



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PERFIL DE CITOCINAS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
PRESENTA:
ANGELES CONCEPCION TECALCO CRUZ



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2005

m. 347015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Autorizo a la Biblioteca General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Angeles Concepción Tecalco Cruz
FECHA: 18-08-05
FIRMA: [Firma]

Presidente	Prof. Magdalena Acosta Segura
Vocal	Prof. Elia Brosla Naranjo Rodríguez
Secretario	Prof. Fernando García Tamayo
1er. Suplente	Prof. Enrique Ortega Soto
2º. Suplente	Prof. María Elena Sánchez Mendoza

Sitio en donde se desarrolló el tema :

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química

Asesor :

Fernando García Tamayo



Sustentante :

Angeles Concepción Tecalco Cruz



Dedicada a Marco Antonio Tecalco Cruz

*Desearía tanto que estuvieras aquí,
que nunca te hubieras ido y
que todo hubiera sido diferente.*

*Pero a pesar de los caprichos de la vida,
te quiero tanto como antes,
te llevo en mi corazón
y estarás ahí por siempre.*

A mis padres:

*Gracias por todo aquello que me han dado y lo que no me han dado.
Gracias por lo que me han dicho y lo que no me han dicho.
Gracias por estar conmigo y a veces dejarme sola
Gracias por todo lo que han hecho y lo que no han hecho.
Gracias por sugerir y hacer valer mi albedrío
Gracias porque es debido al conjunto de ello, que he vivido, he aprendido y
he crecido...
Sintiéndome satisfecha de lo que soy, de lo que pienso y de lo que hago.
Este es sólo un escalón, pero lucharé porque haya más, por subir uno a uno
hasta la cima alcanzar, y sé que ahí estarán.
Gracias porque ustedes son la base de mis logros, pero no de mis fracasos y
errores, sino de la forma de enfrentarlos y aprender de ellos.
Los amo infinita y eternamente.*

A mis hermanos y a mis sobrinas

*Gracias por enseñarme a través de su interés y preocupación por mi,
otra forma de decir lo mucho que me quieren. Sé que yo tampoco les
digo que "los quiero" con tales palabras, pero espero que ustedes
también entiendan que trato de decíselos con cada una de mis
acciones, y si aún así no lo han comprendido, entonces léanlo bien
"los quiero mucho" y les agradezco todo lo que han hecho por mi.*

A mis amigos y compañeros

*Gracias a muchos de ustedes, a los cuales conozco desde
hace tantos años y continúan conmigo, a pesar de los
distintos caminos que elegimos seguir.
Gracias también a muchos otros de ustedes, que en esta
etapa de mi vida, tuve la oportunidad de conocer...
Espero contar siempre con todos como hasta ahora.*

Al doctor Fernando García Tamayo

Agradezco en especial, al doctor Fernando García Tamayo, por asesorarme en el desarrollo de este tema. Por el tiempo, el interés, el apoyo, y el respaldo, que en todo momento me brindó. Así mismo, resalto mi admiración y mi respeto por ser una persona accesible y dispuesta a considerar y colaborar con las iniciativas de los estudiantes.

Gracias porque se requieren profesionistas como usted, promotores del conocimiento de la juventud.

A la UNAM y la Facultad de química

Me siento orgullosa de formar parte de la mejor universidad y de la reconocida facultad de química. Sé que mi orgullo es directamente proporcional a mi responsabilidad de dejar en alto su nombre y prestigio...

Í N D I C E

1. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del tema	1
Objetivo	2
Enfoque	2

2. INFORMACIÓN GENERAL

Capítulo I	Citocinas	3
Capítulo II	Citocinas pro y anti-inflamatorias	16
Capítulo III	Adipocitocinas	25
Capítulo IV	Generalidades sobre la DM2	31
Capítulo V	Relación de las citocinas, resistencia a insulina y SM	40
Capítulo VI	Macrófagos y adipocitos como fuente de citocinas y como protagonistas de la DM2	47
Capítulo VII	La obesidad central o visceral como origen de la inflamación subclínica crónica que predice el desarrollo de la DM2	54
Capítulo VIII	La activación de la inmunidad innata como origen de la inflamación subclínica crónica que predice el desarrollo de la DM2	60
Capítulo IX	El sistema neuro-endocrino-inmunológico en el desarrollo de la DM2	65
Capítulo X	Descripción de las principales adipocitocinas	72
Capítulo XI	Participación de las citocinas en la resistencia a insulina	83
Capítulo XII	Resistencia a insulina como resultado de la activación de las vías de señalización de la inflamación	88
Capítulo XIII	Las citocinas y la DM2	94
Capítulo XIV	Papel de las citocinas en el tratamiento de la DM2	105
Capítulo XV	Discusión	114
Capítulo XVI	Conclusiones	120

3. BIBLIOGRAFÍA	122
------------------------	-----

4. APÉNDICE	130
--------------------	-----

PERFIL DE CITOCINAS

EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

1. INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL TEMA

En la actualidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas degenerativas más frecuentes a nivel mundial. Ha sido considerada por muchos como la pandemia del siglo XXI, por los altos índices de morbilidad y mortalidad que presenta, los cuales aumentan día con día, pronosticando un futuro poco alentador. México ocupa un lugar importante dentro de estas estadísticas, ya que más del 10% de la población la padece. Dada la relevancia que tiene esta enfermedad, se han iniciado numerosos estudios sobre ella para tratar de entender su etiología, así como los diversos efectos y sucesos que la desencadenan y, con base en ello, buscar formas de prevención y tratamiento eficaces. Las aportaciones de estos estudios, en su mayoría con un **enfoque bioquímico**, dejan claro que la patogenia de esta afección consiste en la resistencia a insulina y en el relativo déficit de esta hormona. Sin embargo, muy recientemente han surgido investigaciones, que aunque pocas, sugieren que la **inmunidad innata**, a través de las citocinas pro y anti-inflamatorias, las adipocitocinas y otros componentes de fase aguda, pueden participar en el desarrollo de la DM2 y de algunas de sus complicaciones. Bajo estas circunstancias, actualmente existe la posibilidad de aplicar tratamientos alternativos y de utilizar nuevas formas de prevención o pruebas diagnósticas distintas a las convencionales, todo lo cual podría contribuir a mejorar la situación de los enfermos con DM2.

Es por tanto, innegable la importancia que tiene la aplicación de la inmunología al estudio de esta enfermedad. De esta forma, el presente trabajo titulado "Perfil de citocinas en la diabetes mellitus tipo 2" intenta recopilar, analizar, concretar y dar a conocer las principales investigaciones inmunológicas de los últimos años sobre la DM2, específicamente sobre su relación con las reacciones inflamatorias. Con el presente trabajo se espera contribuir a una reevaluación de normas que fueron establecidas hace años, ayudar a un mejor entendimiento de este desorden y despertar un mayor interés por estudiar la DM2 con un enfoque inmunológico. El objetivo es poder contestar preguntas hasta ahora sin respuesta y permitir el establecimiento de nuevas y mejores soluciones para los problemas que genera esta enfermedad y sugerir nuevas estrategias para su prevención.

O B J E T I V O S

Objetivo general

Describir, analizar y comentar el papel y la importancia de las citocinas pro y anti-inflamatorias en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos particulares

- Recopilar los resultados de investigaciones recientes que relacionan el sistema inmunológico con el desarrollo de la DM2
- Revisar la literatura publicada sobre el perfil característico de citocinas inflamatorias que ha sido encontrado en la DM2.
- Estudiar las pruebas en favor de que las citocinas inflamatorias pueden ser producidas por el tejido graso (por los adipocitos) y de que existen relaciones entre el sistema inmune, el metabolismo de las grasas, la obesidad y la aparición y el pronóstico de la DM2.
- Analizar si es posible que el conocimiento del perfil de citocinas en la DM2 pueda ayudar en el tratamiento, diagnóstico y prevención de este desorden y de sus principales complicaciones.

E N F O Q U E

El presente trabajo es la conjunción de una revisión bibliográfica de los aspectos bioquímicos e inmunológicos más relevantes relacionados con la DM2. Su propósito es dar a conocer la perspectiva actual de esta enfermedad y la posibilidad de que, a través de sus relaciones con el sistema inmunológico, sea posible plantear alternativas y nuevas soluciones para el tratamiento de este grave problema de salud.

2. INFORMACIÓN GENERAL

A continuación se presentan catorce capítulos en los cuales se revisan y se actualizan los temas relacionados con el perfil de citocinas relacionados con el desarrollo de la DM2.

Capítulo I

CITOCINAS

Recientemente, las citocinas han sido motivo de diversos estudios, debido a su importante participación en la mayoría de los procesos fisiológicos, de tal forma que el desequilibrio en su producción y control las involucra como las protagonistas de algunos procesos patológicos. Así por ejemplo, en los últimos años se le ha dado importancia a la relación entre las citocinas y la aparición y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En este capítulo se presentan las generalidades de las citocinas, para comprender posteriormente su relación con DM2.

Antecedentes

Para que las células trabajen en forma conjunta, manteniendo un estado de homeostasis, deben estar comunicadas entre sí. La comunicación entre las células se efectúa mediante el contacto directo por moléculas de adhesión intercelular que se encuentran insolubles en la membrana de todas las células o a través de "mediadores" solubles que la célula libera al exterior (46). Los mediadores son sustancias de secreción que actúan sobre células que tienen su receptor correspondiente.

Mucho tiempo atrás se pensaba que las citocinas eran comunicadores exclusivos del sistema inmune, así como los neuropéptidos lo eran del sistema nervioso y las hormonas lo eran del sistema endócrino (47). Por esa razón los mediadores fueron clasificados provisionalmente en tres grandes grupos: citocinas, neuropéptidos y hormonas (154). En la actualidad, se sabe que si bien tales mediadores tienen un importante papel en su respectivo sistema, también es cierto que gracias a ellos es posible que exista una comunicación bidireccional entre los tres sistemas. Esto se debe a que una parte de las células de los tres sistemas comparten la capacidad de expresar tanto receptores como mediadores comunes, conformando una especie de sistema único pero heterogéneo que ha sido denominado sistema psico-neuro-endócrino-inmunológico (47, 154). Por lo tanto, desde hace aproximadamente unos 20 años ya la trascendencia de las citocinas no se limita al sistema inmunológico y se considera que es muy importante su participación y repercusión sobre los otros dos sistemas e, incluso, sobre la mente de cada individuo.

Las citocinas se conocen desde la década de los años 60, cuando se descubrió que podían ser liberadas por ciertas células del sistema inmune y que tenían varios efectos sobre otras células del mismo sistema (37). Inicialmente, esos "factores" fueron nombrados de diferente forma por diferentes investigadores. En 1979, ante la necesidad de desarrollar una nomenclatura común, los especialistas que las estudiaban se reunieron con la finalidad de ponerse de acuerdo respecto a la nomenclatura a utilizar. Se decidió nombrarlas con base a la célula que las liberaba y, de esa

manera, se comenzaron a utilizar los términos de linfocinas (producidas por linfocitos), monocinas (producidas por monocitos) e interleucinas (producidas por leucocitos y para la comunicación entre ellos) (37,38). Posteriormente con el desarrollo de la clonación molecular, se pudo descubrir que la misma proteína podía ser sintetizada por diversas células diferentes, por lo que se comenzó a adoptar el término genérico de **citocinas**, para designar de forma global esta clase de mediadores (35). La palabra citocina fue utilizado por primera vez por Cohen en 1974, refiriéndose a un factor sintetizado por una célula y que actúa sobre otra célula, conocida como célula blanco (38). Desde entonces y a pesar de muchos esfuerzos por lograr un consenso, se puede decir que, aún hoy en día, la definición y la clasificación de las citocinas no es fácil, dadas las características y propiedades tan especiales que poseen (como el pleiotropismo y las actividades biológicas compartidas). A medida que transcurre el tiempo, los avances de la biología molecular están permitiendo descubrir muchas nuevas citocinas y esto se ve reflejado en la diversidad que existe actualmente tanto en la forma de definir como en la forma de clasificar a estos importantes mediadores. A continuación se presentan varios conceptos y definiciones que se obtienen de la literatura al respecto y que he considerado los más adecuados para alcanzar el objetivo del presente trabajo.

Generalidades sobre las citocinas

Las citocinas son glucoproteínas solubles de bajo peso molecular que permiten que las células se comuniquen entre sí (35-44). Como en todo sistema de comunicación, existe una célula emisora que libera las citocinas, las cuales tienen como función llevar información a una célula receptora, la cual debe tener un receptor específico para que la citocina emitida le pueda transmitir el mensaje. Aunque son producidas principalmente por las células del sistema inmune, las citocinas también pueden ser mediadores de las células de los sistemas nervioso y endócrino o producidas en la piel por los queratinocitos y en los vasos sanguíneos por las células endoteliales.

El efecto de las citocinas es generalmente local, ya que llevan su mensaje a células receptoras cercanas a la célula emisora (parácrina), o incluso a la misma célula emisora (autócrina). Sin embargo, en ocasiones pueden actuar a distancia (endocrina) como lo hacen las hormonas. Esto último es el caso de IL-1, IL-6 y TNF- α cuando son producidas en grandes cantidades y liberadas a la sangre circulante (35-44).

Las citocinas son secretadas por las células responsables de proporcionar tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa (35). Esas células producen citocinas en respuesta a estímulos externos o internos, tales como agentes infecciosos o productos relacionados con ellos, como las toxinas, fármacos, células tumorales, complejos antígeno-anticuerpo, variaciones en concentración de algunas hormonas, así como el daño tisular, entre otros (35,44).

En la mayoría de los casos, las citocinas inducen respuestas celulares que consisten en cambios en la expresión génica de las células blanco, lo que origina la expresión de nuevas funciones o su

proliferación. Sin embargo, las citocinas TNF y las quimiocinas tienen diferentes efectos como la inducción de muerte celular por apoptosis y la inducción de una migración celular rápida respectivamente, sin que requieran la síntesis de nuevas proteínas (35).

Existen varias consideraciones relativamente confusas sobre las citocinas. Así por ejemplo, algunos opinan que las citocinas son un tipo de hormonas (60); mientras que otros dicen que son solamente "similares" a las hormonas proteicas (37), de tal modo que las diferencias entre citocinas y hormonas no son fáciles de distinguir (37, 38). Hay quienes opinan que la principal diferencia entre ambos mediadores, es que las hormonas trabajan endocrinamente y las citocinas solo lo hacen cuando son sintetizadas en cantidades grandes (35). Según mi punto de vista, se puede establecer que las citocinas son diferentes a las hormonas, tan solo con considerar sus características y propiedades, las cuales no se presentan consistentemente en las hormonas, salvo en mínimas excepciones. A continuación se describen las características y propiedades de las citocinas (Tabla I, II, III).

TABLA I. TABLA COMPARATIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES DE LAS CITOCINAS Y LAS HORMONAS

	CITOCINAS		HORMONAS	
	Característica	Excepción	Característica	Excepción
Composición química	Proteínas o glucoproteínas		Proteínas o glucoproteínas y esteroides	
Célula Fuente	Diferentes células fuente	IL-2, 3, 4, 5, IFN- γ , TNF- β . Proviene de linfocitos únicamente	Un solo tipo de células especializada las secreta	
Células diana	Múltiples células diana con múltiples acciones (Pleiotropismo)		Actúan sobre células específicas con limitado espectro de acción	
Espectro de acción	Citocinas estructuralmente diferentes coinciden en su espectro de acciones (Redundancia)		Cada hormona tiene una acción diferente y específica	Insulina
Efecto	En general parácrinos y autócrinos, pero también endócrinos		Endócrinos	
Concentraciones en personas saludables	Muy bajas.		Medibles	

Características de las citocinas

TABLA II. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS CITOCINAS

1. Bajo peso molecular (menos de 80 kDa).
2. Generalmente glucosiladas.
3. La secreción de citocinas es un proceso breve, transitorio, limitado al lapso de tiempo que dura el estímulo, debido a que las citocinas no se almacenan en gránulos o vacuolas de secreción, sino que su producción y excreción tiene lugar como resultado de la activación de vías de señalización y la transcripción de los correspondientes genes. Además, los mRNA de esos genes tiene una vida media corta, de manera que las citocinas se secretan rápidamente y durante poco tiempo.
4. Las citocinas ejercen sus efectos a concentraciones muy bajas, del orden de los picogramos/mL (10^{-12} g ml ⁻¹).
5. Las citocinas ejercen su acción al unirse a receptores específicos en la superficie de las células en las que ejercen un efecto. La afinidad de cada receptor hacia su citocina es de una constante de disociación (Kd) del intervalo 10^{-10} a 10^{-12} M (35-44).

Propiedades de las citocinas

La mayoría de las citocinas comparten las propiedades que se muestran a continuación (35-38,44).

TABLA III. PRINCIPALES PROPIEDADES DE LAS CITOCINAS

1. Pleiotropismo	Se refiere a la capacidad de una citocina de actuar sobre diferentes tipos celulares, con lo que media diversos efectos biológicos.
2. Redundancia	Es la capacidad de varias citocinas de tener los mismos efectos funcionales.
3. Cascadas de citocinas	Una citocina, puede tener la capacidad de estimular la producción de otras. Puede ocurrir en cascada, donde la segunda o tercer citocina media los efectos de la primera.
4. Sinergismo	Una citocina puede producir efectos sumativos, o mayores que los esperados de otra citocina.
5. Antagonismo	Una citocina puede inhibir los efectos de otra citocina.

Clasificación de las citocinas.

Se han propuesto diferentes formas de clasificación de las citocinas, sobre atributos funcionales, tipos de receptores, células blanco y células que las sintetizan, entre otras. Sin embargo, casi todas las clasificaciones resultan imprecisas, por sus actividades pleiotrópicas compartidas y otras características comunes (37,44). Por lo tanto aún no se tiene un consenso en la clasificación de las citocinas. Una clasificación propuesta en la literatura (44), considera la agrupación de varios de tipos de citocinas como se muestra en la tabla IV. Anexo a esta tabla un nuevo grupo,

denominado "adipocitocinas". Sin embargo, cabe mencionar que, lo mismo que en el caso de las hematopoyetinas, las quimocinas y las neurotropinas, he considerado conveniente que en las adipocitocinas se le agreguen "algunas interleucinas" en la columna utilizada para definir el tipo de citocina. En ese último subíndice quedarían clasificadas la IL-6, IL-8, IL-5, IL-12, IL-1, y además el TNF- α , que por sus múltiples funciones pueden acomodarse en diferentes grupos.

TABLA IV. CLASIFICACIÓN DE LAS CITOCINAS

Grupo de citocinas	Tipo de citocinas
I. Estimulantes de la hematopoyesis.	1. Eritropoyetina 2. Factores estimulante de colonias 3. IL-3, IL-7
II. Factores necrosantes de tumores.	1. Caquectina 2. Linfotoxina
III. Interferones.	1. alfa 2. beta 3. gamma.
IV. Factores de transformación del crecimiento.	1. TGF- β 1 2. TGF- β 2 3. TGF- β 1, 2 4. TGF- β 3.
V. Interleucinas.	32 diferentes
VI. Quimocinas.	1. alfa 2. beta. 3. Algunas interleucinas
VII. Neurotropinas	1. Factor neurotrópico 2. Neurotropinas (NT) 3. Factor de crecimiento de nervios (NGF) 4. Algunas interleucinas
VIII. Adipocitocinas	1. Leptina 2. Adiponectina 3. Resistina 4. Visfatina 5. Algunas interleucinas

Mecanismos de transducción de señales de los receptores de citocinas

La unión de la citocina a su respectivo receptor, conlleva a una transmisión de señales para poder llevar a cabo su función. Las vías de señalización son distintas para los diferentes receptores de citocinas. Las más conocidas son (35):

- Vía de JAK/STAT
- Señalización de receptores de TNF
- Señalización del receptor Toll
- Tirosina cinasas asociadas al receptor
- Señalización de la proteína G

Principales funciones de las citocinas

Son múltiples las funciones de las citocinas que tienen como blanco las diferentes células del sistema neuro-endócrino-inmunológico. En la tabla V, se muestra de forma general, algunas de las funciones más importantes y conocidas de las citocinas. Solamente algunas de ellas serán revisadas a fondo posteriormente, por estar fuertemente relacionadas con el desarrollo de la DM2 (35-45).

Receptores de membrana para las citocinas

Los receptores de las citocinas están formados por una o varias glucoproteínas que generalmente están compartidas por más de un receptor y cuyas funciones son unirse a la citocina y transmitir señales de activación al interior celular (35-44).

Los receptores de las citocinas constan de una o más proteínas transmembranales (35) que tienen una porción o dominios extracelulares y otra porción localizada en el citoplasma. Los dominios extracelulares son cadenas de unión al ligando específicas de la citocina mientras que los dominios citoplasmáticos del receptor son responsables del inicio de las vías de señalización intracelular (35-44). Cada una de estas dos porciones puede estar en cadenas polipeptídicas diferentes que están unidas de forma no covalente (35,37). Las subunidades de señalización son compartidas por los receptores de diversas citocinas, lo que explica en gran parte, las propiedades de redundancia y antagonismo de las citocinas (37, 38, 42).

Como ejemplo de la redundancia se tiene los receptores de IL-3, IL-5 y GM-CSF, los cuales comparten el mismo tipo de cadena beta, por lo cual, cada una de las tres citocinas provocan los mismos efectos biológicos de proliferación de eosinófilos y desgranulación de basófilos.

La clasificación de los receptores de las citocinas se basa en las semejanzas estructurales entre los dominios extracelulares de unión a la citocina (35-44).

TABLA V. RESUMEN DE FUNCIONES MÁS SOBRESALIENTES DE LAS PRINCIPALES CITOCINAS.

Citocina	Origen	Blanco	Función
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Macrófagos Células T	Célula endotelial	Inflamación, coagulación
		Neutrófilo	Activación
		Hipotálamo	Fiebre
		Hígado	Síntesis de proteínas de fase aguda
		Músculo	Caquexia
		Células diversas	Apoptosis
Interleucina 1 (IL-1)	Macrófagos Células endoteliales y epiteliales	Célula endotelial	Inflamación, coagulación
		Hipotálamo	Fiebre
		Hígado	Síntesis de proteínas de fase aguda
Quimiocinas	Macrófagos Células endoteliales Linfocitos T Fibroblastos Plaquetas	Leucocitos	Quimiotaxis. Activación
Interleucina 12 (IL-12)	Macrófagos Células dendríticas	Células NK y Linfocitos T	Síntesis de IFN- γ Aumento de actividad citolítica
		Linfocitos T	Diferenciación T _{H1}
IFN de tipo I:	IFN- α : Macrófagos IFN- β : Fibroblastos	Todas las células	Estado antiviral Aumento de expresión de moléculas clase I del MHC
		Células NK	Activación
Interleucina 10 (IL-10)	Macrófagos Linfocitos T	Macrófagos	Inhibe producción de IL-12, expresión de coestimuladores y moléculas clase II del MHC
		Linfocitos B	Proliferación
Interleucina 6 (IL-6)	Macrófagos Células endoteliales Linfocitos T	Linfocitos B	Transformación del linfocito B en célula plasmática productora de anticuerpos.
		Hígado	Síntesis de proteínas de fase aguda
Interleucina 15 (IL-15)	Macrófagos	Células NK	Proliferación
		Linfocitos T	Proliferación
Interleucina 18 (IL-18)	Macrófagos	Células NK y linfocitos T	Síntesis de IFN- γ
Interleucina 2 (IL-2)	Linfocitos T _{H1}	Linfocitos T	Prolifereación, aumento de la síntesis de citocinas, potencia la apoptosis mediada por Fas
		Células NK	Proliferación, activación
		Linfocitos B	Proliferación, síntesis de anticuerpos.
Interleucina 4 (IL-4)	Linfocitos T _{H2} Mastocitos	Linfocitos B	Proliferación, Cambio de isotipo a Ig E
		Linfocitos T	Diferenciación T _{H2} . Proliferación
		Mastocitos	Proliferación
Interleucina 5 (IL-5)	Linfocitos T _{H2}	Eosinófilos	Activación, aumento de la producción de anticuerpos
		Linfocitos B	Proliferación, producción de IgA
Interferon- γ (IFN- γ)	Linfocitos T _{H1} Células NK	Macrófagos	Activación
		Célula endotelial	Activación
		Diversas células	Aumento de expresión de moléculas del MHC de clase I y II, aumento del procesamiento y presentación de antígenos
Factor β transformador del crecimiento (TGF- β)	Macrófagos Linfocito T Otras	Linfocitos T	Inhibición de la proliferación de las funciones efectoras
		Linfocito B	Inhibición de la proliferación; producción de IgA
		Macrófagos	Inhibición
Linfotoxina (LT)	Linfocito T	Neutrófilos	Reclutamiento y activación
Interleucina 13 (IL-13)	Linfocito T _{H2}	Macrófagos	Inhibición de la activación

La expresión de los receptores de citocinas está regulada por diversas señales externas, por ejemplo el estímulo de linfocitos T o B por un antígeno, aumenta la expresión de receptores de citocinas. También la expresión de estos receptores está regulada por diversas citocinas, incluyendo las mismas que se unen al receptor, lo que permite una amplificación positiva o retroalimentación negativa (35).

Los receptores de las citocinas pueden ser divididos en cinco familias (35,37,38,42):

- Receptores de citocinas tipo I
- Receptores de citocinas tipo II
- Receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas
- Receptores del TNF
- Receptores de siete hélices alfa transmembranal

A continuación se mencionan algunas generalidades de cada una de estas familias.

Receptores de citocinas tipo I

Conocidos también como receptores para las "hematopoyetinas", usualmente están compuestos por dos tipos de cadenas polipeptídicas, una subunidad alfa específica para una citocina y una subunidad de transducción de señales de cadenas beta o gamma. Estos receptores (Fig. 1), han sido divididos en varias subfamilias con una subunidad de transducción de señales idéntica (42).

- Subfamilia de receptores para GM-CSF
- Subfamilia de receptores para IL-6
- Subfamilia de receptores para IL-2

1. Subfamilia de receptores para los factores estimulantes de la formación de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

Esta subfamilia incluye los receptores para IL-3, IL-5 y los GM-CSF. La subunidad alfa del receptor que es específica para las citocinas mencionadas, es la de más baja afinidad. Dicha subunidad se une no covalentemente con la subunidad beta de transducción de señales, que tienen en común todos estos receptores de citocinas (42).

2. Subfamilia de receptores para la IL-6

Incluye los receptores para IL-6, IL-11 e IL-12. Tienen en común una subunidad transductora de la señal, denominada gp130, que está asociada con una o dos diferentes subunidades específicas para la citocina (38,42, 57, 62).

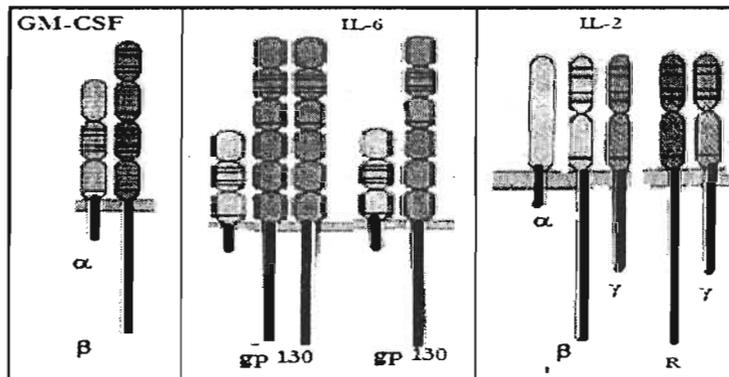
El receptor de IL-6 (IL-6R) consiste en dos cadenas peptídicas : IL-6R y gp130. Ambas pertenecen a la familia de receptores de citocinas tipo I. IL-6Ra es el componente de unión a la

IL-6, mientras que gp130 transmite señales no solamente de IL-6, sino también de citocinas relacionadas con IL-6, tales como el factor inhibitorio de leucemia (LIF), factor neurotrópico ciliar (CNTF), IL-11, entre otros.

3. Subfamilia de receptores para IL-2

En esta subfamilia se incluyen los receptores para la IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 e IL-15. En el caso de IL-2 y la IL-15, se trata de receptores triméricos, con una cadena alfa de unión específica a la citocina y otras dos cadenas, una beta y otra gamma para la transducción de señales, las cuales están unidas de forma no covalente. En los receptores diméricos de esta familia, la cadena gamma es la encargada de la transducción de la señal (42).

Fig. 1. Se muestra los receptores de citocinas tipo I y las subfamilias que los componen: Subfamilia de receptores para GM-CSF, IL-6, IL-2

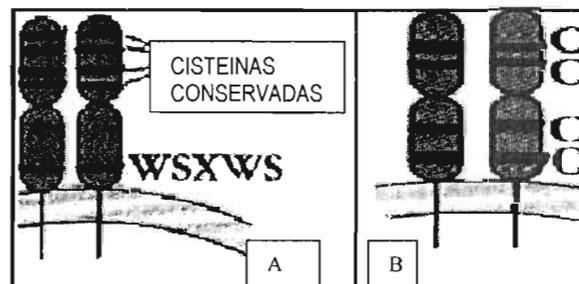


Receptores de citocinas clase II

Los ligandos de estos receptores son los interferones alfa, beta y gamma. Las características comunes que presentan son motivos conservados de cisteína, pero no contienen los motivos de WSXWS (triptofano, serina, cualquier aminoácido, triptofano serina), que contiene los receptores de citocinas clase I (35,37,38,42). Las citocinas para este tipo de receptores son los interferones y la IL-10 (Fig. 2). La vía de señalización que se activa después de la interacción de los interferones con sus receptores específicos es la vía JAK-STAT.

Fig. 2.

- A). Receptores de citocinas clase I. Se observan sus dominios conservados de cisteínas y su motivo WSXWS.
 B). Receptores de citocinas clase II. Se observan solo secuencias conservadas de cisteínas, y que carecen de motivos WSXWS



Los dos elementos sobresalientes de esta vía son la activación de enzimas denominadas cinasas de la familia Janus (JAK) y de factores de transcripción denominados transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT).

Esta vía es adoptada por los receptores de citocinas tipo II, pero también por los tipo I. Por lo general, las enzimas JAK inactivas están unidas laxamente a los dominios citoplásmicos de los receptores para los interferones y solo la unión a sus respectivos ligandos provoca la dimerización de las dos subunidades del receptor (cadenas alfa y beta). Cuando dos moléculas receptoras se juntan por la unión de una molécula de interferón, las JAK asociadas a los receptores se activan por transfosforilación y fosforilan residuos de tirosina en las porciones citoplásmicas de los receptores agrupados. Algunas porciones fosfotirosina de los receptores son reconocidos por dominios SH2 de las proteínas STAT monoméricas citosólicas, que de esta forma se unen a los receptores (Fig. 3).

Las proteínas STAT son fosforiladas por las cinasas JAK asociadas al receptor y, al quedar fosforiladas, las STAT pierden su afinidad por las colas del receptor, tienden a formar dímeros entre sí. Dos proteínas STAT se unen y se disocian del receptor. Esos dímeros migran al núcleo y se unen a secuencias de ADN de las regiones promotoras de genes sensibles a las citocinas y activan la transcripción génica (35-40)

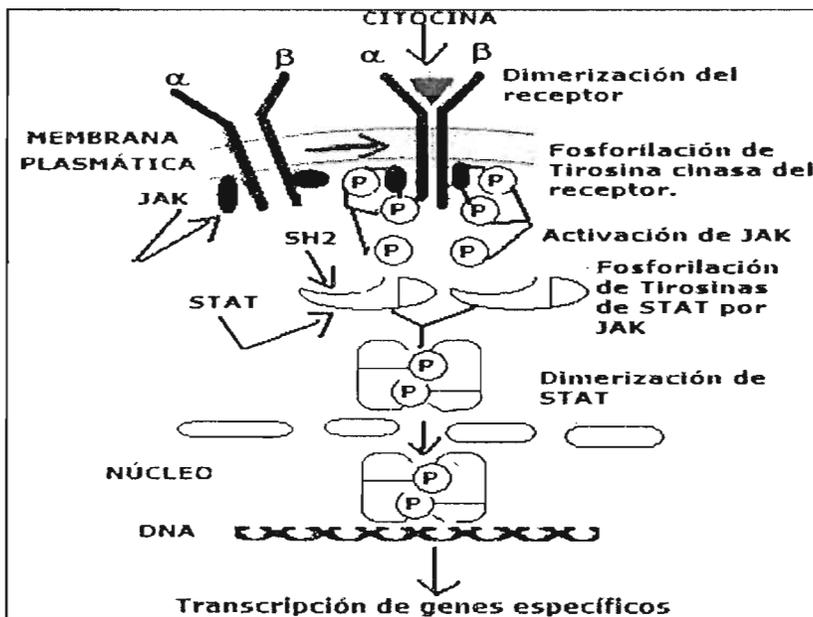


Fig 3. Mecanismo JAK/STAT Explicación durante el desarrollo del capítulo.

Receptores de superfamilia de inmunoglobulinas

Otro tipo de receptores de citocinas, son aquellos que contienen dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina (Ig) y una secuencia citosólica conservada (Fig. 4). Dentro de este tipo de receptores se encuentran los que reciben los mensajes de IL-1, IL-18 y M-CSF (35,37,39).

Para la IL-1 se han caracterizado dos receptores de membrana diferentes. El receptor tipo I se expresa en casi todos los tipos celulares y es el receptor principal de las respuestas mediadas por IL-1. (35,55,56). En cuanto al receptor tipo II, no induce respuesta a la IL-1, ya que actúa como señuelo para inhibir competitivamente la unión de IL-1 al receptor de señalización tipo I (35,56). La porción citoplásmica del receptor de IL-1 es homóloga a receptores tipo Toll y ha sido llamada dominio Toll±IL-1R (TIR). Sus vías de señalización son similares (35,38,56).

La unión de IL-1 al receptor de IL-1 tipo I da lugar a la activación de los factores de transcripción NF-κB y AP-1 a través de una vía de señalización en la que parece estar implicado un miembro de la familia TRAF (35,55,56).

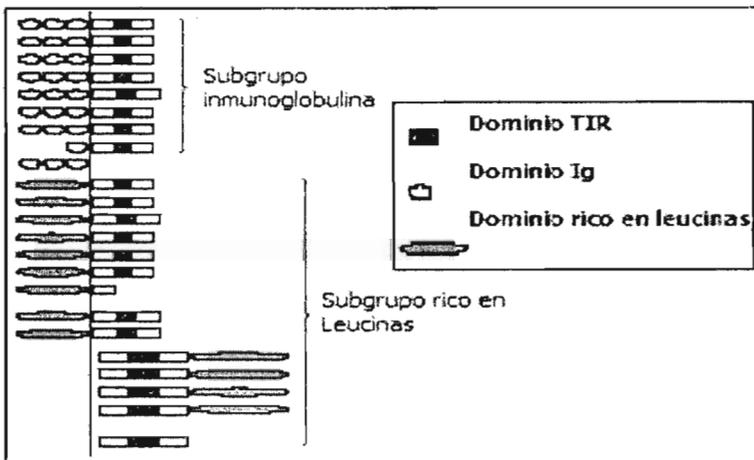


Fig. 4. Receptor de la superfamilia de inmunoglobulinas

Receptores del TNF

Los receptores del TNF, son glucoproteínas transmembranales que incluyen TNF-RI y TNF-II, además de CD40 y Fas (42). Sus dominios extracelulares son homólogos (Fig. 5), mientras que los intracitoplásmáticos no lo son, sugiriendo que los mecanismos de transmisión de señales son diferentes (35, 36, 42). Los dominios citoplásmáticos de ambos receptores carecen de actividad enzimática. Esta situación no limita las acciones del receptor tipo I, debido a que presenta en la porción citoplásmática secuencias motivo denominadas "dominios de muerte" (DD), conocidas por reclutar al menos 20 diferentes proteínas, las cuales van a provocar la activación de una cascada de reacciones enzimáticas que pueden terminar en la apoptosis de la célula, o la activación del factor de transcripción NFκB y de las cinasas c-Jun N-terminal. El mecanismo de

en ocasiones transmitir señales apoptóticas La estimulación del TNF-RI puede conducir en general a dos acciones: 1) Apoptosis 2) expresión génica. La apoptosis sucede por la unión del TNF a TNFRI. Posteriormente, los dominios de muerte, que se encuentran en la región citoplasmática del receptor, reclutan la proteína adaptadora TRADD y, en seguida, ocurre la unión de TRADD a los dominios de muerte. Finalmente, FADD se une a TRADD, a través de una interacción proteína-proteína con lo cual se activan, en cascada, una serie de caspasas que promueven la muerte por apoptosis de la célula (35, 37,38, 63, 64).

La expresión génica sucede cuando el TNFRI se une a la proteína adaptadora TRADD y, a continuación, el TRADD interactúa con otras proteínas como el TRAF-2 y el RIP. En el caso de que el TRADD interactúa con TRAF-2, este último, activa la enzima JNK, la cual a su vez activa el factor de transcripción AP-1 y, al final, el AP-1 estimula la transcripción génica en las células diana. Además, cuando el TRADD interactúa con RIP, se activa el NF- κ B y se estimula la transcripción génica en las células diana (37, 64).

La estimulación del TNFRII por lo general provoca la expresión génica en la célula diana. Este efecto se lleva a cabo en la secuencia siguiente. A través de un motivo citoplasmático específico y característico, el TNFRII recluta a TRAF 1 y 2. En seguida, al unirse TRADD con TRAF-2, este último, activa la enzima JNK. La enzima JNK activa el factor de transcripción AP-1 y, finalmente, AP-1 estimula la transcripción génica en las células diana (35, 42, 64). El receptor para TNF tipo I es expresado en todas los tipos celulares, mientras que el receptor tipo II sólo es expresado por células del sistema inmune y células endoteliales (35, 63, 64).

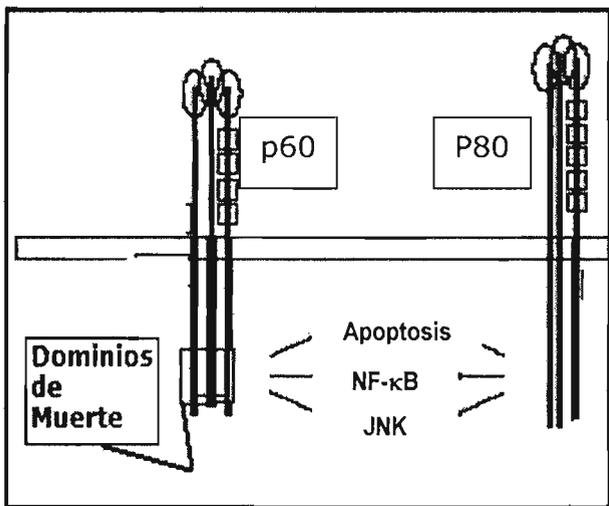


Fig. 5 Receptor del TNF.

Se observan los dominios de muerte donde recluta diferentes proteínas para activar una cascada de señales que conduzcan a sus principales acciones: apoptosis, inducir la síntesis de citocinas proinflamatorias y activas vías inflamatorias con JNK.

Receptores de siete hélices alfa transmembranales

Llamados también "receptores serpentinos" (Fig. 6), son proteínas integrales de membrana, con 7 hélices alfa insertas en la bicapa lipídica (40,41). Sus dominios transmembranales son característicos dado que parecen serpentear a través de la membrana (35). Interaccionan, en la

porción citoplasmática, con proteínas de señalización triméricas (Proteína G) que unen GTP. Algunos ejemplos son los receptores de IL-8 y PAF (Factor activador de plaquetas) (35, 40,41).

En general, son receptores de la familia de citocinas denominada quimiocinas, por su función quimiotáctica. Son promotoras de las reacciones inflamatorias, ya que regulan el tráfico y la afluencia al sitio de la inflamación de varios tipos celulares leucocitarios (40).

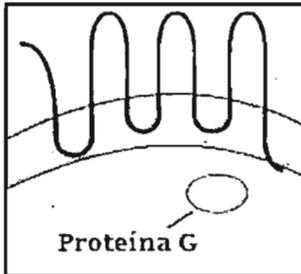


Fig. 6. *Receptores serpentinicos*

Receptores solubles de citocinas

Los receptores solubles circulan en grandes cantidades para distintas citocinas como IL-1, 2, 4, 5, 6, 7, GM-CSF, IFN tipo I y II y TNF (I) y tienen idéntica afinidad de unión por su ligando que los receptores de membrana (38). Se ha considerado que su función posiblemente es regular negativamente la propia actividad de las citocinas en la respuesta inmune, ya que pueden actuar como inhibidores de las actividades biológicas de las citocinas (41).

El receptor soluble mejor caracterizado es el sIL-2R (versión soluble del receptor de la interleucina-2), que se libera durante la activación crónica de los linfocitos T, y que corresponde a los 192 aminoácidos N-terminales de la subunidad α . A este receptor se le puede unir la IL-2, la cual, de este modo queda impedida de interactuar con el receptor de membrana. De esta forma se considera que los receptores solubles ejercen un control sobre el exceso de activación de los linfocitos T (41).

Capítulo II

CITOCINAS PRO Y ANTI-INFLAMATORIAS

Generalidades de la Inflamación

La inflamación es un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares de finalidad defensiva frente a agresiones físicas, químicas o biológicas, tales como agentes infecciosos, la muerte celular o algún daño en el tejido. Constituye una reacción inicial y primordial de la inmunidad innata, es por tanto inmediata, e inespecífica, aunque puede favorecer el desarrollo posterior de una respuesta específica. Un aspecto básico que destaca en el proceso inflamatorio es la focalización de la respuesta, que tiende a circunscribir la zona de lucha contra el agente agresor; este foco inflamatorio atrae a las células inmunes de los tejidos cercanos. Las alteraciones vasculares también permiten la llegada desde la sangre de moléculas inmunes.

Mediadores de la inflamación

Los principales mediadores de la reacción inflamatoria (aunque no los únicos) son las citocinas IL-1 \cdot α/β , TNF- α/β , IL-6, IL-11, IFN- γ , que han sido denominadas por lo tanto citocinas pro-inflamatorias (35,61). A un lado de este conjunto de citocinas existe otro que está formado por las citocinas anti-inflamatorias, bien sea porque ellas estimulan la producción de glucocorticoides o porque de alguna otra forma neutralizan a las primeras. Algunas citocinas, como la IL-6, pueden actuar tanto como moléculas pro-inflamatorias como anti-inflamatorias.

Clasificación de la respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria puede ser: aguda o crónica. En la respuesta **inflamatoria aguda** se presentan síntomas clásicos como el rubor, calor, tumor y dolor, debido a la acción de las citocinas pro-inflamatorias, al causar un incremento de la permeabilidad vascular, vasodilatación y la extravasación por diapedesis de leucocitos que migran hacia un sitio localizado, en donde se encuentra el agente infeccioso o el daño tisular (37, 71,72).

