
55. Greenberg AS. The expanding scope of the metabolic syndrome and implications for the management of cardiovascular risk in type 2 diabetes with particular focus on the emerging role of the thiazolidinediones. *J Diabetes Complications* 2003;17(4):218-28.
56. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003;17(5):350-64.
57. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
58. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* 2002;23(11):831-4.
59. Muller WA. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol* 2003;24(6):327-4.
60. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000;343(16):1179-82.
61. Libby P. Atheroma: more than mush. *Lancet* 1996;348(Suppl 1):s4-7.
62. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(16):1139-47.
63. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(16):1148-55.
64. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331(7):417-24.
65. Ryan J, Ward MF, Sama AE. C-reactive protein and serum amyloid A protein in unstable angina. *N Engl J Med* 1995;332(6):398-99; author reply 399-400.
66. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-11.
67. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999;130(11):933-37.
68. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51(5):1596-600.
69. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. *Circulation* 1999;100(3):230-5.
70. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103(9):1194-97.
71. Muller-Wieland D, Knebel B, Avci H, Lehr S, Laudes M, Ristow M, et al. Insulin-regulated transcription factors: molecular link between insulin resistance and cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 1):S35-37.
72. Kato K, Satoh H, Endo Y, Yamada D, Midorikawa S, Sato W, et al. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: a possible role for PPARgamma in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258(2):431-35.
73. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-47.
74. Mortality after 16 years for participants randomized to the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1996;94(5):946-51.
75. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
76. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41(10):1241-8.