La respuesta inflamatoria aguda se desarrolla rápidamente tras una variedad de estímulos exógenos o endógenos y es de corta duración, caracterizada por alteraciones rápidas en los niveles de proteínas de fase aguda, cuya producción se incrementa por el efecto de las citocinas pro-inflamatorias. Sin embargo, algunas veces la activación inmune persiste o el daño de los tejidos se prolonga y esto puede conducir a una **inflamación crónica**, la cual conduce a varias respuestas fisiológicas e inflamatorias con graves consecuencias para la salud. Este otro tipo de inflamación crónica también puede surgir por la resolución incompleta del foco inflamatorio inicial o por episodios múltiples en mismo sitio, la acumulación de macrófagos y linfocitos, la actividad de los fibroblastos y el tejido vascular nuevo, todo lo cual conduce a la formación de *granulomas*,

con células epitelioides y células gigantes multinucleadas (37,71,72). La acumulación de todas estas células, que son importantes productoras de citocinas, contribuye al agravamiento de la inflamación crónica y la extensión de la lesión inicial.

Mecanismos celulares

Las células que, bajo el efecto de diversos estímulos exógenos o endógenos, participan en las reacciones inflamatorias lo hacen a través de tres fases que se pueden denominar: de reconocimiento, de activación y efectora (74).

En el caso de las infecciones, el reconocimiento se basa en el hecho de que las células responsables de la inmunidad innata, como los neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas, además de los linfocitos B y células NK, entre otras, contienen los denominados PRR (Receptores de reconocimiento de patrones), codificados en la línea germinal, los cuales reconocen grandes grupos de moléculas presentes en microorganismos patógenos denominados PAMP (Patrones moleculares asociados a patógenos). Los PRR más estudiados son la familia de al menos 10 receptores parecidos a Toll (TLRs) presentes en la superficie celular como receptores transmembranales. El TLR-4, por ejemplo, reconoce a los LPS de bacterias Gram negativas. Otros PRRs son los receptores "basureros" de los macrófagos, el receptor para manosa, y el receptor para los productos finales de glicación avanzada (AGE) (35,36,73).

Cada vez que el TLR-4 de los macrófagos o las células dendríticas se une a los LPS, se estimulan vías de señalización que activan el NF- κ B el cual llega hasta el núcleo y transcribe la información genética necesaria para la síntesis de diversas citocinas pro-inflamatorias, particularmente IL-1, TNF- α e IL-6 (73, 74). Estas citocinas median la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado. La proteína C reactiva, corresponde a este tipo de proteínas y actúa como PRRs secretados a la circulación, que al unirse a PAMPs facilitan el reconocimiento por el sistema de complemento y fagocitos (73). Sin embargo, una buena parte de las proteínas de fase aguda son inhibidores de proteasas que actúan como moduladores de la reacción inflamatoria.

En líneas generales, se puede decir que la unión de los diferentes PAMPs a los PRRs, activa al factor nuclear- κ B (NF- κ B), que regula la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias (73,74).

En otros casos la respuesta inflamatoria puede iniciarse por la liberación de enzimas de un tejido dañado o de células muertas por necrosis.

Reparación

Cuando las causas de la agresión han desaparecido o han sido eliminadas por la propia respuesta inflamatoria, se inician los procesos de reparación. Estos procesos integran la llegada a la zona de

fibroblastos que van a proliferar y sintetizar colágeno, proliferación de células epiteliales y proliferación de vasos dentro de la herida.

Citocinas pro-inflamatorias

Las principales citocinas consideradas típicamente como pro-inflamatorias son la IL-1, IL-6 y TNF- α . A continuación se describen las características de la IL-6 y TNF- α , por ser las más relacionadas con la DM2.

Interleucina 6 (IL-6)

1. Características

Es una citocina multifuncional de unos 26 kDa producida por gran variedad de células tales como linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, algunas células tumorales (mieloma, plasmocitoma, carcinoma de células renales), células epiteliales y la microglia.

2. Interacción con otras citocinas

Los efectos de la IL-6 son sinérgicos con la IL-1 y el TNF α . Por otra parte, estas citocinas comparten la característica de inducir la producción por los hepatocitos de diversas proteínas de fase aguda, además de ser capaces de inducir la producción de factores estimulantes de colonias para fibroblastos, células endoteliales y células estromales de la médula ósea (35, 45).

Se ha demostrado la interrelación de las IL-6 y IL-4 en la producción de IgE; la IL-4 induce la secreción de IL-6 en células B y los anticuerpos anti-IL-6 inhiben la producción de IgE dependiente de IL-4. También actúa sinérgicamente con IL-3 en la formación de colonias celulares blásticas hematopoyética.

La IL-6 ha sido considerada también una antitoxina por la capacidad de inhibir los efectos de la endotoxina inducidos por la IL-1 y el TNF- α en las células mononucleares *in vitro* e *in vivo* en experimentación animal. La IL-6 además incrementa los niveles en plasma de los receptores solubles antagonistas del TNF tipo I e IL-1, lo cual inhibe la acción de las citocinas mencionadas.

Se detectan aumentos de IL-6 tras una infección bacteriana, pero no porque su síntesis esté directamente aumentada por el LPS, sino como respuesta a los niveles de IL-1 y TNF (37, 74).

3. Funciones

La IL-6 ejerce sus efectos biológicos a través de la gp130, una glucoproteína de membrana que genera la señal de transducción. Dentro de sus efectos (Tabla VI), destaca su importante papel en los mecanismos de la inflamación y en la patogénesis de la infección bacteriana, defensa de la respuesta inmune, la hematopoyesis y las reacciones de fase aguda. A continuación de resumen sus principales funciones (45, 57, 73, 74).

TABLA VI. PRINCIPALES FUNCIONES DE LA IL-6

Provocan en los hepatocitos un aumento en la síntesis de varias proteínas plasmáticas, como fibrinógeno, CRP, y también antiproteasas, fibrinógeno, proteínas amiloide A, albúmina y transferrina, etc. Los efectos finales conjuntos de todas estas proteínas no están claros, pero se han identificado: incrementos en la opsonización y fagocitosis.
Es el principal factor de crecimiento de los linfocitos B activados, en una fase tardía de la activación de estas células. Aumenta su diferenciación a células plasmáticas y formación de Ig M, IgG e IgA.
Actúa además como coestimulador de las células T y timocitos, y también como cofactor de otras citocinas para regular el crecimiento y diferenciación de células primordiales hematopoyéticas.
Es un potente factor de crecimiento para hibridomas de ratón
Efecto inhibitorio del crecimiento de líneas celulares de carcinoma de mama.
Es un pirógeno endógeno al igual que IL-1 y TNF- α .
Puede tener un importante papel en la activación de la coagulación, ya que empleando anti-IL-6 se previenen la activación de la coagulación en el choque endotóxico.

4. Implicaciones médicas

En la siguiente tabla se enumeran algunas de las enfermedades con las que se ha asociado (Tabla VII).

TABLA VII. ALGUNAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON IL-6

Enfermedades crónicas proliferativas	Glomerulonefritis mesangioproliferativa, psoriasis, sarcoma de Kaposi
Tumores	Plasmocitoma, mieloma, carcinoma de células renales
Enfermedades autoinmunes	Artritis reumatoide, tiroiditis, diabetes tipo 1, cirrosis alcohólica
Otras	SIDA, sepsis, osteoporosis, anemia de Fanconi, hepatitis tipo B

5. Implicaciones terapéuticas

Dentro de lo más destacado, se ha probado en estudios preclínicos que la IL-6 ha mostrado ser potencialmente útil para mejorar la trombopoyesis y el número de plaquetas de pacientes que han sido sometidos a quimioterapia, radioterapia y trasplante de médula ósea (74).

Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α)

1. Antecedentes

Desde el final del siglo XIX, algunos oncólogos observaron que las infecciones por bacterias Gram negativas, tanto en animales como en humanos, inducen la necrosis hemorrágica de tumores. El componente clave de estas bacterias es el lipopolisacárido (LPS), el cual estimula la producción de una proteína que causa necrosis tumoral, de ahí su nombre. Caerami y cols (74) al estudiar a pacientes con caquexia e infecciones crónicas o cáncer, descubrieron una proteína, la cual

suprimía la acción de la lipoproteína lipasa en los adipocitos. Más tarde se demostró que se trataba del TNF- α , que por tanto es conocida también como caectina.

2. Características

Es un mediador primario de la regulación inmune y de la respuesta inflamatoria. Ha sido identificado como un factor benéfico y a la vez dañino debido a sus múltiples efectos pro-inflamatorias y citotóxicos. El estímulo más potente para la producción de TNF- α es la presencia de endotoxinas o LPS y su unión al CD14 que se encuentra en la membrana de macrófagos y células dendríticas, principalmente. Su producción también puede ser inducida por la IL-1, IL-2, el propio TNF- α , antígenos de diversos microorganismos, la activación del complemento y los anticuerpos a través de los receptores Fc, trauma e isquemia entre otros (35, 36).

El gen del TNF- α se encuentra localizado en el cromosoma 6 que codifica una promolécula de 233 aminoácidos y la molécula activa es una proteína de 17 kDa. Los monocitos/macrófagos y las células dendríticas son los principales productores de TNF- α , pero también puede ser producido por linfocitos, mastocitos, basófilos, eosinófilos, células NK, células B, células T, astrocitos, células de Kupffer, queratinocitos, y algunas células tumorales del colon, mamarias y cerebrales.

Las propiedades biológicas del TNF son similares a las de la IL-1. El sinergismo entre estas dos citocinas parece que se debe a la activación simultánea de las moléculas de segundos mensajeros, más que a un incremento en la expresión de los receptores celulares. De hecho la IL-1 reduce los receptores del TNF- α . Ambas citocinas son pirógenas en los humanos (44).

El TNF- α es capaz de interactuar de diferente forma con otras citocinas como se resume en la tabla VIII.

TABLA VIII. INTERACCIÓN DE TNF- α CON OTRAS CITOCINAS

Interacciones con otras citocinas	Citocinas inducidas por TNF- α	L-1, IL-6, IL-8, IFN- γ , GM-CSF, TGF- β ,
	Citocinas que suprimen los efectos del TNF- α	TGF- β , IL-10, TNF α BPs, CNTF
	Citocinas que incrementan la acción del TNF- α	IL-1, IFN- γ

3. Funciones del TNF- α

A través del tiempo se han atribuido al TNF- α numerosas actividades biológicas, es por ello que las siguientes tablas (Tabla IX-A y IX-B), solo mencionan algunas de las más sobresalientes.

Existe evidencia de que muchas de las acciones del TNF son potenciadas por el IFN-gamma, debido a que esta otra citocina aumenta la síntesis de receptores para el TNF. La síntesis coordinada (por una misma célula) de ambas moléculas puede ser una estrategia para aumentar localmente las acciones del TNF sin que se alcancen concentraciones generalizadas tan altas como para ser tóxicas (63, 64).

TABLA IX-A. PRINCIPALES FUNCIONES DEL TNF- α

	Órgano o sistema	Efecto
Funciones en diferentes órganos y sistemas	Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Anorexia • Alteración de la secreción hipofisaria
	Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • ARDS • Síndrome de permeabilidad capilar
	Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis tubular aguda • Nefritis
	Inmunológica	<ul style="list-style-type: none"> • Activación de caspasas e inducción de apoptosis • Incremento de la actividad NK • Toxicidad tumoral mediada por IL-2
	Metabólica	<ul style="list-style-type: none"> • Supresión de la lipoproteína lipasa • Catabolismo proteico y lipídico • Liberación hormonal del estrés • Resistencia a insulina • Isquemia • Necrosis hepática

4. Implicaciones clínicas

El TNF- α ha sido implicado en la patogénesis de muchas enfermedades como ejemplo el choque séptico. La inyección directa del TNF- α produce hipotensión, acidosis metabólica, hemoconcentración y muerte en pocos minutos, estimulando la respuesta cardiovascular.

En la artritis reumatoidea (AR) se demostró un aumento de TNF- α sérico, incremento de los productos de los macrófagos (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8) en el líquido y tejido sinovial, en correlación con la severidad de la enfermedad y, lo más importante, mejoría clínica cuando la terapéutica se dirige contra TNF (64, 74) .

5. Terapia

En el laboratorio, la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos monoclonales anti-TNF α , después de la administración de dosis letales de LPS, previenen el desarrollo del choque, mediante la neutralización de sus efectos tóxicos. Los efectos protectores de la neutralización del TNF 2 se han confirmado en diversas series de modelos de sepsis con bacterias o con la endotoxina en administración sistémica en infusión continua o en "bolus". En humanos sanos y chimpancés el anti-TNF atenúa muchos de los efectos inflamatorios inducidos por bajas dosis de la endotoxina, incluyendo la liberación de citocinas, y la activación de los neutrófilos y del sistema fibrinolíticos, mientras que la activación de la coagulación no se ve afectada. De hecho estos datos son los que se argumentaron para utilizar bloqueantes del TNF- α en un buen

número de ensayos clínicos en pacientes con sepsis, aunque no se obtuvieron los resultados esperados.

En la AR son posibles dos nuevos enfoques para disminuir la actividad de TNF: el tratamiento con anticuerpos anti-TNF- α y/o anti-receptor del TNF y la administración de receptores solubles de TNF.

TABLA IX-B. FUNCIONES DE TNF- α DE ACUERDO A SUS CONCENTRACIONES

[TNF]	Bajas concentraciones	Suficientemente alta	Muy alta (10-7 M)
Acción	Autócrino y parácrino	Acciones endocrinas	TNF pueden ser causantes de muerte por si mismas
Efectos	<p>Aumenta la adhesión de leucocitos a las células endoteliales.</p> <p>Aumenta la capacidad microbicida de los leucocitos.</p> <p>Estimula los fagocitos mononucleares y otras células a producir citocinas: IL-1, IL-6, TNF, IL-8.</p> <p>Puede ser un coestimulador en la activación de las células T y en la producción de anticuerpos por las células B.</p> <p>Ejerce una acción protectora frente a virus parecida a la del interferón, y aumenta la expresión de MHC-I, con lo que se incrementa la posibilidad de reconocimiento de esas células por los linfocitos Tc.</p>	<p>Pirógeno por actuar sobre las células hipotalámicas cerebrales, que incrementan la síntesis de prostaglandinas, produciendo fiebre.</p> <p>TNF actúa sobre fagocitos mononucleares estimulando la secreción de IL-1 y IL-6.</p> <p>Administrado de forma crónica causa alteraciones metabólicas (caquexia): pérdida de grasa y músculo por pérdida de apetito y por la inhibición de la síntesis de lipoproteína lipasa (enzima que libera los ácidos grasos de las lipoproteínas, haciéndolos utilizables por los tejidos). Aunque TNF por si mismo puede producir caquexia, IL-1 también.</p>	<p>Reducen contracción del miocardio.</p> <p>Deprimen el tono muscular.</p> <p>Trombosis intravascular debida a una estimulación de la coagulación y a que los neutrófilos se activan en los vasos produciendo trombos.</p> <p>Finalmente causan alteraciones metabólicas como la disminución de los niveles de glucosa.</p>

En el caso de cáncer, el TNF- α ha sido usado como agente antitumoral con alguna eficacia, su aplicación terapéutica se limitó por sus múltiples efectos tóxicos en las dosis tumorcidas. Actualmente se sigue investigando y realizando modificaciones químicas del TNF- α para incrementar su actividad antitumoral y reducir sus efectos pro-inflamatorios sistémicos (74).

Citocinas anti-inflamatorias

La principal citocina anti-inflamatoria es la IL-10.

Interleucina-10 (IL-10)

1. Antecedentes

La IL-10 fue descubierta como factor inhibitorio de la síntesis de citocinas, por su habilidad para inhibir la síntesis de citocinas por células T y NK que es debida a los efectos inhibitorios sobre las células accesorias monocitos-macrófagos, por lo que también se conoció como factor desactivador de macrófagos (74).

2. Características

La proteína de IL-10 humana es un dímero que tiene un PM de 17KDa. Es producida por diferentes tipos de células como monocitos, células B, células de linfoma de Burkitt, células del linfoma del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y células T.

La IL-10 es producida en forma relativamente tardía después de la activación de monocitos y células T, detectándose niveles de ARNm a las ocho horas después de la activación y niveles máximos a las 24 horas. Varias citocinas afectan la producción de IL-10 por monocitos (35, 36).

2. Interacción con otras citocinas

El TNF- α es capaz de inducir la expresión de IL-10, mientras que IFN- γ , IL-4, IL-13 y la propia IL-10 inhibe la producción de IL-10. Así mismo, la IL-10 inhibe la producción de IFN- γ , IL-4, IL-6 y TNF- α .

4. Actividades biológicas

La actividad más importante de la IL-10 es limitar la respuesta inflamatoria, para ello lleva a cabo diversas acciones que se agrupan en la tabla X (35, 36, 74):

TABLA X. FUNCIONES DE LA IL-10

Inhibe la acción del IFN- γ , IL-4, IL-6 y TNF- α producidas por macrófagos
Inhibe la producción de IL-12, que es un estímulo esencial para la secreción de IFN- γ
Reduce la actividad de los linfocitos TH1
Previene la proliferación de células T específicas
En parasitosis inhibe la producción de óxido nítrico con lo que disminuye citotoxicidad de macrófagos
Coactiva la expresión de moléculas de clase II del MHC
Promueve la secreción de Ig, el crecimiento de mastocitos, células T y células pluripotenciales
Induce la producción de IL-1R- α por neutrófilos.

6. *Implicaciones terapéuticas*

Actualmente se estudia la posibilidad de dar uso terapéutico de esta citocina debido a que se ha observado que la administración exógena de IL-10 resulta en una inhibición tardía de las citocinas pro-inflamatorias. Muchos consideran que puede ser útil en la inducción y mantenimiento de la tolerancia en el trasplante (44).

Se ha comprobado que estimula la producción de IgA, por lo que se usa en pacientes con inmunodeficiencias humorales y es útil en tratamiento de reacciones inflamatorias agudas y crónicas, incluyendo la enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide y sepsis (74).

Capítulo III

ADIPOCITOCINAS

Antecedentes

Durante mucho tiempo se creyó que las citocinas solo eran producidas y tenían su acción sobre las células del sistema inmune. De igual forma, se concibió al adipocito como un depósito de grasa, que solo participaba metabólicamente en la homeostasis energética. Hoy se sabe que las citocinas intervienen en las comunicaciones entre las diferentes células del sistema neuro-endócrino-inmunológico, y que los adipocitos son células metabólicamente mucho más complejas y que son capaces de liberar y ser blanco de citocinas producidas por ellos mismos o por otros tejidos (65-69).

El adipocito por tanto, no solo responde a las citocinas, sino que también las produce y secreta, ya que a través de éstas, se comunica con las células de otros tejidos localizados en órganos distantes, como el hipotálamo, páncreas, hígado, músculo esquelético, riñón, endotelio y sistema inmune, regulando diferentes funciones celulares (65). Las citocinas producidas por los adipocitos se han denominado provisionalmente "adipocitocinas" e incluyen un conjunto heterogéneo de moléculas que apenas comienza a ser estudiado en los últimos años (Tabla XI).

TABLA XI. ADIPOCITOCINAS DESCUBIERTAS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

Adipocitocina	Año en que fue descubierta
Leptina	1994
Adiponectina	1995
Resistina	2001
Visfatina	2004

Una de las primeras observaciones sobre las adipocitocinas es que desempeñan un papel importante en la homeostasis. Un aumento o una disminución de ellas, puede provocar alteraciones en los mecanismos en los que participan. Después de su reciente descubrimiento, las adipocitocinas han sido fuertemente relacionadas con el desarrollo de la DM2, la arteriosclerosis y la obesidad.

Tejido Adiposo y las Adipocitocinas

El tejido adiposo está formado principalmente por las células conocidas como adipocitos. Se encuentra distribuido en prácticamente en todo el organismo excepto en el SNC (59), existiendo de dos formas: tejido adiposo blanco y tejido adiposo marrón o pardo (58,59).

- *Tejido adiposo marrón o pardo* : las células de esta clase de tejido adiposo contienen una gran cantidad de mitocondrias, que expresan una elevada cantidad de UCP1, que es una proteína desacoplante responsable de la actividad termogénica, lo que lo hace tener una gran actividad metabólica, sin embargo, su presencia en los humanos es mínima y más bien son abundantes en los animales inferiores.

- *Tejido adiposo blanco* : Es un tejido metabólicamente activo. Se encuentra distribuido en forma extensa en todo el organismo. Está contenido en el epiplón y se reparte entre vísceras del abdomen, de forma intraabdominal o visceral. Este tejido es, precisamente, el responsable de la elaboración y secreción de diferentes hormonas, citocinas y otras moléculas (75).

El tejido adiposo no es sólo un depósito pasivo de almacenaje, sino que es el tejido más importante después del hígado en el mantenimiento de la homeostasis metabólica. Tiene la capacidad de acumular grasa cuando el aporte energético es excesivo, a través de la lipogénesis; así como también puede movilizar la grasa cuando el organismo requiere energía mediante la lipólisis (65). Pero no sólo en estos aspectos bioquímicos es importante, ya que recientemente el tejido adiposo también ha sido implicado en la activación de los mecanismos responsables de la inflamación. Estos mecanismos están modulados por la acción de diversos mediadores, muchos de ellos liberadas por el mismo adipocito (70).

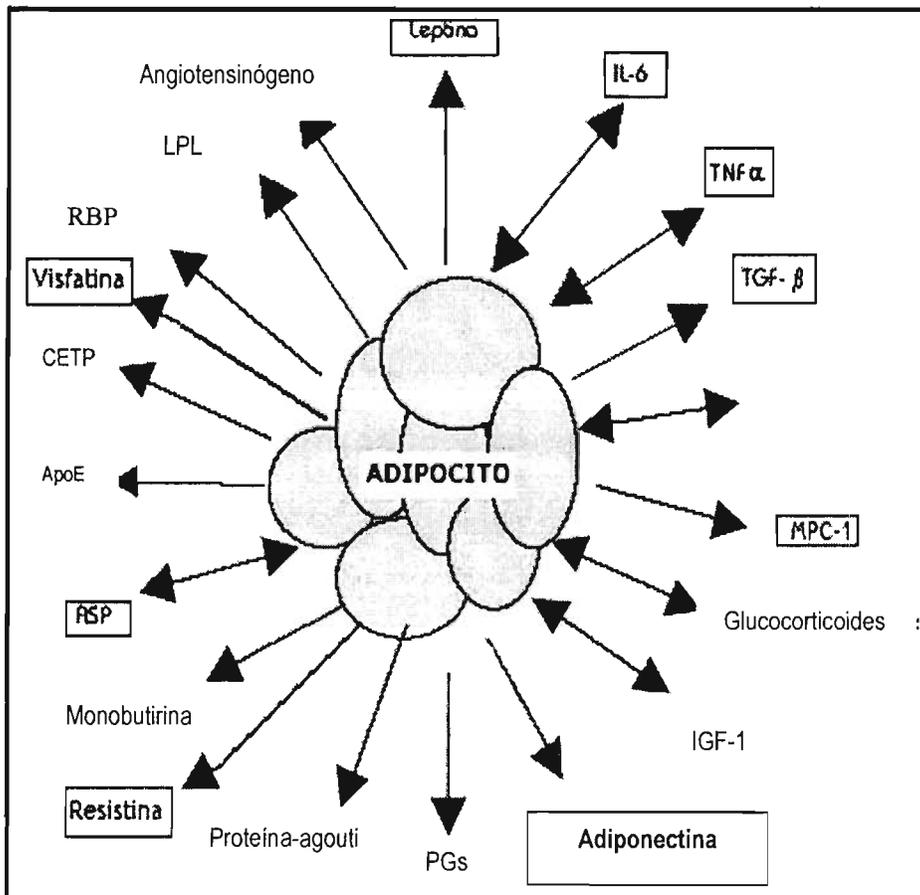


Fig 7. Algunas de las principales hormonas, citocinas y otras moléculas que se producen y secretan los adipocitos del tejido adiposo claro (75).

LPL = Lipasa de lipoproteínas
 CETP= Proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP)
 ASP= Proteína estimuladora de acilación. RBP= Proteína que se une a retinol. IGF-1=Factor de crecimiento similar a la insulina. PGs= Prostaglandinas
 TGF- β =Factor de crecimiento transformante

Características y Propiedades de los mediadores del adipocito

Los mediadores liberados por el tejido adiposo son diversos. Muchos de ellos presentan las características y propiedades que los distinguen como citocinas en cuanto a su carácter proteico; su bajo peso molecular; su acción autocrina, parácrina y endócrina; pleiotropismo; tipo de receptores a los cuales se unen y vías de señalización hasta ahora establecidos. Sin embargo, muchos autores todavía se refieren a ellos como hormonas (Tabla XII).

TABLA XII. PRINCIPALES PROPIEDADES DE LAS ADIPOCITOCINAS

Composición química	Polipéptidos o glicoproteínas
Peso Molecular	< 80 kDA.
Regulación de su producción	Diversos estímulos que conducen a procesos infecciosos, inflamatorios y alteraciones metabólicas
Acción	Típicamente autocrina o paracrina, pero también endocrina.
	Alteración de la expresión genética en las células diana, bloqueando vías de señalización
	Pleiotropismo (leptina, TNF- α , IL-6, adiponectina)
	Redundancia (Resistina, TNF- α , IL-6)
	Antagonismo (TNF- α y adiponectina)

Significado del término adipocitocinas

Dado que todavía no es definitiva la nomenclatura y la clasificación universal para las citocinas y como hasta hace pocos años los adipocitos no figuraban como células productoras de citocinas, recientemente se ha adoptado el término genérico **adipocitocinas o adipocinas** para referirse a las citocinas que libera el adipocito (50-54, 65-70). Este término, pudiese parecer adecuado y claro, sin embargo no lo es, ya que sólo algunas de las citocinas son exclusivamente liberadas del tejido adiposo y la mayoría de ellas se ha encontrado que también son comunes en otras células, entre ellas células del sistema inmune. Por otra parte, hace años que se abandonó la tendencia a clasificar las citocinas según el nombre de las principales células que las producían (monocinas, linfocinas, etc.). Además es importante mencionar que algunos investigadores, designan de forma general como adipocitocinas o adipocinas a cualquier mediador liberado del adipocito, sin importar si se trata de hormonas, sustrato de enzimas, citocinas o algún otro mediador.

Bajo estas condiciones, se debe tener claro que al hablar de adipocitocinas, se refiere a:

- Citocinas que son liberadas exclusivamente por los adipocitos
- Citocinas que son liberadas tanto por el adipocito como por algunas otras células como las del sistema inmune.
- Un conjunto heterogéneo de moléculas que muy probablemente dentro de unos pocos años pueden ser reclasificadas con otra denominación.

Lo anterior es importante cuando se tiene en cuenta la patogenia de algunas enfermedades. Así por ejemplo, cuando se relaciona a las adipocitocinas con el desarrollo de alguna patología, como la obesidad y la DM2, se debe tener en cuenta que tales mediadores pueden proceder solo del adipocito o de las células del sistema inmune o de ambas poblaciones (75).

Otras fuentes de las adipocitocinas y sus efectos

Como se comentó, las adipocitocinas no se producen solamente en los adipocitos, como su nombre sugiere, sino que también tienen otras fuentes. En la siguiente tabla (Tabla XIII) se resumen las actividades principales de cada adipocitocina y las células que hasta ahora se sabe son las fuentes de ellas (82, 89-91,109-115, 130).

TABLA XIII PRINCIPALES EFECTOS DE LAS ADIPOCITOCINAS (*)

Adipocitocina	PM	Otras fuentes	Efecto
Leptina	16	Placenta, músculo esquelético, y otras células.	Múltiples efectos sobre la función inmune Supresión del apetito Promueve oxidación de ácidos grasos
Adiponectina	30	Placenta	Antiinflamatoria, antidiabética, antiaterogénica. Promueve sensibilidad a insulina. Estimula oxidación de ácidos grasos.
Resistina	11.3	Ninguno (roedor)	Promueve la resistencia a insulina
		Macrófago (Humano)	Inducida en endotoxemia/inflamación promueve resistencia a insulina
TNF- α	17	Macrófago	Citocina proinflamatoria Promueve resistencia a insulina
IL-6	26	Macrófago	Citocina proinflamatoria Promueve resistencia a insulina
MCP-1	30	Macrófago	Proaterogénica Citocina quimioatrayente
Visfatina	52	Hígado, linfocitos.	Factor de crecimiento de células B Mimetiza acciones de la insulina
TGF β	25	Macrófagos, Linfocitos T	Estimula la proliferación de preadipocitos. Incrementa los depósitos de grasa en las células.
Adipsina / ASP	14	Ninguno	Modula la velocidad de síntesis de triglicéridos en tejido adiposo

* En la tabla se muestra, que cada una de las adipocitocinas tiene un bajo peso molecular. El sombreado gris resalta aquella adipocitocinas de las que se hablará más a detalle por presentarse más en la literatura consultada en relación con DM2.

Funciones generales de las adipocitocinas

Las adipocitocinas, en general, se han reconocido por tener efectos tanto en aspectos inmunológicos como metabólicos (Fig. 8). Así, muchas de estas citocinas presentan ciertas propiedades pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6, resistina; mientras que otras presentan características anti-inflamatorias como la adiponectina; y otras tantas participan fuertemente en el metabolismo como la leptina, regulando el control de la ingesta de alimentos y, por ende, el control de peso y la regulación energética y la adiposina que estimula la síntesis de triglicéridos, tan solo como ejemplos.

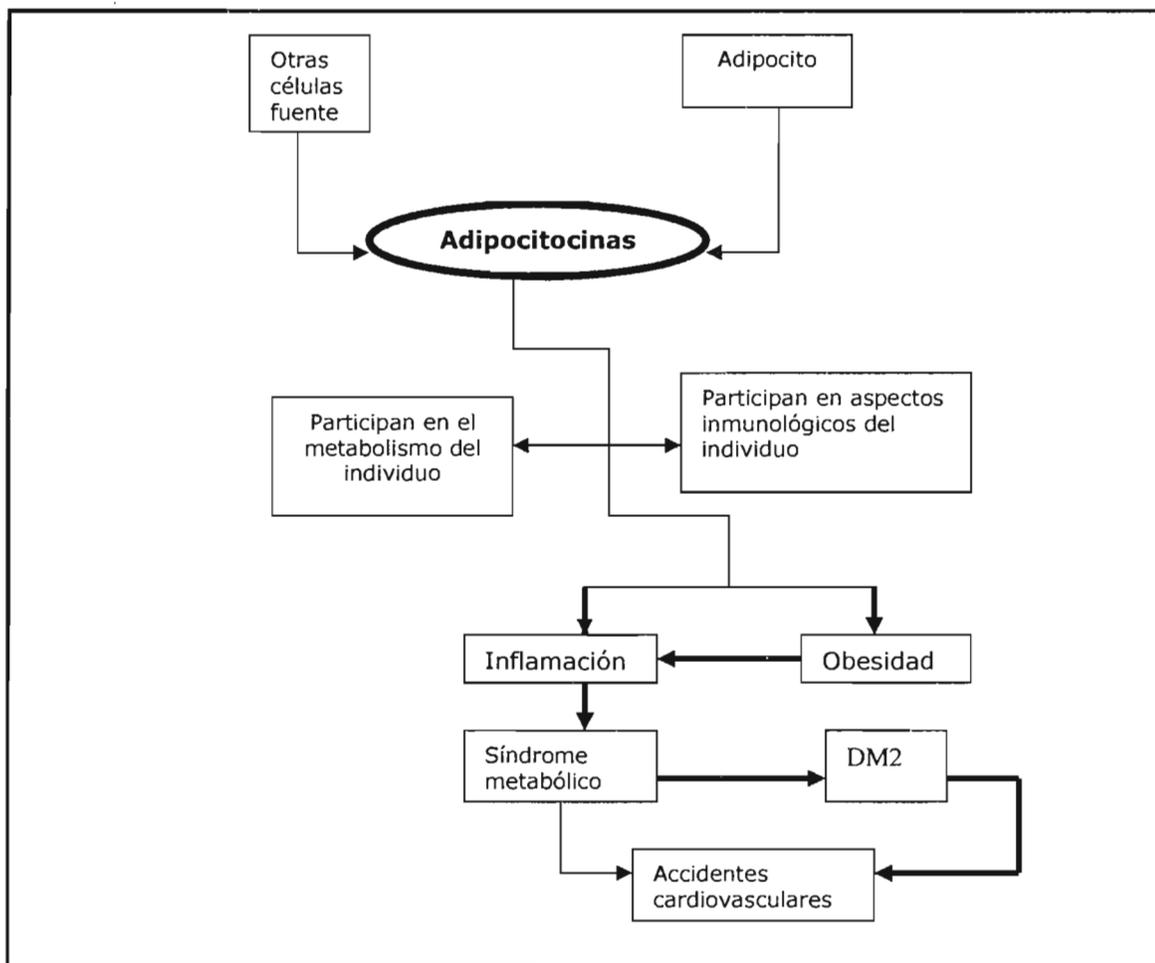


Fig. 8 Funciones de las adipocitocinas. Las adipocitocinas regular aspectos metabólicos e inmunológicos. El desequilibrio en la producción de estas citocinas conduce a un estado de inflamación o bien obesidad. La obesidad conduce a un estado de inflamación y éste puede desembocar a DM2 y sus complicaciones.

Más adelante se desarrollarán las acciones de las adipocitocinas más estudiadas hasta el momento. Sin embargo, en forma resumida se puede establecer que el punto principal por el que hoy en día son tema de discusión es su papel en el desarrollo de la obesidad, el síndrome metabólico, la DM2 y los accidentes cardiovasculares.

Es posible que las adipocitocinas tengan múltiples funciones aún no descubiertas y que puedan mediar muchos procesos importantes para la homeostasis del individuo y, por tanto, estén involucradas en otras patologías, por lo que su estudio es un punto fundamental no sólo para el desarrollo de la DM2.

Capítulo IV

GENERALIDADES SOBRE LA DM2

A. Panorama actual y futuro de la DM2

DM2, un problema de salud global

La diabetes, una enfermedad poco conocida en el siglo XV, se ha convertido en la actualidad en una enfermedad protagonista del siglo XXI. Su incidencia en la población mundial se ha elevado considerablemente en el último siglo, de forma tal que ha sido considerada desde una pandemia hasta la gran epidemia del nuevo milenio. Lo anterior puede entenderse tomando en cuenta que en el año 1985 se contaba tan solo con 30 millones de personas con DM en el mundo, número que ha ido incrementándose hasta los 171 millones en el año 2000. De acuerdo con la OMS, se estima que para el año 2030 esta cifra habrá aumentado hasta los 366 millones de personas enfermas con DM (4,5).

De esta manera, en una forma paralela al incremento del número de personas con DM, en todo el mundo se ha incrementado también el número de personas con diversas complicaciones de la misma. Del mismo modo, se ha elevado los índices de mortalidad y los costos tanto de la atención médica y la rehabilitación de los pacientes como del tratamiento de las complicaciones que tiene la enfermedad (1,2).

Dentro de este contexto, la DM2 ocupa un papel sobresaliente, debido a que la cantidad de los enfermos con esta variante de la DM llega a estar entre el 85% y el 95% de todos los casos diagnosticados en el mundo y, además, a su fuerte relación con otros factores como los ambientales y nutricionales de la actualidad (8,9,14).

Los países con mayor prevalencia de DM2 en orden decreciente son la India, China, Estados Unidos, Rusia, Japón, Brasil, Indonesia, Pakistán, México, y Ucrania (5,9). Estos países tienen en común el desarrollo económico y la urbanización que trae consigo el descenso del consumo de alimentos sanos con la mayor disponibilidad de alimentos ricos en grasas y carbohidratos a través del incremento de alimentos industrializados y la expansión ilimitada de cadenas de comida rápida y relativamente barata, pero no sana, que día a día llega a los rincones más remotos del mundo en desarrollo (1-5, 12). La situación del hambre se ha enfrentado a través de este tipo de comidas por su accesibilidad, dando paso abruptamente a la obesidad, que se presenta ahora, en pobres y ricos, en países desarrollados y en desarrollo. Aunado a esto, la vida moderna contempla nuevas tecnologías que contribuyen de diversas formas, a trabajos menos arduos, al incremento de recreaciones sedentarias (videojuegos, televisión, internet), el uso de vehículos

aún para transportarse a distancias cortas y el empleo constante de elevadores y escaleras eléctricas entre otros (1-7, 12, 15).

La importancia de la DM2 se basa en las graves e irreversibles complicaciones que tiene, así como a su influencia sobre los aspectos psicológicos, sociales y económicos del paciente.

En cuanto al costo de esta enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que entre 4 y 5% de los presupuestos de salud se gastan en las enfermedades relacionadas con la diabetes. Esta es la causa de la mayor parte de las visitas médicas, la razón principal de adquisición de aditamentos médicos y de medicamentos así como la primera causa de ingreso a los hospitales (4,5). Los gastos médicos de una persona con diabetes son dos a cinco veces más altos que los de una persona sin esta enfermedad. Actualmente se estima que la DM tiene un costo anual a nivel mundial de 153 mil millones de dólares por concepto de atención médica en personas entre 20 y 79 años de edad (2,4).

La DM2 en México

La región de América contribuye con el 20 % del total de personas con DM2 a nivel mundial (5). Los países más afectados son Estados Unidos, Brasil y México.

México, es uno de los principales países con mayor prevalencia de DM2 en el mundo, debido a que se calcula que más de 8 millones de personas se encuentran afectadas por esta enfermedad. La incidencia de esta afección es alarmante, considerando que uno de cada diez mexicanos la padece, y generalmente se detecta cuando ya está avanzada. Las zonas más afectadas de México son el norte y centro del país. (2,4,9)

La población de mexicanos con DM se compone de 65% de mujeres y un 35% de hombres. Se presenta comúnmente en mayores de 40 años (9), aunque hoy se ven casos en toda la región de niños de 8 a 11 años que la padecen y jóvenes (3,16).

En México la mortalidad por diabetes ha mostrado un incremento sostenido durante las últimas décadas, hasta llegar a ocupar el tercer lugar de la mortalidad (3,9).

De acuerdo con cifras de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000, 10.9% de la población mexicana entre 20 y 69 años padece diabetes y cerca de 23% de los individuos afectados, desconoce que la tiene (3).

Más allá de las estadísticas, un panorama propio de la gravedad de la DM2, puede tenerse, tan solo con recordar cuantas personas conocemos que, directa o indirectamente, padezcan esta enfermedad, cuantas personas conocemos que tenga alguna complicación por DM2, o que tanto sabemos sobre la calidad de vida de estas personas. Explorar otros nuevos aspectos, puede generar conocimiento importante que, aunado al que se ha adquirido, contribuirá de alguna u otra forma a mejorar el contexto actual de la enfermedad y el que se predice para el futuro.

B. Bases teóricas sobre la DM2

La insulina, una hormona anabólica

a) Síntesis de Insulina

La insulina es una hormona que se sintetiza exclusivamente en el páncreas. Esta glándula está formada por tejido exócrino y endócrino, siendo en este último donde se produce la insulina. El tejido endócrino consiste en aproximadamente un millón de unidades celulares llamados Islotes de Langerhans, que a su vez, comprende diferentes tipos de células, en las que destacan las células beta, que se encuentran predominantemente en un 70% y que son las encargadas de sintetizar la insulina (20).

La insulina se forma a partir del precursor preproinsulina (Fig. 9 A), el cual es una molécula compuesta por 4 cadenas peptídicas que se conocen como la cadena A, el péptido C, la cadena B y una secuencia aminoacídica denominada PRE (17). En el retículo endoplasmático de las células beta, la proinsulina se forma mediante un proceso de proteólisis de la secuencia PRE peptídica. La proinsulina posee dos puentes disulfuro que unen a las cadenas A y B y un tercer puente disulfuro entre ciertos residuos de la cadena B. Una vez que la proinsulina pasa al aparato de Golgi, ocurre la lisis del péptido C de la proinsulina y de ese modo queda formada la insulina (Fig. 9 B) y lista para ser secretada. La insulina, consiste en dos cadenas (A y B) de polipéptidos unidos por puentes disulfuro (13,17).

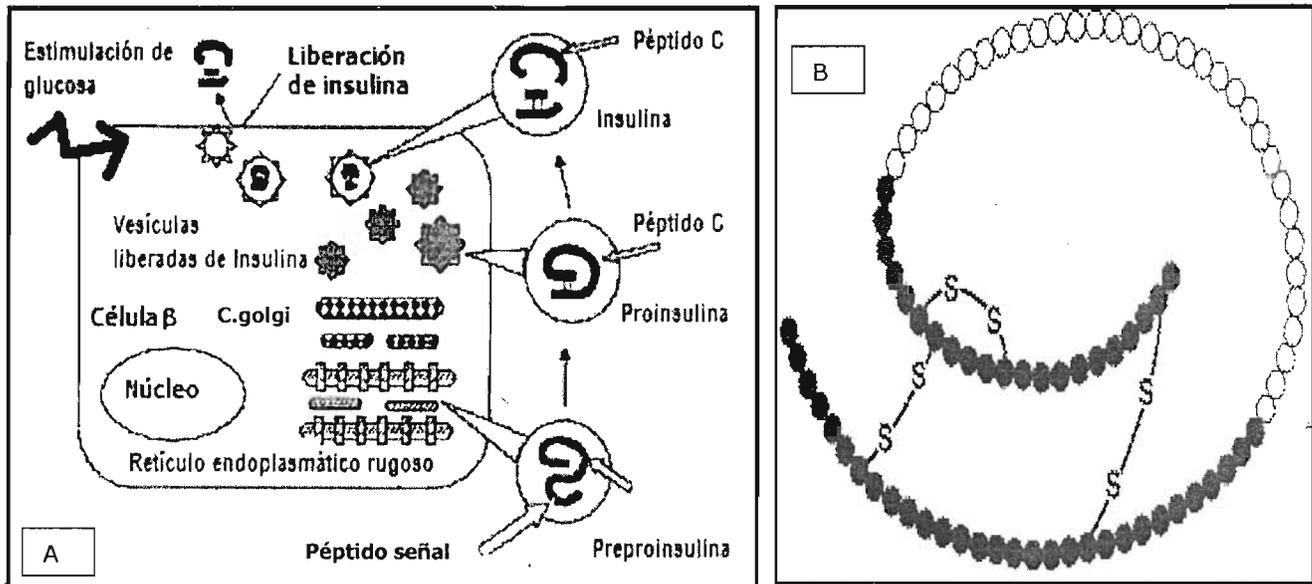


Fig. 9 A Muestra los pasos esenciales de la síntesis de insulina en las células beta del páncreas. Fig. 9 B Muestra la estructura final de la insulina activa. Se observan dos cadenas (alfa y beta) unidas por dos puentes de sulfuro y uno más intracatenario.

La insulina se almacena en el interior de gránulos dentro de las células beta, en forma de cristales compuestos por dos átomos de cinc y seis moléculas de insulina (18).

b) Insulina

La insulina es una proteína de 51 aminoácidos con un peso molecular de 5.8 kDa que consiste de dos cadenas (A y B) de polipéptidos unidos por puentes disulfuro (18,19)

La insulina es la hormona anabólica más potente y esencial para el desarrollo, crecimiento, mantenimiento y para la homeostasis de la glucosa en el organismo (21).

c) Mecanismo de Secreción de Insulina

La secreción de insulina es inducida por la glucosa (Fig. 10). Para ello, la glucosa entra en la célula beta a través del transportador de glucosa GLUT1 (humanos) o GLUT2 (roedores) equilibrando la concentración de glucosa extracelular con la del interior de la célula (10). Los mecanismos implicados en este equilibrio pueden separarse en dos bloques: uno de tipo bioquímico y otro eléctrico (8).

- Bloque bioquímico

1. La glucosa es metabolizada por la enzima glucocinasa, entrando en la ruta glucolítica y formando la glucosa-6-fosfato.
2. La glucosa-6-fosfato desemboca en el ciclo de Krebs con la elevación consiguiente en los niveles de intermediarios o segundos mensajeros como ATP, equivalentes reducidos (NAD(P)H).

- Bloque eléctrico

3. El incremento del ATP citosólico produce el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP (KATP), despolarización de la membrana plasmática y la apertura de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje.
4. La entrada y, por consiguiente, la elevación del calcio en el interior de la célula, activa proteínas de la maquinaria de secreción desencadenando la liberación de insulina. La insulina que se secreta en esta fase calcio-dependiente estaría completamente procesada y empaquetada en vesículas listas para fusionarse con la membrana plasmática y liberar su contenido hormonal. (8,10,18)

d) Células blanco de la Insulina

La insulina ejerce sus funciones en aquellas células que contengan su receptor específico. Los receptores de insulina están presentes en prácticamente todos los tejidos de los mamíferos, incluyendo cerebro, eritrocitos, gónadas, células endoteliales, entre otros (21). Consiste en dos heterodímeros, cada uno de los cuales contiene una subunidad alfa que es extracelular y

constituye el sitio de reconocimiento, así como la subunidad beta que atraviesa la membrana y contiene tirosinacinas (18,19,22)

La insulina ejerce su acción para el control de la glucosa de manera indirecta a través del receptor de la insulina (Fig. 11):

1. El primer evento específico es la unión de la insulina a las cadenas alfa del receptor.
2. La interacción de la insulina provoca un cambio conformacional en las cadenas alfa y se estimula la actividad de las tirosina cinasa en la porción beta.
3. Las fosforilaciones traducen en acciones rápidas la señal de la insulina.
4. Después de la autofosforilación del receptor, se fosforila un sustrato de proteínas denominado como sustrato receptor de insulina (IRSs).
5. En la cascada de señalización, la siguiente proteína en activarse es la PI 3-quinasa, que pertenece a la familia de proteínas con actividad enzimática que fosforilan a lípidos de inositol de la membrana. La proteína es un dímero constituido por la subunidad catalítica de 110 kDa asociada a la subunidad reguladora de 85 kDa.
6. En general, la PI 3-quinasa y otras proteínas, participan en la regulación de triglicéridos, en mitosis, en los procesos de diferenciación, síntesis y degradación de carbohidratos, lípidos y proteínas, activación de plaquetas, organización del citoesqueleto, señalización membranar y el transporte de glucosa mediado por la insulina.^{31,3} (19,21,22,23)

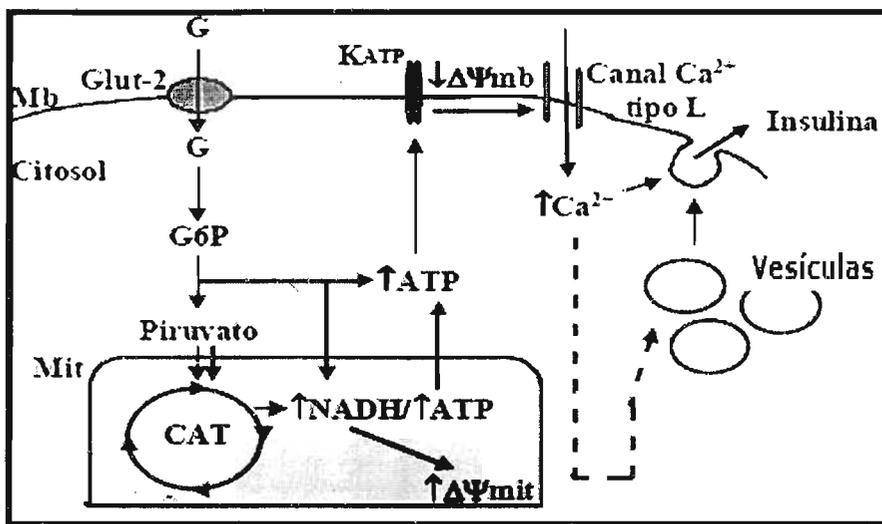
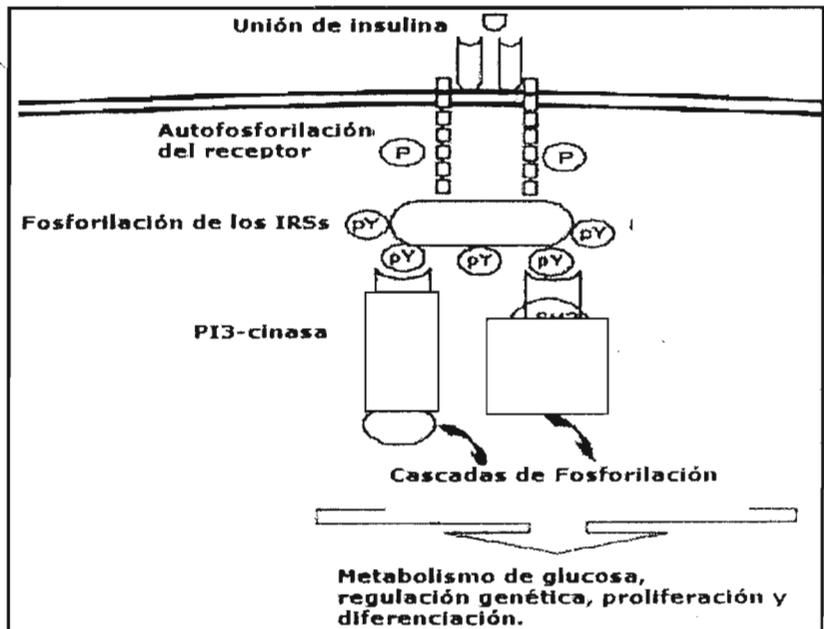


Fig 10. Secreción de insulina. La glucosa (G) entra en la célula a través del transportador de membrana Glut-2 y comienza a ser metabolizada formando ATP y piruvato. El piruvato se incorpora al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (CAT) en la mitocondria (Mit), produciendo incrementos en los equivalentes reducidos (NADH), ATP y el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_{mit}$). El aumento en ATP produce el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP (KATP), despolarización de la membrana plasmática ($\Delta\psi_{mb}$), provocando la apertura de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje. El aumento de calcio intracelular favorece la activación de diversas proteínas quienes a su vez favorecen el movimiento y la fusión con la membrana plasmática de los gránulos conteniendo a la insulina.

Fig. 11 Señalización de insulina.

La unión de Insulina a su receptor provoca la autofosforilación del receptor y de IRS. Los residuos de tirosinas fosforilados de IRS se unen a dominios SH2/SH3 de la PI3-quinasa, que se activa y origina una cascada de fosforilación que media los efectos de la insulina.



e) Funciones de la Insulina

La insulina es la hormona responsable de controlar la concentración de glucosa sanguínea (glucemia). Para ello, tiene varios efectos en sus células diana que pueden resumirse en dos: el transporte de glucosa al interior de las células y la utilización de glucosa (18,19).

1. Transporte de glucosa: Tras la unión de la insulina con su receptor, uno de los eventos más importantes es la translocación de unidades proteínicas de transporte de la glucosa (GLUT), desde el aparato de Golgi hasta la membrana plasmática, necesario para la captación de glucosa por parte de las células. Existen varios GLUT, que se diferencian por la afinidad de la glucosa y el tejido donde se encuentran. Dentro de los GLUT, cabe destacar los siguientes GLUT y los principales tejidos (12):

GLUT-1. Células beta del páncreas (humano)

GLUT-2. Hígado y células beta del páncreas (roedor)

GLUT-4. Músculo y tejido adiposo (10)

2. Efectos en el metabolismo:

- Carbohidratos: Estimula glucogénesis e inhibe gluconeogénesis

- **Lípidos.** Disminuye los ácidos grasos circulantes mediante la inducción de lipogénesis, inhibe la lipólisis, disminuye la cetogénesis y disminuye la acidosis.
- **Proteínas.** Disminuye los aminoácidos circulantes a través de un aumento en el transporte activo de aminoácidos, un aumento del anabolismo de las proteínas y una disminución en la oxidación de los aminoácidos (18,23).

Diabetes mellitus (DM)

La DM más que un solo desorden o una enfermedad, es un síndrome caracterizado por una **hiperglucemia** permanente y por una serie de lesiones tisulares, síntomas y signos que son una consecuencia de la misma. La hiperglucemia es resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina, o en ambos (14, 25).

Las posibles causas de la hiperglucemia crónica que conducen a la DM, pueden ser muchas, es por ello que en el año 1997, la American Diabetes Association (ADA) propuso un nuevo sistema de diagnóstico y clasificación de la enfermedad (Tabla XIV), con base en la etiología de la hiperglucemia, el cual en 1998 fue aceptada por la OMS y está actualmente en uso (11,25). La clasificación actual se resume en la siguiente tabla. Cabe señalar que según este acuerdo, se eliminan los términos de DM insulino dependiente (DMID) y no insulino dependiente (DMNID) y se emplean los términos DM tipo 1 y 2 expresados en números arábigos.

TABLA XIV. CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA DIABETES

Clasificación de diabetes	Etiología
I. Diabetes tipo 1	Autoinmune, idiopática
II. Diabetes tipo 2	Con resistencia a insulina
III. Otros tipos de diabetes	Defectos genéticos de la célula beta Defectos genéticos de la acción de insulina Enfermedades del páncreas Endócrinopatías Inducida por fármacos o agentes químicos Infecciones Formas infrecuentes autoinmunes Síndromes genéticos asociados a diabetes
IV. Diabetes gestacional	

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

De los cuatro tipos de DM actualmente clasificados y que aparecen en el la tabla anterior, la DM2 es la más frecuente en más de un 90% (19,25). El mayor porcentaje de casos de DM2, aproximadamente el 95% no sigue ningún patrón de herencia mendeliana, por lo que algunos autores lo denominan como la forma "clásica".

Resistencia a insulina

La DM2 es una enfermedad progresiva. Son 2 las entidades que aparecen durante el desarrollo de esta patología son:

- (1) Existencia de resistencia a la acción de la insulina en el músculo, tejido adiposo e hígado.
- (2) Déficit no autoinmune de la secreción de insulina por la célula beta .

Los dos factores claves de la patogenia son, por lo tanto, la resistencia a la acción periférica de la insulina y la secreción anómala (disminuida) de insulina (8,10,11,29,30). Lo anterior, puede entenderse de la siguiente manera:

- La resistencia a insulina se refiere a una incapacidad del músculo y del tejido adiposo de incorporar al interior de sus células a la glucosa en respuesta a las concentraciones normales de insulina en la sangre (8,29,30).
- Se dice que hay un déficit de insulina, porque aunque las concentraciones de insulina sean normales, éstas no son suficientes para activar a los órganos diana y para que éstos a su vez capturen la glucosa del exterior (8,10,30).
- La hiperinsulinemia se refiere a la cantidad extra de insulina para contrarrestar la resistencia a esta hormona. Es una respuesta compensatoria contra la resistencia a la insulina, con la idea de mantener una correcta homeostasis glucosídica.
- Muchos investigadores consideran que la DM2 surge, cuando las células beta pancreáticas no son ya capaces de producir la **cantidad extra de insulina** para vencer la resistencia a dicha hormona (8,10,29,30).

La resistencia a la insulina se considera la anomalía clave en la DM2 y, a menudo, precede a los hallazgos clínicos de la diabetes en 5 a 6 años. En la DM2, los tejidos diana no son sensibles a la insulina. La insulina no puede cumplir su función, no es capaz de promover el transporte de glucosa al interior celular ni tampoco puede desencadenar el catabolismo de la glucosa, todo lo cual conduce a un estado de hiperglucemia, además de que altera distintas rutas metabólicas en las que participa.

Cabe señalar que, en los últimos años, ha surgido una controversia sobre cuál de estos dos factores es el inicial o principal responsable, es decir, si la hiperinsulinemia ocurre como una consecuencia de la resistencia a la insulina, o bien si la hiperinsulinemia es la que causa resistencia a la insulina (10,29).

Trabajos experimentales sugieren que la resistencia o "ceguera" de los tejidos diana a la insulina no es capaz de causar diabetes si no va acompañada de un fallo en el funcionamiento de la célula β pancreática (29,30,31). Esto se justifica al considerar que muchos obesos con insulinoresistencia son capaces de conservar un control glucémico absolutamente normal durante toda su vida (10). Otro caso es que en los animales transgénicos sin receptor muscular a la insulina se observó una falta de efecto de la hormona en dicho tejido. Los resultados muestran que los niveles de glucemia rebasan en una cantidad mínima los límites establecidos como normales (32). Por tanto, hoy en día, diversos estudios apoyan la idea de que solo cuando aparecen conjuntamente la resistencia a la insulina en los tejidos diana y el fallo en el funcionamiento de la célula β pancreática, es cuando se declara la diabetes. En otras palabras, la célula β pierde su capacidad para adaptarse a la nueva situación (10,23,29).

Por otra parte, también se plantea que el exceso en nutrientes circulantes podría afectar al funcionamiento de la misma célula β pancreática alterando sus rutas de transducción y su patrón de expresión génica, conduciendo, a largo plazo, en la disfunción de este tipo celular que se manifiesta como una secreción defectuosa de insulina y una descompensación del tejido endócrino pancreático mediada por mecanismos apoptóticos (29,30).

Hay también investigadores que cuestionan la tradicional visión del eje insulina-glucosa en la patogenia de la diabetes tipo 2 y reclaman un papel más importante para los ácidos grasos no esterificados (10). En otras investigaciones, ha habido escaso éxito en la identificación de los factores genéticos responsables de la DM2. Hasta ahora, no se han identificado genes directamente responsables de DM tipo 2, si bien se han caracterizado genes candidatos o genes de susceptibilidad (21,23,24).

- ***Definiendo a la DM2 y su patogénesis***

A pesar de los muchos estudios realizados, la patogénesis de DM2 es aún desconocida. De esta forma, la DM2 en la actualidad se refiere como un paradigma de enfermedad poligénica y multifactorial, siendo el resultado de la combinación de factores genéticos, nutricionales y ambientales.

El esclarecimiento de la patogénesis de la DM2, puede no estar muy lejano. En los estudios más recientes ha surgido una nueva propuesta, que podría dilucidar lo que hasta ahora no se ha podido. Esta nueva propuesta es el tema a desarrollar de este trabajo, para entender el papel y la importancia que ciertas citocinas pueden tener en el desarrollo de la DM2.

Capítulo V

RELACIÓN DE LAS CITOCINAS, RESISTENCIA A INSULINA Y EL SÍNDROME METABÓLICO

La resistencia a insulina origina el síndrome metabólico

Una de las funciones primordiales de la insulina, es actuar como hipoglucemiante, es decir, disminuye la concentración de glucosa en la sangre a niveles normales, teniendo múltiples efectos sobre sus órganos blancos, promoviendo el transporte de glucosa al interior de dichos blancos y el metabolismo de este carbohidrato. Cuando el organismo tiene disminuida su respuesta hipoglucemiante a esta hormona, se dice que existe una **resistencia a la insulina**. De otra forma, esa misma incapacidad para disminuir los niveles de la glucosa circulante pueden ser una consecuencia de la reducción en la sensibilidad a la acción de la insulina en sus principales células diana: hígado, músculo esquelético y adipocitos.

En condiciones fisiológicas y como un mecanismo de compensación, para que en todos los órganos blanco se lleven a cabo los efectos de insulina, cada vez que **umentan** los niveles de glucosa en la sangre las células beta del páncreas modifican su patrón de secreción y liberan una mayor cantidad de insulina. Cuando existe una falla en la célula beta, por la influencia de factores genéticos, ambientales y nutricionales, el individuo no logra disminuir sus niveles de glucosa y se dice que tiene una resistencia a la insulina. Por otra parte, la gravedad de la resistencia a la insulina varía entre los tejidos. El defecto es mayor en el músculo estriado, en el tejido adiposo y en el hígado; en contraste, resulta menor en el ovario y la piel. Esta resistencia a la insulina selectiva causa múltiples alteraciones metabólicas además de las anomalías conocidas en el metabolismo de los carbohidratos, debido a que la acción insuficiente de la insulina y la hiperglucemia conllevan una concentración elevada de ácidos grasos libres, que a su vez provocan graves problemas de salud o provocan una producción excesiva de algunas hormonas como por ejemplo un aumento en la síntesis de testosterona en el ovario.

Las consecuencias biológicas de la resistencia a la insulina y de sus patologías asociadas se han integrado en un cuadro clínico que ha sido denominado "**Síndrome metabólico**" (**SM**).

Se ha postulado a la resistencia a insulina como un elemento primario y compartido en general por las personas con el SM; mientras que la DM2 y la enfermedad coronaria se postulan como alteraciones secundarias del SM ().

Antecedentes del SM

El síndrome metabólico (SM) se conoce desde hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo, como por ejemplo: síndrome X plus,

cuarteto mortífero, síndrome plurimetabólico, entre otros. Más recientemente y considerando a la resistencia a insulina como su base fisiopatológica, fue denominado "síndrome de resistencia a insulina", sin embargo, varias de las características que se mencionan más adelante del síndrome descrito no pueden ser explicado del todo exclusivamente por la resistencia a la insulina, por lo que desde 1998, propuesto por la OMS, se le denomina Síndrome Metabólico o SM (50,52,54, 86,87, 92-99, 100).

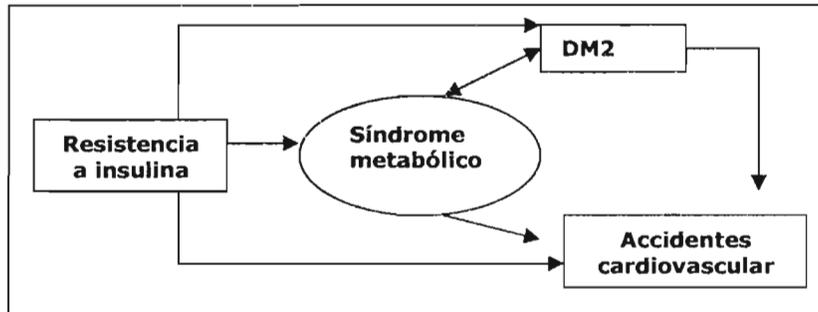


Fig. 12. La resistencia a insulina es el punto clave, ya que precede al síndrome metabólico (SM), a DM2 y a los accidentes cardiovasculares. Y a su vez, tales consecuencias pueden relacionarse. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el trastorno inicial es la resistencia a insulina y solo posteriormente se presenta el SM que precede a DM2 y/o algún evento cardiovascular.

¿Qué es el SM?

Para poder comprender el término SM que se utiliza en la actualidad, es importante considerar los siguientes puntos (50,52,54, 86,87, 92-99, 110,111):

El SM es un conjunto de *problemas de salud* tales como obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa, y microalbuminuria, que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo. Es causado por la combinación de factores genéticos y ambientales asociados al estilo de vida. Una vez instalado el SM, se incrementa significativamente el riesgo de padecer DM2, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. De hecho se ha comprobado que el padecer el SM disminuye el promedio de supervivencia, en particular, porque incrementa 5 veces la mortalidad cardiovascular.

Consideraciones sobre el SM

Es importante tomar en cuenta, que el SM no es un síndrome clínico, ni una única enfermedad, en cambio puede entenderse como una entidad epidemiológica o una tendencia que se presenta en aquellos pacientes con riesgo a padecer DM2 y/o un accidente cardiovascular. Por otra parte, es importante recalcar que no todos los pacientes con SM desarrollan todos los elementos del mismo, es decir, algunos pacientes con SM desarrollan solo algunos de los problemas de salud que conforman. También hay que mencionar, que aunque la mayor parte de pacientes que tiene SM llega a presentar DM2 y/o algún accidente cardiovascular, algunos pacientes con SM no llegan

a presentarlo. De esta forma, algunos pacientes pueden tener SM, y no llegar a tener DM2 o alguna enfermedad coronaria, sin embargo, ésto en gran parte depende del apoyo del tratamiento farmacológico y no farmacológico, el manejo temprano del SM puede tener un impacto significativo sobre la prevención, aunque también pueden estar implicados aspectos genéticos de una mayor susceptibilidad (92-99).

El SM precede a la DM2

El SM presente en pacientes con tolerancia a la glucosa normal identifica a los sujetos con muy alto riesgo de una futura DM2. De acuerdo a lo anterior gran parte de personas que padece DM2, presentó inicialmente SM. Existe una relación evidente entre el SM y la DM2. Así por ejemplo, se ha podido comprobar que el SM engloba las principales características presentes en la mayoría de los pacientes pre-diabéticos. En este caso, se puede decir que el SM antecede al desarrollo ulterior de la DM2.

Diversos estudios muestran que más del 86% de pacientes con DM2 tienen SM, lo cual los conduce a un mayor riesgo de accidentes cardiovasculares. No obstante, una minoría de personas suelen no presentar el SM antes de padecer DM2, ni posterior a ser diagnosticada con esta enfermedad (101).

Se ha demostrado que cuando existe el antecedente de un SM se incrementa el riesgo de que la DM2 tenga complicaciones crónicas (50,92, 101).

Criterios que definen al SM

El SM, fue descrito inicialmente en 1988 y fue denominado síndrome-X por Reaven. Sus componentes iniciales fueron

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de triglicéridos en las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad).
- Disminución del colesterol de las HDL (lipoproteínas de alta densidad).
- Hipertensión arterial.

No existe una definición de los criterios del SM que haya sido aceptada internacionalmente debido a las características inconsistentes ya mencionadas, principalmente porque el SM no se presenta en todos los pacientes de la misma manera, por lo que tales elementos han ido modificándose a través del tiempo. Es por ello que hasta el día de hoy, se han sugerido al menos 5 definiciones diferentes del SM propuestas por distintos grupos de expertos a saber:

- Criterios del European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (2002)
- Criterios de resistencia a insulina según la OMS (1999)
- Definición del Panel de Expertos: The Third Report National Colesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Colesterol in Adults (2001)
- Criterios de sospecha de resistencia a la insulina en atención primaria (Serrano Ríos y cols, 2002)
- Criterios propuestos por la American Association of Clinical Endócrinologists (2003)

La prevalencia del SM varía en dependencia de la definición empleada para determinarla, así como de la edad, el sexo, el origen étnico y el estilo de vida (92,100). A continuación se describen los criterios según la OMS (tabla XV):

Criterios de resistencia a la insulina según la OMS

TABLA XV. CRITERIOS DE LA OMS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SM

DOS O MAS DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS :	
1. Hipertensión arterial	>/=140/90 mmHg
2. Hipertrigliceridemia	> 150 mg/dl
Colesterol HDL	< 35 mg/dl en hombres < 40 mg/dl en mujeres
3. Microalbuminuria	> 20 microgramos/min
4. Obesidad	IMC* >29.9 kg/m ² y/o Relación cinturara/cadera elevada > 0.9 hombres > 0.85 mujeres
Más la presencia de una de las siguientes condiciones:	Resistencia a insulina
	Intolerancia a la glucosa
	DM2

* IMC= índice de masa corporal

El papel de las citocinas en el SM

Aún no se ha establecido³ la relación de las citocinas con la mayoría de los elementos del SM. El elemento más sobresaliente al respecto es la obesidad, la cual se considera como un "estado de inflamación crónico". Por consiguiente, el aumento excesivo de peso ha sido asociado a un aumento en la producción de citocinas pro-inflamatorias. Como vamos a explicarlo más adelante, a esta situación "inflamatoria" de los obesos se le atribuye el estado de resistencia a insulina y, por tanto, el inicio de la DM2. Por las razones anteriores, se ha propuesto más recientemente que el aumento en la producción de citocinas inflamatorias es un elemento más del SM, a pesar de que hasta hace poco no había sido considerado.

Como existen pruebas de que las personas que van a padecer DM2 tienen desde varios años antes cambios significativos en la producción de citocinas inflamatorias, este otro elemento ha permitido apoyar la sugerencia de que una "inflamación crónica subclínica" forma parte del SM (99,108, 111).

El perfil de citocinas predice la DM2

En 1999, Schmidt y sus colaboradores, usando datos del IRAS (Atherosclerosis Risk in Communities Study), mostraron por primera vez que una variedad de marcadores inflamatorios predecían el comienzo de DM2. Aproximadamente desde el año 2000, se han publicado algunos otros artículos, sobre la importancia que tienen los marcadores de inflamación al ser indicadores del riesgo de desarrollar DM2.

Los estudios que se han realizado son de tipo prospectivo, llevados a cabo en diferentes regiones del mundo tanto en hombres como en mujeres. En dichos estudios han utilizado un gran número de personas libres de diabetes, sin accidentes cardiovasculares ni cáncer, de los cuales se han obtenido muestras sanguíneas. Las determinaciones iniciales en estas muestras constituyen una línea base. Se ha observado que los niveles de la línea base de marcadores de inflamación de algunos pacientes son elevados, y que son precisamente estos individuos, los que en el transcurso del estudio o bien al final, son diagnosticados con DM2.

Además, se ha encontrado que estas personas que muestran la elevación de marcadores inflamatorios, y son posteriormente diagnosticados con DM2, tienen antecedentes en común, tales como un índice de masa corporal (IMC) entre 30 y 34.9 kg/m² lo que indica obesidad en grado I; una circunferencia de cintura elevada, ingesta baja de fibra, poca actividad física y antecedentes de familiares con DM2 (99,102-107). Lo anterior sugiere la implicación de factores genéticos, ambientales y nutricionales, que pueden influir sobre la actividad metabólica del adipocito.

El otro aspecto relevante que ya fue mencionado ha sido el constatar que la conversión a diabetes estuvo significativamente incrementada en el grupo de individuos que tenían aumentadas las concentraciones de marcadores inflamatorios de la línea base (98).

Los marcadores que elevan sus concentraciones en el suero con más frecuencia y que se reportan como predictores de la DM2 son:

- TNF- α
- IL-6
- IL-1 β
- Proteína C-reactiva (CRP)
- Fibrinógeno
- Inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1)
- Baja albúmina
- Cuenta alta de leucocitos
- Moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM, E-selectina)

La elevación de citocinas proinflamatorias y de proteínas de fase aguda, presentes en el suero de esas personas mucho antes de tener DM2 sugieren la posibilidad de que ellos sean portadores de una *inflamación subclínica crónica*, por lo cual se ha propuesto que un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de DM2 puede ser la presencia de procesos inflamatorios crónicos (102-106).

La elevación de los marcadores de inflamación no solo aparece antes de padecer DM2, sino que además, sigue incrementándose durante el progreso de la enfermedad. Un ejemplo de lo anterior, se ha demostrado a partir de un estudio IRAS, con el fibrinógeno, PCR y PAI-1 (102). Es posible que estas condiciones influyan fuertemente en muchas de las complicaciones de los pacientes con DM2.

Respecto a las adipocitocinas (resistina, leptina, adiponectina principalmente), son escasos los estudios prospectivos que se han llevado a cabo con la finalidad de predecir la aparición de la DM2. Por ejemplo, en un estudio de este tipo de una duración entre 2 a 3 años con las condiciones antes mencionadas y sobre individuos japoneses, se pudo identificar que la concentración de adiponectina en suero predice los cambios subsecuentes en la resistencia a insulina (109). Sin embargo, hacen falta más estudios al respecto, antes de poder incluir la adipocitocinas como predictores de la DM2.

El perfil de citocinas y otros elementos del SM

Se ha comprobado que el incremento de los otros componentes del SM está asociado a un aumento en los niveles de las principales citocinas inflamatorias en el suero. Tan solo como un ejemplo de lo anterior, se puede decir que los sujetos con IGT (intolerancia a la glucosa), presentan niveles elevados de IL-6, en comparación con los que tienen una tolerancia a la glucosa normal (NGT) (108).

Como las citocinas inflamatorias son producidas principalmente por los macrófagos/monocitos y las células dendríticas que representan una primera línea defensiva, todas estas evidencias sugieren que la inmunidad innata y la inflamación juegan un papel fundamental en el desarrollo de la resistencia a insulina y que se puede considerar que los aumentos en sus niveles, predicen la aparición de la DM2. Por todo lo anterior se ha propuesto que existe una **base inflamatoria común** que es compartida por la fisiopatología de la resistencia a la insulina, del complejo del SM y de las complicaciones cardiovasculares de la arterioesclerosis (86,87, 92-99, 108, 110, 111).

Por otra parte, también está demostrado que el tejido graso, elabora una notable variedad de moléculas, conocidas como adipocitocinas, como Leptina, Adiponectina y Resistina, así como varias citocinas que son promotores inflamatorios, como el factor α de necrosis tumoral (TNF- α) y la Interleucina 6 (IL-6). En una forma directa o indirecta, el aumento en la producción de todos ellos pueden favorecer la aparición de muchas de las alteraciones que componen el SM (49,54,108,110).

Perspectivas

La inflamación crónica de bajo grado, característica del síndrome metabólico es uno de los posibles mecanismos de la progresión del SM a DM2 y/o la aparición de alguna complicación cardiovascular. A pesar de tales hechos, todavía en la actualidad la actividad inflamatoria no se considera necesaria para el diagnóstico ni para la valoración pronóstica del SM (Tabla XVI) (92-97,108,110).

TABLA XVI. MARCADORES DE INFLAMACIÓN COMO ELEMENTOS DEL SM NO APLICADOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL MISMO.

Elemento del SM	Mediciones Clínica	Aplicadas en el SM
Obesidad	Cintura IMC	Si
Resistencia a insulina	Concentración glucosa plasmática en ayunas Prueba de tolerancia a la glucosa	Si
Hipertensión	Presión sanguínea sistólica/diastólica	Si
Lipoproteínas	Triglicéridos HDL,LDL,VLDL	Solo Triglicéridos y HDL
Inflamación	Cuenta de células blancas PCR Fibrinógeno SAA IL-10, IL-6, TNF- α PAI-1 Moléculas solubles de adhesión: ICAM-1, VCAM, E-selectina	NO APLICADAS

El tener en cuenta las reacciones inflamatorias y el aumento en la producción de esas citocinas puede ser trascendental para un mejor entendimiento del SM y de la DM2.

Faltan más estudios prospectivos, cuyos resultados confirman la idea de que una respuesta inmunológica y/o inflamatoria prolongada y de tipo sistémico puede facilitar el desarrollo de la DM2. De acuerdo con los resultados que se tienen hasta ahora, el valor predictivo de las citocinas proinflamatorias y de las proteínas de fase aguda no es cuestionable; sin embargo, en este momento, lo que si es cuestionable y es importante conocer es **(a)** Cuál es el estímulo que hace posible que estos reactantes se encuentren elevados y **(b)** Cuál es el tipo de células que los liberan, ya que es importante recordar que dentro de las adipocitocinas se encuentran el TNF- α y la IL-6 que son a su vez citocinas proinflamatorias y que muchas otras tienen también ciertas propiedades inflamatorias. Fundamental es entender los mecanismos involucrados, así como el efecto que tienen éstos en el desarrollo de la DM2 y de sus diferentes complicaciones, ya que con base en ello, podría ser posible introducir nuevas alternativas terapéuticas.

Capítulo VI

MACRÓFAGOS Y ADIPOCITOS

COMO FUENTE DE LAS CITOCINAS Y COMO PROTAGONISTAS DE LA DM2

En los capítulos anteriores he expuesto que en los últimos años se han publicado varios trabajos a favor de que un estado de inflamación subclínico crónico, pueda facilitar el inicio de la DM2. Por lo general, dicho estado está caracterizado por un aumento en la producción de ciertas citocinas con propiedades pro-inflamatorias y la disminución de las citocinas con propiedades anti-inflamatorias.

Ante este novedoso panorama, es inevitable que se tengan que formular varias preguntas. *¿Por qué existe un estado de inflamación crónico subclínico en pacientes que varios años más tarde tendrán DM2? ¿De qué naturaleza es el estímulo que provoca esa desregulación inicial en la producción de esas citocinas? ¿Cuál es la fuente de las citocinas que aumentan?* Hasta el momento, la respuesta a estas preguntas no ha sido definida claramente. A pesar de que actualmente se sabe que la producción y las actividades biológicas de las citocinas no es un trabajo exclusivo del sistema inmunológico, resulta relativamente complejo el establecer la conexión entre los estados inmunológico y metabólico para poder contestar claramente las preguntas anteriores, de forma tal que en la literatura, se exponen dos causas probables que tratan de explicar esa desregulación en la producción de citocinas:

- La obesidad central o visceral
- La activación de mecanismos que proporcionan una inmunidad innata

La mayoría de los autores proponen que la desregulación se inicia con el desarrollo de una obesidad central, donde el adipocito actúa como la fuente de esas citocinas que, consiguientemente, han sido llamadas adipocitocinas. Sin embargo, varios otros autores apoyan la idea de que la fuente de las citocinas pro-inflamatorias producidas en exceso son los macrófagos del sistema inmune, que se activan en el curso de una respuesta defensiva innata. Un tercer grupo de personas, que representan una minoría, propone la participación simultánea de ambos mecanismos. Es por ello necesario, antes de abordar en los próximos capítulos el origen de la inflamación subclínica crónica que desemboca en DM2, revisar brevemente lo que hasta ahora se ha propuesto sobre esos dos tipos de células productoras de citocinas, los adipocitos y los macrófagos, en relación a su participación en el desarrollo de la DM2 (113-119, 130, 131).

Macrófagos

Los macrófagos son células fijas que tienen una vida media larga y que están infiltrados en todos los tejidos del cuerpo. Proceden de la maduración de monocitos provenientes de la circulación sanguínea, a donde han llegado por la maduración de células progenitoras de un linaje mieloide

que se encuentran en la médula ósea. Las principales actividades de los macrófagos están relacionadas con la defensa del cuerpo, son la quimiotaxis, fagocitosis, liberación de especies de oxígeno reactivo y prostaglandinas, producción y secreción de una gran cantidad de citocinas pro- y anti-inflamatorias, muerte de los microorganismos, digestión de residuos, presentación de antígenos y citotoxicidad celular (44).

Adipocitos

Los adipocitos y sus precursores llamados pre-adipocitos, son las células más importantes del tejido adiposo. Generalmente se encuentran junto con células estromales, células endoteliales de los vasos sanguíneos, células del sistema nervioso y células del sistema inmunitario, como parte del tejido adiposo. Los **adipocitos** son células que tienen características muy especiales, ya que pueden ser capaces de modificar hasta 20 veces su diámetro, para poder cumplir más eficientemente sus funciones de recibir y almacenar grasa, siendo también capaces de romper la grasa en caso de que ocurra una demanda de energía y también pueden dar señales de su estado metabólico liberando moléculas bioactivas (58,59,67,115).

El número de adipocitos varía en el organismo durante las diferentes etapas de la vida. Es altamente progresivo en la etapa fetal, pero después se mantiene con pocos cambios durante la niñez, hasta llegar a la pubertad, cuando ocurre un aumento del volumen del tejido adiposo. Es por ello importante vigilar la obesidad en niños, la cual día a día es más común, ya que en ellos, se presentará un incremento en el número de células (hiperplasia), mientras que durante la obesidad que surge en un adulto es más común un aumento en el volumen de los adipocitos (hipertrofia). No obstante, los **preadipocitos** son también muy importantes, ya que están presentes en todo el tejido adiposo en la vida adulta y pueden proliferar y diferenciarse en adipocitos maduros de acuerdo con el balance energético (59,97,115).

Semejanzas y diferencias entre macrófagos y adipocitos

En la actualidad es difícil continuar afirmando que no existen diferencias entre los macrófagos y adipocitos. A pesar de que desde hace mucho tiempo los macrófagos han sido consideradas células del sistema inmunológico y los adipocitos han constituido una estructura importante en el metabolismo del individuo, hoy en día, ambas son consideradas como células que comparten varias propiedades y características y que por ello, son responsables en gran parte de las relaciones entre los mecanismos inmunológicos y metabólicos. Así por ejemplo, los adipocitos que son conocidos por su crucial contribución en el metabolismo de las grasas, comienzan ahora a ser reconocidos por su intrínseca y significativa propiedad inflamatoria, similar a la de los macrófagos. Actualmente existe una tendencia a reconocer al tejido adiposo como un mediador importante, tanto de la inflamación como de la inmunidad innata (117-121,130,137).

Los antecedentes del tejido adiposo y la respuesta inmune

La mayoría de las especies metazoarias del mundo dependen solamente de la inmunidad innata para defenderse de infecciones. Para los insectos, un órgano llamado "cuerpo graso" media principalmente su respuesta inmune. El cuerpo graso tiene receptores de membrana para los constituyentes de la pared de células bacterianas y fúngicas, los cuales son capaces de activar al factor nuclear κ B (NF- κ B) e inducir la secreción de péptidos pro-inflamatorios y otros mecanismos defensivos. El cuerpo graso de los insectos, simultáneamente maneja las funciones del hígado y el almacenaje de lípidos. Se ha propuesto que durante la evolución, los vertebrados han dividido estas actividades entre el hígado y el tejido adiposo, en donde a éste último se le ha dado el almacenaje y metabolismo de grasas, pero conservando algunas actividades que en los vertebrados tienen más relación con el mantenimiento de la inmunidad (117,130).

Macrófagos y adipocitos en la inmunidad innata

En los metazoarios más evolucionados, tanto los macrófagos como las células dendríticas y los adipocitos son células altamente sensibles a agentes infecciosos, que expresan sobre sus membranas muchos receptores que permiten detectar la presencia de patógenos y que median respuestas defensivas a través de citocinas inflamatorias. Así por ejemplo, por su parecido a la proteína "Toll" de las moscas, algunos de estos receptores se conocen como "Toll-like receptors" (TLR). La estimulación de ellos activa la transducción de señales inflamatorias, ya que la célula es inducida a secretar un gran número de potentes citocinas con propiedades inflamatorias y con un evidente propósito defensivo (130).

Los TLR forman una familia de moléculas que comparten esa propiedad de unirse a productos de los microorganismos patógenos. El TLR1 se une a lipopéptidos de origen bacteriano y a las moléculas llamadas proteínas ancladas a GPI, TLR2 es un receptor para componentes de la pared celular de hongos, TLR3 se une a RNA viral de doble hélice, TLR4 se une a los LPS de las bacterias Gram negativas y así existen 9 diferentes TLR que se unen a distintos productos de los microorganismos infecciosos. Hasta hace poco, los TLR se relacionaban únicamente con la actividad productora de citocinas inflamatorias que tienen los macrófagos y las células dendríticas. Más recientemente se ha descubierto que también los adipocitos expresan los TLR y pueden producir citocinas pro-inflamatorias a través de la misma vía de señalización que depende del NF- κ B.

Por otra parte, los adipocitos son sensibles a los efectos del TNF- α , mediante los receptores p55 y p75 y, cuando se unen a ellos, activan el NF- κ B y envían señales para regulación de cinasas y la activación del mitógeno p38, de la proteína cinasas PI-3 cinasa y de la cascada jun-N-terminal cinasas (131).

Pero los adipocitos no son sólo sensibles al TNF, sino que también pueden producirlo cuando reciben ciertos estímulos. Por ejemplo, cuando los adipocitos se estimulan con endotoxinas, se activan las rutas que inducen la expresión de mediadores inflamatorios tales como IL-6, TNF- α , y

la proteína del suero amiloide A3 (SAA3). También se ha demostrado que los adipocitos responden al estímulo de algunas citocinas con la activación de cascadas de señalización inflamatorias (117,119,130,137).

En resumen, se ha demostrado que los adipocitos inducen la expresión y secreción de proteínas de fase aguda y mediadores de inflamación. Entre todas estas moléculas son importantes TNF- α , inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, e IL-15, factor inhibidor de la leucemia (LIF), factor estimulante del crecimiento de los hepatocitos, factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), haptoglobina, factores B y D de la vía alterna del sistema complemento, C3 del sistema complemento, prostaglandina E2, además de la nueva familia de moléculas que han sido clasificadas provisionalmente como adipocitocinas, tales como leptina, adiponectina, y resistina. Todas estas moléculas se producen en respuesta a infecciones y señales inflamatorias. También se ha propuesto que los preadipocitos bajo ciertas condiciones tienen la capacidad de fagocitar (119,121,130).

En términos de respuesta inmune, concretamente de una respuesta inflamatoria, se puede concluir que tanto los macrófagos como los adipocitos participan en la respuesta inmune innata.

Los aspectos biológicos de macrófagos y adipocitos se traslapan

Macrófagos y adipocitos han sido considerados como células con características diferentes. No obstante, durante el desarrollo embrionario, tienen el mismo origen mesodérmico. En la médula ósea, las células precursoras de la estirpe mieloide se diferencian en macrófagos y adipocitos. Los primeros se encuentran prácticamente en todos los tejidos del cuerpo. En contraste, los adipocitos se desarrollan a partir de los preadipocitos presentes solamente en el tejido adiposo (121).

Muchos genes que son críticos para adipocitos, como los que codifican para los factores de transcripción, citocinas, moléculas inflamatorias, ácidos grasos y receptores "basureros", son también expresados en macrófagos (121,130).

El PPAR- γ remarca las similitudes entre los macrófagos y adipocitos, debido a que se expresa en ambas células y es un importante regulador de la adipogénesis y también es inductor durante la maduración del macrófago (119,121,130)

Los macrófagos residen en el tejido adiposo

Los macrófagos han sido encontrados en casi todos los tejidos del cuerpo, donde son identificables de diferentes formas como por ejemplo en el hígado como células Kupffer, en el hueso como osteoclastos multinucleados y en el SNC formando parte de la microglía, entre otros. No debe extrañar por consiguiente que, recientemente, se haya comprobado que los macrófagos también residen en el tejido adiposo (131).

El hallazgo de macrófagos en el tejido adiposo ha generado una serie de preguntas. *¿Por qué o para qué existen macrófagos en el tejido adiposo? ¿La presencia de los macrófagos representa una condición fisiológica o normal en el tejido adiposo?* Aún no están bien establecidas las respuestas a estas preguntas, pero hasta ahora se considera que la cantidad de los macrófagos llegan a residir en el tejido adiposo se incrementa cada vez que los individuos aumentan exageradamente de peso y adquieren la condición clínica conocida como obesidad visceral y que son varios los mecanismos responsables de este fenómeno. Los más conocidos son: la infiltración de macrófagos al tejido adiposo mediante MCP-1 (proteína-1 quimioatrayente de monocitos) y la conversión de preadipocitos a macrófagos.

Los preadipocitos son precursores de macrófagos

Los preadipocitos también suelen parecerse a los macrófagos, ya que bajo algunas condiciones pueden exhibir propiedades fagocíticas y antimicrobianas y parecen incluso ser capaces de diferenciarse en macrófagos en un ambiente adecuado, lo cual sugiere que pueden tener una actividad inmunológica potencial (117,119,136,137).

Experimentos *in vivo*, en donde se transplantaron preadipocitos en la cavidad peritoneal de ratones, muestran que el contacto de célula a célula entre los preadipocitos y macrófagos peritoneales inducía la conversión fenotípica de los primeros. Estos resultados sugieren que preadipocitos y macrófagos son muy similares y que los preadipocitos tienen el potencial de ser muy eficientes y rápidamente convertidos en macrófagos. Estos estudios también refuerzan la sospecha de que existe una relación entre el tejido adiposo y algunos mecanismos de la inmunidad innata (119).

Infiltración de macrófagos al tejido adiposo por MCP-1

La otra posibilidad para explicar la presencia de macrófagos en el tejido adiposo es que este tejido sea infiltrado por los primeros. El adipocito es una célula endócrina, que está sometida a cambios en su tamaño, tras un alto almacenamiento de grasas y que por la acción de diversos factores puede presentar modificaciones en sus funciones. En un principio se liberan bajos niveles de TNF- α , los cuales estimulan a los preadipocitos para producir MCP-1, responsables de la atracción de los monocitos al tejido adiposo, en donde posteriormente se convierten en macrófagos. El tejido adiposo también está conformado por células endoteliales las cuales también secretan MCP-1 en respuesta a citocinas. Por tanto se cree que cualquiera de las dos estirpes de células, preadipocitos o endotelio, podrían ser las responsables de la infiltración de macrófagos (84,117,131,136).

Actualmente se acepta que los monocitos originan los macrófagos residentes en el tejido adiposo. Esto se basa en que los adipocitos maduros humanos, producen factores solubles que estimulan la diapedesis de monocitos sanguíneos y la proliferación de células en la médula ósea. Entre estos factores solubles se encuentra MCP-1, MIP-1 y GM-CSF (143).

Algunas funciones de macrófagos y adipocitos se encuentran compartidas.

Un aspecto funcional importante que está compartido por estas células, es que los macrófagos pueden tomar y almacenar lípidos para llegar a ser células "espumosas" con una actividad muy importante en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas y, además, que los adipocitos pueden fagocitar patógenos y secretar citocinas inflamatorias y quimocinas. Los adipocitos liberan lípidos que pueden modular un estado de inflamación o participar en la neutralización de patógenos y también liberan diferentes citocinas, muchas de ellas con propiedades inflamatorias. Los adipocitos secretan citocinas que, clásicamente, se consideraban productos liberados por macrófagos tales como TNF- α e IL-6 (84,117,121,130).

La resistina, es una citocina descubierta recientemente, que también deja claro que los macrófagos y adipocitos no son tan diferentes, aunque en roedores se expresa solo en adipocitos, en humanos es producida por ambas células, principalmente macrófagos (84).

Es fundamental considerar que los macrófagos y los adipocitos en el tejido adiposo comúnmente contribuyen a la producción de mediadores inflamatorios uno u otro o en conjunto, lo que sugiere una influencia sobresaliente de los macrófagos en la inducción de la resistencia a la insulina (Fig. 13 y 14).

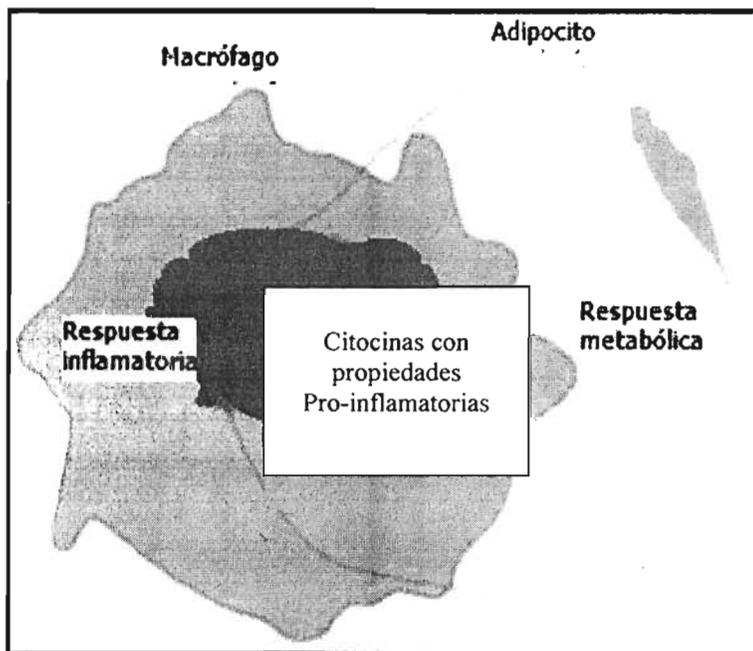


Fig. 13 La producción y liberación de citocinas con propiedades proinflamatorias por parte del macrófago y adipocitos, es una de las características que muestra la semejanza de estas células (130).

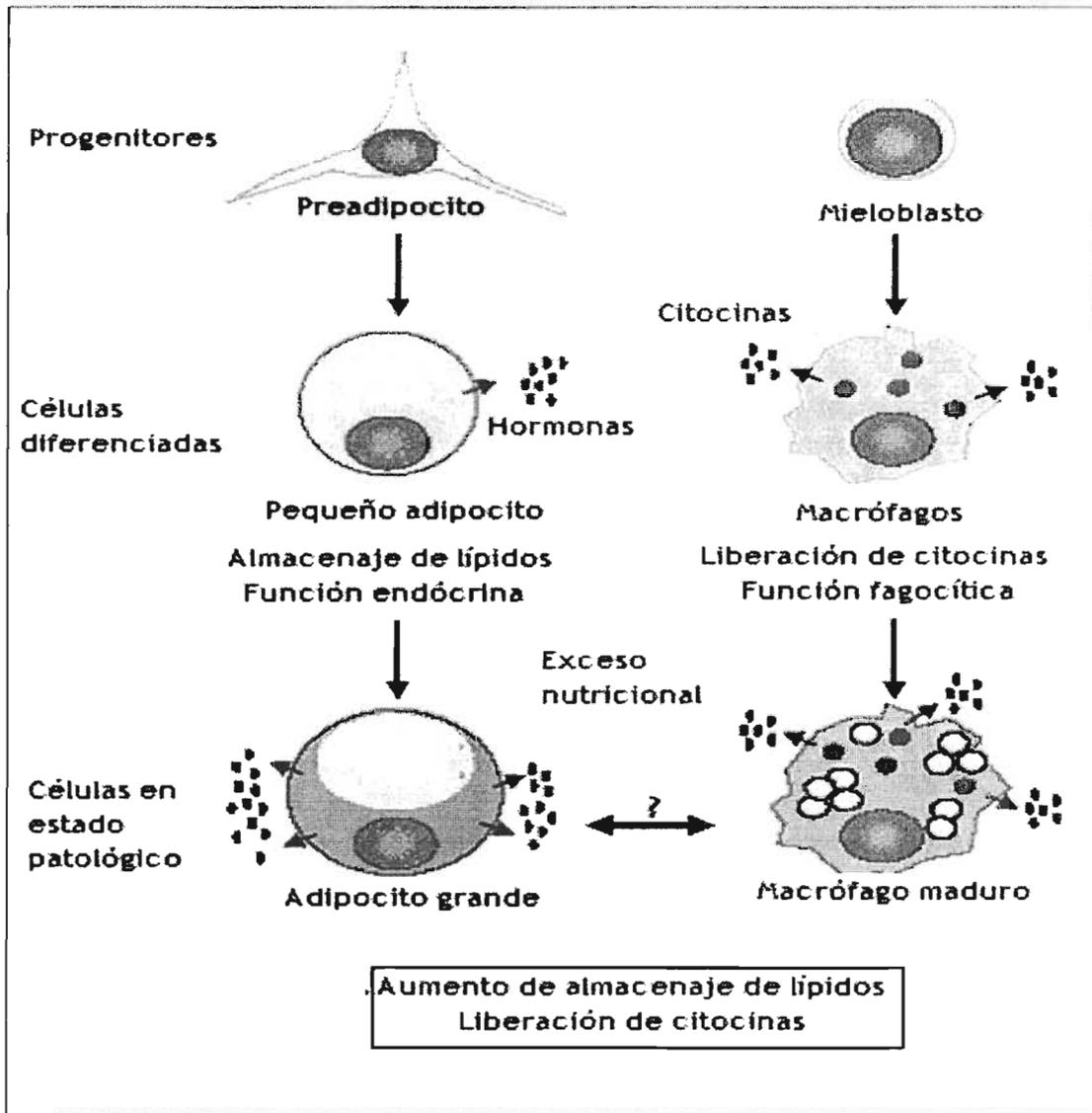


Fig. 14 Comparación de adipocitos con macrófagos.

Ambas células muestran semejanzas, en cuanto a su desarrollo, a los mediadores que liberan durante su diferenciación y en un estado patológico, debido a que responden ante los mismos estímulos. Por tanto, aun hacen falta más estudios, que afimen la capacidad de conversión entre sí, de macrófagos y adipocitos (121).

Capítulo VII

LA OBESIDAD CENTRAL O VISCERAL COMO ORIGEN DE LA INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA CRÓNICA QUE PREDICE EL DESARROLLO DE DM2

Como se mencionó anteriormente, son dos los posibles mecanismos que conllevan a un estado inflamatorio subclínico y crónico que desemboca a DM2. En este capítulo se revisará brevemente y se discutirá uno de ellos, denominado obesidad central o visceral. En el siguiente capítulo se tratará el tema del aumento en la producción de las citocinas inflamatorias. Los dos mecanismos se encuentran estrechamente relacionados.

Obesidad

De acuerdo con la OMS (100), la obesidad se define como "una acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, a un nivel tal que deteriora la salud". En términos generales puede entenderse como el resultado del incremento en el número y tamaño de adipocitos. Sin embargo, la obesidad resulta más compleja que estas definiciones, ya que es posible encontrar diferencias entre el exceso de grasa corporal, la distribución de grasa corporal, la edad de comienzo y la celularidad de las personas con obesidad. Dentro de esto, un aspecto fundamental es la distribución del tejido adiposo, ya que puede ser de dos tipos: obesidad androide o central o abdominal y obesidad ginoide o periférica. Dependiendo de la distribución del tejido adiposo, depende el riesgo de desarrollar una resistencia a insulina (Fig. 15).

Tipos de obesidad

1) Obesidad central, abdominovisceral o androide.

Se caracteriza por el predominio del tejido adiposo en la mitad superior del cuerpo: cuello, hombros y sector superior del abdomen. Como una consecuencia, el cuerpo adquiere una forma tal, que es conocida como "obesidad en forma de manzana". Se puede presentar en hombre y mujer, aunque ésta última tiene menor riesgo de este tipo de obesidad. Se asocia claramente con un aumento del riesgo de desarrollar DM2, aterosclerosis e hiperlipidemia, consecuencia directa del estado de resistencia a insulina.

La distribución de la grasa depende en gran medida del perfil hormonal que difiere para ambos sexos, aunque los mecanismos no son muy claros.

2) Obesidad periférica, femoroglútea o ginoide

Se caracteriza por presentar adiposidad en glúteos, cadera, muslos y mitad inferior del cuerpo. El tejido adiposo fémoro-glúteo tiene mayor lipogénesis y menor actividad lipolítica. Es más común en mujeres y en general no se asocia con riesgo de padecer DM2 o un evento cardiovascular. (59,97,113,118,132).

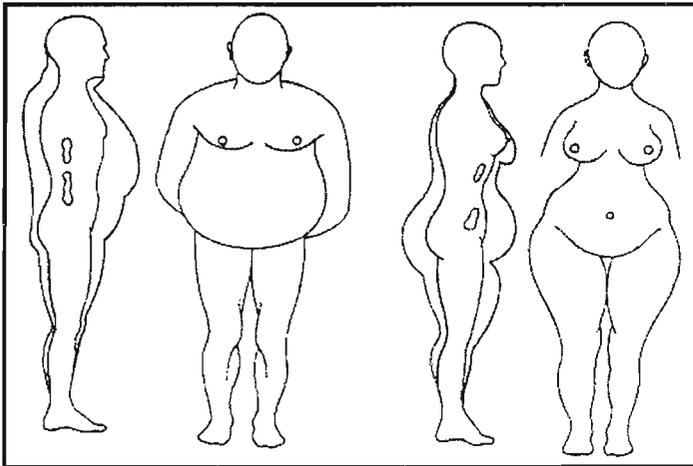


Fig. 15 Dibujos para ejemplificar mejor las diferencias entre la obesidad androide o central y la obesidad ginoide o periférica.

El índice de masa corporal (IMC) es una medida global de obesidad, mientras que el índice cintura-cadera y la medida de la cintura son medidas antropométricas específicas para detectar la acumulación de grasa intrabdominal (Tabla XVII y XVIII). Recientemente abundan las comunicaciones al respecto de que estas dos últimas medidas son mejores predictores de riesgo cardiovascular que el IMC. Cabe señalar que, según algunos autores, cuando el índice cintura/cadera y la medida de la cintura son comparados con técnicas de referencia que tienen una elevada sensibilidad, tales como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética, el perímetro de la cintura es la determinación que mejor se correlaciona con el contenido de grasa abdominal (126).

TABLA XVII. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS RELACIONADAS CON LA GRASA ABDOMINAL (*)

	Mujeres	Hombres
Perímetro cintura	Menor a 88 cm	Menor a 102 cm
Índice cintura/cadera	Menor a 0.85	Menor a 0.90

() La tabla muestra los valores de medidas antropométricas que indican si el contenido de grasa intraabdominal es aceptable o no. Los valores mayores a los que aparecen en la tabla implican que existe un contenido de grasa intraabdominal por encima de la normalidad y que esto significa un mayor riesgo de SM y accidentes cardiovasculares.*

Obesidad central

La obesidad central es una condición clínica muy importante a causa de la complejidad de sus causas y de las diferentes consecuencias que están asociadas a ella. Cada vez es mayor la evidencia de que algunos pacientes con sobrepeso y obesidad muestran un perfil metabólico de riesgo relativamente "normal", a pesar de tener un exceso considerable de grasa corporal, por lo que la obesidad diagnosticada exclusivamente según el peso corporal es una aproximación bastante limitada que, actualmente, está siendo revalorada. Aunque en un principio se pensaba

que todos los pacientes con obesidad eran iguales, hoy se sabe que existen varias diferencias importantes entre ellos, de acuerdo a la distribución de las grasas (126).

TABLA XVIII. INDICE DE GRASA CORPORAL Y OBESIDAD

Clasificación	I.M.C. (Kg/m²) (*)	Riesgo
Rango Normal	18.5 - 24.9	Promedio
Sobrepeso	25 - 29.9	Aumentado
Obesidad grado I	30 - 34.9	Moderado
Obesidad grado II	35 - 39.9	Severo
Obesidad grado III	=/>40	Muy severo

(*) El índice de masa corporal (IMC), se determina mediante la siguiente fórmula

A través del IMC, se clasifica el grado de obesidad y el riesgo de eventos cardiovasculares.

$$I.M.C. = PESO / (ESTATURA)^2$$

Ya se mencionó que la distribución de grasa abdominal característica de la obesidad central, ha sido relacionada con la resistencia a insulina, el SM y la DM2, debido a que se ha observado que el incremento de la adiposidad central se relaciona con la reducción en la sensibilidad a la insulina en sujetos con o sin grado de riesgo de DM2.

Estudios recientes han demostrado que el incremento del perímetro de la cintura, por sí solo, se relaciona con diversos aspectos importantes como (113, 115, 117, 136):

- Mayor incidencia de accidentes cardiovasculares
- Niveles aumentados de glucemia basal
- Resistencia al efecto periférico de la insulina
- Aumento en los depósitos de grasa abdominal, lo cual ha sido determinado por las modernas técnicas de tomografía computarizada

La estadística señala que el 80% de los pacientes con DM2 presenta sobrepeso u obesidad principalmente central. Es por ello que tal situación constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de SM y DM2. Por otra parte, algunos consideran que la obesidad conlleva un bajo grado de inflamación y que la DM2 es precedida precisamente por un estado de inflamación clínico subcrónico. Pero *¿de qué manera pueden la obesidad inducir inflamación y conducir a la DM2? ¿Existirán marcadores bioquímicos característicos de la obesidad central y/o diferentes a otros marcadores que se encuentran más frecuentemente en la obesidad periférica?*

Se ha demostrado que la obesidad abdominal, visceral o central está caracterizada por una acumulación de macrófagos en el tejido adiposo blanco y muchos opinan que esta infiltración

podría ser la responsable de los cambios inflamatorios. Aunado a esto, otros resultados indican que la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo es directamente proporcional a la medida de la adipocidad en ratones y en humanos. Se estima que el porcentaje de macrófagos en tejido adiposo abdominal oscila en un rango del 10% en ratones y humanos delgados y arriba del 50% en obesos extremos (113, 115, 117, 136).

Existe la posibilidad de que la fuente celular de estos cambios inflamatorios pueda ser no solamente los adipocitos sino también los precursores de adipocitos, además de los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo. Respecto a lo anterior, una importante evidencia entre la obesidad y la inflamación, es el hecho de que al bajar de peso se ha encontrado un decremento en la concentración de los marcadores inflamatorios en el suero.

Otra propuesta para explicar que la obesidad constituye un estado de inflamación, se fundamenta en el conocimiento de que el desequilibrio metabólico conduce a un desequilibrio inmunológico. Así por ejemplo, una nutrición óptima y una homeostasis metabólica son necesarias para que exista una apropiada función inmune y buena salud. En cambio un estado de desnutrición puede deprimir la función inmune, particularmente la timo-dependiente, e incrementar la susceptibilidad a infecciones, mientras que la sobre alimentación como en la obesidad se asocia con una inmunoactivación, con el riesgo o la susceptibilidad para que se instalen reacciones de hipersensibilidad con un intenso componente inflamatorio (130). Las alergias y las enfermedades autoinmunes han sido por lo general poco frecuente en los individuos mal alimentados de los países en vías de desarrollo, mientras que su frecuencia cada vez aumenta más en los países desarrollados cuyos habitantes tienen una alimentación más abundante.

De esta forma, se ha establecido que la obesidad central (Fig. 16), que se encuentra asociada a un estado de inflamación crónica, puede ser la responsable de la aparición del SM y de la DM2, que es la resistencia a insulina. En la obesidad central, los adipocitos y los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo, liberan grandes cantidades de citocinas pro-inflamatorias y liberan cantidades menores de citocinas con propiedades anti-inflamatorias. Tal desregulación media la pérdida de sensibilidad a la insulina de diversos órganos. El estímulo que activa a los adipocitos y los macrófagos, así como los mecanismos implicados no se conocen completamente aún. Es un hecho que la desregulación de estas citocinas, liberadas por los adipocitos y por los macrófagos en el tejido adiposo, se presenta en condiciones de obesidad, pero aun no se sabe si la inflamación es causa o efecto de la obesidad (113, 117).

Los párrafos anteriores contienen una breve revisión de algunas propuestas para explicar la relación entre obesidad y la diabetes, pero nuevamente son inevitables las preguntas. *¿Como explicar que la DM2 se pueda desarrollar en personas no obesas y que no todas las personas con obesidad desarrollen DM2?*

La mayoría de los datos apoyan la idea de que la DM2 es más común entre la gente obesa y de que el control de peso es una parte esencial de la prevención y del tratamiento de los individuos con DM2. Sin embargo, también es cierto que una minoría (pero aún así importante cantidad de personas con obesidad), no desarrollan resistencia a la insulina y por tanto tampoco presentan DM2. Por otra parte, esta enfermedad metabólica puede estar presente en sujetos delgados. La explicación a tales situaciones aparentemente paradójicas probablemente se debe a factores genéticos y medioambientales, los cuales pueden tener un impacto decisivo en las consecuencias metabólicas y cardiovasculares de la obesidad aunque los mecanismos no son completamente conocidos (113, 115, 117, 136).

Estudios destinados a evaluar la influencia del contenido de grasa abdominal sobre el riesgo de desarrollar DM2, en personas con obesidad y sin obesidad, permiten separar tres grupos de pacientes diabéticos diferentes:

- Con peso normal
- Con obesidad y con un contenido normal de grasa visceral
- Con obesidad y con un contenido incrementado de grasa visceral

Se han realizado estudios en los cuales se ha tratado de que los dos grupos de pacientes con obesidad tengan la misma cantidad de grasa corporal total y entre ellos se comparó la respuesta insulinémica a una carga de glucosa. La tolerancia a la glucosa y la respuesta insulinémica no presentaron diferencias significativas entre los obesos con grasa visceral normal y los delgados, mientras que los obesos con alto contenido de grasa visceral presentaron respuestas glucémicas e insulinémicas significativamente más altas que los otros dos grupos (126).

Actualmente se ha clasificado incluso a diferentes tipos de pacientes con DM2 en relación a la obesidad, por ejemplo:

- *Paciente obeso, pero metabólicamente sano* (metabolically healthy obese – MHO). Es aquel paciente que, a pesar de encontrarse fuera de su meta de IMC y tener adiposidad incrementada, no presenta factores de riesgo para desarrollar DM2, es decir no presenta elementos del SM.
- *Paciente delgado, pero metabólicamente obeso* (Metabolically Obese Normal Weight–MONW). Es aquel paciente que aunque tiene un IMC normal, porta varios factores de riesgo propios del SM. Generalmente es un paciente joven que aparentemente no es obeso. A pesar de ello, en su composición corporal tiene un elevado porcentaje de grasa (>23% en hombres y >26% en mujeres) y su tejido adiposo tiene una distribución preferencial hacia el compartimento visceral (123, 144,145).

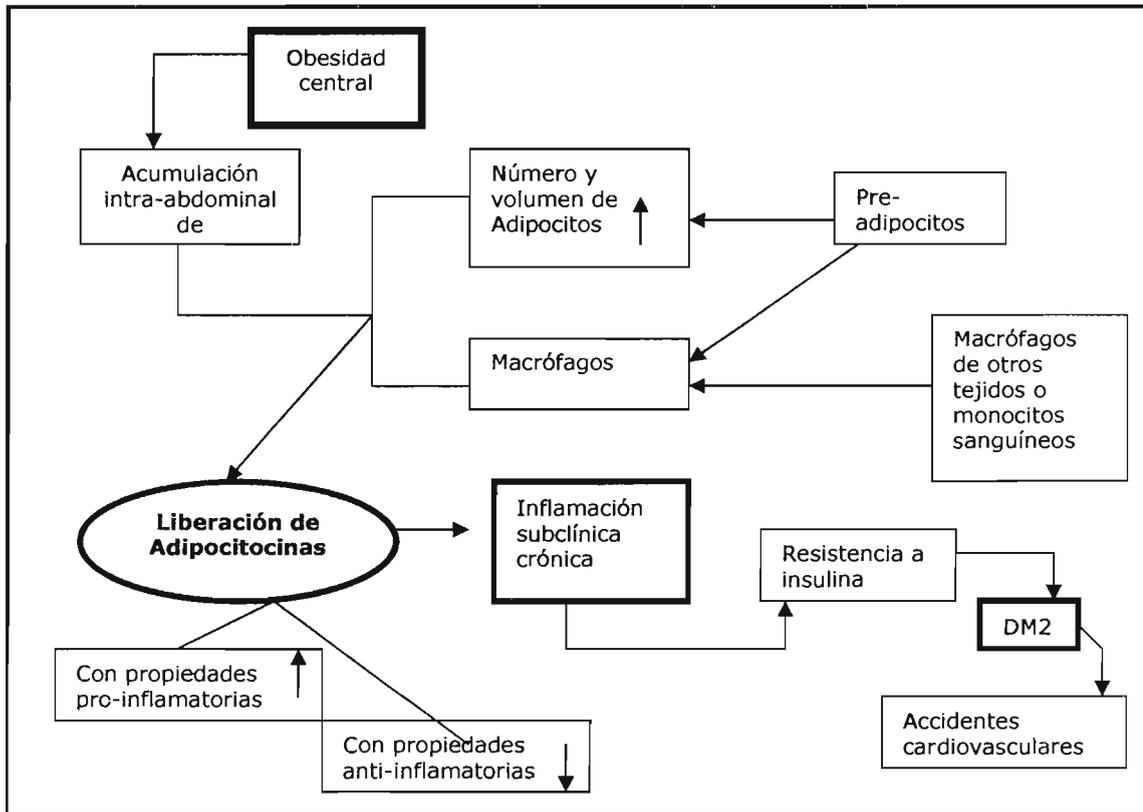


Fig. 16. Posible mecanismo por el cual la obesidad central conduce a un estado de inflamación subclínico crónico que desencadena la DM2

Es interesante este último caso, el de las personas que llegan a padecer DM2 y que aparentemente no son obesos, ya que en ellos su enfermedad se puede atribuir a factores genéticos, pero además es posible que, en este caso, la activación inmune innata tenga un papel primordial en la patogenia, como se explicará en el siguiente capítulo.

Capítulo VIII

LA ACTIVACIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA COMO ORIGEN DE LA INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA CRÓNICA QUE PREDICE EL DESARROLLO DE DM2

El aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, desde varios años antes de la aparición de la DM2 y también durante el progreso de esa enfermedad, puede ser el resultado de la activación de la inmunidad innata.

Son diversos los factores los que pueden originar la activación inespecífica de la inmunidad innata y los que, por esa misma vía, conducen al incremento de marcadores inflamatorios que se han propuesto. A continuación se mencionan los factores más importantes (103).

Los productos finales de la glicación avanzada (AGEs) estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias

La resistencia a insulina conduce a un estado de hiperglucemia. Bajo estas condiciones, la glucosa en exceso se une químicamente al grupo amino de las proteínas, sin la intervención de enzimas y formando productos denominados Bases de Schiff, los cuales pueden redisponearse para formar productos de glicación temprana más estables llamadas "productos de Amadori". Estos procesos que tienen la característica de ser reversibles, en forma general pueden denominarse como "glicosilación no enzimática temprana" o "glicación temprana". Sin embargo, una vez formados los productos de Amadori también sufren una serie de reorganizaciones químicas para formar los denominados productos finales de la glicación avanzada (AGE) (146).

Diversas células como los macrófagos y las células del endotelio, entre otras, poseen PRR (receptores de reconocimiento de patrones), que son receptores que pueden reconocer y unirse a una amplia variedad de carbohidratos presentes en la pared celular de patógenos. Los AGEs, aunque no proceden de la pared celular de los microorganismos, pueden unirse a su PRR específico (RAGE o receptor para AGE), tras lo cual, activan su célula blanco para estimular la liberación de diversas citocinas proinflamatorias, como la IL-6 y TNF- α (106, 146).

Se ha observado la elevación en la concentración sérica de AGEs en pacientes con DM2 como determinantes independientes de los niveles de los niveles de proteína C reactiva (CRP) en el plasma. Otros estudios han mostrado que los AGEs estimulan la producción de IL-6 por macrófagos, y que esta citocina estimula la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, pero no se ha encontrado una asociación entre los niveles plasmáticos de esta citocina y los AGEs, y es posible que esto se deba a que la IL-6 en la circulación es también liberada del tejido adiposo (103, 134, 146,147).

Este mecanismo (Fig. 17) propone una explicación para el aumento en la producción de citocinas proinflamatorias en la DM2 a partir de los productos de glicación AGEs, sin embargo solo considera la desregulación de las citocinas posterior a la resistencia a insulina en donde ya existe un cierto grado de hiperglucemia. En este contexto, solo se explicaría la desregulación de las citocinas como efecto de la resistencia a insulina, pero no como la causa de ella (106).

Cabe señalar que algunas publicaciones mencionan la presencia de AGEs en la comida, como son las carnes fritas, asadas o calentadas en horno de microondas, es decir expuestas a altas temperaturas (209), y que un exceso en la ingesta de éstos puede contribuir a un aumento en la producción de marcadores inflamatorios. Respecto a lo anterior, algunos autores han mostrado que la administración de una dieta alta en AGEs en sujetos con DM2, causaba que se incrementaran los niveles plasmáticos de CRP, y TNF- α de células mononucleares mientras que una dieta baja en AGE causa un decremento de CRP y TNF- α . (103).

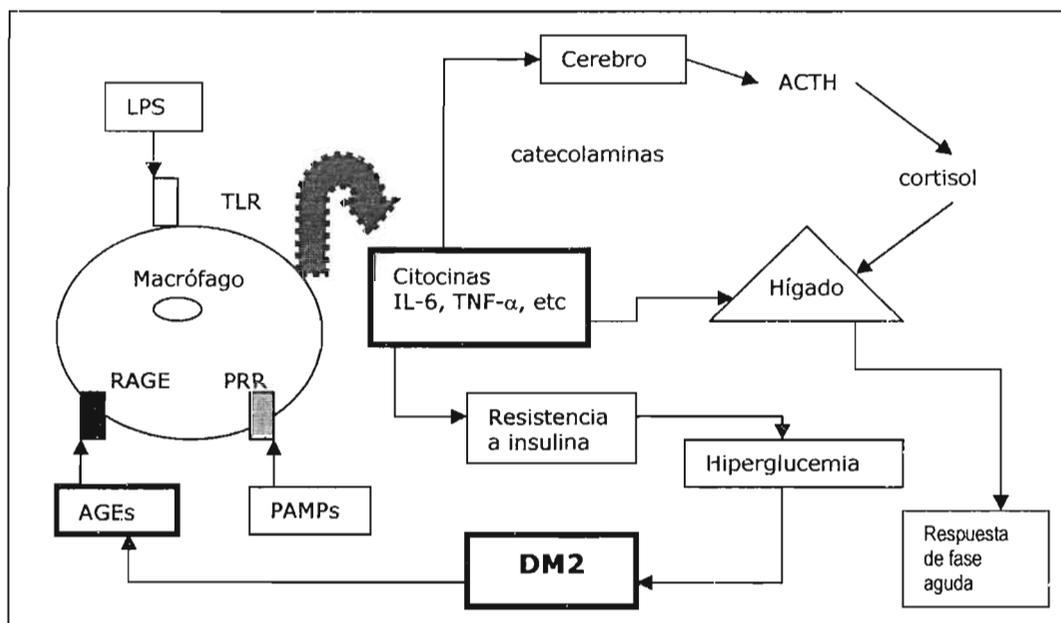


Fig. 17 Esquema para explicar que el incremento de AGEs aumenta la producción de citocinas proinflamatorias y mediadores de la respuesta de fase aguda.

Envejecimiento y factores irritantes crónicos

Algunos estudios consideran que una de las principales características de la DM2 es que se manifiesta en la edad adulta, aunque se debe tener en cuenta que recientemente se han reportado casos de niños con DM2 (16). En estos trabajos se explica que, conforme avanza la edad de un individuo, aumenta la producción de citocinas por parte de los monocitos y macrófagos y también aumentan las proteínas de fase aguda en la circulación, incrementando de este modo su estatus proinflamatorio y haciéndolo cada vez más propenso al desarrollo de la DM2, particularmente si se conjugan otros factores como los genéticos, ambientales y nutricionales.

Otros factores asociados a la activación de la inmunidad innata y al aumento en la producción de citocinas son, por ejemplo, el hábito o vicio de fumar, ya que la irritación continua de las vías respiratorias representa un factor estimulante para la producción local de citocinas proinflamatorias. Además, se ha demostrado que fumar contribuye a un incremento en la circulación de las proteínas de fase aguda. En una minoría se ha considerado también que un bajo peso o la desproporción del tamaño al nacer parecen influir para que, en la edad adulta, esos mismos individuos expresen una elevación de los niveles de reactantes de fase aguda tales como cortisol y fibrinógeno (103, 148, 149).

Enfermedades inflamatorias que pueden provocar el desarrollo de DM2

Interesantemente han surgido también investigaciones que han mostrado como, en ausencia de obesidad, la infusión de animales con citocinas inflamatorias o lípidos puede causar resistencia a la insulina. En apoyo a lo anterior se ha comprobado que humanos con algunas enfermedades caracterizadas por procesos inflamatorios crónicos presentan un alto riesgo para desarrollar una DM2. Como un ejemplo de lo anterior, se ha observado que diversas publicaciones señalan que uno de cada tres pacientes con hepatitis C crónica desarrollan DM2, en donde la citocina con niveles sobresalientemente altos es TNF- α (103, 149).

También los pacientes con artritis reumatoide (AR), se consideran como predispuestos a desarrollar DM2. Estos hechos apoyan fuertemente la idea de que la DM2 es una enfermedad inflamatoria y que la inflamación puede ser la causa primaria, de la RI, SM y DM2 (130, 150).

Con la información revisada y recopilada en este capítulo, se puede concluir que la inflamación está relacionada con el desarrollo de la DM2. Ambos mecanismos propuestos (denominados obesidad visceral y activación de la inmunidad innata) puede establecerse en sí como el resultado de la activación inmune innata (Fig. 18). La respuesta a la pregunta de cómo surge el estado de inflamación subclínico, sugiere que éste no es un factor solo o un único mecanismo. Dada la asociación estrecha que existe entre los factores ambientales, nutricionales y genéticos, es posible que ambos mecanismos participen en la desregulación de las citocinas, en menor o mayor grado, dependiendo de la situación (130).

El estrés celular como un factor que aumenta las citocinas inflamatorias

Para finalizar este capítulo, resulta conveniente comentar que datos recientes, publicados en octubre del 2004 en *Science*, por Hotamisligil G. y colaboradores de la universidad de Harvard (152, 153), quienes proponen que el retículo endoplasmático (RE), una red de membranas que dentro de la célula intervienen en la síntesis de proteínas, son un factor clave al canalizar los productos proteicos a través del citoplasma, cuyas funciones se ven alteradas en condiciones de obesidad, pero también en caso de infecciones, conduciendo a un estrés celular. Según esos mismos autores, el estrés ejercido sobre el RE conduce a la supresión de la señalización del receptor de la insulina a través de la hiperactivación de la proteína JNK y la subsecuente fosforilación de la serina del sustrato del receptor de la insulina. Se considera que el estrés del RE

puede activar rutas inflamatorias (Fig. 19). En el caso de la obesidad, se cree que ésta genera condiciones que incrementan las demandas sobre el RE, ya que el tejido adiposo sufre severos cambios en su arquitectura, un incremento en la síntesis proteica y lipídica y perturbaciones intracelulares. Los autores proponen que el estrés de la obesidad es similar al estrés de una infección. Ante esto el estrés del RE parece un mecanismo crítico de iniciación de ambas respuestas. Estos estudios apenas comienzan y podrían aportar resultados significativos (152,153). De esta forma, la obesidad y las infecciones pueden compartir rutas que activan mecanismos inflamatorios y pueden facilitar la aparición del SM y la DM2.

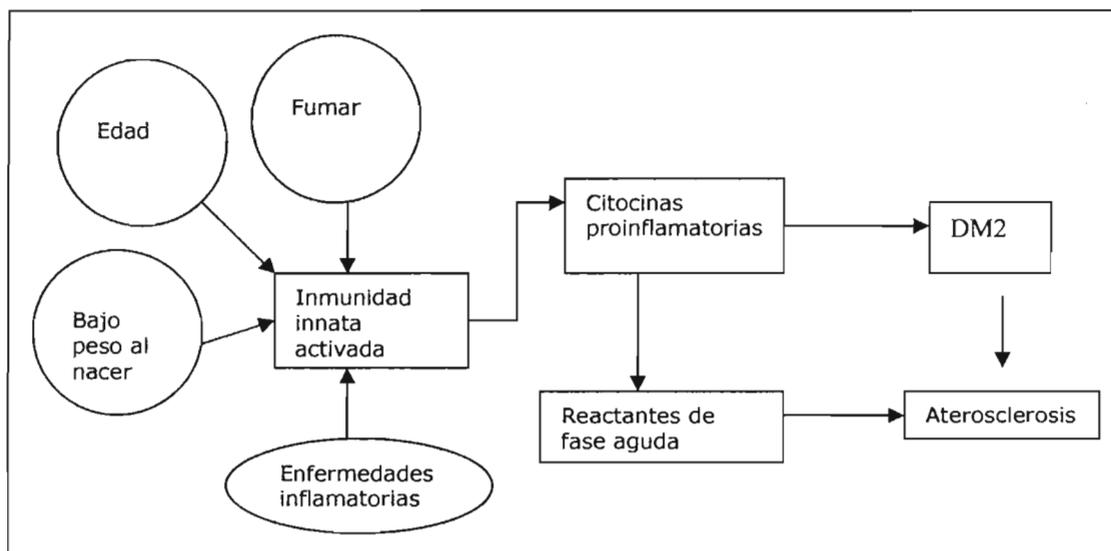


Fig. 18 Factores que activan la inmunidad innata, incrementando los niveles de citocinas proinflamatorias involucradas en el desarrollo de la DM2

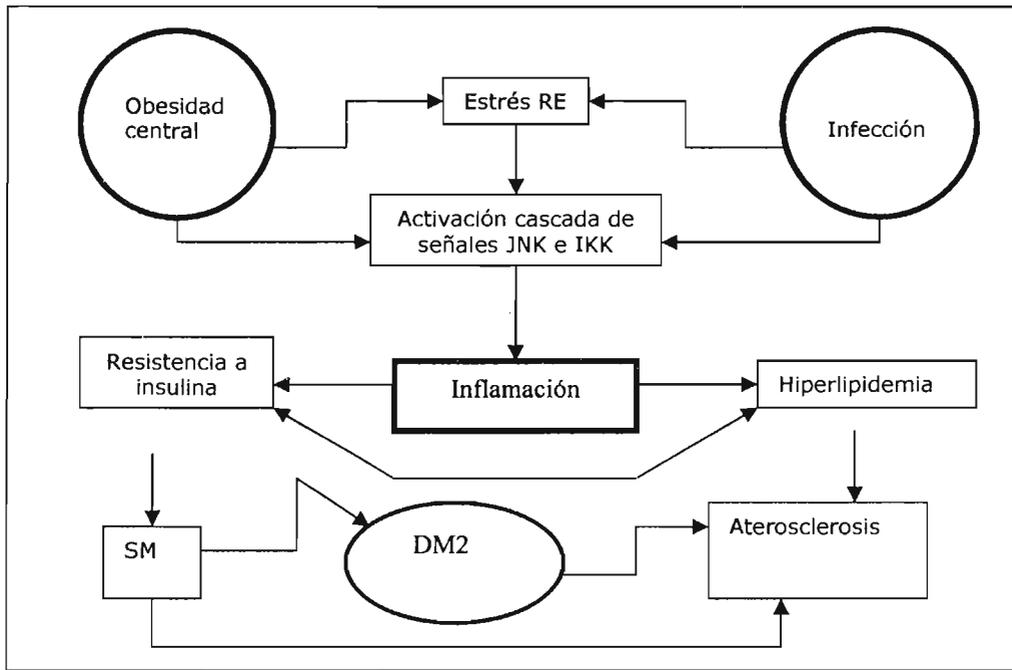


Fig. 19. La obesidad central y las infecciones graves provocan el estrés del retículo endoplásmico (RE), que activan las mismas rutas de señalización que desembocan en la resistencia a insulina, SM, DM2 y sus complicaciones.

CAPITULO IX

EL SISTEMA NEURO-ENDÓCRINO-INMUNOLÓGICO EN EL DESARROLLO DE LA DM2

Generalidades

La respuesta de fase aguda de la inflamación es una reacción sistémica, que se caracteriza por un aumento en la concentración en el suero de las citocinas inflamatorias y de otras sustancias llamadas proteínas de fase aguda. Es una reacción primariamente neuroinmunoendocrina, debido a que las citocinas producidas en el foco inflamatorio, tienen repercusiones no sólo sobre las células del sistema inmunológico, sino también sobre las células del sistema neuroendócrino. Lo anterior es importante, si consideramos que la concentración sanguínea de las de citocinas proinflamatorias se encuentra elevada, desde varios años antes de que aparezca la DM-2 y también posteriormente, conforme el progreso de la enfermedad. Por tanto, los mecanismos de estimulación del sistema neuroendócrino se encuentran fuertemente relacionados con el desarrollo de DM2.

Mecanismo Neuro-Endócrino

El sistema neuroendócrino, puede ser dividido en dos componentes, los periféricos y los centrales. Los componentes periféricos son el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) y el sistema simpático. Los componentes centrales se encuentran interconectados entre sí y están localizados en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en el núcleo *ceruleus* del tronco cerebral. El impacto que diversos factores como el estrés y las citocinas pro-inflamatorias tienen sobre el eje HHA desencadena una cascada de eventos, que se inician en el núcleo paraventricular que produce la *hormona liberadora de corticotropina (CRH)* y en el núcleo *ceruleus* que segrega *noradrenalina*. Ambos se estimulan uno a otro. El siguiente paso lo efectúa la CRH, que estimula la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) por la adenohipófisis y ésta a su vez, estimula la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal (154,155, 156).

Las citocinas en el sistema neuroendócrino

Como ya se mencionó en el párrafo anterior, las citocinas pueden actuar estimulando diferentes componentes neuroendócrinos. Se ha reportado la presencia de receptores de citocinas en el cerebro, en particular, en el hipotálamo, el hipocampo, la eminencia media, el tercer ventrículo y la pituitaria o hipófisis. Por otra parte, diversas células productoras de citocinas, como las células de la microglia, se encuentran dentro del cerebro (154).

No se sabe exactamente como las citocinas producidas fuera del sistema nervioso central (SNC) pueden llegar a tener efectos en el cerebro, debido a que a pesar de su bajo peso molecular, no son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y no existe evidencia de algún mecanismo

de transporte. Diversos estudios al respecto sugieren la existencia de áreas localizadas fuera de la barrera hemato-encefálica, los cuales son sitios blancos para la acción de las citocinas liberadas en la circulación. También se ha demostrado que cualquier estímulo que induzca inflamación local podría en forma inespecífica incrementar la permeabilidad de la vasculatura capilar cerebral y permitir la entrada de las citocinas y hasta la extravasación de células linfoides y de los precursores de los macrófagos. Innovadoras investigaciones sugieren que la administración de IL-1 β , IL-6 y TNF- α conducen a que aumente la producción hipotalámica de prostaglandinas, las cuales pueden transferir las señales inflamatorias periféricas a las neuronas hipotalámicas, induciendo no sólo la producción y la liberación de citocinas en el cerebro, sino también la activación de la vía hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y también del sistema simpático (154-157).

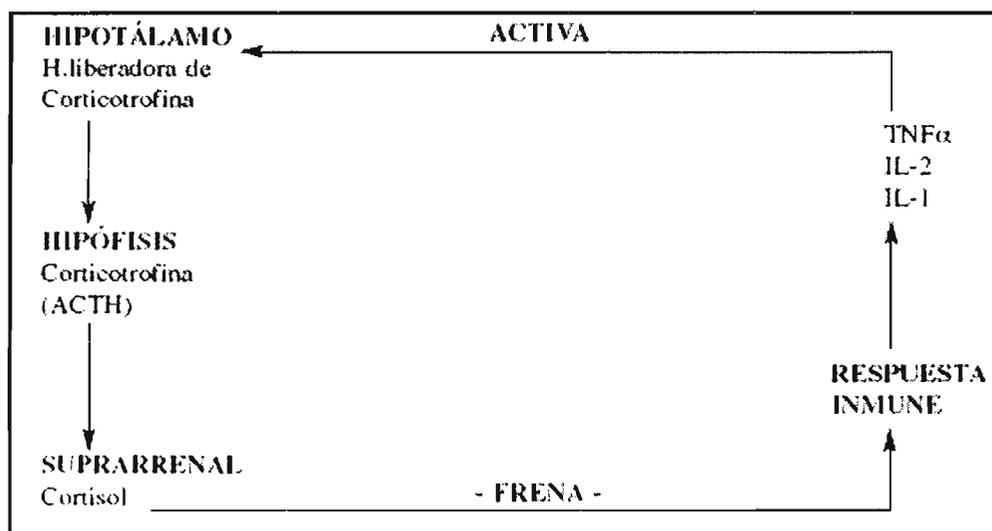


Fig. 20 Las citocinas proinflamatorias en el sistema neuroendócrino.

De cualquier forma que esto ocurra, se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias tienen efecto sobre el eje HPA (Fig. 20). Así por ejemplo, el TNF α , IL-1 e IL-6 actúan independientemente y de forma sinérgica sobre el eje HHA a nivel del hipotálamo y también a nivel de la hipófisis estimulando la síntesis de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de la hormona adrenocórticotrópica (ACTH) e, indirectamente, de cortisol. Lo importante es que cuando ocurre una estimulación excesiva y permanente del eje HHA, aumenta la concentración del cortisol en la sangre y se mantiene elevada mientras dura la estimulación del HPA. Este aumento en los niveles del cortisol compromete las funciones del sistema inmunológico y provoca un incremento en la susceptibilidad a las infecciones por oportunistas y, probablemente, también influye sobre el crecimiento y las metástasis de las neoplasias, aunque simultáneamente parece aumentar la resistencia a las enfermedades autoinmunes a través de los efectos anti-inflamatorios que tiene el cortisol (154, 156).

Efecto de los mediadores neuroendócrinos

Las citocinas proinflamatorias actúan por tanto en el cerebro y provocan la estimulación del eje HPA y la liberación de mediadores como ACTH y catecolaminas.

La ACTH, (hormona hipofisiaria, adrenocorticotrópica o corticotropina), tiene su origen en la pituitaria anterior y es conocida como la hormona antagonista de la insulina, porque cada vez que aumenta su producción incrementa la concentración de glucosa sanguínea. Los niveles altos de esta hormona inducen la liberación de glucocorticoides de la corteza suprarrenal y éstos a su vez son responsables de la glucólisis (154).

El cortisol (corticosterona en los roedores) es el principal glucocorticoide involucrado en la inmunomodulación de los humanos, debido a que la elevación de su concentración es inmediata (1-4 horas) después de la estimulación del eje HPA por las citocinas inflamatorias y porque sus niveles se relacionan con la gravedad del proceso que estimula la hipófisis. Al igual que la ACTH, mantiene incrementados los niveles sanguíneos de la glucosa. Actúa a nivel hepático en la síntesis de proteínas de fase aguda en forma sinérgica con la IL-6 y es responsable de la resistencia periférica a la insulina, aunque inhibe la síntesis de las citocinas pro-inflamatorias (156).

El cortisol actúa alterando la transcripción de los genes y/o cambiando la estabilidad del RNAm de las proteínas inflamatorias. Esta hormona actúa uniéndose a receptores citoplasmáticos, formando complejos hormona-receptor que entran al núcleo y regulan la transcripción genética en diversos tipos celulares. Gran parte de los efectos inmunosupresores y antiinflamatorios de los glucocorticoides (independientemente del tipo celular) son la inhibición de la síntesis de citocinas (IL-1, IL-6, TNF, IL-2, entre otras) o de sus receptores, la inducción de la producción de lipocortina-1, que inhibe la síntesis de eicosanoides, la inhibición de la síntesis de moléculas MHC de clase II por las células presentadoras de antígenos y de moléculas de adhesión intercelular que están involucradas en la interacción directa entre las diversas células del sistema inmune. Sin embargo el cortisol actúa sinérgicamente con IL-6 en la síntesis de proteínas de fase aguda (PFA) a nivel hepático (155,157).

Las catecolaminas son liberadas por las terminaciones simpáticas o por la médula suprarrenal junto con el cortisol y estas dos clases de moléculas constituyen los mediadores más importantes de la respuesta sistémica de alarma conocida como estrés. La adrenalina es una catecolamina que estimula la glucólisis y eleva los niveles de la glucosa en la sangre. Se libera como respuesta de alarma a causa de factores emocionales, pero también por agresiones o lesiones tisulares de diversa naturaleza, como por ejemplo en las infecciones o traumatismos.

El cortisol y las catecolaminas son muy importantes para la conservación de la salud porque mantienen la homeostasia cardiovascular, metabólica e inmune durante el estrés (157,160).

Proteínas de fase aguda

El hígado es uno de los principales blancos de la estimulación de la red neuroendócrino-inmunológica. El cortisol proveniente de la corteza suprarrenal, y las citocinas IL-1, IL-6 y TNF- α , liberadas desde el foco inflamatorio, incrementan o disminuyen en los hepatocitos la síntesis de una serie de proteínas, conocidas como proteínas de fase aguda, cuya concentración plasmática se eleva o se ve disminuida consecuentemente. Considerando lo anterior, se puede dividir 2 tipos de producto (157-159):

En la siguiente tabla se muestran los principales proteínas de fase aguda

TABLA XIX. CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA, DEACUERDO A SUS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS EN UN ESTADO DE INFLAMACIÓN

Proteínas de fase aguda Concentración plasmática elevada	Proteínas de fase aguda Concentración plasmática disminuida
Proteína C Reactiva	Albúmina
Proteína A sérica del amiloide	Prealbúmina
Haptoglobina	Transferina
Fibrinógeno	Apo-A1
Factores del complemento	Fibronectina
Ceruloplasmina	
Glucoproteína ácida 1	
Alfa-1-antitripsina	
Alfa-1-antiquimiotripsina	

El hígado no es la única fuente de proteínas de fase aguda, pero sí la más importante, ya que puede presentarse la síntesis extrahepática aunque cuantitativamente limitada, por parte de los monocitos, fibroblastos, adipocitos y células endoteliales (154,160).

Los glucocorticoides como el cortisol *per se* estimulan solo levemente la síntesis de la mayoría de proteínas de fase aguda, pero potencian de manera importante la acción inductora de las citocinas liberadas desde el foco inflamatorio que actúan directamente sobre los receptores de los hepatocitos, debido a que las mismas citocinas inflamatorias, como IL-1 e IL-6, estimulan la síntesis de glucocorticoides. La insulina ejerce un efecto contrario, al inhibir la acción de las citocinas sobre la síntesis de la mayoría de proteínas de fase aguda (156, 157, 159).

Los principales proteínas de fase aguda en los humanos son la proteína C-reactiva (PCR) y la proteína A sérica amiloide (SAA).

Proteína C-reactiva (PCR) y proteína A sérica del amiloide (SAA)

La proteína C-reactiva debe su nombre a su capacidad de interactuar con el polisacárido C de la cápsula del neumococo. Es una holoproteína pentamérica de subunidades idénticas que se organizan como discos pentagonales simples (PCR), por lo que son denominadas pentraxinas. En los humanos, la proteína C-reactiva se encuentra normalmente a concentraciones de ~0.8 mg/l, pero tras un estímulo de fase aguda puede incrementarse desde 50 µg/l hasta más de 500 mg/l (161).

Otra proteína de fase aguda que también hay que destacar es la proteína A sérica amiloide (SAA), cuyos niveles se ven incrementados en condiciones de inflamación. Consiste en pequeñas lipoproteínas que se asocian con las lipoproteínas de alta densidad (HDL), desplazando a la proteína Apo-A1, que es la principal apoproteína de las HDL (155,158).

Funciones de proteínas de fase aguda

La principal función de las proteínas de fase aguda es contribuir a aumentar la eficacia de los mecanismos de inmunidad innata frente a los agentes dañinos. Se incrementan como una consecuencia del aumento en la producción de las citocinas proinflamatorias, por lo que son importantes indicadores de un estado de inflamación. Entre las consecuencias destacables de la respuesta de fase aguda, se encuentra la fiebre y el estado de somnolencia, pero no son los únicos mecanismos por los que colaboran con la inmunidad innata. Sin embargo, en ocasiones, la participación de estas proteínas de fase aguda, puede no ser tan benéfica y, más bien, causan ciertas alteraciones en el individuo (35,36).

La proteína de fase aguda más importante para los humanos es la proteína C-reactiva (CRP). Cumple varias funciones durante la respuesta de fase aguda como unirse a la cromatina liberada del tejido necrótico durante la inflamación, y promueve su depuración, probablemente para prevenir reacciones autoinmunes contra antígenos nucleares; actúa *per se* como una opsonina para bacterias, parásitos y complejos inmunes, además de unirse a C1q y, en ausencia de anticuerpos, activar la vía clásica del sistema de complemento, favoreciendo por estas propiedades al aumento de la permeabilidad capilar, la diapedesis, la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción de microorganismos por parte de los macrófagos y neutrófilos. Otra importante actividad es que potencia la actividad de las células asesinas naturales, favoreciendo así también la inmunidad antitumoral y es capaz de modular la activación plaquetaria (155,158,156).

La proteína A sérica amiloide (SAA) también tiene otras funciones importantes, ya que al aumentar sus niveles en la sangre durante las reacciones de fase aguda, desplaza las apolipoproteínas A-I y A-II del HDL. Bajo estas condiciones las HDL son ricas en SAA (apo SAA)

aunque también presentan sus apolipoproteínas habituales, apoA-I y apoC, en menor concentración. El desplazamiento de las apolipoproteínas A-I y A-II por la SAA, es muy importante, debido a que se ha sugerido como la explicación al aumento del catabolismo de las HDL. Lo anterior ha sido probado en diferentes estudios con modelos animales, en donde la SAA favorece la captación de las partículas HDL por los macrófagos, e inhibe su captación por los hepatocitos. Otro estudio al respecto se centra en la lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT) que es la enzima responsable de la formación de los ésteres de colesterol que tiene lugar en las HDL, y su activación depende fundamentalmente de la participación de la apolipoproteína A-I, además de la AII, A-IV, E y C-I. Los resultados del estudio mostraron una alta correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático no esterificado y de SAA, y una correlación negativa entre la actividad LCAT plasmática y las concentraciones de SAA (154-156, 158, 161).

El incremento del catabolismo de las HDL conduce a que las concentraciones de colesterol-HDL disminuyen en las reacciones de fase aguda. Cabe mencionar que esta característica es común de un estado de dislipidemia, que es un elemento importante del SM (155,157,160).

Dentro de las proteínas de fase aguda involucradas en la reparación tisular se encuentra el fibrinógeno, que forma la matriz de fibrina que sirve de anclaje a varios productos bioquímicos. También se pueden mencionar la glucoproteína ácida alfa-1 que favorece el crecimiento de fibroblastos, y se fija sobre el colágeno. Además, la alfa1 antitripsina y la antitripsina, que se depositan sobre las fibras elásticas formadas *de novo*, controlando la remodelación del tejido conjuntivo (155).

Las proteínas de fase aguda también predicen la DM2

La elevación de los niveles de proteínas de fase aguda son también predictores del desarrollo de DM2, confirmando la existencia de una inflamación subclínica crónica. Dichos valores también se incrementan conforme el progreso de la enfermedad. Entre los marcadores de inflamación más sobresalientes, fuertemente relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina, el SM y la DM2, se pueden mencionar la proteína C reactiva, fibrinógeno y PAI-1, suero amiloide-A y ácido siálico (103).

Se ha descrito una asociación positiva entre el índice de masa corporal y la CRP, además de una fuerte relación entre la elevación de la CRP y los niveles de riesgo cardiovascular, fibrinógeno y HDL, todo lo cual sugiere que la inflamación participa también en el desarrollo de accidentes cardiovasculares (102-108).

Algunos investigadores han llegado a considerar a la CRP, como el marcador no específico de la respuesta inflamatoria que más consistentemente está asociado con el desarrollo de la DM2. Sin embargo, diversos estudios han encontrado una relación significativa de la DM2, no solo con CRP, sino también con el fibrinógeno y PAI-I. (161)

La concentración de CRP en mujeres americanas aparentemente sanas fue incrementándose proporcionalmente al aumentarse el número de componentes del SM. El recuento leucocitario, la concentración plasmática de fibrinógeno, de proteína C-reactiva, ferritina, PAI-1, ácido sialico, y la disminución en la concentración de albúmina, entre otros, predicen de forma significativa el deterioro de acción de la insulina, pero también predicen la posible aparición de distintos accidentes cardiovasculares (103).

Se ha observado consistentemente que los niveles de CRP están incrementados en pacientes con DM2 y, más aún, en aquellas personas no controladas, por lo que se ha propuesto su relación con las complicaciones que estos pacientes pueden llegar a presentar, principalmente los accidentes cardiovasculares. Tal relación además está apoyada por las concentraciones elevadas de AGEs en los pacientes diabéticos, las cuales también están fuertemente relacionadas con las complicaciones en la DM2, aunque no se tiene un mecanismo al respecto. Cabe mencionar que, también sobre la CRP, recientemente se ha especulado que esta proteína puede ser responsable de la inducción de resistencia a insulina, sin embargo, esto no ha sido comprobado en humanos (134,146,147).

Las proteínas de fase aguda como marcadores de inflamación

Las proteínas de fase aguda pueden ser utilizadas en el laboratorio clínico como marcadores de inflamación. Primordialmente la CRP, ya que es exclusiva de la reacción inflamatoria, resulta de buena sensibilidad (aumento significativo en una reacción moderada), tiene una cinética de evolución rápida y cuenta con métodos de cuantificación precisos y de ejecución rápida. A pesar de ello, se discute su utilización en el diagnóstico del SM, debido a su independencia de la etiología de la inflamación. No obstante, puede ser un marcador complementario, con los demás estudios relacionados a otros riesgos para el desarrollo de DM2 y todos ellos pueden contribuir a un diagnóstico más certero y confiable (158).

Capítulo X.

DESCRIPCIÓN DE LAS PRINCIPALES ADIPOCITOCINAS

En este capítulo se incluye una descripción un poco más extensa de las adipocitocinas que están más relacionadas con el desarrollo de la DM2 y que ya fueron mencionadas en el capítulo III. Como la mayoría de las actividades de estas adipocitocinas se relacionan con la obesidad, el SM y la DM2, consideré conveniente que primero se proporcionara una información general sobre estos tres temas y que solo después se tratara la descripción de las adipocitocinas. De este modo trato de ayudar a comprender las funciones que llevan a cabo tales citocinas.

En la literatura consultada, las adipocitocinas más importantes para el desarrollo de DM2 son leptina, resistina, adiponectina y visfatina.

1) Leptina

La leptina se descubrió en 1994 y desde un principio se le consideró solo como una hormona producida en el tejido adiposo, que tiene la propiedad de estimular la sensación de saciedad. Este panorama ha cambiado radicalmente y en la actualidad, la literatura que se publica muestra a la leptina como una extraordinaria citocina que tienen varias otras propiedades adicionales además de la de controlar el apetito (52, 66, 67, 85, 90, 50). Además muy recientemente se ha encontrado que, además de producirse en el tejido adiposo, la leptina también se forma en la placenta humana, músculo esquelético, epitelio mamario, entre otros, sin que hasta ahora se conozcan los efectos inmunoreguladores que presenta (139).

La leptina es una proteína no glucosilada, con un peso molecular alrededor de 16 kDa, cuya estructura es muy similar a las de las interleucinas IL-5, IL-6 e IL-15. Su receptor es uno de los miembros de una superfamilia de receptores de citocinas entre los que se encuentran los receptores a prolactina y hormona de crecimiento, denominado receptor de clase I o de hemapoyetinas. Existen al menos seis isoformas del receptor. La forma activa corresponde al subtipo ObRb, asociado fundamentalmente con el sistema JAK2-STAT3 y con otras cascadas de señalización intracelular (66,67).

Los sitios anatómicos que expresan el receptor para leptina incluyen el tejido adiposo, el hipotálamo, corazón, testículos, plexos coroides, células β pancreáticas y células del sistema inmunitario, entre las que destacan monocitos, neutrófilos y linfocitos B. El hipotálamo es el sitio de acción que ha sido más estudiado (50,90).

El hecho de que los receptores de leptina, se encuentran difundidos no solo en el hipotálamo como en un principio se creía, sino en un gran número de células, indica los múltiples efectos que esta citocina puede tener (Fig. 20). Se puede decir que la leptina tiene efectos pleiotrópicos ya que puede actuar sobre la función reproductora, la hematopoyesis, la angiogénesis, la homeostasis de

órganos linfoides y las funciones de linfocitos T. Se sabe que las acciones de la leptina influyen sobre el control del apetito, el peso corporal, el control del inicio de la pubertad y la reproducción. Además se ha comprobado que actúa como factor de crecimiento y que tiene relación con el cáncer, con el desarrollo y la actividad del SNC y con las funciones de las células del sistema inmune (66).

TABLA XX. PRINCIPALES FUNCIONES DE LA LEPTINA
Control del apetito y del peso corporal
Control del inicio de la pubertad y la reproducción
Función en el sistema cardiovascular
Función en el desarrollo y actividad del SNC
Función inmune, estimula producción de citocinas pro-inflamatorias
Función como factor de crecimiento y relación con el cáncer
Funciones metabólicas e interacción con otras citocinas y con la insulina

A continuación se presentan algunas consideraciones sobre las principales relaciones que tiene la leptina con la DM2 (50,52,66,67,85,90)

Leptina y el control de ingesta.

- Las concentraciones plasmáticas de leptina se correlacionan con la masa de grasa corporal.
- La leptina actúa sobre el sistema nervioso central e inhibe la ingesta de alimentos para regular los depósitos de energía.
- Estimula la oxidación de ácidos grasos.
- Se ha postulado que el metabolismo de la glucosa es el principal determinante de la secreción de leptina tanto *in vivo* como *in vitro*.

Leptina y la obesidad.

- Las personas con obesidad presentan generalmente niveles altos de leptina en el suero (hiperleptinemia)
- La leptina no controla la ingesta de alimentos cuando existe una falla en el transportador de leptina desde la sangre al interior del SCN y a través de la barrera hematoencefálica
- La leptina tampoco puede cumplir su función cuando existe una resistencia periférica a la leptina.

Leptina y el sistema inmune

- La leptina estimula la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α),
- Sin embargo la leptina no tiene como tal propiedades de una citocina proinflamatoria.

Leptina y la resistencia a insulina

No se tienen bases sólidas para establecer cuál es la naturaleza de la relación entre la leptina y la resistencia a la insulina. Los resultados de las investigaciones al respecto son contradictorios hasta ahora, ya que por un lado algunos estudios han mostrado que la leptina interfiere con las funciones de la insulina, mientras que otros afirman que mejora la sensibilidad a la insulina tanto en modelos animales como en humanos.

Recientemente se ha descubierto que la leptina induce un estrés oxidativo en células endoteliales y es probable que participe en la infiltración del tejido adiposo por los monocitos que vienen de la sangre, lo mismo que en la acumulación de macrófagos dentro del mismo tejido graso. De esta forma el incremento en la concentración de la leptina, explica su correlación con el incremento de la masa grasa y con la mayor cantidad de macrófagos en la misma (143).

La leptina influye sobre la función cardiovascular a través del sistema nervioso central (SNC). Tiende a aumentar la tensión arterial a medida que incrementa la actividad simpática y, por otro lado, tiende a disminuirla mediante la liberación de óxido nítrico (NO) local. Se han encontrado altos niveles de leptina en el plasma de los hipertensos, probablemente por un aumento secundario de su secreción por el tejido adiposo (108, 162).

2) Resistina

La resistina es otra adipocitocina, que tiene un PM de 11.3 kDa y que fue descubierta muy recientemente por Steppan y colaboradores (2001). El término resistina, del inglés "resistin" proviene del término *RESISTence to INSulin*. Se descubrió en la búsqueda de genes que fueran inducidos durante la diferenciación de los adipocitos, pero que tuvieran una regulación disminuida en el adipocito maduro expuesto a tiazolidinedionas (TZD), que mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina y son empleados en el tratamiento farmacológico para la DM2 (51, 75-79, 88,89,112,113).

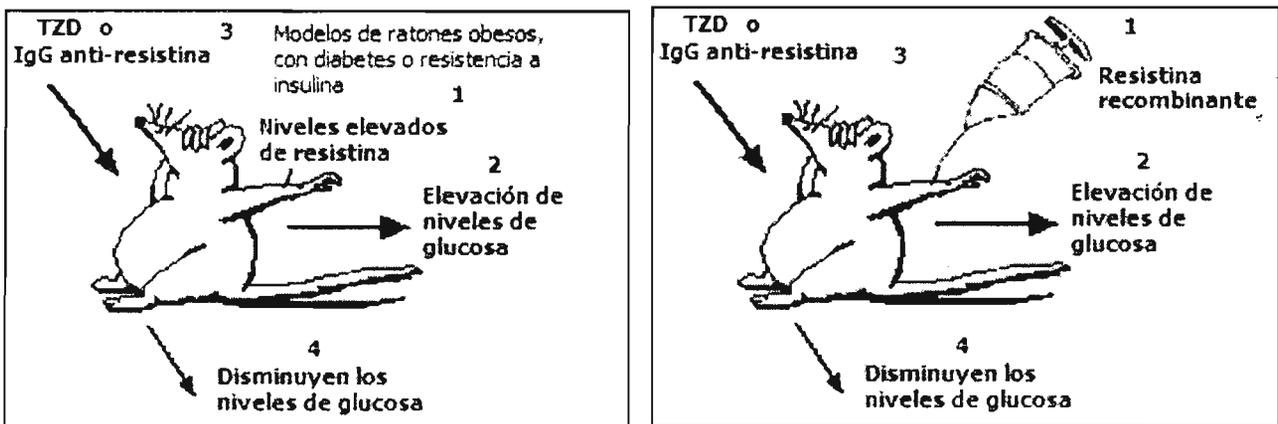


Fig. 21 Niveles altos de resistina en modelos de ratones obesos, diabetes y resistencia a insulina y disminución en paralelo con la disminución de niveles de glucosa al tratarse con TZD o IgG anti-resistina.

El descubrimiento de la resistina, generó mucho interés tanto por la relación que ésta tiene con la resistencia a insulina, como por dilucidar el mecanismo de acción de las TZDs.

Steppan, el investigador que descubrió esta adipocitocina, mostró además que los ratones obesos tenían incrementados sus niveles de resistina en la sangre y que TZDs actuaba suprimiendo este incremento (88, 76, 77, 83, 84). Por otra parte, la administración intraperitoneal de resistina recombinante produjo elevación en la concentración de la glucosa en la sangre durante el ensayo para obtener una curva de tolerancia a la glucosa (Fig. 21) y, simultáneamente, una disminución de la acción de la insulina, en el ratón normal; no obstante su efecto a nivel molecular es aún desconocido (75, 78, 79, 83, 84). También la neutralización de la resistina con IgG anti-resistina produjo disminución significativa de la glucosa sanguínea en ratones con obesidad, resistencia a la insulina e hiperglucemia inducida con dieta (77-79).

Recientemente, a esta familia de adipocitocinas se han agregado nuevos miembros de moléculas parecidas a la resistina (protein family of resistin-like molecules o RELM). En ratones se han encontrado las RELM α , RELM β y RELM γ , mientras que en humano solo la RELM β (135).

Se ha demostrado que la administración RELM β recombinante a ratas, también da como resultando un daño en la sensibilidad a insulina y el metabolismo de glucosa (89).

La resistina fue descubierta en roedores, y gran parte de los estudios sobre sus actividades biológicas los han utilizado como modelo experimental. Más recientemente se ha estudiado la situación de resistina en humanos. Tales estudios muestran que esta citocina también es expresada en tejido adiposo humano, pero su participación en la resistencia a la insulina, aún no es clara. La resistina humana es solamente 59% similar a la resistina de ratón y esto puede involucrar diferencias importantes en las funciones de los adipocitos y de la resistina, entre roedores y humanos. Existen dos isoformas de resistina en humanos contra tres en roedores. Otra diferencia importante son las fuentes celulares de resistina de roedores y humanos, ya que mientras en roedores el gen que codifica para la resistina se expresa exclusivamente en el tejido adiposo, en humanos, la resistina es producida en monocitos y macrófagos aún más que en el tejido adiposo, sin embargo aún se desconocen las diferencias en las funciones biológicas de la resistina en humanos y roedores (51, 83, 84, 88, 89).

La resistina es producida por los preadipocitos y los adipocitos en la forma de propéptido, que en la circulación libera un péptido señal hidrofóbico. Luego la resistina en la circulación se encuentra como un dímero de 92 aminoácidos, cuyas dos unidades están conectadas por puentes disulfuro en el caso del humano, mientras que la resistina de roedores consiste en 114 aminoácidos (127).

En humanos también se ha reportado un incremento en los niveles séricos de resistina, con obesidad, resistencia a insulina y DM2, o ambas, sin conocer con precisión los mecanismos que estimulan su producción (83).

El hecho de que la resistina es un producto cuya síntesis puede ser regulada por fármacos antidiabéticos como las tiazolidinedionas (TZD), tanto en modelos animales como en el humanos, hace posible considerar a esta adipocitocina como un candidato para explicar el efecto antidiabético de las TZD y el mecanismo por el cual el exceso de tejido adiposo causa resistencia a la insulina. Cabe mencionar que el receptor para resistina y sus vías de señalización son aún desconocidos, por lo que todavía hace falta realizar más estudios sobre la resistina.

Es posible que los efectos de la resistina se reflejen en los cambios en el metabolismo de la glucosa y éstos a su vez provoquen un incremento en la producción de glucosa (75-79). Se sabe que la resistina ejerce efectos sobre el hígado, músculo y cerebro, pero también se ha visto que la expresión de resistina induce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de los vasos (VCAMs). También algunos estudios indican que los niveles elevados de resistina se asocian con la inflamación sistémica en pacientes con DM2.

En macrófagos humanos una cascada inflamatoria con secreción de citocinas, incluyendo $TNF-\alpha$ e IL-6, es suficiente y necesaria para la inducción de un aumento en la producción de resistina. El gen y la expresión de resistina están incrementados ante un estímulo inflamatorio tanto *in vivo* como *in vitro*. Experimentalmente, la endotoxemia en personas voluntarias saludables, basada en el establecimiento de infecciones por bacterias Gram negativas, desemboca en una inflamación que induce una elevación dramática de los niveles de resistina. Un aspecto importante es que existe una correlación entre los niveles de resistina en humanos en plasma y la concentración del receptor 2 soluble para el TNF (sTNFR2) en pacientes con DM2 (83,84,108).

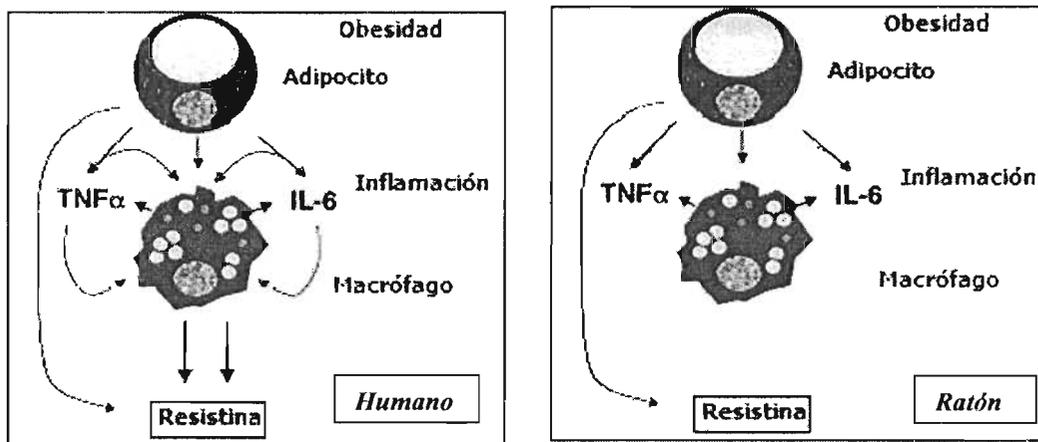


Fig. 22 La resistina solo se libera de adipocitos y macrófagos en humanos, pero en ratones solo se libera de adipocitos. Al parecer en humanos la liberación de resistina por macrófagos es inducida por $TNF-\alpha$ e IL-6 liberada de adipocitos y de los mismos macrófagos. Los macrófagos liberan resistina en mayor proporción que adipocitos (84).

Se ha demostrado que las citocinas que actúan tempranamente pueden ser responsables de la inducción de la expresión de resistina en macrófagos. Es posible que las citocinas

pro-inflamatorias TNF- α e IL-6 sean liberadas por adipocitos y por macrófagos humanos y que, a su vez, estas citocinas tengan efecto sobre el macrófago para que sea éste quien libera altas cantidades de resistina (83,84).

Por todo lo anterior, se ha considerado que la inflamación es un estado de hiperresistinemia en humanos, propio de endotoxemias, obesidad, DM2 y posiblemente otros procesos inflamatorios.

Ahora se sabe que la resistina también se produce en placenta humana y tienen receptores sobre la membrana de los linfocitos, sin embargo todavía no se conocen sus efectos inmunoreguladores. Por tanto es necesario indagar más sobre la resistina, sus efectos y su participación en las distintas enfermedades inflamatorias (139),

La resistina puede también estar relacionada con otras adipocitocinas. En un estudio en poblaciones saludables fue encontrada una correlación entre las concentraciones en el suero de la leptina y la resistina, mientras que en pacientes con procesos inflamatorios graves se observó una correlación entre las concentraciones de resistina y las de los marcadores de inflamación, no correlacionándose las concentraciones de leptina y resistina. Las concentraciones de resistina en estos pacientes son significablemente altas comparadas con las de los sujetos saludables y con las de los sujetos que tienen una DM2 controlada. Esto puede indicar un efecto directo de citocinas inflamatorias sobre la producción de resistina (127, 140,141)

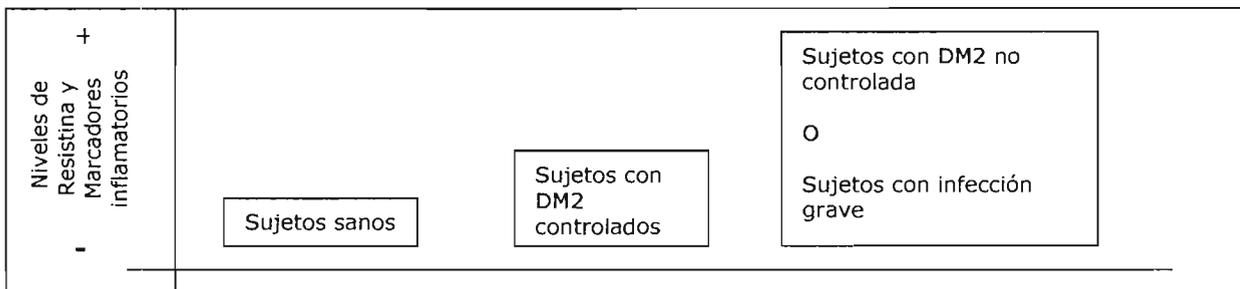


Fig. 23 Los niveles de resistina se correlacionan directamente con los marcadores de inflamación y varían de acuerdo a la condición de cada paciente.

La diferenciación de los adipocitos está relacionada a un decremento en la expresión de resistina en humanos (efecto reverso en ratón), mientras que se incrementa en el tejido abdominal en condiciones de obesidad (125-128).

Recientemente se ha mostrado, en animales y humanos, que la resistina puede considerarse como uno de los nexos principales entre el SM y el proceso arterioesclerótico, por su capacidad de promover y activar elementos claves de la arteriosclerosis, al activar células endoteliales mediante la liberación de entotelina (ET-1), y PAI-1 (108).

3) Adiponectina

La adiponectina es un nuevo e importante miembro de la familia de las adipocitocinas. Es una proteína que se considera que es sintetizada exclusivamente en el tejido adiposo blanco y es producida durante la diferenciación del adipocito, sin embargo, existen publicaciones que también atribuyen su producción a la placenta, aunque se desconoce su función (51, 78, 80, 139).

La adiponectina fue descrita por primera vez por Scherer y colaboradores en 1995. Ha sido conocida con diferentes nombres tales como Acrp30 (Adipocyte complement-related protein of 30kDa), GBP 28 (Gelating binding protein 28 kDa) y AdipoQ. En el año 2003, Yamauchi identificó dos receptores de adiponectina. El primero llamado AdipoR1, está expresado especialmente en el músculo. El segundo llamado AdipoR2, está especialmente expresado en el hígado. A través de estos receptores, la adiponectina es capaz de estimular la utilización de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético y en el hígado. Su concentración en el suero es del orden de 5 a 10 microgramos por mL, que corresponden a 10 a 30 nM (128, 135, 136, 137).

La adiponectina es una proteína estructuralmente similar al colágeno, y su peso molecular es de 30 kDa. Es una adipocitocina con numerosas propiedades, entre las que destacan su acción antiinflamatoria, antidiabética y antiaterogénica.

En diversos estudios, tanto en modelos animales como en humanos, hay evidencia de que la expresión del ARNm correspondiente y los niveles plasmáticos de esta adipocitocina están significativamente reducidos tanto en ratones como en seres humanos con condiciones relacionadas con resistencia a insulina, SM, DM2 y accidentes cardiovasculares.

Los niveles disminuidos de adiponectina se presentan bajo las siguientes condiciones :

- En personas con DM2 se presentan niveles más bajos de adiponectina que en personas con alto riesgo de complicaciones de aterosclerosis y sin DM2.
- Las personas con inflamación tienen bajos niveles de adiponectina.
- Los niveles de adiponectina son más bajos en hipertensos que en normotensos, y en hipertensos resistentes a insulina que en los sensibles.
- Los niveles son más bajos en pacientes obesos que en sujetos delgados
- Las concentraciones en plasma de adiponectina disminuyen de acuerdo a la mayor acumulación de grasa visceral.

Por lo tanto la disminución de adiponectina se relaciona fuertemente con la resistencia a insulina, el SM, la DM2 y los accidentes cardiovasculares. Los niveles de adiponectinemia disminuyen en una forma directamente proporcional con la resistencia a la insulina, con el índice de masa corporal, el peso corporal, con la hemoglobina glicada de pacientes con DM2, y con la disfunción endotelial e inflamación.

Estos resultados confirman que la obesidad y la DM2 están asociadas con las bajas concentraciones de adiponectina plasmáticas, lo cual también ha sido establecido en diferentes grupos étnicos e indica que el grado de hipoadiponectinemia está más relacionado al estado de resistencia a insulina e hiperinsulinemia que el grado de adiposidad y la intolerancia a glucosa (132).

De esta forma también se ha establecido una fuerte correlación entre adiponectina y sensibilidad a la insulina tanto en experimentos *in vivo* como *in vitro*, en animales y en humanos. La administración de adiponectina recombinante en estudios farmacológicos reduce la glucosa en suero de roedores normales y diabéticos sin la estimulación de secreción de insulina. La adiponectina no parece tener una acción directa sobre la secreción de insulina, ya que los niveles de insulina están bajos al comienzo de los experimentos y permanecen bajos aún después de inyectar adiponectina, por lo que los mecanismos implicados no son claros (50,51 54, 78,80,82, 128).

La adhesión de los monocitos al endotelio vascular y la subsiguiente diapedesis y diferenciación a macrófagos y células espumosas son eventos importantes en el desarrollo de la enfermedad vascular. Estudios experimentales han indicado las propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias que la adiponectina puede tener al respecto, mediante las acciones que se mencionan a continuación.

La adiponectina

- Actúa interfiriendo con la adhesión de los monocitos al endotelio, y con la diferenciación a macrófagos
- Inhibe la producción de las citocinas por los macrófagos y la fagocitosis.
- Modula parcialmente la señal del factor nuclear κ B (NF κ B), que es un factor de transcripción involucrado en la respuesta inflamatoria.
- Inhibe significativamente la actividad fagocítica de macrófagos y suprime la producción de TNF- α
- Suprime la expresión de moléculas de adhesión, receptores "basureros"
- Evita la transformación del macrófago en una célula "espumosa"

La habilidad para incrementar la sensibilidad a insulina en conjunción con propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas han hecho esta nueva adipocitocina una promesa terapéutica para el futuro, ya que algunos autores sugieren que la restauración de los niveles de adiponectina podría ser un nuevo tratamiento para los casos de resistencia a la insulina y de DM2 y la prevención de accidentes cardiovasculares (82, 109, 113, 140)

La relación entre adiponectina y resistencia insulínica ha sido además confirmada por datos obtenidos de tratamientos con tiazolidinedionas (TZD). La administración de TZDs ha mostrado un aumento de la concentración plasmática de adiponectina en individuos resistentes insulino así

como en roedores y en sujetos con DM2. Es posible asumir, que el TNF- α y tal vez otras adipocitocinas pueden, parcialmente, ser responsables de la disminución de la producción de adiponectina, lo cual puede conducir a la instalación de una DM2. Así mismo la adiponectina podría aparte de constituir una alternativa terapéutica, y contribuir a dilucidar el mecanismo de acción de las TZDs (128, 132, 140).

4) Visfatina

El 16 de diciembre del 2004, fue publicado en Science un artículo que informaba el aislamiento de una nueva citocina producida por el tejido adiposo. Esta adipocitocina fue denominada visfatina (vistafina), la cual se produce específicamente en la grasa visceral abdominal tanto de los humanos como de los ratones. El nivel en sangre de esta proteína se observa aumentado durante el desarrollo de obesidad. Los investigadores han demostrado que la visfatina es idéntica al pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF) de los linfocitos y que tiene un peso molecular de 52 kDa (162-165).

Al parecer la vistafina comparte propiedades con la insulina, primordialmente porque es capaz de unirse al receptor de la insulina y activarlo. Esto ha permitido proponer algunas hipótesis para tratar de explicar la relación de esta adipocitocina con la aparición de la resistencia a la insulina.

- Es posible que bajo las condiciones de acumulación de grasa en el abdomen alrededor de las vísceras propias de la obesidad central, los niveles de visfatina se elevan crónicamente y que éstos estimulan constantemente al receptor de insulina. Es posible que la continua estimulación de los receptores de insulina conduzca a la resistencia a la insulina (164).
- Otra alternativa es que la visfatina active el receptor de la insulina de una forma diferente a la insulina, pudiendo ser útil para tratar la resistencia a la insulina y podría, además, ser considerado para el desarrollo de nuevos fármacos antidiabéticos

La primera propuesta se basa en el hecho de que, a pesar de que tienen en común el mismo receptor, se han observado hasta ahora algunas diferencias entre la vistafina y la insulina, tales como que los niveles de vistafina no cambian de manera notable con el ayuno o la ingestión de alimentos, como sucede en el caso de la insulina. Sin embargo, la última propuesta hasta el momento es la más aceptada, debido a que, aunado a lo descrito, los investigadores encontraron que la visfatina muestra efectos benéficos similares a la insulina en ratones, cuando se utilizan dosis elevadas de visfatina sintética, ya que disminuye los niveles de glucosa en la sangre de los animales con resistencia, o con deficiencia de insulina (163,165).

Además, en otro estudio se observó el efecto que tiene la visfatina en comparación con la insulina sobre la captura de glucosa en cultivos celulares de adipocitos y miocitos, así como la cantidad de glucosa liberada dentro del medio de un cultivo de hepatocitos. Los resultados obtenidos muestran una acción muy similar tanto de la visfatina, como de la insulina, ya que al incrementar

su concentración, se incrementaba también la cantidad de glucosa capturada por adipocitos y miocitos *in vitro*, mientras que en los cultivos celulares de hepatocitos, disminuye la cantidad de glucosa liberada, al incrementarse los niveles de visfatina o insulina (163-165).

El conocimiento de la visfatina es tan reciente, que a la fecha (junio del 2005), se cuenta sólo con 5 publicaciones en PubMed al respecto. Es por tanto, un camino abierto para nuevas investigaciones, que pueden contribuir en mucho a dilucidar las dudas y contestar las preguntas que actualmente no tienen respuesta, sobre esta estrecha relación obesidad-resistencia a insulina-SM-DM2.

5. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina-6 (IL-6)

El TNF- α y la IL-6 son dos citocinas muy importantes cuyas propiedades y características fueron revisadas en el capítulo II, en el cual se destacaron sus actividades como citocinas proinflamatorias. Dado que estas citocinas son secretadas además de otras células por los adipocitos, se les ha considerado dentro del grupo de las adipocitocinas. A continuación se resumen las actividades y evidencias de estas adipocitocinas en relación a la DM2 (Tabla XX y XXI).

1. Interleucina-6 (IL-6).

TABLA XXI. ACTIVIDADES DE LA IL-6 COMO UNA ADIPOCITOCINA

La producción y los niveles circulantes de IL-6 se correlacionan positivamente con el IMC.
Se considera que un tercio de la IL-6 circulante se produce en las células adiposas, donde tiene efectos autócrinos y parácrinos.
El tejido adiposo visceral produce y secreta hasta 3 veces más IL-6 que el tejido adiposo subcutáneo.
En obesidad, el incremento en la expresión de TNF- α induce la expresión de IL-6 en los adipocitos y en otras células.
Tanto TNF- α , como IL-6, comparten efectos, tales como estimular el eje hipotalámico-pituitaria-adrenales (H-P-A) y reducir la expresión de la lipoproteína lipasa en tejido adiposo.
La IL-6 llega directamente al hígado, donde incrementa la secreción hepática de triglicéridos contribuyendo así a la hipertrigliceridemia que caracteriza a la obesidad visceral.
El incremento de IL-6 estimula la síntesis de proteínas de fase aguda.

2. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Tabla XXII - ASPECTOS RELACIONADOS CON TNF- α COMO ADIPOCITOCINA

En el adipocito maduro también se expresa el TNF- α , donde los triglicéridos y los AGL son inductores fisiológicos de la expresión.
En individuos obesos la expresión se incrementa hasta 2.5 veces.
Al disminuir de peso, el ratón disminuye el nivel del ARNm de TNF- α en el tejido adiposo.
El incremento en los niveles de TNF- α y de su ARNm correlacionan positivamente con el grado de obesidad y de hiperinsulinemia.
TNF- α interfiere en la vía de señalización de la insulina y este efecto se asocia con la resistencia a la insulina que se presenta en obesidad.
TNF- α a través de efectos autócrinos y parácrinos induce la liberación de IL-6 y de leptina e inhibe la expresión de LPL a nivel de transcripción y de traducción, lo que impide que el tejido adiposo capte los TG de las lipoproteínas plasmáticas, en consecuencia, se inhibe la hiperplasia de la célula adiposa.
TNF- α se considera una señal molecular con un papel fisiológico importante en la regulación del tamaño del adipocito.

Capítulo XI

PARTICIPACIÓN DE LAS CITOCINAS EN LA RESISTENCIA A INSULINA

Tanto el sistema inmune como el neuroendócrino, son necesarios para sostener la existencia de los organismos vertebrados. Estos sistemas dependen uno de otro, ya que la maquinaria de cada uno regula la acción del otro. Ejemplo de ello es que bajo una respuesta inmune inflamatoria se favorece un estado catabólico y se suprimen las vías anabólicas. Por tanto, los cambios en un sistema provoca también cambios en el otro, o lo que es lo mismo los cambios metabólicos inducen cambios inmunológico y viceversa (130, 142). La importancia de esta interacción bidireccional entre los tres sistemas (nervioso, endócrino e inmune), se ha incrementado día con día, más aun cuando se observa la estrecha relación entre los marcadores de inflamación que representan al sistema inmunológico y la obesidad, SM y DM2, mostrando al sistema neuroendócrino, con toda una serie de cambios metabólicos asociados. La interacción entre estos sistemas puede llevarse a cabo a través de varios factores, pero sin duda, las citocinas como se ha visto, ocupan un papel trascendental. Es por tanto necesario preguntarnos ahora, *¿cómo pueden mediar las citocinas la resistencia a insulina?*

Las citocinas y la resistencia a insulina

En los capítulos anteriores se han establecido las principales características de las citocinas que participan en el desarrollo de la DM2 (Tabla XXIII). La relación entre estas citocinas y la sensibilidad a la insulina se ha comprobado en diversos estudios, tanto *in vivo* e *in vitro*, en humanos y en modelos animales. Sin embargo, los mecanismos implicados en esa relación todavía no están completamente claros (58, 121, 130).

TABLA XXIII. CLASIFICACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DE CITOCINAS Y ADIPOCITOCINAS EN EL DESARROLLO DE LA DM2.

PRINCIPALES CITOCINAS QUE CONTRIBUYEN AL ESTADO DE RESISTENCIA A INSULINA	PRINCIPALES CITOCINAS QUE CONTRARRESTAN LA RESISTENCIA A INSULINA
TNF- α	
IL-6	Adiponectina
Resistina	IL-10
MCP-1	

La mayoría de las citocinas pro-inflamatorias mencionadas se han visto involucradas en la resistencia a la insulina, pero también algunas de ellas tienen efectos contrarios y actúan tratando de alguna forma de mejorar esta condición. De esta manera, es posible definir que el perfil de las citocinas influye en el inicio de la DM2. Esas citocinas se pueden dividir en dos categorías: aquellas que contribuyen al estado de resistencia a insulina, y las que tratan de contrarrestarla directa o indirectamente (67, 113).

Las citocinas que se han relacionado con el inicio de la DM2, presentan una característica sobresaliente, que en general consiste en que tienen propiedades pro-inflamatorias, mientras que las que contrarrestan la resistencia a dicha hormona tienen propiedades anti-inflamatorias (131).

Dadas las funciones opuestas que tiene cada grupo de estas citocinas, es común que diversos estudios sobre la DM2 hayan encontrado que este tipo de pacientes tiene niveles elevados de las citocinas proinflamatorias que contribuyen al estado de resistencia a insulina, mientras que simultáneamente disminuyen la producción de aquellas citocinas (anti-inflamatorias) que tratan de contrarrestar la resistencia a insulina (Fig. 24). Esto mismo fundamenta el concepto actual, de que una inflamación subclínica crónica siempre se encuentra asociada a la DM2, y que la misma DM2 puede ser clasificada como una enfermedad inflamatoria (102-111).

Otras citocinas que también se han relacionado al desarrollo de la DM2 son la leptina, IL-1, IL-8, IL-18, y la visfatina. Respecto a la leptina, los datos son muy contradictorios, mientras que los estudios considerando a IL-1, IL-8 e IL-18, son muy pocos y en relación a la visfatina, dado su reciente descubrimiento, existe controversia, por lo que faltan muchos estudios que deben realizarse para entender su acción (163-166).

Citocinas que contribuyen al estado de resistencia a la insulina

Las citocinas que se muestran en la tabla siguiente (Tabla XXIV), se han relacionado con la pérdida de sensibilidad a la insulina. La manera de como pueden regular este proceso no ha sido propuesto para todas ellas. Sin embargo, existen dos puntos importantes que deben ser tomados en cuenta. Primero, que todas esas citocinas aumentan su concentración en el suero cada vez que se inicia una inflamación y, segundo, que en dicho estado de inflamación se presenta una resistencia aguda a la insulina. Este último punto se ha demostrado experimentalmente en modelos animales, en donde la infusión de citocinas proinflamatorias causa resistencia a insulina. Además, se ha visto que los pacientes con una respuesta inflamatoria, llegan a manifestar una resistencia a la insulina (103-106).

De esta forma es posible considerar que las vías de señalización de la inflamación pueden mediar la resistencia a insulina, considerando que las citocinas con propiedades inflamatorias puedan activar las vías de señalización propias de un estado de inflamación, y que éstas a su vez, sean capaces de interferir con las vías de señalización de la insulina.

Dicho de otra forma, se ha propuesto que las rutas de señalización intracelular activadas por la inflamación e incluso por el estrés, se intersecten con las rutas de señalización de la insulina y que, de este modo, es como se inhibe la acción de la hormona (106, 130, 166).

En este sentido, la activación de las rutas inflamatorias del TNF- α sobre la señalización de la insulina, como promotor de la resistencia a insulina, es el mecanismo más estudiado y se desarrollará más adelante. Es posible que el resto de estas citocinas puedan actuar de la misma forma, pero esto aún no está claro.

TABLA XXIV. FUENTE PRINCIPAL DE LAS CITOCINAS QUE CONTRIBUYEN EN EL DESARROLLO DE LA DM2.

	FUENTE PRINCIPAL	OTRAS FUENTES
Resistin	Adipocito (roedores) Macrófago (humano)	Ninguna (roedores) Adipocito (humano)
TNF- α	Adipocito	Macrófago
IL-6	Macrófago	Adipocito
TGF- β *	Adipocito	Macrófago entre otras

**No se encuentra reportado cual de las fuentes de estas citocinas, las libere en mayor proporción siendo la principal.*

Por otra parte, las citocinas que interfieren con la sensibilidad a insulina, son consideradas adipocitocinas debido a que, además de ser liberadas por macrófagos o hepatocitos, todas ellas son secretadas por adipocitos. Es concebible que dadas estas circunstancias, la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo sea una característica no solo de la obesidad, sino también de otros estados inflamatorios. Por lo tanto en ambos estados, obesidad o evento inflamatorio, es factible un aumento en la producción y en la concentración de estas citocinas, las cuales pueden mediar la resistencia a insulina que es característica tanto del SM como de la DM2 (82).

Citocinas que contrarrestan la resistencia a la insulina

Las citocinas que se han relacionado con un mejoramiento en la sensibilidad a la insulina son la adiponectina y la citocina anti-inflamatoria IL-10. La mayoría de los estudios se han enfocado a la adiponectina y una considerable minoría a la IL-10 (Tabla XXV), que es la citocina antiinflamatoria por excelencia. A pesar de ello, en ambos casos es evidente que sus niveles bajos se correlacionan con una alta concentración de glucosa plasmática, alta hemoglobina glicada, DM2 y dislipidemias. Al parecer juegan un papel importante al tratar de limitar los efectos de la respuesta inflamatoria, en especial la IL-6 y el TNF- α (53, 169, 170).

En particular, los niveles elevados de adiponectina en el plasma se correlacionan negativamente con el IMC y la grasa visceral. Además el hecho de actuar estimulando la beta-oxidación de ácidos grasos en hígado, inhibir la adhesión de monocitos al endotelio vascular, inhibir la expresión de receptores basurero de LDL en los macrófagos e inhibir la proliferación y migración de células musculares lisas en la pared arterial, hacen considerar a la adiponectina como la auténtica adipocitocina anti-inflamatoria, antidiabética y antiaterogénica (53, 54, 113, 128, 135).

TABLA XXV. FUENTE PRINCIPAL DE LAS CITOCINAS QUE CONTRARRESTAN EL DESARROLLO DE LA DM2

	Fuente principal	Otras fuentes
Adiponectina	Adipocito	Placenta
IL-10	Macrófago	Linfocitos T, B

Los mecanismos de acción de estas citocinas tampoco se conocen completamente. Sin embargo, diversas investigaciones han demostrado que la administración de la adiponectina incrementa la fosforilación de las tirosinas del receptor de la insulina, provocando un aumento en la sensibilidad

a la insulina, es decir contrarestando la actividad facilitadora de la inducción de la DM2 por parte de las citocinas pro-inflamatorias. Estos resultados han sido validados mediante estudios en humanos (109).

La adición de adiponectina a cultivos celulares ha demostrado su capacidad para inhibir *in vitro* la producción de citocinas inflamatorias como TNF- α , lo cual puede ser mediado en parte por la inhibición de la activación del factor de transcripción NF- κ B. Lo anterior se apoya en estudios realizados tanto *in vivo* como en modelos de DM2 *in vitro*, que revelan que la inhibición de la señalización del NF- κ B resulta en un decremento en la producción de citocinas proinflamatorias pero también un incremento en los niveles de adiponectina en plasma, con un mejoramiento en la sensibilidad a insulina (53, 113).

Diversos estudios de respuesta metabólica en distintos tipos de células (hígado, músculo esquelético y adiposo) han mostrado que la activación de la enzima AMP-proteína cinasa activada (AMP cinasa), es integral para algunos de los efectos de señalización de adiponectina.

El papel de otras citocinas

Otras citocinas también han sido involucradas en el desarrollo de la DM2, pero su participación no ha sido tan significativa como el de las citocinas mencionadas en los casos ya descritos. En otros casos los resultados no son claros.

La leptina, a pesar de ser la primera adipocitocina descubierta (en 1994) y de su importante papel en la obesidad, no es clara su participación en la inducción de la resistencia a insulina. Los diversos estudios realizados respecto al efecto de la leptina sobre la aparición de la DM2 no son consistentes. Algunos sugieren que la leptina se relaciona con un estado de resistencia a la insulina, mientras otros han observado un mejoramiento en la sensibilidad a la insulina. La leptina parece tener una participación importante en la regulación de la energía, pero parece no estar implicada directamente en el desarrollo de la inflamación y por tanto tampoco con la resistencia a insulina de forma directa (117, 166).

Los niveles de IL-1, IL-8 e IL-18, se han visto elevados en personas con obesidad y pueden tener un efecto sobre el SM y la DM2, sin embargo, este conocimiento no ha trascendido (65, 166,171).

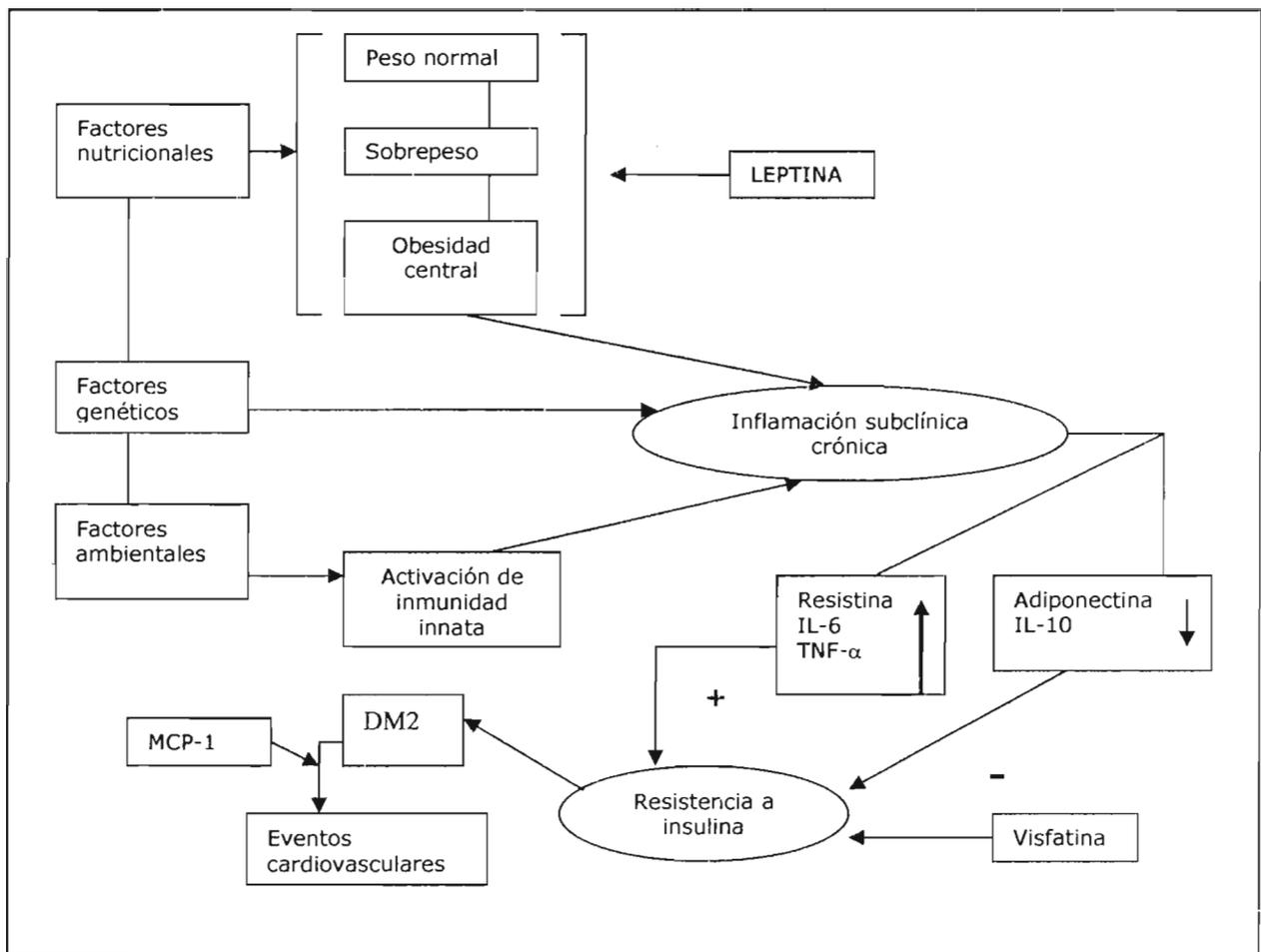


Fig. 24. Integración de los efectos de las citocinas en el desarrollo de la DM2. La leptina controla la ingesta de alimentos, pero puede presentarse en la obesidad una resistencia a leptina. La obesidad además de otros factores ambientales pueden conducir a un estado de inflamación, en donde ciertas citocinas pro-inflamatorias como resistina, IL-6, TNF- α , median la resistencia a insulina y las citocinas con propiedades anti-inflamatorias cuyas concentraciones están disminuidas no tienen un eficaz efecto. La DM2 puede conducir a varios accidentes cardiovasculares donde pueden intervenir las citocinas y las quimiocinas.

Capítulo XII

RESISTENCIA A INSULINA COMO RESULTADO DE LA ACTIVACIÓN DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

El TNF- α es una citocina proinflamatoria, considerada también como adipocitocina, por secretarse en el tejido adiposo y hacerlo de una manera predominante en comparación con su producción por los macrófagos, que son las otras células que también liberan cantidades importantes del mismo.

El TNF- α es la citocina que más se ha investigado en relación con la DM2. Diversos estudios han mostrado su capacidad de inhibir las enzimas involucradas en la captación de ácidos grasos, en la captación de glucosa y en la síntesis de triglicéridos; causando hiperglucemia e incrementando la concentración de ácidos grasos libres en sangre, además de estimular la síntesis hepática de colesterol, ácidos grasos, y proteína de fase aguda. El TNF- α se considera, por lo tanto, como la *auténtica citocina* de la resistencia a la insulina (50, 51, 52, 58, 126).

Esa resistencia a la insulina se manifiesta tanto en el tejido adiposo como en el hígado. La forma cómo el TNF- α lo hace, la convierte en un posible modelo con vías de señalización que, probablemente, comparten las otras citocinas con propiedades pro-inflamatorias.

Señalización de la insulina

Como ya se había descrito, bajo condiciones normales cuando la insulina se une a las cadenas alfa de su receptor (Fig. 25), éste presenta cambios conformacionales que autofosforilan diversas tirosinas ubicadas en las cadenas beta del mismo. El receptor de insulina fosforilado continúa la cascada de señales al unirse al sustrato del receptor de la insulina (IRS) a través de sus dominios de unión. La proteína IRS se fosforila en diversos dominios llamados sitios de unión a proteína denominados SH2. Los SH2 son los sitios de unión mediante los cuales se unen a fracciones de la proteína fosfatidilinositol-3 cinasa (PI-3K), activándola. La PI-3K activa varias proteínas cinasas dependientes de fosfoinositol, proteinacinasas atípicas y proteinacinasas B (Akt), las cuales permiten que vesículas intracelulares que contienen el transportador de glucosa dependiente de insulina (GLUT-4) sean translocadas a la superficie celular donde el GLUT4 actúa permitiendo la incorporación de glucosa y su posterior metabolismo (29).

Cabe mencionar que existen varios miembros de la familia IRS, sin embargo, IRS-1 es la isoforma más importante que media los efectos metabólicos de la insulina en músculo esquelético y en tejido adiposo.

Vías de señalización del TNF- α

Como se mencionó en el capítulo de las citocinas, el TNF tiene dos receptores, TNF-I y TNF-II, que carecen de dominio catalítico, pero contienen un dominio citoplasmático denominado dominio de muerte (DD), capaz de unirse con distintas serinas/treoninas cinasas y desencadenar una serie de reacciones de fosforilación. Las vías de señalización conducen finalmente a la muerte celular por apoptosis o a cambios en la expresión génica. A continuación se exponen (Fig. 26), de forma general, las rutas relacionadas con la inhibición de las vías de señalización de la insulina (62,63).

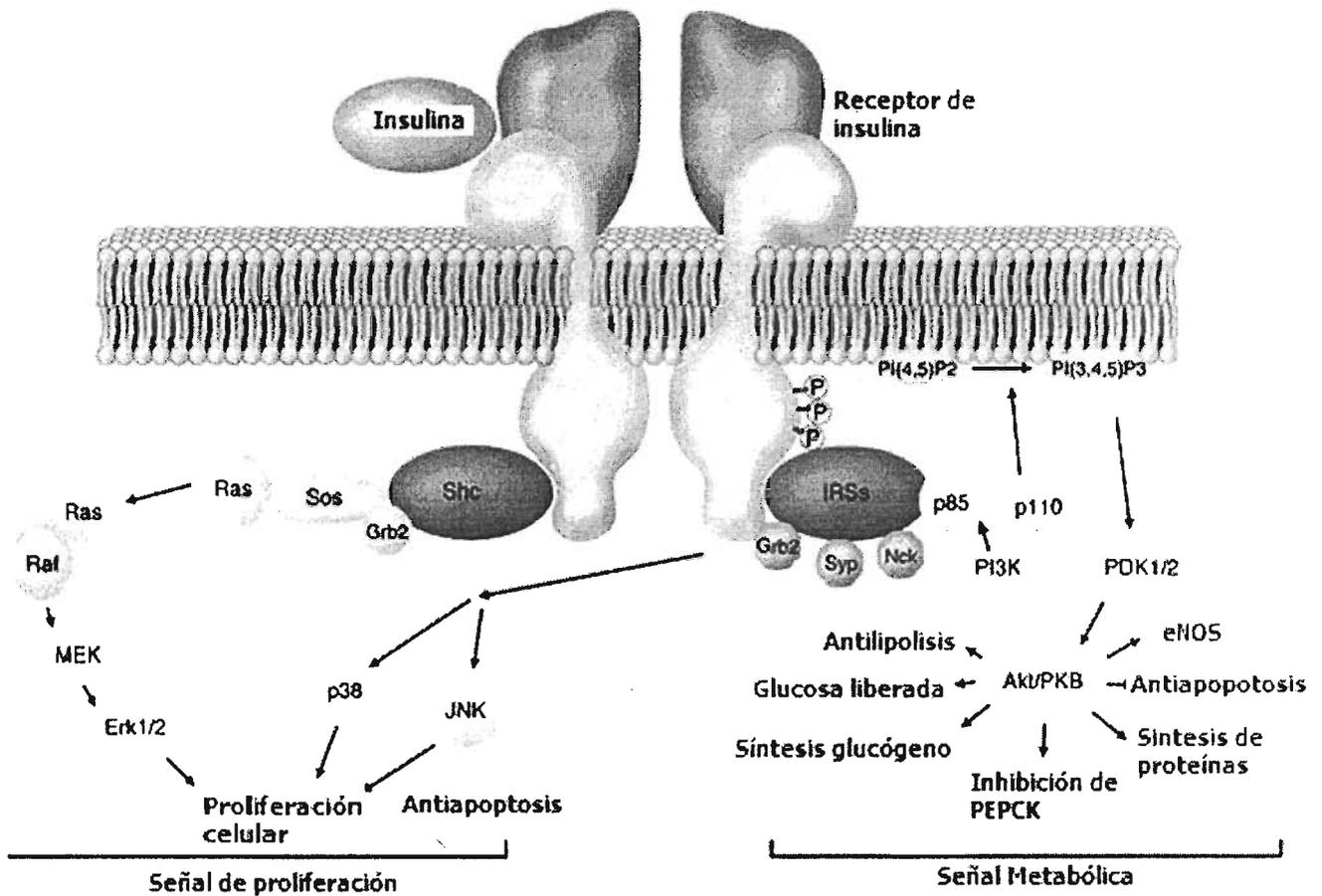


Fig. 25 Vías de señalización de la insulina. Las dos rutas principales pueden dividirse en señales metabólicas y de proliferación. La autofosforilación del receptor de insulina y la posterior fosforilación de IRS, es esencial para que éste pueda unirse a PI3-cinasa y desencadene una cascada de fosforilaciones que se traduzcan en acciones específicas de la insulina que regulen el metabolismo del individuo (130).

Inicialmente una proteína llamada dominio de muerte asociado al receptor para el TNF (TRADD) se une al DD del receptor, que a su vez se une a la proteína llamada factor 2 asociado al receptor para TNF (TRAF2), y es ésta la que recluta una serina/treonina cinasa llamada cinasa inductora del NF κ B (NIK). El NIK se une a las cinasas del inhibidor I κ B (IKK α e IKK β) que causan la fosforilación del inhibidor I κ B- α conduciendo a su degradación resultando finalmente en la activación de NF- κ B. Por otra parte, TRAF activa JNK no se sabe como, aunque se han propuesto diversas formas.

Lo importante a considerar en este punto, es que el receptor de TNF- α es capaz de activar diversas serinas/treoninas cinasas entre ellas I κ B α cinasa (IKK- β) y cinasa para el NH2 terminal de c-jun (JNK). Las serinas/treoninas cinasas tienen la función de fosforilar sustratos que contengan estos aminoácidos: serinas y treoninas, con lo que es capaz de transmitir las señales para la inducción de NF κ B, estimulación de la proteína cinasa C, estimulación de fosfolipasa A₂, producción de diacilglicerol y de ceramidas y la inducción de IL-6 (62,63, 167).

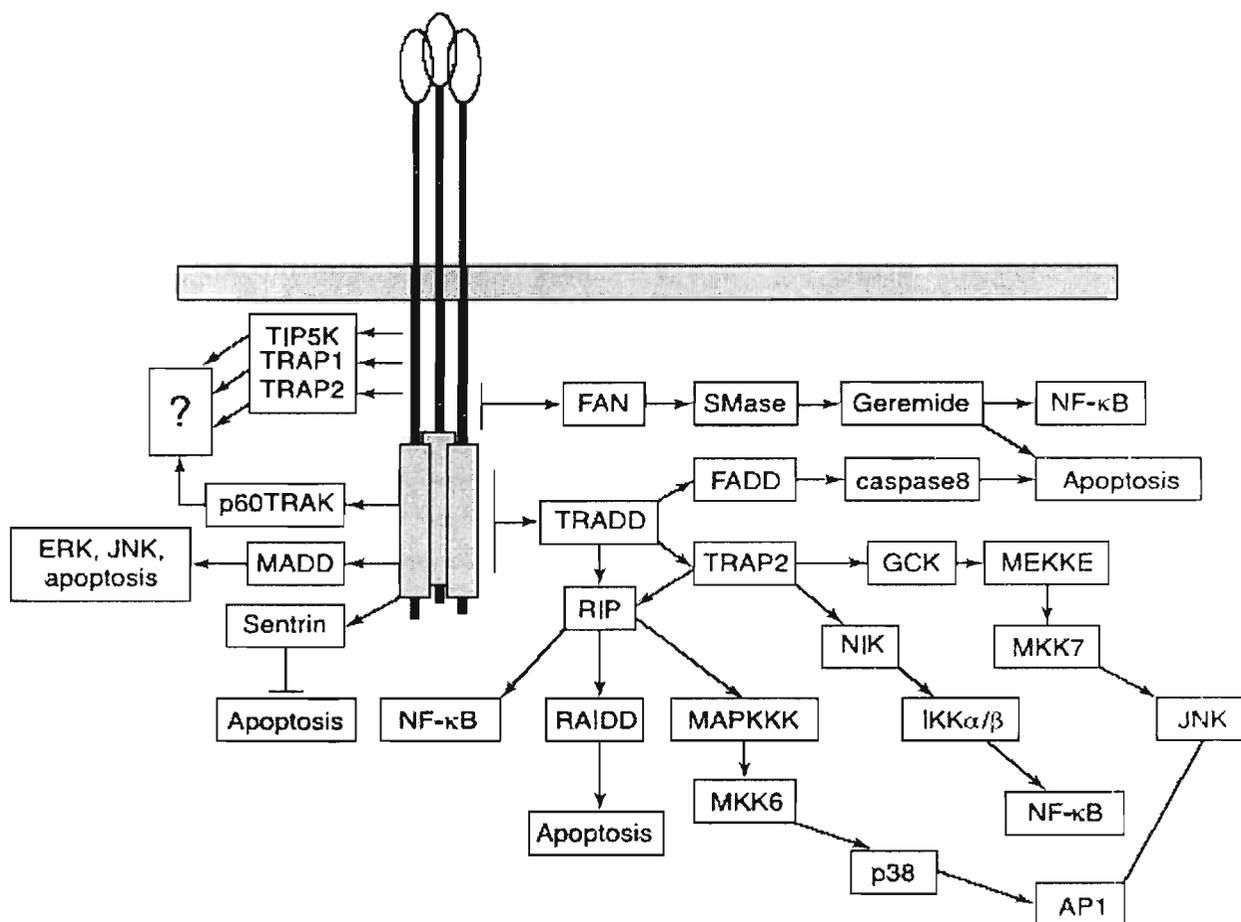


Fig.26. Vías de señalización del TNF- α (48).

Intersección de la vía de señalización de la insulina con la del TNF- α

Cuando la insulina se une a su receptor, se activan las tirosinas cinasas que están presentes en las porciones intracelulares de éste. Cuando el TNF- α se une a su receptor para iniciar su señalización, se activan las serinas cinasas que también están presentes en las porciones intracelulares del mismo. Ya se ha mencionado que, bajo las condiciones de desarrollo de la DM2, los niveles de TNF- α se elevan, y al unirse a su receptor, no solo activa diversas serinas cinasas, sino que también induce la fosforilación de la serina de los sustratos del receptor para la insulina (IRS) y los convierten en inhibidores por competencia de la actividad de la tirosina cinasa del receptor para la insulina (Fig. 27). Las serinas cinasas que hasta ahora se sabe participan compitiendo con el receptor de insulina son IKK β y JNK (167, 168).

JNK.

Es una molécula cinasa para el NH₂-terminal de c-jun, que actúa en la señalización de rutas inflamatorias y que tiene una participación importante en la resistencia a insulina. Los tres miembros del grupo JNK de serina/treonina cinasa, son JNK-1,-2 Y -3, pertenecen a la familia de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y regulan múltiples actividades en desarrollo y función celular, en gran parte a través de su habilidad para el control de transcripción a través de una proteína-1 activadora (AP-1), incluyendo c-Jun y Jun B (130).

JNK ha emergido recientemente como un regulador metabólico central que tiene una función muy importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina que se observa en la obesidad. JNK es activado en respuesta a estímulos tales como estrés celular, citocinas y ácidos grasos, por lo cual es asociado con la fosforilación de IRS-1 sobre Ser 307. En la obesidad, la actividad de JNK es elevada en el hígado, músculo y tejido graso. Sin embargo, la contribución de la ruta de JNK en estos órganos para la resistencia a insulina sistémica es actualmente incierta (130, 168).

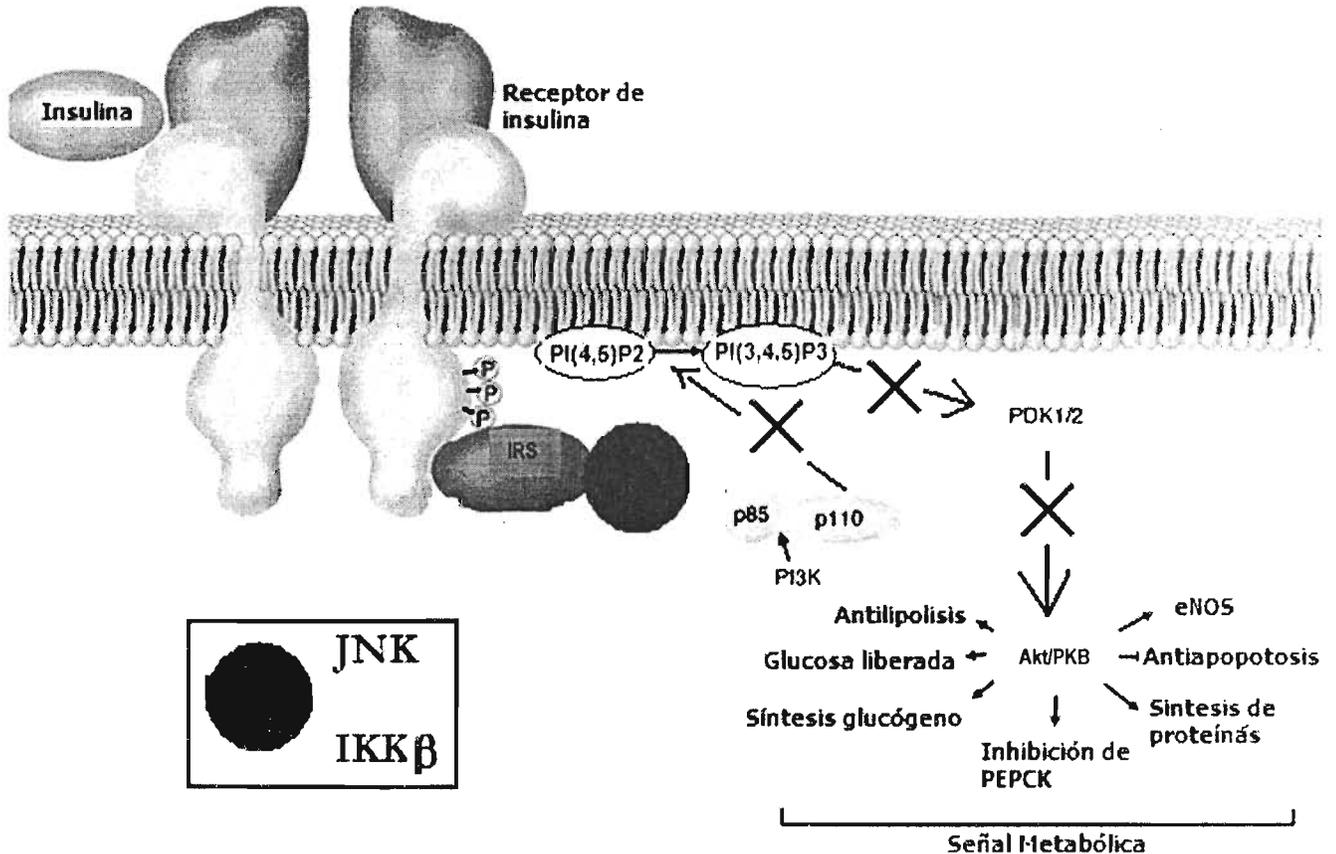


Fig. 27. Intersección de las vías de señalización del TNF- α y la insulina. El IRS es rico en residuos de tirosina, serina y treonina, por lo cual es el sustrato ideal de serinas/treoninas cinasas y tirosinas cinasas. El TNF- α al unirse a su receptor desencadena señales, que conllevan a la activación de diversas serinas/treoninas cinasas, entre ellas dos importantes son JNK y IKK β , los cuales actúan sobre IRS. Bajo estas circunstancias, las tirosinas cinasas activadas por la señal de insulina no pueden fosforilar el IRS, y PI3-cinasa no puede unirse a los residuos fosforilados de IRS, y por lo tanto no se efectúan las acciones de la insulina en el metabolismo (130).

JNK es un prototipo de cinasa inducida por estrés que es estimulada por muchos agonistas durante la inflamación aguda o crónica, por lo que JNK no fosforila solo IRS sino numerosas proteínas celulares. Sin embargo IRS es muy especial porque contiene motivos de unión a JNK. Estos motivos median la asociación entre ellos, los cuales promueven la fosforilación de residuos específicos de serina. También recientemente se ha descubierto que JNK-1 se asocia con IRS-1 y promueve fosforilación de Ser 307, por lo que JNK no es la única cinasa que fosforila Ser 307 (130,168,172).

PKC e IKK.

La cinasa que fosforila al inhibidor del factor nuclear κ B ($I\kappa\beta$), es un modulador crítico de rutas de señalización inflamatoria que activan NF- κ B. Ha sido identificado como un importante inhibidor de las rutas de señalización metabólicas de la insulina. La inactivación de $I\kappa\beta$ incrementa la sensibilidad a insulina, mientras que la sobreexpresión es característica de un estado de resistencia a insulina.

$I\kappa\beta$ tiene su impacto a través de dos rutas:

- Fosforilar directamente IRS-1 sobre los residuos de serina
- Fosforilar al inhibidor de NF- κ B ($I\kappa\beta$), activando NF- κ B, entre otros. Estimulan la producción de múltiples mediadores inflamatorios incluyendo TNF- α e IL-6,

$I\kappa\beta$ podría inhibir la función del receptor de insulina y su acoplación con sus sustratos. Recientemente otros estudios también comienzan a destacar la importancia de $I\kappa\beta$ en tejidos individuales o en ciertos tipos de células para el desarrollo de resistencia a insulina (130, 172).

Otra molécula muy importante, en este rubro es la proteína cinasa C (PKC). Se ha demostrado que la infusión de lípidos conduce a una elevación en los niveles intracelulares de metabolitos de ácidos grasos como diacilglicerol y Acil CoA. Dicha elevación se correlaciona con la activación de PKC- θ y el incremento de la fosforilación de serina 307 de IRS-1, por lo que PKC- θ puede dañar la acción de insulina por activación de otras serina/treonina cinasas, $I\kappa\beta$, o JNK. Otras isoformas PKC han sido también reportadas por ser afectadas por lípidos y pueden participar en la inhibición de la señalización.

La fosforilación de tirosinas sobre IRS-1 que son necesarios para la propagación de la señalización metabólica de insulina. IRS-1 contienen numerosos residuos de serinas que son fosforilados en respuesta al tratamiento de células con una variedad de agentes incluyendo TNF (167,168).

Otras rutas

Recientemente se han implicado tres miembros (1, 3, 6) de la familia de los supresores de las vías de señalización de las citocinas (SOCS) en la inhibición de la señalización de la insulina al interferir con la fosforilación de las tirosinas de IRS-1 e IRS-2 o por la degradación proteosomal de ambas. La expresión de SOCS-1 y SOCS-3 es elevada en tejidos sensibles a insulina en obesidad y endotoxemia. El incremento en los niveles de SOCS-1 y SOCS-3 inhibe diferencialmente la fosforilación de IRS-1 e IRS-2 disminuye la subsecuente señal conduciendo a resistencia a insulina. Así mismo se ha demostrado que estas dos SOCS tienen mecanismos únicos de atenuación de la señal de insulina, sugiriendo que ambos pueden servir como blancos terapéuticos para estados de resistencia a insulina y DM2 y que son activadas por la IL-6.

La inducción de SOCS representa un potencial mecanismo que contribuye a la mediación de citocinas para un estado de resistencia a insulina, cuyas investigaciones comienzan a interesar cada vez a un grupo mayor de investigadores (130,171, 173).

Perspectivas sobre las vías de señalización inflamatorias y la señal de insulina

De forma concreta puede establecerse que las protagonistas responsables de la resistencia a insulina son las serina/treonina cinasas. La activación de estas cinasas provocan la sobreposición de rutas metabólicas e inmunes. Cada serina/treonina cinasa es activada por estímulos inflamatorios o estrés y, como lo he mencionado, su actividad contribuye a la inhibición de la señalización de la insulina, a través del JNK, del inhibidor de NF- κ B cinasa (IKK) y de la PKC- θ .

Los mecanismos que he revisado en los párrafos anteriores podrían explicar la resistencia a insulina durante los traumas y la obesidad. Pero así mismo podrían contribuir a la terapéutica de la DM2 porque ofrecen la posibilidad de aplicar nuevas estrategias para el tratamiento de esa enfermedad. Estudios preliminares en ratones han mostrado que la inhibición de JNK en la diabetes establecida o en la aterosclerosis podría ser una posible estrategia terapéutica en humanos. También ha sido mencionado como algo posible el que la inhibición de IKK β en humanos con DM2 con alta dosis de aspirina mejore la señalización de la insulina (173).

Capítulo XIII

LAS CITOCINAS Y LA DM2

Generalidades

La DM2 frecuentemente está relacionada con otros dos graves problemas de salud, la obesidad y los accidentes cardiovasculares. Estas relaciones son tan estrechas que, se ha sugerido, todas ellas pueden ser una consecuencia de un terreno en común que ha sido identificado como "un estado de inflamación" (15). En los capítulos anteriores se ha mencionado varias veces que la obesidad puede ser la causa o un factor muy importante que puede facilitar la aparición de la DM2, mientras que la aterosclerosis ha sido presentada como una complicación de la DM2. Sin embargo, es conveniente destacar dos cosas. Primero, no todos los enfermos con DM2 son obesos. Segundo, no solo los problemas cardiovasculares son más comunes en los pacientes con DM2. La obesidad aumenta la producción de citocinas proinflamatorias porque aumenta la infiltración de macrófagos en el tejido grasa. Por otra parte, la aterosclerosis también aumenta la producción de citocinas pro-inflamatorias por los macrófagos que infiltran las placas de ateroma. Sin embargo, la obesidad no es una consecuencia de la DM2, sino más bien una de sus probables causas mientras que la aterosclerosis es una consecuencia o complicación de la DM2 (101, 141, 187).

La evolución de la DM2 se caracteriza por varias complicaciones, graves e irreversibles, que tienen repercusiones psicológicas, sociales y económicas tales como la retinopatía diabética, la insuficiencia renal, las amputaciones, entre otras (4,6,9). Para los objetivos del presente trabajo, lo interesante de todo esto es conocer la influencia que estas complicaciones pueden tener en el perfil de las citocinas proinflamatorias que se encuentran aumentadas en la DM2, o bien si esas citocinas tienen un efecto sobre la aparición de las complicaciones propias de estos pacientes (Fig. 30). Es relevante porque plantea el problema de si el aumento de la producción de las citocinas proinflamatorias precede realmente al inicio de la DM2 o es una consecuencia de las reacciones inflamatorias que caracterizan sus principales complicaciones como la aterosclerosis (89, 136, 138, 189).

Complicaciones de la DM2

Un paciente con DM2 debe seguir un riguroso tratamiento farmacológico y no farmacológico para controlar la disregulación metabólica e inflamatoria bajo la que se encuentra, ya que estas acciones permiten el control glucémico del paciente. Cuando no se cumple disciplinadamente con el tratamiento, o bien cuando éste no es eficaz, se dice que el paciente está descompensado o no controlado y, como una consecuencia, presenta constantemente una concentración elevada de glucosa en la sangre, con eventos de hipoglucemia que deben regularse a niveles normales rápidamente. Cuando esto sucede es común un mayor grado de riesgo de presentar complicaciones características. En otro caso, en ocasiones, a pesar de lograr glucemias normales

con medidas terapéuticas eficaces, suelen presentarse también complicaciones, debido al hecho de que durante el estado de "síndrome metabólico" (SM) que precede en años a la DM2, ocurren los principales cambios irreversibles para el organismo asociados con el estado de hiperglucemia previo al diagnóstico de DM2 y por tanto previo al inicio del tratamiento.

En general en la DM se presentan varias complicaciones graves que se pueden agrupar en las tres siguientes categorías (4,6, 9,15):

- Microvasculares
- Macrovasculares
- Infecciones

Las citocinas y las complicaciones microvasculares

Dentro de las complicaciones microvasculares de la DM2 se encuentran las de daño endotelial en los vasos capilares como se observa en la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía diabéticas. También la hiperglucemia crónica está asociada con daño, disfunción o fallo a largo plazo de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos, ya que estos tejidos no precisan de insulina para el transporte de glucosa y la hiperglucemia conduce a un incremento en la glucosa intracelular (12,24). El exceso de glucosa se metaboliza y provoca daño, por aumento en la actividad proteína cinasa C, acumulación de sorbitol, y la formación y el depósito de productos de glucosilación no enzimática de las proteínas (27). Este último es el que más se relaciona con el perfil de citocinas de la DM2, en gran parte, debido a que, como ya se explicó anteriormente en el capítulo VIII, los AGEs se forman bajo condiciones de hiperglucemia. Los AGEs, al ser reconocidos por receptores específicos que contienen los macrófagos, inducen a que estas células liberen una gran cantidad de citocinas, una parte de las cuales son pro-inflamatorias. Por tanto, aún hace falta indagar si pueden existir otros aspectos relacionados con las citocinas y las complicaciones microvasculares (186-188).

Las citocinas y las complicaciones macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares no se deben a la hiperglucemia, sino a un estado de resistencia a la insulina, lo cual puede entenderse considerando que la mencionada resistencia es la que conduce al SM el cual es clave, ya que de éste puede surgir la DM2, o bien un evento cardiovascular, aunque por lo general se presentan ambos. Desde el momento en el que se hace el diagnóstico de la DM2, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares es relativamente rápido. Según la información epidemiológica que proporciona la bibliografía consultada, después de 9 años de evolución, el 20% de los pacientes con DM2 han desarrollado por lo menos un accidente cardiovascular (108, 136, 138). Una evidencia importante es que la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con DM2, de tal forma que la American Heart Association considera que la DM2 no es un simple factor de riesgo, sino una verdadera enfermedad cardiovascular. Así la hipótesis sobre las complicaciones macrovasculares de la DM2

se extiende hasta la aparición de la aterosclerosis (199, 209). De este modo, actualmente existe una tendencia a establecer que una respuesta inmunológica e inflamatoria sistémica inicial puede facilitar el desarrollo simultáneo del SM, la DM2 y la aterosclerosis y que, en todos estos casos, las citocinas pro-inflamatorias tienen una participación sobresaliente (97,98).

Disfunción endotelial, la DM2 y aterosclerosis

La palabra aterosclerosis proviene de los vocablos griegos *athero* (pasta) y *skleros* (duro) y consiste en el depósito de colesterol en las paredes de las arterias en forma de placas que se denominan "ateromas", los cuales representan material extraño en la pared de los vasos sanguíneos y son la causa de reacciones inflamatorias, con infiltración de macrófagos y producción de citocinas pro-inflamatorias (192). Las placas crecen a lo largo de la superficie lisa del vaso sanguíneo, producen estrechamiento de la luz y disminución del flujo de sangre. La placa puede romperse y, cuando esto sucede, ocasiona la formación de un coágulo o trombo que bloquea la circulación a través del vaso e interrumpe, o disminuye el suministro de oxígeno. Cuando los tejidos afectados por la trombosis se quedan sin oxígeno, sus células pueden sufrir un daño grave o incluso morir. La cardiopatía isquémica es una enfermedad del miocardio, producida por la falta de riego sanguíneo, que se puede presentar en cinco formas distintas: angina de pecho, infarto de miocardio, arritmias, muerte súbita e insuficiencia cardiaca. Las que se presentan con más frecuencia son la angina de pecho y el infarto de miocardio (138, 189). En los dos casos, la causa fundamental es una interrupción del flujo de sangre oxigenada por las arterias coronarias afectadas por la aterosclerosis. En el caso de la angina se produce un estrechamiento leve y transitorio del diámetro interno del vaso, que conduce a un dolor opresivo y penetrante en el pecho que se extiende a cuello, brazo izquierdo o ambos y hombros. Dura poco tiempo, siendo pasajero y sin dejar secuelas, al no provocar necrosis en el miocardio, sin embargo puede ser el aviso de una situación posterior más grave como el infarto de miocardio, en el cual ocurre una obstrucción prolongada y completa de una arteria coronaria y un daño grave del miocardio, por la necrosis de las células. En cualquiera de los dos casos se presenta una respuesta inflamatoria (98, 136, 199).

Por tanto el endotelio tiene un papel crucial en esta complicación. Las células endoteliales forman una monocapa continua que tapiza la cara luminal interna de las arterias, las venas, los capilares y los vasos linfáticos, con una estructura muy organizada que asegura el acoplamiento funcional entre ellas. El endotelio es un recubrimiento de los vasos que separa la sangre que circula por su interior del compartimiento celular subyacente conformada por la capa muscular, considerado como un órgano metabólico y endócrino con intensa actividad como antiadherentes y anticoagulantes. El mantenimiento del tono vascular y, por tanto, de la presión arterial, se efectúa mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. A continuación se mencionan algunas de sus principales actividades (101, 188,189,191):

- 1) La capacidad de inducir la expresión de moléculas de adhesión, las cuales controlan la diapedesis de los leucocitos que migran hacia el subendotelio, donde serán activados y van a participar en el proceso inflamatorio.
- 2) La creación de una superficie no trombogénica por la presencia de cargas eléctricas negativas y por la inducción de la síntesis de inhibidores de la agregación plaquetaria.
- 3) La inducción de la síntesis y la liberación de sustancias reguladoras del crecimiento del fenotipo durante la migración de las células musculares lisas que envuelven a los vasos sanguíneos.

Los factores sintetizados por el endotelio vascular incluyen vasodilatadores como la PGI₂, el NO o el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE) especialmente importante en vasos pequeños, pero también sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano A₂ (TXA₂), la endotelina (ET1) o radicales libres de oxígeno (RLO). En la actividad antiagregante y antitrombogénica participan el NO y la PGI₂, así como moléculas como el heparán sulfato, la proteína C y el factor activador del plasminógeno (t-PA). Con actividad opuesta se pueden citar al TXA₂, factor VIII o de Von Willebrand (FvW) de la coagulación, factor tisular III (FT) y el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI) (191).

El endotelio es el lugar donde se acumulan los componentes de la placa de ateroma, debido a que, primero, puede detectar cambios mecánicos (presión y rozamiento), químicos (presión de oxígeno) y humorales (aminas, péptidos, nucleótidos, derivados del ácido araquidónico) y, posteriormente, puede traducir dichos cambios en ajustes compensatorios del tono vascular. Respecto a ello, la integridad vascular del endotelio es mantenida a través de la liberación de una variedad de factores parácrinos, entre los cuales el óxido nítrico (NO) es el más importante, por lo cual la disfunción endotelial se caracteriza por una reducción en la producción de NO a nivel del endotelio (189, 191).

Por las razones anteriores, la disfunción endotelial puede entenderse como la serie de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, difusión o degradación de los factores que se generan en el endotelio. En este desequilibrio participan tanto los vasoconstrictores como los vasodilatadores y, como una consecuencia, se manifiesta un daño del endotelio con el consiguiente decremento en la síntesis de NO o un secuestro del NO producido. En la mayor parte de las lesiones ateroscleróticas, la función vascular del endotelio está atenuada, o incluso ha desaparecido (191,199). Tras la disfunción endotelial y la disminución en la producción de NO, se pierden las funciones vasomotora y antiaterogénica (antiagregante, antiadhesiva, antiproliferativa y antioxidante) que tiene el endotelio y ocurre un aumento de sustancias vasoconstrictoras como las endotelinas.

La disfunción del endotelio está asociada con la obesidad, la resistencia a insulina y la DM2. El NO derivado del endotelio es antiaterogénico y antitrombótico por virtud de su capacidad para relajar e inhibir la agregación plaquetaria. Lo anterior es importante porque se ha demostrado que la insulina tiene efectos directos sobre el endotelio para incrementar la disponibilidad de NO (187).

Las alteraciones en la señalización de insulina en el endotelio representan un mecanismo candidato que asocia la resistencia a insulina y la disfunción endotelial (187).

En la DM2, el endotelio produce factores vasoactivos y regula la adhesión celular, con el aumento en la expresión de proteínas de adhesión endoteliales, aumento de los mecanismos procoagulantes y alteración en la producción de los factores endoteliales vasoactivos. Los radicales oxidantes y los AGEs pueden destruir el NO que se haya producido. En las primeras etapas de la diabetes pueden predominar los efectos estimuladores y aumentar el NO, mientras que en las fases más tardías suele predominar la disminución del NO. La disminución de NO produce disminución de la vasodilatación, aumento de la vasoconstricción y facilita la aparición de la aterosclerosis (134,187-189, 191).

Citocinas y la disfunción endotelial

La disfunción endotelial es comúnmente el evento inicial en la aterosclerosis, contribuye a los accidentes isquémicos en las arterias coronarias y predice el riesgo de un evento cardiovascular. La asociación entre la resistencia a insulina y la disfunción endotelial ha sido asociada con la acción de algunas citocinas pro-inflamatorias, como las adipocitocinas, sobre el endotelio (Fig. 28).

Estimular la síntesis de NO a nivel del endotelio es una función crucial de la insulina. Las adipocitocinas también influyen sobre la función endotelial. Se ha propuesto que la leptina, y el TNF- α actúan directamente sobre la señalización de la insulina en el endotelio y favorecen acciones pro-inflamatorias y pro-aterogénicas (50-52) al disminuir la producción de NO. Otros aspectos relacionados con las citocinas y la DM2, son las relaciones que existen entre la respuesta o actividad inflamatoria, expresada a través de las concentraciones de las proteínas de fase aguda como SAA y CRP y el metabolismo de las lipoproteínas (191).

Por otra parte la DM2 predispone a la aparición de anomalías en la funcionalidad plaquetaria y en los sistemas de coagulación y fibrinolítico que favorecen el proceso trombótico. Factores como el fibrinógeno, el factor VII y el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), están aumentados en la sangre de pacientes con DM2 e individuos con resistencia a insulina. Estas alteraciones son importantes porque pueden aumentar la progresión y gravedad de la enfermedad coronaria (189).

Descripción del desarrollo de la aterosclerosis

El proceso de aterosclerosis, describe en los siguientes puntos:

1. El exceso de LDL se acumula en la pared arterial y posteriormente sufre transformaciones químicas que permiten estimular el endotelio para que exprese moléculas de adhesión que se unan a los monocitos circulantes.

2. A medida que maduran los monocitos y abandonan los vasos sanguíneos, se van convirtiendo en macrófagos los cuales secretan citocinas pro-inflamatorias y digieren las partículas de LDL modificadas.
3. Los macrófagos se transforman en células espumosas y se agrupan formando la etapa más temprana de la placa aterosclerótica.
4. Las citocinas pro-inflamatorias estimulan el crecimiento de la placa y la formación de una capa fibrosa que atrae la migración de células musculares lisas desde la media hacia la intima.
5. Las sustancias inflamatorias pueden romper la placa y secretan factores titulares promotores de la coagulación que estimula la formación de un trombo que puede ocluir la luz del vaso (Fig. 29).

Fig 28. Efecto de las adipocitocinas (leptina, TNF- α y adiponectina) sobre las rutas de señalización de la insulina en el endotelio. La insulina actúa en el endotelio estimulando la síntesis de NO, utilizando las rutas PI3K/PKB/eNOS y la producción de ET-1 con la activación de MAPK. La leptina, adiponectina y TNF- α han sido propuestas por interactuar directamente con estas rutas en el endotelio. En negro se destacan las rutas antiaterogénicas y antiinflamatorias. En gris, las rutas proinflamatorias y proaterogénicas.

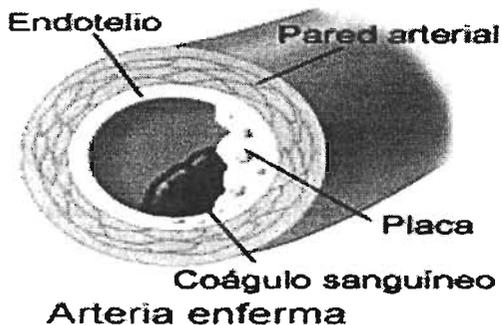
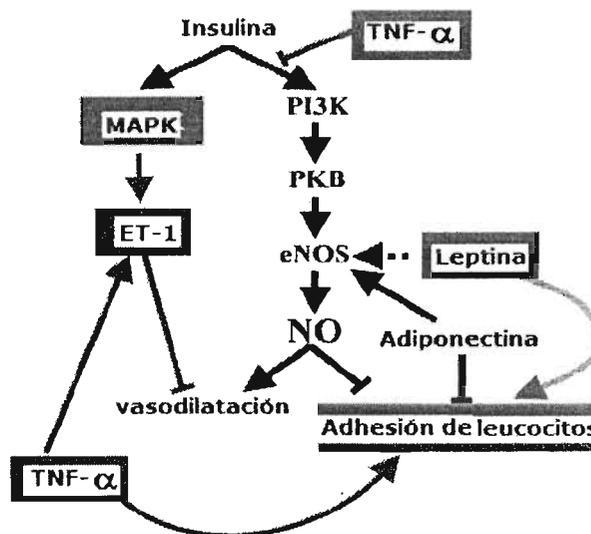


Fig. 29. En la figura, se muestra la obstrucción del flujo sanguíneo, como resultado del proceso de aterosclerosis.

Las citocinas e infecciones en pacientes con DM2

En general, la asociación entre DM y el incremento de susceptibilidad a infecciones está apoyada por el hecho de que muchas infecciones son más comunes en pacientes con DM2 que en las personas sanas, y que algunas ocurren exclusivamente en este tipo de pacientes o bien se presentan de forma más grave y con complicaciones más frecuentes. Diversos aspectos de la inmunidad están alterados en pacientes con diabetes mellitus: la función de leucocitos

polimorfonucleares y los linfocitos está deprimida, en especial cuando presentan acidosis; la adherencia de los leucocitos, la quimiotaxis, la fagocitosis y la activación del sistema oxidante con una actividad bactericida se encuentran alterados; pero los datos clínicos y de laboratorio que miden la actividad inmune humoral son limitados. Se sabe que la inmunidad está alterada en los pacientes con DM2 y que esto va asociado a un elevado riesgo de infecciones. A pesar de ello, la evidencia para soportar dicha asociación es escasa (176,190).

Se sabe que los macrófagos expresan sobre su membrana el RAGE y que los AGEs pueden inhibir la función fagocítica de estas células, lo cual explica la susceptibilidad a padecer infecciones, pero es importante ahora conocer cómo el perfil de las citocinas está involucrado en este rubro (146).

Para evaluar la disminución de las células blancas en la sangre de los enfermos con DM2, en un estudio reciente (174), se investigó la presencia de leucocitos apoptóticos en sangre periférica de pacientes con diferentes enfermedades, entre ellas DM2 y los resultados mostraron que estaba elevada la frecuencia de las células apoptóticas, en especial dentro de la estirpe de células linfoides. En otro estudio reciente (175) se propuso que la DM2 induce apoptosis en los linfocitos y, para demostrarlo, se utilizó un modelo de ratas con DM2 y también pacientes con DM2. Los linfocitos de los ganglios mesentéricos de las ratas fueron analizados por diferentes métodos para determinar si mostraban los cambios característicos de la apoptosis. Lo mismo se hizo con muestras sanguíneas obtenidas de los pacientes con DM2. En ambos casos se observó una alta proporción de linfocitos apoptóticos, lo cual puede explicar en gran parte, el daño en la función inmune que puede observarse en pacientes con DM2 y más aún en aquellos no controlados. De igual forma, en cultivos de células procedentes de ratas diabéticas y de pacientes con DM1, la cantidad de células apoptóticas fue mayor en comparación con la de los controles. Cuando esos cultivos celulares fueron tratados con insulina, presentaron una disminución en sus cantidades de células apoptóticas (27, 28, 190).

Lo anterior es interesante por varios aspectos, ya que ha sido demostrado que un aumento en la apoptosis de linfocitos puede causar inmunodeficiencia y porque a pesar de que los pacientes con DM2 presentan leucocitosis, los niveles de sus linfocitos circulantes están disminuidos. Esto podría tener un significado biológico importante para explicar el daño en la disfunción inmune y la alta incidencia de infecciones en los diabéticos.

Por otra parte, las condiciones de los pacientes con DM2 se caracterizan por la elevación de la concentración de sus citocinas pro-inflamatorias en la sangre, particularmente del TNF- α , el cual tiene como una de sus tantas funciones inducir apoptosis; es entonces probable que el TNF- α sea el responsable del aumento en los niveles de apoptosis en los leucocitos de las personas con DM2. Sin embargo, son necesarios más estudios al respecto, pues actualmente solo son dos las investigaciones que se han llevado a cabo sobre esta relación (176).

La infección de tejidos blandos es una de las complicaciones crónicas más peligrosas de la DM2; se caracteriza por alteraciones inmunológicas en las funciones de los leucocitos, como en la fagocitosis y la quimiotaxis, y por alteraciones de los linfocitos que afectan la producción de citocinas, las cuales (como ya se ha mencionado varias veces) pueden tener una participación importante en la fisiopatología de la enfermedad. La infección de tejidos blandos (piel, tejido celular subcutáneo, *fascia* muscular, o músculo) puede tener una etiología endógena (no existe evidencia clara de una lesión previa) por microorganismos oportunistas o exógena (se identifica la lesión externa que permitió la penetración de bacterias y el origen de la infección) por un microorganismo patógeno. En estos pacientes con DM2 infectados y mediante la técnica de ELISA se han determinado los niveles sanguíneos de TNF- α , IL-6 e IL-10 y se ha podido observar que los resultados se correlacionaron con la severidad de la infección y la mortalidad. Respecto a lo anterior, cabe señalar que las amputaciones son 15 veces más frecuentes en pacientes con DM2 y que pueden deberse a diversos procesos infecciosos. Los niveles de estas citocinas pueden mediar la severidad de la infección y ser un marcador pronóstico de tal situación y contribuir al desarrollo de acciones rápidas para evitar las amputaciones (177).

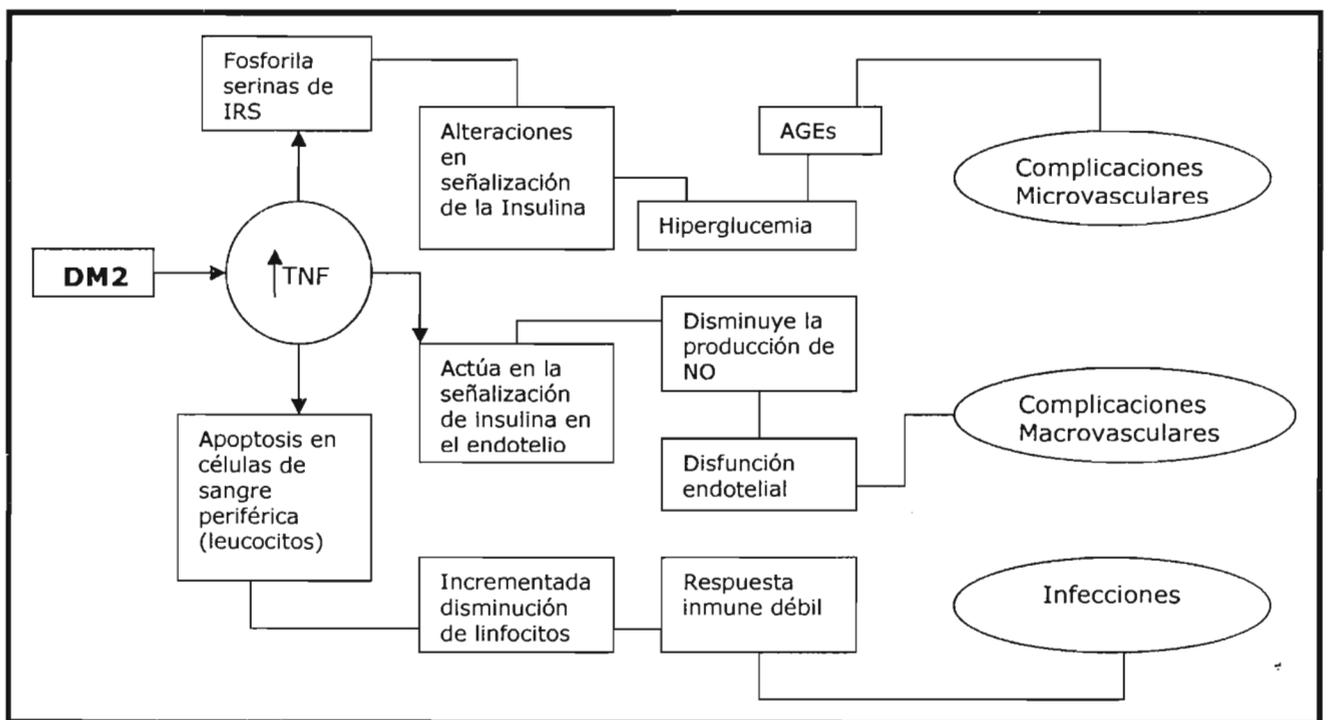


Fig 30. El esquema muestra que el TNF- α podría participar en todas las complicaciones presentes en pacientes con DM2, especialmente en los no controlados. Otras citocinas podrían participar de la misma forma u otra similar.

Las citocinas en la prevención y control de DM2

Es interesante observar cómo poco a poco aumenta el conocimiento acerca de la estrecha relación entre las citocinas y diversas enfermedades, más aun cuando se trata de una

enfermedad grave como lo es la DM2. Sin embargo, este conocimiento no sería realmente sobresaliente si los trabajos en el área de la salud no lo hubieran enfocado hacia la obtención de una mejor calidad de vida en los pacientes con DM2 o para tratar evitarla de alguna forma o retardar el inicio de la misma. Por tal razón en éste y en el capítulo siguiente se van a revisar las aplicaciones que, hasta ahora, se consideran que puede tener el conocimiento del perfil de citocinas en la DM2 (191).

Prevención de la DM2

La DM2 generalmente se presenta por la combinación de factores genéticos, ambientales y nutricionales. Sin embargo, hasta ahora la forma de prevención de este padecimiento se concreta solo a los aspectos ambientales y control de peso, que se basan fundamentalmente en dos acciones: la alimentación adecuada y una mayor actividad física, durante toda la vida (195-198).

Se sabe que el ejercicio físico es un importante estímulo para la regulación de múltiples procesos metabólicos y transcripcionales en el músculo esquelético. Así por ejemplo, el ejercicio que incrementa la captación de glucosa, la perfusión capilar, la velocidad de síntesis de glucógeno y la sensibilidad a la insulina, lleva a una remodelación estructural de las células y a una hipertrofia compensatoria. Aunque existe controversia respecto a la relación entre ejercicio y citocinas, algunas publicaciones mencionan que el ejercicio aeróbico en pacientes con un perfil de citocinas pro-inflamatorias elevado, provoca una reducción en los niveles de IL-1, IL-6, PCR y en cambio incrementa los niveles de la citocina anti-inflamatoria IL-10. Esto explica en gran parte porqué se recomienda una mayor actividad física para prevenir la DM2, e incluso es parte integral del tratamiento no farmacológico de pacientes que ya tienen esta enfermedad (198).

En cuanto a la alimentación, es indispensable ingerir la cantidad necesaria de alimentos balanceados. El exceso en el consumo de lípidos y carbohidratos repercute desfavorablemente en el metabolismo y esto influye en el sistema inmunológico. Por ejemplo, bajo una situación de hiperlipidemia, se incrementa la captura de ácidos grasos por células musculares y la producción de metabolitos de ácido grasos que estimulan una cascada inflamatoria, caracterizada por el incremento de citocinas pro-inflamatorias, las cuales inhiben la señalización de la insulina (130).

Citocinas en la prevención y el diagnóstico de SM y DM2

Más del 80% de pacientes con DM2 presentan SM. La importancia de diagnosticar con anticipación el SM radica en que, al hacerlo, se puede ayudar a prevenir la DM2 y los accidentes cardiovasculares, los cuales curiosamente, según estadísticas recientes, causan la muerte de al menos el 80% de pacientes con DM2 (131).

La inflamación crónica subclínica forma parte del SM, pero actualmente no se consideran necesarias las determinaciones de la actividad inflamatoria para su diagnóstico y valoración pronóstica. Es probable que estos criterios se modifiquen en un futuro.

Por otra parte aún no existe un consenso sobre los parámetros que deben conformar el SM, por lo que como se mencionó en el capítulo correspondiente, se tienen diversas definiciones del SM, existiendo pequeñas variaciones entre una y otra. Sin embargo un elemento que todas ellas pueden tener en común aunado con los que ya comparten, son los marcadores inflamatorios, considerando que se admite que éstos son fiables predictores de acontecimientos cardiovasculares y de la progresión a DM2 en poblaciones sanas. Se discute actualmente y todavía no se obtiene el consenso sobre la conveniencia de utilizar los niveles plasmáticos de PCR para la valoración del riesgo cardiovascular en sujetos sanos, de esta forma se podría prevenir una grave complicación macrovascular común en la DM2 (108-111).

Las citocinas y el control de DM2

Las complicaciones de la DM2 surgen con mayor frecuencia en aquellos pacientes descompensados o no controlados. Una evidencia del control glucémico lo representa la hemoglobina glicada Hb A_{1c}, que es el resultado de una reacción no enzimática entre la glucosa presente en el plasma y los grupos amino de la hemoglobina. El porcentaje de hemoglobina glicada es directamente proporcional al tiempo en que los glóbulos rojos han estado expuestos a la glucosa y a las concentraciones de glucosa en la sangre. Esta prueba se realiza cada 3 meses considerando que la vida promedio de los glóbulos rojos es de 90 días. En una persona normal se encuentra generalmente entre 4 y 6% de hemoglobina glicada. El valor ideal para el paciente diabético se considera aceptable si es menor de 7%, ya que un resultado mayor es inaceptable porque cabe la posibilidad de presentar complicaciones crónicas en el futuro (27, 28, 195).

En este sentido, se plantea a la determinación de las concentraciones de adiponectina, como un criterio de control metabólico en personas con DM2. Estudios han mostrado que las personas con DM2 tienen niveles bajos de adiponectina, pero tales niveles son aún más bajos si se trata de pacientes con alto riesgo de complicaciones ateroscleróticas. Así mismo, los pacientes con DM2 que están controlados tienen niveles de adiponectina diferentes a los de aquellos no controlados. Las concentraciones de adiponectina, como se ha visto en otros estudios, se correlacionan negativamente con los valores de índice de masa corporal, concentración de triglicéridos, y además sobresalientemente, también con los valores de hemoglobina glicada. En apoyo a esto, otros estudios han mostrado en modelos animales que el incremento en la sensibilidad a insulina, se manifiesta en un incremento en los niveles de adiponectina (Fig. 31). Sin embargo, aún son necesarios más estudios, para estandarizar su posible aplicación y considerar otros aspectos que pueden estar implicados (135).

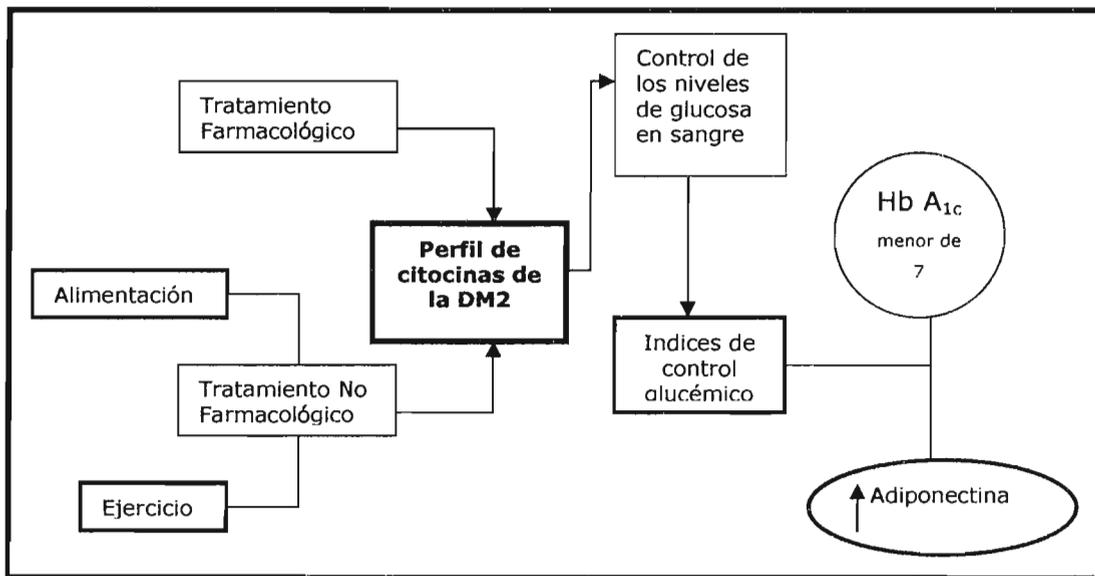


Fig 31. El esquema muestra de forma simplificada, la relación de las citocinas con el diagnóstico, la prevención y el control de la DM2. El tratamiento no farmacológico (alimentación y ejercicio) tiene influencia sobre el perfil de citocinas. El control del perfil de citocinas conlleva a un control metabólico, con lo cual niveles de glucosa disminuyen a niveles aceptables. La medición del control glucémico tradicionalmente se efectúa a partir de la hemoglobina glicada (Hb A_{1c}), sin embargo, la medición de los niveles de adiponectina podrían utilizarse con los mismos fines.

Capítulo XIV

PAPEL DE LAS CITOCINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Generalidades

Como anteriormente se mencionó, las complicaciones de la DM2 pueden deberse a mecanismos relacionados con la Proteína Cinasa C (PKC), el sorbitol o la glucosilación no enzimática de las proteínas (24). Ante la gravedad de las complicaciones, se han hecho intentos de crear fármacos que puedan evitarlas o inhibirlas; sin embargo, hasta el momento, la mayoría de los fármacos creados en este género no se emplean en la práctica, ya que no tienen un margen de seguridad adecuado para ser administrados al paciente (33). De esta forma los fármacos disponibles actualmente (Fig. XXVI) son los hipoglucemiantes secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas) que aumentan la secreción de insulina y los antihiper glucémicos (biguanidas, glitazonas e inhibidores de la alfa-glucosidasa) (17,18). Aunado a esto, es fundamental el tratamiento no farmacológico, basado en una adecuada alimentación y actividad física (4,6,9). De esta forma, la cuestión que se plantea en este capítulo final de la tesis es si una alternativa en el tratamiento de la DM2 pudiera encontrarse utilizando como blanco el perfil de citocinas característico de la enfermedad (77).

TABLA XXVI. TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DM2

Grupo de Fármacos	Ejemplos de fármacos	Mecanismo de acción
Sulfonilureas	Gliclazida Glibenclamida Glipemirida Glipentida Lipizida Gliquidona Clorpropramida Tolbutamida	Efecto hipoglucemiante por estimulación de la liberación de insulina.
Biguanidas	Metformina	Efecto antihiper glucemiante, por aumento de sensibilidad a insulina en tejidos periféricos
Inhibidores de la alfa glucosidasa	Acarbosa Miglitol	Inhibición de las alfa-glucosidasas intestinales. Retraso de la absorción de monosacáridos con reducción de los picos de glucosa postprandial.
Meglitinidas	Repaglinida Nateglinida	Estimulan la liberación de insulina. Su sitio de unión difiere de de las sulfonilureas
Glitazonas o Tiazolidinedionas	Rosiglitazona Pioglitazona	Activación de receptores PPAR-g. Reduce la resistencia a insulina en tejidos periféricos.

Las citocinas como blancos terapéuticos y como agentes terapéuticos

Dado que los pacientes con SM y DM2, presentan elevados los niveles de citocinas con propiedades pro-inflamatorias tales como resistina y TNF- α , se han utilizado anticuerpos específicos para estas citocinas, siendo por tanto las citocinas el blanco terapéutico de estos anticuerpos. La neutralización *in vivo* de estas dos citocinas con anticuerpos específicos

contra ellos disminuye la resistencia a insulina en ratones obesos, pero tales efectos en humanos no se presentan.

Por otra parte, la adiponectina administrada experimentalmente a roedores ha demostrado que incrementa la fosforilación por tirosina del receptor de la insulina provocando un aumento en la sensibilidad a la insulina. Estos resultados han sido validados con estudios en humanos. Así mismo, la adiponectina es considerada por sus acciones como una citocina anti-inflamatoria, anti-diabética y anti-aterogénica. Lo anterior sugiere que la modulación terapéutica provocada por este fármaco puede dar lugar a ser un nuevo tratamiento para combatir la resistencia a insulina. De esta forma la adiponectina actuaría como un agente terapéutico, sin embargo, esto en este momento es sólo una posibilidad propuesta por algunos autores (136-138, 140, 200).

Fármacos con propiedades anti-inflamatorias para el control de la DM2

El incremento de evidencias a favor de una estrecha relación de las citocinas con la DM2, no solo como un pronóstico e indicador de la enfermedad, sino como participantes en el origen de ésta, mediando la resistencia a insulina, conducen poco a poco a un enfoque distinto de la DM2. El tratamiento farmacológico tradicional, se ha centrado hasta ahora en el control del perfil bioquímico de pacientes con DM2, y es apenas recientemente cuando se inicia una búsqueda de tratamientos que controlen no solo el perfil bioquímico, sino también el inflamatorio, e incluso que actúen sobre aspectos inmunológicos, con la esperanza de que a través de ellos se pueda contribuir al control del perfil bioquímico de la DM2.

La DM2 comienza a ser vista como una enfermedad inflamatoria, y los estudios farmacológicos también emprenden a considerar este aspecto. Hasta el momento tres fármacos, se han propuesto para el control de la DM2, a partir su acción relacionada con el perfil de citocinas que tiene esta enfermedad. Estos son: a) Aspirina (AAS), b) Tiazolidinedionas (TZD) y c) Estatinas.

Las citocinas y la aspirina

Dos puntos han hecho posible considerar al ácido acetil salicílico con fines terapéuticos en la DM2. El primero consiste en que diversos estudios han mostrado que IKK β tienen una participación importante en la resistencia a insulina, y el segundo son los resultados a favor de que altas dosis de salicilatos pueden inhibir la actividad de IKK β (208).

El ácido acetil salicílico (AAS), mejor conocido como aspirina se conoce desde hace más de cien años. Pertenece al grupo de fármacos denominados anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). El mecanismo clásico que se conoce sobre su acción, se basa en la inhibición de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2), enzimas que se activan en las reacciones inflamatorias y que provocan dolor.

Los efectos de AAS son analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatorios y, además, antiagregantes plaquetarios. En este último caso, el AAS inactiva la acción de ciclooxigenasas e inhibe la liberación de tromboxano A₂ de las plaquetas. El tromboxano A₂ es un potente vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria. El efecto anterior ha podido ser obtenido administrando dosis bajas de AAS (75 mg/día) (201-203).

Uso de AAS en la DM2

Al contrario de las dosis de AAS necesarias para obtener un efecto anti-agregante de plaquetas, en la DM2 se han utilizado dosis altas. Los tratamientos que se han empleado consisten en, al menos, la administración por 2 semanas de dosis altas de AAS, que van de 4-6 g/día. Solo con estas dosis se han llegado a obtener resultados significativos en pacientes con DM2, tales como un decremento en la producción de glucosa hepática, una disminución de glucosa plasmática en ayunas y una disminución de ácidos grasos y triglicéridos. En las dos primeras acciones, se encuentra una gran similitud con los efectos de la metformina (182, 201).

También se ha observado que AAS induce un incremento en la estimulación de insulina, para la captura de glucosa. Además, los experimentos llevados a cabo en modelos animales demuestran que altas dosis de aspirina protegen de un estado de resistencia a insulina mediante la inhibición de la actividad de IKK β (173, 182).

Mecanismo de AAS en la DM2

Los mecanismos moleculares por los cuales el AAS tiene propiedades anti-diabéticas, aun no son claros. Sin embargo, los estudios efectuados, indican que inhibe la acción del TNF- α , que es precisamente la citocina más conocida como mediadora de la resistencia a insulina.

En un estudio reciente, se analizó el efecto de AAS sobre la fosforilación de serinas de IRS de células tratadas con TNF- α (Fig. 32). A diferencia de los controles, las células tratadas con AAS, presentaron una inhibición de la fosforilación de la serina 307 del IRS-1, así como también de la fosforilación de JNK, c-JUN y la degradación de I κ B α . Estos resultados han permitido proponer que la AAS puede incrementar la sensibilidad a insulina a través de la protección de la fosforilación de serinas de proteínas IRS catalizadas por múltiples cinasas, que incluyen JNK, IKK, entre otras (204-205).

A pesar de lo descrito, es importante conocer más acerca que cómo el AAS puede mediar tales efectos. Por otra parte, las cantidades tan elevadas de este AINEs, hacen inviable su posibilidad como agente terapéutico para la DM2, a causa del daño en la mucosa gástrica y la hemorragia gastrointestinal que bajo un uso constante con esas cantidades podría producir. Sin embargo, puede ser un modelo experimental importante para el hallazgo de nuevas alternativas terapéuticas, además que deja en claro la participación de TNF- α en la resistencia a insulina (130).

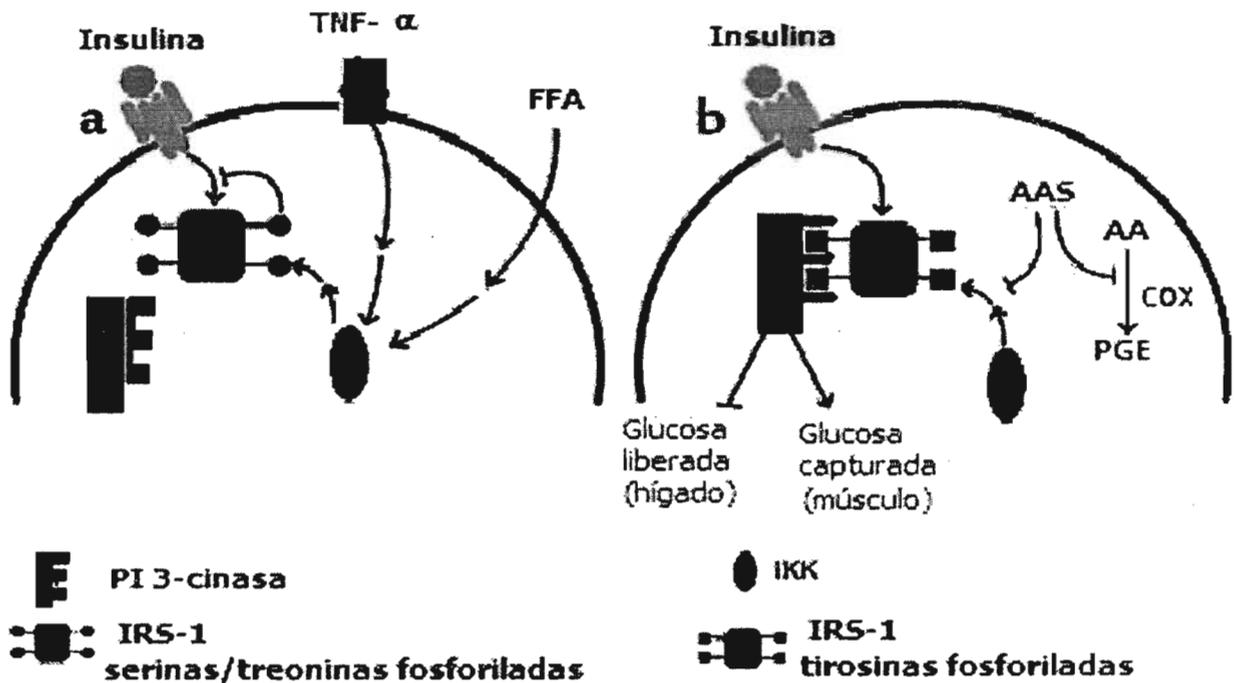


Fig. 32. Efecto de salicilatos sobre la señalización de insulina durante la resistencia a insulina.

Normalmente el receptor de insulina sufre la fosforilación de proteínas, un número de agentes tales como la citocina TNF- α o FFAs circulando, conducen mediante rutas de señalización intermediarias para la activación de IKK, el cual incrementa indirectamente el número de fosforilación de residuos de serina y treoninas sobre el IRS-1. Estas modificaciones bloquean la fosforilación de tirosinas y convierte IRS-1 en una proteína inhibidora del receptor de insulina (130).

En la presencia de salicilatos, la actividad de IKK se inhibe, reduciendo las serinas/treoninas fosforiladas de IRS-1 y permite a las tirosinas de IRS-1, sean fosforiladas. Estas fosforilaciones sirven como sitios de unión para un gran número de moléculas de señalización, mas importantemente PI3-quinasa la cual inicia la señalización para regular el metabolismo. El AAS también inhibe las COX para prevenir la generación de prostaglandinas inflamatorias (PGE) a partir del ácido araquidónico (AA) en una ruta no relacionada a los efectos del fármaco sobre la acción de insulina (130).

Las citocinas y las tiazolidinedionas

De los fármacos mencionados relacionados con las citocinas, sin duda, los más destacados son las tiazolidinedionas.

Las glitazonas o tiazolidinedionas representan un nuevo grupo de antidiabéticos orales para el tratamiento de la DM2. El primer fármaco de este grupo aceptado por la FDA (Food and drug administration), fue la troglitazona en 1997, el cual fue retirado del mercado en el año 2000, por provocar hepatotoxicidad aguda, en los consumidores. En 1999, la FDA aprobó dos glitazonas,

llamadas rosiglitazona y pioglitazona. Ambas poseen una estructura química, cuyo denominador común es un grupo tiazolidin-2,4-diona con diferentes cadenas laterales (70, 168).

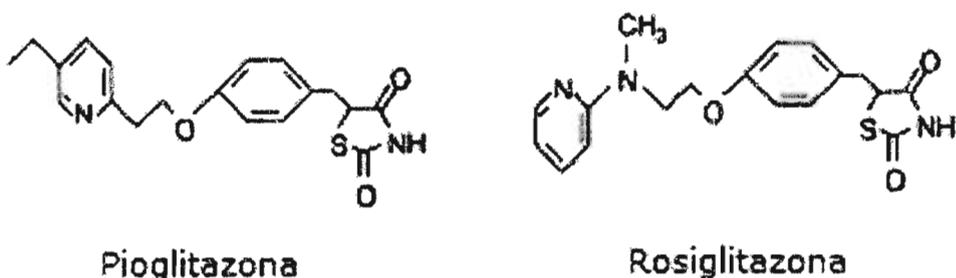


Fig. 33 Estructura química de las tiazolidinedionas

Acciones terapéuticas de TZD

Este fármaco resalta por poseer múltiples acciones, que pueden resumirse en dos tipos: hipoglucemiantes y no hipoglucemiantes.

Sus efectos hipoglucemiantes se basan en su capacidad para mejorar la sensibilidad a insulina y por tanto aumentar la capacidad de utilización de glucosa por los tejidos periféricos, mientras que dentro de sus efectos no hipoglucemiantes, sobresalen las acciones sobre los elementos del SM, tales como la dislipidemia, hipertensión, las alteraciones de fibrinólisis y la más importante con base en el enfoque del presente trabajo, su relación con respecto al perfil de citocinas de la DM2 (185).

Mecanismos de acción de TZD

Las TZD son ligandos sintéticos que activan receptores nucleares llamados PPARs (Receptor para el activador del proliferador del peroxisoma). Una vez activado el PPAR forma un heterodímero con otro receptor nuclear denominado RXR (9-cis-retinoile acid receptor). Este heterodímero regula la transcripción genética y la translación de proteínas involucradas en el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

Existen 3 subtipos de PPAR identificados, PPAR- α , PPAR- β , y PPAR- γ . A pesar de ello, las TZD activan los receptores PPAR- γ , los cuales han sido encontrados en los principales tejidos que son el blanco de la acción de insulina, es decir, en tejido adiposo, músculo esquelético e hígado (179, 183, 184).

El mecanismo anterior, explica en gran parte la acción hipoglucemiante de las TZD, pero no así las acciones no hipoglucemiantes, que están actualmente siendo investigadas (Tabla XXVII).

TABLA XXVII. EFECTOS NO HIPOGLUCEMIANTES DE LAS TZD (168).	
Dislipidemia	Disminución de niveles de triglicéridos y oxidación de LDL. Aumento de los niveles de HDL.
Presión arterial	Disminución
Coagulación y fibrinólisis	Disminución de niveles de PAI-1 en plasma
Disfunción endotelial	Disminuye la disfunción endotelial
Inflamación	Disminución de síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias en macrófagos. Disminución de la producción de factores quimiotácticos por las células endoteliales.
Remodelado Vascular	Reducción del engrosamiento de capas íntima.

Efectos de TZD relacionados con las citocinas

Recientemente, las TZD, conocidas como sensibilizadores de insulina, han sido el centro de gran interés, en especial a partir del año 2001, cuando Steppan y colaboradores (50-52), cuando en la búsqueda de genes que fueran inducidos durante la diferenciación de los adipocitos, pero que al mismo tiempo tuvieran una regulación disminuida en el adipocito maduro expuesto a tiazolinedionas (TZD), descubrieron a la adipocitocina relacionada con la resistencia a insulina llamada resistina (113-117).

De esta forma en pacientes con DM2, se ha observado que el tratamiento con TZD, actúa mejorando el estado de salud, actuando como hipoglucemiante y sobre los elementos del SM, pero además actuando también sobre el perfil de citocinas de la DM2. Así por ejemplo, los niveles de resistina que en general se encuentran incrementados en pacientes con obesidad, SM y DM2, disminuyen bajo el tratamiento con TZD, al igual que los niveles de TNF- α , otra citocina con propiedades pro-inflamatorias que ha sido relacionada con la resistencia a insulina (130).

El TNF- α es uno de los mediadores no solo implicado en la resistencia a insulina, sino también en la obesidad. Recientemente algunos estudios muestran que sus funciones son antagonizadas por los TZD, cuando los pacientes reciben este tratamiento. Se propone que las TZD, interfieran con TNF- α , al bloquear su capacidad para inhibir la señalización del receptor de insulina que lleva a un estado de resistencia a insulina, tanto en cultivos celulares como *in vivo* (168).

Por otra parte, el tratamiento con TZD al parecer tiene una relación importante con la secreción de adiponectina, tanto en modelos animales diabéticos como en humanos. Se ha mostrado que en cultivos celulares de adipocitos tratados con este fármaco, se incrementa la expresión de ARNm de adiponectina. Además, se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos de adiponectina, que están inducidos por la administración de TZD (Fig. 35). El incremento de adiponectina en la sangre de pacientes con DM2 tratados con TZD, podría explicar la acción que este fármaco puede tener sobre los elementos del SM y sobre el perfil de citocinas con propiedades inflamatorias de DM2, siendo la adiponectina, la que en realidad medie dichas acciones (179, 181).

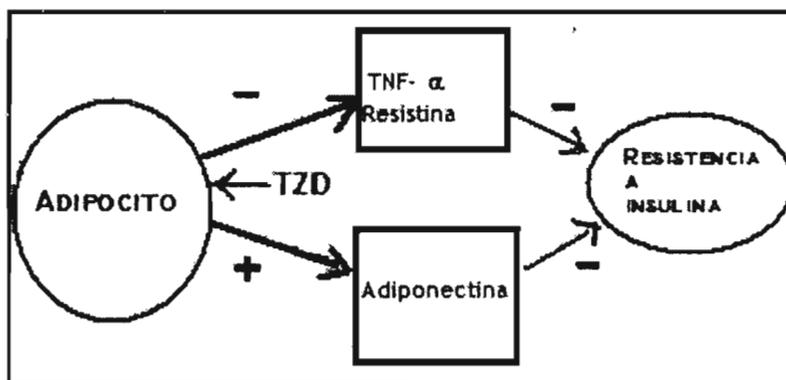


Fig 34. Posible mecanismo de acción de las TZD, mediante el cual contribuye en sus efectos hipoglucemiantes y no hipoglucemiantes.

Comparación de la relación de citocinas de TZD y de los fármacos tradicionales

Los datos concernientes a los efectos de los fármacos tradicionales para el control de la DM2, tales como las sulfonilureas, biguanidas y meglitinidas sobre el perfil de citocinas de la DM2, son limitados. En general, no muestran ningún efecto sobre la concentración de adiponectina, TNF- α o IL-6, o bien marcadores de disfunción endotelial. De todos los fármacos mencionados, solo una biguanida, la metformina, puede disminuir los niveles de CRP, en pacientes con DM2 (Tabla XXVIII). A pesar de ello sus acciones son limitadas en este sentido en comparación con las TZD (50).

Tabla XXVIII. Comparación de efectos de la metformina y las TZD (50).

Parámetro	TRATAMIENTO CON	
	Metformina	TZD
Vasodilatación dependiente del endotelio	Mejora	Mejora
[CRP]	Disminución	Disminución
[Adiponectina]	No cambian	Incremento
[TNF- α]	No cambian	Disminución

Las citocinas y las estatinas

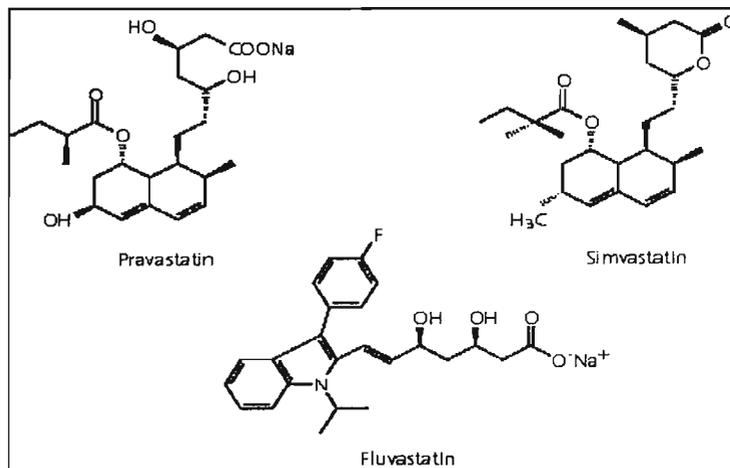
Las estatinas son un grupo de fármacos prescritas para reducir los niveles de colesterol. Entre ellas se encuentran atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, y simvastatina (Fig. 30).

Las estatinas disminuyen los niveles de colesterol LDL y de triglicéridos, al mismo tiempo que incrementan los niveles de HDL. Las estatinas también aumentan la capacidad del hígado para eliminar el colesterol LDL que está ya presente en la sangre. Estudios recientes también han demostrado que las estatinas pueden fortalecer el revestimiento de las paredes de los vasos sanguíneos reduciendo el riesgo de aterosclerosis. También previenen la oxidación del colesterol LDL, y disminuyen la formación de placas (192-197). Las estatinas también tienen

propiedades anti-inflamatorias ya que reducen la inflamación en las placas previniendo que éstas se rompan y formen coágulos que puedan llevar a un ataque al corazón. Las estatinas también actúan sobre las plaquetas y otros factores de la coagulación para reducir la formación de coágulos (178, 192-197).

Fig. 35

Estructura química de las Estatinas



Mecanismo de acción

Las estatinas bloquean la acción de una enzima, HMG-CoA reductasa. Esta enzima es importante, por el hecho de que provoca que en el hígado se produzca colesterol. La acción de las estatinas por lo tanto previenen la entrada de cantidades excesivas de colesterol en el flujo sanguíneo (202-203).

Citocinas relacionadas con las estatinas

En un estudio reciente, se determinaron los efectos de la pravastatina sobre marcadores de inflamación, coagulación y activación endotelial en pacientes con DM2. El tratamiento con esta estatina tuvo una duración de 2 meses, obteniendo una disminución en los niveles de CRP, TNF- α , además de sus efectos sobre el colesterol y los lípidos. Esto demuestra, las propiedades anti-inflamatorias de las estatinas que pueden ser aprovechados para pacientes con DM2 (178-180).

Otros estudios con pacientes con DM2, bajo un tratamiento con atorvastatina a bajas dosis, han mostrado una reducción de los niveles plasmáticos de la resistina hasta en un 20%. Esto sugiere que la atorvastatina tiene efectos anti-inflamatorios. Los pacientes con DM2 podrían obtener importantes beneficios de las estatinas, mediante la disminución de citocinas pro-inflamatorias que median la resistencia a insulina (192-197). El factor limitante es la toxicidad de las estatinas que no pueden ser administradas durante periodos prolongados.

Las citocinas y otras alternativas terapéuticas para la DM2.

Recientemente se han iniciado estudios sobre otras formas terapéuticas considerando el perfil de citocinas en la DM2. Un ejemplo de ello lo constituyen los estudios sobre los efectos anti-inflamatorios de la glicina. Respecto a ello se ha considerado que en células del sistema inmune tratadas con glicina, este aminoácido inhibe la producción de TNF- α e induce una respuesta anti-inflamatoria al estimular la producción de IL-10. Este efecto se atribuye a que cuando la glicina se une a su receptor, los canales de cloro dependientes de glicina de las células ya mencionadas aumentan el flujo de iones de cloro al citoplasma de la célula, lo cual provoca la hiperpolarización de la membrana y regulando la entrada de calcio. Por esta razón se ha propuesto que la glicina puede ser utilizada en el tratamiento de cualquier enfermedad con un componente anti-inflamatorio, como lo es la DM2 (206).

Las investigaciones que consideran las diversas serinas/treoninas cinasas activadas que están involucradas en la resistencia a insulina como blanco terapéutico, comienzan a tener resultados óptimos. En un estudio reciente (208) se propone la administración de un nuevo inhibidor de IKK β , el cual es capaz de estimular los niveles de adiponectina y mejorar la condición de resistencia a insulina tanto en cultivo de adipocitos, como en modelos de ratones obesos y diabéticos. Esta investigación sugiere que el inhibidor de IKK β suprime los efectos inhibitorios del TNF- α sobre los IRSs y mejora la señalización de la insulina. La señal de insulina es transmitida a través de la activación de varias cinasas a Akt, y se cree que ésta es capaz de regular la secreción de adiponectina (Fig. 36).

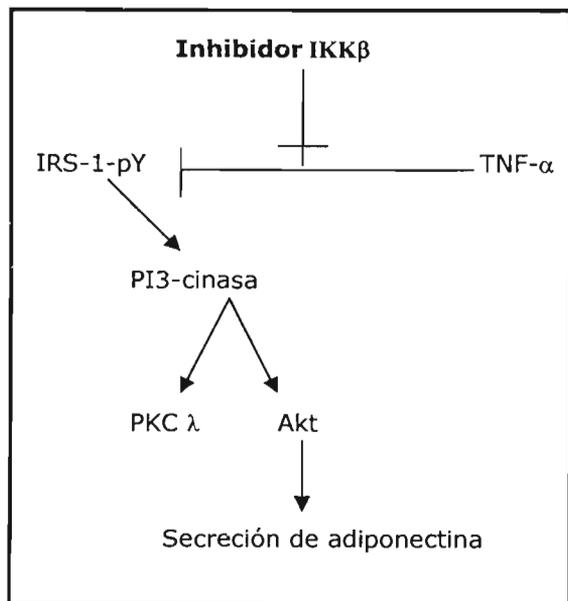


Fig. 36. Mecanismo hipotético para la regulación de la secreción de adiponectina en vivo.

La estimulación de la actividad de Akt en adipocitos es crucial para la regulación de la secreción de adiponectina.

Capítulo XV

D I S C U S I Ó N

Durante mucho tiempo las citocinas se han conocido por su importante e indispensable función en el sistema inmunológico, como importantes comunicadores entre las células, al modular la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. Las citocinas ejercen diversas acciones sobre diversas células o sobre la misma célula que las libera, debido a que diferentes citocinas pueden provocar el mismo efecto, porque la mayoría de ellas efectúan sus acciones en cascada o de forma sumativa y porque también pueden inhibir los efectos de otras citocinas. Sin embargo hoy en día las citocinas ya no son conocidas solo como los mediadores de solo un sistema, sino que son reconocidas como los mediadores básicos de todo un organismo. Las citocinas determinan la capacidad de adaptación de cada individuo con el entorno con el que se interrelaciona, debido a que permiten la comunicación no solo entre células del sistema inmune, sino además con otras células del sistema nervioso y endócrino, las cuales poseen el receptor específico para ellas. Es así, como las citocinas juegan un papel primordial en la homeostasis, participando de forma directa o indirecta en la mayoría de los procesos fisiológicos de un individuo. Es por ello, que las características, las propiedades y las funciones de las citocinas pueden ser vulnerables a diversos factores. De esta forma, la producción de citocinas puede verse alterada como resultado de diversos disturbios en la salud, o su desregulación puede provocar distintas patologías desde leves hasta mortales. Bajo esas circunstancias puede entenderse que las citocinas en la actualidad sean protagonistas de diversas enfermedades tales como endotoxemia, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alzheimer, parkinson y DM2.

La DM2, representa un problema alarmante de salud. Más allá de las estadísticas, la magnitud del problema de la DM2 solo puede entenderse cuando se reflexiona sobre las personas que conocemos de forma directa o indirecta y que presentan esta enfermedad, o incluso que han fallecido a consecuencia de alguna complicación de ésta. La calidad de vida de estas personas no es satisfactoria, considerando el estricto control en el estilo de vida en cuanto a alimentación, actividad física, medidas preventivas de complicaciones, tratamiento farmacológico riguroso, evaluaciones constantes de laboratorio y visitas regulares al médico. El costo económico que esto implica tanto para el paciente como para las instituciones de salud es alto. No todos los pacientes con DM2 pueden cubrirlo particularmente y no todos los servicios asistenciales pueden atender las demandas de la población. En general, la situación empeora considerando que la mayoría de estos pacientes no asumen la importancia del padecimiento.

La gravedad de la DM2 es reconocida internacionalmente y, por esta razón, las investigaciones al respecto son abundantes, aunque sin resultados concretos que sugieran un mejor porvenir. La mayoría de los estudios que durante años se han llevado a cabo son de un tipo bioquímico y hasta ahora han dejado claro que la resistencia a insulina, así como un relativo déficit de esta

hormona son aspectos fundamentales que conllevan a DM2. ¿Porque surge la resistencia a insulina, que provoca el que las células blanco de la insulina como el tejido adiposo, hígado y músculo esquelético se vuelvan ciegas a la insulina, no obedeciendo lo que la insulina ordena y perdiendo la sensibilidad a esta hormona, cuando ésta se encuentra en condiciones incluso incrementadas para tratar de compensar esa resistencia que tienen sus células diana ante ella?. Las cuestiones anteriores, no habían podido ser contestadas por los estudios efectuados. Hoy en día, las citocinas se postulan como las responsables de la resistencia a insulina, así como los mediadores del desarrollo de la DM2 y sus complicaciones.

A partir del año 2000, se ha incrementado el número de publicaciones sobre cuáles son los niveles de citocinas pro-inflamatorias que pueden predecir el desarrollo de DM2. Diversos estudios prospectivos, en diferentes lugares del mundo, han mostrado resultados consistentes en donde citocinas con propiedades pro-inflamatorias, como IL-6, y TNF- α , se han encontrado elevados en individuos que unos años más tarde desarrollaban DM2, en comparación con individuos que permanecían sanos. Así mismo los estudios que determinan los niveles de la IL-10 que es una citocina anti-inflamatoria, han mostrado sistemáticamente una disminución significativa de ésta. Por otra parte también se han evaluado diversos mediadores de la respuesta de fase aguda, los cuales también han resultado ser buenos predictores del inicio de la DM2. Todas estas investigaciones han sido fundamentales en el estudio de DM2, por que están permitiendo entender su patogénesis desde otra perspectiva. Se puede decir que actualmente ya la DM2 no solo se percibe como una enfermedad metabólica, sino que se estudia como una **enfermedad inflamatoria crónica subclínica**.

Por lo general, todos los estudios coinciden en que los niveles de citocinas que se encontraban elevados años antes de diagnosticarse DM2, siguen aumentando conforme la enfermedad progresa. Además, así como los niveles de citocinas no son iguales entre pacientes con DM2 e individuos sanos, tampoco lo son entre pacientes con DM2 controlados y los no controlados.

Todo esto, conduce a establecer que si las citocinas contribuyen a un estado de homeostasis, tal elevación de citocinas pro-inflamatorias y la disminución de citocinas anti-inflamatorias representan una desregulación, que puede provocar un desequilibrio en el individuo y a su vez conducir a varias alteraciones en el mismo. Del año 2000 a la fecha las investigaciones se han intensificado y permiten proponer las posibles causas y efectos de la desregulación de las citocinas en la DM2.

Causa del perfil de citocinas en el desarrollo de la DM2

El origen de la DM2 ha sido difícil de establecer, puesto que no existe un solo motivo, sino un conjunto de ellos, tales como los factores genéticos, los nutricionales por una alta ingesta de carbohidratos y grasas, y los ambientales caracterizados por la inactividad física y la activación de la inmunidad innata. Y son justamente estos tres factores los que también influyen sobre las citocinas, sin embargo, el más ponderable es el nutricional, en donde sobresale el problema de la

obesidad, que consiste en un incremento en el número y tamaño de los adipocitos, que son las células principales que constituyen el tejido adiposo.

El adipocito, es la célula que ha revolucionado la relación de las citocinas con la obesidad, el SM y la DM2. Lejos de lo que se pensaba que solo eran un depósito de grasa metabólicamente activo, hoy se sabe que actúa además como toda una célula inmunológica y de hecho, se ha comparado con los macrófagos por su gran similitud. El adipocito responde a diversos estímulos como el macrófago y es capaz de sintetizar y liberar muchas citocinas incluso aquellas que eran consideradas por excelencia producidas por el macrófago, tales como la IL-6 y TNF- α . Por otra parte, el adipocito secreta muchos otros mediadores, algunos de ellos presentan las mismas propiedades y características que se han definido para las citocinas, y esto ha conducido a denominarles adipocitocinas o adipocinas.

Los temas de nomenclatura y clasificación de citocinas han sido discutidos por mucho tiempo y aún no existe un consenso al respecto, por lo tanto, tampoco para este nuevo grupo de citocinas liberadas por el adipocito. La cuestión se complica más al pasar el tiempo, porque algunos investigadores comienza a perder la idea central de citocina y denominan como adipocitocina a cualquier mediador liberado por el adipocito sea enzima, o de carácter lipídico, etc. Así, el término adipocitocina sugiere que estas citocinas provienen exclusivamente del adipocito, lo cual es incierto, por que estudios actuales demuestran que también son secretadas por muchas otras células.

La primera adipocitocina que se conoció en 1994 fue la leptina, un año después fue la adiponectina, en el 2001 la resistina y en el 2004 la visfatina. La IL-6 y TNF- α por ser también secretadas por el adipocito son consideradas como adipocitocinas. La desregulación en la liberación de las adipocitocinas, pueden surgir en la obesidad principalmente en la denominada obesidad central o visceral, en donde el tejido adiposo se encuentra concentrado en la región intra-abdominal, pero además de adipocitos, en ese cúmulo intra-abdominal, también se encuentran macrófagos de otros tejidos o monocitos provenientes de la circulación, que pueden infiltrarse en el tejido adiposo o surgir a partir de preadipocitos, ya que se ha propuesto que estos puedan madurar no solo a adipocitos, sino también a macrófagos.

Dentro del factor ambiental, investigaciones suponen que la activación del sistema inmune innato puede conducir al desarrollo de la DM2. Se ha observado que los individuos que fuman, que nacen con un bajo peso, y con edad avanzada, presentan índices más altos de citocinas pro-inflamatorias, lo cual puede hacerlos más susceptibles de desarrollar la enfermedad. Así mismo, en individuos que cursan o cursaron por un grave problema inflamatorio o infeccioso, están en un estado de riesgo de desarrollar DM2, respecto a esto, algunos estudios muestran que pacientes con artritis reumatoides y con hepatitis C suelen llegar a padecer DM2. Sin embargo, se requiere el estudio de un número mayor de pacientes para poder confirmar algunas de las observaciones iniciales y/o descartar otras. Otros aspectos que sobresalen es que bajo condiciones de infecciones graves, los pacientes presentan resistencia a insulina, lo cual indica que son más

susceptibles a llegar a padecer DM2, y contribuye a la hipótesis de que se trata de una enfermedad inflamatoria.

Efectos del perfil de las citocinas en la DM2

Las citocinas solo actúan en las células que tienen su receptor específico y el hecho de que sean importantes comunicadores del sistema inmuno-neuroendócrino, indica que un gran número de células tienen receptores para citocinas. Así cuando ocurre una desregulación en la producción y liberación de citocinas, esto se refleja en las acciones en sus células blanco.

La leptina más que jugar un papel directo en la resistencia a insulina, sobresale en cuanto a su labor de mantener el control en la ingesta de alimentos y de peso. En pacientes con obesidad se presenta por lo general una resistencia a la leptina que evita que esta adipocitocina cumpla con su función, conduciendo a un mayor grado de obesidad.

Por otra parte, a otras citocinas como IL-6, TNF- α y la resistina, se les ha atribuido actuar directamente sobre la señal de insulina. El TNF- α es la citocina cuya relación con la DM2 más se ha estudiado y se ha demostrado que tras la unión a su receptor activa diversas serinas/treoninas cinasas que bloquean la fosforilación de las tirosinas del IRS, bloqueando la señal de la insulina. La IL-6 se ha relacionado con activar SOCS 1 y 3, las cuales están involucradas de igual forma en inhibir la fosforilación de las citocinas, aunque los mecanismos no son bien conocidos. En el caso de la resistina, no se sabe como actúa, pero se ha relacionado con la resistencia a la insulina ya que la correlación de los datos así lo indica. Por otra parte, cabe señalar que la resistina es una adipocitocina muy interesante, puesto que en ratones solo se libera por adipocitos y se creía que en humanos era igual, sin embargo se ha demostrado que los macrófagos humanos son capaces de liberarla, incluso en mayor proporción que el adiposito de la misma especie y que, curiosamente, sus niveles no se encuentran elevados no solo durante la obesidad y la DM2, sino también en la endotoxemia.

La adiponectina, al contrario a las otras adipocitocinas, se ha destacado por sus propiedades anti-inflamatorias, anti-diabéticas y anti-aterogénicas. No se conocen con claridad los mecanismos implicados pero su disminución en casos de obesidad y DM2, y su incremento conforme aumenta la sensibilidad de insulina, la hacen el centro de atención de muchas investigaciones actuales. La visfatina es la más nueva adipocitocina y lo único que puede decirse por ahora de ella, es que la mayoría de los investigadores suponen que puede tener efectos positivos en la DM2, al tratar de mimetizar los efectos de la insulina.

Los niveles elevados de citocinas como IL-6 y el TNF- α pueden además actuar en el cerebro y estimular la producción de cortisol, el cual actúa en el hígado y promueve diversos efectos metabólicos incrementando los niveles de glucosa en la sangre. Además estas mismas citocinas junto con el cortisol, pueden actuar directamente en el hígado y estimulan la síntesis de proteínas

de fase aguda, las cuales se han visto implicadas en diversas complicaciones de la DM2, principalmente las cardiovasculares.

La desregulación de las citocinas, por lo común no desemboca directamente en la DM2, sino que forma parte un estado conocido como síndrome metabólico (SM), en el cual, un mismo individuo presenta un conjunto de problemas de salud tales como la obesidad central, hipertensión, dislipidemias, entre otras. En este rubro las citocinas son muy importantes, porque como ya se mencionó, a ellas se les atribuye en gran parte el estado de resistencia a insulina, el cual es el punto común de todos los elementos del SM, y DM2.

Las citocinas también están involucradas en las complicaciones. Pueden intervenir con la señal de insulina en el endotelio, y al dañarlo de esta forma, promover la liberación de otras citocinas con propiedades aterogénicas conduciendo a eventos cardiovasculares. También al dañar en órganos que son blancos de la señal de insulina, conducen a un estado de hiperglucemia que favorece el aumento de AGEs y conduce a complicaciones microvasculares. Las infecciones son comunes en pacientes con DM2, y esto se ha relacionado a un mayor índice de apoptosis en leucocitos presente en individuos con DM2 comparados con individuos sanos. Tal acción puede atribuirse a los niveles elevados del TNF- α .

Las citocinas deben ser consideradas en el tratamiento de los pacientes con DM2, ya que, así como contribuyen con acciones que promueven el desarrollo de la enfermedad, pueden ser el blanco de agentes terapéuticos. A pesar de ello, el uso de anticuerpos anti-citocinas relacionadas con la DM2 no ha sido eficaz en humanos. En cuanto a la adiponectina, muchos la visualizan como una posible alternativa terapéutica, pero los estudios al respecto apenas comienzan.

El tratamiento convencional está conformado por sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa, meglitinidas y glitazonas. A pesar de este hecho, solo las glitazonas, controlan el aspecto inflamatorio característico de la DM2. Se ha postulado que el efecto hipoglucemiante de estos medicamentos puede deberse a que regulan positivamente los niveles de adiponectina, y que son los que pueden mediar su acción. El ácido acetil-salicílico, también ha mostrado efectos importantes al inhibir las serinas/treoninas cinasas activadas por el TNF- α , con lo cual permite la señalización de la insulina, sin embargo, las concentraciones empleadas son tan elevadas, que lo hace un recurso inviable. También se ha visto que las estatinas tienen efecto sobre las adipocitocinas, principalmente sobre la resistina, pero aún hacen falta más estudios. Recientemente se ha probado un inhibidor de IKK β , el cual ofrece resultados satisfactorios en modelos animales con diabetes y obesidad e *in vitro*, que permite la señalización de la insulina y aumenta los niveles de adiponectina. Este último caso pone de manifiesto que diversas serinas/treoninas cinasas, pueden ser el blanco de agentes terapéuticos útiles para el control de la DM2.

De esta manera el perfil de citocinas en la DM2, marca un camino nuevo en la búsqueda de soluciones y alternativas para este grave problema de salud. Ya se sabe que la resistencia a insulina y un déficit de la hormona caracterizan esta enfermedad. Pero ahora que también se sabe que las citocinas juegan un papel primordial en el desarrollo de esa resistencia a insulina y en el progreso de la DM2, es momento de efectuar más estudios al respecto, ya que la clave puede estar en estos aspectos no vistos durante mucho tiempo. El dar a conocer estas investigaciones relativamente recientes, ofrece un nuevo conocimiento que puede ser aprovechado para generar más investigaciones. Como se puede apreciar, a lo largo de este trabajo, se ha insistido en que todavía hacen falta muchas cosas por conocer. Se entiende que las citocinas están involucradas en la DM2, pero no se conocen los mecanismos de acción de todas ellas, se plantean las posibles contribuciones que las citocinas pueden tener en la búsqueda de nuevos aspectos terapéuticos, pero las investigaciones al respecto no son suficientes. Por otra parte, actualmente el adipocito no puede verse de la misma forma que antes. Lo que ahora se sabe de él, conlleva a más interrogantes sobre sus diferencias y semejanzas con macrófagos y las implicaciones que esto puede tener. En general, el conocimiento de la DM2 como una enfermedad inflamatoria puede contribuir a encontrar mañana soluciones satisfactorias para esta enfermedad y a mejorar el panorama futuro que les espera a quienes la van a desarrollar, pero también podría tener otras contribuciones, para un mayor entendimiento fisiológico de muchos procesos que ocurren en un individuo, o bien en algunas otras patologías. Por lo menos puede ocurrir un giro en las estrategias terapéuticas que se aplican actualmente. Es probable que las adipocitocinas descubiertas pueden tener muchas más aplicaciones en otras células que las que hasta hoy se conocen y por tanto mediar otros procesos importantes para la homeostasis del individuo, lo cual probablemente se conocerá en los años por venir.

Capítulo XVI

CONCLUSIONES

El papel y la importancia que tiene el perfil de citocinas de la DM2 radican en lo siguiente:

- Diversos factores genéticos, nutricionales (obesidad) y ambientales (fumar, bajo peso al nacer, enfermedades inflamatorias o infecciosas) conducen a una desregulación de citocinas.
- La obesidad es el factor más común que conduce a DM2, ya que los adipocitos, ante tales condiciones liberan diversas citocinas denominadas adipocitocinas que median diversos procesos inflamatorios y metabólicos, que pueden propiciar la aparición de la DM2.
- Las adipocitocinas más relacionadas con el desarrollo de la DM2 son leptina, resistina, adiponectina, visfatina, IL-6 y TNF- α .
- Algunas de las adipocitocinas no solo son liberadas por los adipocitos, sino también por otras células, entre ellas los macrófagos.
- La obesidad central, caracterizada por la acumulación de grasa intra-abdominal, es la de mayor riesgo para el inicio de la DM2 y la presentación de accidentes cardiovasculares.
- En la grasa intra-abdominal acumulada no solo existen adipocitos, sino además macrófagos que se infiltran o que se forman a partir de preadipocitos, los cuales liberan adipocitocinas.
- El incremento de citocinas pro-inflamatorias como IL-6 y TNF-a, predice el desarrollo de la DM2 y se incrementan conforme el progreso de la enfermedad.
- A medida que se desarrollan las complicaciones vasculares (aterosclerosis) de la DM2, el daño de los vasos provoca reacciones inflamatorias que aumentan más aún la producción de citocinas pro-inflamatorias.
- El perfil de citocinas en la DM2 puede ser útil siendo una base importante para explorar la aplicación de un nuevo tipo de tratamiento, pero también como un indicador de riesgo y de control metabólico.

Los efectos que puede causar el perfil característico de citocinas en la DM2 son:

- La leptina es importante, al controlar la ingesta de alimentos y el control de peso, mientras que IL-6, TNF- α y resistina, interfieren con la señalización de la insulina y mantienen valores elevados antes y progresivamente con el desarrollo de la DM2.
- La IL-10 y la adiponectina, presentan valores disminuidos en la DM2.
- La adiponectina tienen propiedades anti-inflamatorias, antidiabéticas y antiaterogénicas.
- Los niveles de citocinas son diferentes en pacientes sanos, con DM2 controlados y no controlados.

- Las citocinas como IL-6 y TNF- α , estimulan la producción de proteínas de fase aguda que pueden contribuir a complicaciones macrovasculares.
- Las citocinas pro-inflamatorias contribuyen de distinta forma en el desarrollo de complicaciones macrovasculares, microvasculares e infecciones en pacientes con DM2.

Entre las contribuciones del conocimiento del perfil de citocinas en la DM2, en el tratamiento, diagnóstico y en la prevención de este desorden, sobresalen aspectos tales como:

- Las tiazolidinedionas o glitazonas aumentan la sensibilidad a insulina, y modifican el perfil de citocinas de la DM2.
- El AAS y las estatinas modifican el perfil de citocinas de la DM2, sin embargo las concentraciones de AAS, lo hacen un recurso inviable.
- Nuevos agentes terapéuticos se establecen para el control de la DM2, como ejemplo el inhibidor IKK β que inhibe la acción de serinas/treoninas cinasas, permite la acción de la insulina.
- Es necesario mayores estudios, en la búsqueda de agentes terapéuticos que utilicen el perfil de citocinas como blanco, o bien considerar la posibilidad de aprovechar las propiedades anti-inflamatorias de citocinas como la adiponectina como una alternativa terapéutica.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053, 2004
2. Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S: The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization* 81:19-27, 2003
3. Velázquez MO, Lara EA, Tusie L. MT, González Ch A, Martínez MM, Molina CV: Prevención primaria de la diabetes: Una necesidad para el siglo XX. *Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica* 19, 2002
4. International Diabetes Federation (IDF) URL: <http://www.idf.org/home/>, Marzo 2005
5. World Health Organization (WHO) URL: <http://www.who.int>, Marzo 2005
6. American Diabetes Association (ADA). URL: <http://www.diabetes.org.uk/diabetes/index.html>, Marzo 2005
7. Asociación Mexicana de Diabetes. <http://diabetes.org/espanol/todosobre-la-diabetes/statisticas.jsp>, Marzo 2005
8. Fernández Mejía C. Vinculos moleculares entre la obesidad y la diabetes tipo 2. *Rev Invest Clín* 53(2): 209-211, 2001
9. Federación Mexicana de Diabetes. URL: <http://www.fmdiabetes.com/www/default.asp>, Marzo 2005
10. Roche E: Type 2 diabetes: gluco-lipo-toxicity and pancreatic β -cell dysfunction. *Ars Pharmaceutica*, 44: 313-332, 2003
11. Carmena R: Complejidad de la Diabetes mellitas tipo 2. URL: [http://www.farmaindustria.es/farma/web/7pb43811prod.nsf/0/a419b540aa008c95c1256e990038d5b2/\\$FILE/cap06.pdf](http://www.farmaindustria.es/farma/web/7pb43811prod.nsf/0/a419b540aa008c95c1256e990038d5b2/$FILE/cap06.pdf), febrero 2005
12. Molina I, Orrego A, Londoño F, Moreno E: Guías de practica clínica basadas en la evidencia: Diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. PROYECTO ISS- ASCOFAME. URL: <http://www.ascofame.org.co/guiasmbe/diabet~1.pdf>, abril 2005
13. White MF: IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E413-E422, 2002.
14. Lanes RL: Nuevas evidencias en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *MEDIFAM* 12: 577-584, 2002
15. Rodriguez B, Abbott R, Fujimoto W, Waitzfelder B, Chen R, Masaki K, Schatz I, Petrovitch H, Ross W, Yano W, Blanchette P, Curb JD : The American Diabetes Association and World Health Organization Classifications for Diabetes: Their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease mortality in elderly Japanese-American men. *Diabetes care* 25: 951-955, 2002
16. Amaya MJ, Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R: Diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 62: 174 - 177, 2005
17. Karam JH: Insulin, oral hipoglycemic agents, pharmacology of the endocrine páncreas, en Katzung BG, Basic & Clinical Pharmacology, McGraw Hill, 8 ed, 2001.
18. Mateos N, Zacarías R: Tratamiento farmacológico para la diabetes miellitus. *Rev Hosp. Gral de M. Gea Gonzáles* 5:33-41, 2002
19. Barquera S, Tovar-Guzman V, Campos-Nonato I, Gonzalez-Villalpando C, Rivera Dommaro J: Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: an epidemiologic Transition análisis. *Arch Med Res* 34:407-4174, 2003.
20. Houssay AB, Cingolani HE: Fisiología humana de Houssay. 7 ed., Editorial El Ateneo, Buenos Aires 2000, pp 574-580
21. Cruz M, Velasco E, Kumate J: Señales intracelulares que intervienen en el control de la glucosa: *Gac Med Mex* 137:135-146, 2001
22. Brownlee M: A radical explanation for glucosa-induced b cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 112:1788-1790, 2003
23. Burks DJ, White MF: Section 4: b-cell mass and function in type 2 diabetes: irs proteins and b-cell function. *Diabetes*, 50: 140-141, 2001.
24. Cruz M, Montoya C, Gutiérrez M, Wachter NN, Kumate J: Polimorfismo de genes relacionados con diabetes tipo 2. *Rev Med IMSS* 40(2):113-125, 2002
25. The expert comité on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the espert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23:S4-S19, 2000
26. Landeros-Olvera EA: El panorama epidemiológico de la diabetes mellitus. *Rev Mex Enf Cardiol* 8:56-59, 2000

27. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C: Assessing the impact of complications on the costs of type 2 diabetes. *Diabetología* 84:415-419, 2002
28. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820, 2001
29. Balasubramanyam M, Mohan V: Insulin signaling in diabetes: cascades and complexities. *Advanced Biotech* 2:24-27, 2004
30. Cruz, Miguel. Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del IMSS.Simposio "Bases Genómicas de las Enfermedades Complejas: Obesidad y Diabetes tipo 2". Boletín de prensa No. 304. Domingo 13 de junio de 2004
31. Leahy JL: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 36:197-209, 2005
32. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
33. Meier M, King G: Protein Kinase-C, en LeRoith D, Taylor S, Olefsky J. Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text. Lippincott, Williams and Wilkins, 2 ed. Philadelphia, 2000, pp 1016-1026.
34. Stevens M, Obrosova I, Feldmann E, Greene D: The Sorbitol-Osmotic and Sorbitol-Redox Hypothesis; en LeRoith D, Taylor S, Olefsky J. Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text. Lippincott, Williams and Wilkins, 2 ed. Philadelphia, 2000, pp 972-982
35. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Inmunología celular y molecular. McGraw Hill Interamericana, 3 ed. España 2002, pp 244-279
36. Roit I, Brostoff J, Male D: Inmunología. *Harcourt Brace*, 4 ed. España 1999. pp 8.8-9.14
37. Benjamini E, Coico R, Sunshine G: Immunology: a short course. Wiley-Liss, New York, 2000, pp 229-244
38. Leonard WJ: Type I cytokines and interferons and their receptors, en Paul WE: Fundamental immunology. Lippincott Williams & Wilkins, 5 ed. Philadelphia 2003, p 701-737
39. Giorgio Trinchieri Cytokines and cytokine receptors *Immunological Reviews* 202: 5-7, 2004
40. Quintana R, Brandan N: CITOQUINAS.URL: <http://kinesio.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/Citoquinas.pdf>. Abril 2005
41. Iáñez E: Curso de inmunología general:Citoquinas.URL:http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_14.htm. Abril 2005
42. Immunology by Kuby, Freeman andCompany.URL:http://www.umdj.edu/pathweb/genpath/lec_1/Chemokine_Receptor_Family/chemokine_receptor_family.htm. Abril 2005
43. Grignani G, Maiolo A: Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 85:967-72, 200044.
44. García F: Introducción a la inmunología general 2001.URL:<http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/entrada.html>. Abril 2005
45. Rojas-Espinosa O: Inmunología, Editorial Médica Panamericana, 2 ed. México 2001. pp 11-31
46. Flores G, López E: Comunicación celular. UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, Mexico 2003, p81
47. Caballero D, Tamez RS, Rodríguez C, Tamez P, Weber RJ, Gómez R:Regulación neuroendocrina del sistema inmune. *Ciencia uanl* 4: 205-214, 2001
48. Tumbull AV, Rivier CL: Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action *Physiol. Rev.* 79: 1-71, 1999
49. Bray GA. Risk of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 32:787-804, 2003
50. Ritchie SA, Ewart MA, Perry CG, Connell JM, Salt LP: The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endotelial function. *Clinical Science* 107:519-532, 2004
51. Lozano O: Adipocitoquinas. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 10:147-150, 2002
52. Pittas AG, Joseph MA, Greenberg AS: Adipocytokines and insulin resistance. *J. Clin Endocrinol Metab* 89:447-452, 2004
53. Nedvídková J, Smitka K, Kopský V, Hainer V: Adiponectin, an Adipocyte-Derived Protein. *Physiol. Res.* 54: 133-140, 2005
54. Fernandez-Real JM, Antoni Castro A, Vazquez G, Casamitjana R, Lopez-Bermejo A, Peñarroja G, Ricart W: Adiponectin Is Associated With Vascular Function Independent of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 27:739-745, 2004
55. Dinarello CA: The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 5:S1-13, 2002
56. Allan SM, Pinteaux E: The Interleukin-1 System: An Attractive and Viable Therapeutic Target in Neurodegenerative Disease. *CNS & Neurological Disorders* 2:293-302, 2003

57. Lahiri T, Laporte JD, Moore PE, Panettieri RA, Shore SA : Interleukin-6 family cytokines: signaling and effects in human. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 280: L1225–L1232, 2001.
58. Moreno MJ, Martínez JA: Adipose tissue: a storage and secretory organ. *Anales Sis San Navarra* 25:29-39, 2001
59. Malacara JM, Espinoza LE: Anatomía de la obesidad. *Colección nuevo siglo*. México 2001
60. García-Sainz JA: Hormonas: mensajeros químicos y comunicación celular.: Fondo de Cultura Económica, 4 ed, México, D.F. 2002, p 119
61. Fan K: Cytokines: An Overview. *Prog Respir Res.* 31:242–246, 2001
62. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 334: 297–314, 1998.
63. Dempsey PW, Doyle SE, He JQ, Cheng G: The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev.* 14:193-209, 2003
64. Manna SK, Sah NK, Aggarwal BB. Protein tyrosine kinase p56lck is required for ceramide-induced but not tumor necrosis factor-induced activation of NF-kappa B, AP-1, JNK, and apoptosis. *J Biol Chem* 275:13297-13306, 2000
65. González M, Bastidas BE, Ruiz B, Godínez S, Panduro AP: Funciones endocrinas de la célula adiposa. *Revista de Endocrinología y Nutrición:* 10: 140-146, 2002
66. Muñoz M, Mazure RA, Culebras JM: Obesidad y sistema inmune. *Nutr Hosp.* 19:319-324, 2004
67. Godínez SA: ¿Cuáles son las bases moleculares de la obesidad? *Revista de Endocrinología y Nutrición* 12:S102-S108, 2004
68. Wellen KE, Hotamisligil GS: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J.Clin. Invest.* 112:1785-1788, 2003
69. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M y Natarajan R. High glucosa-induced expresión of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. *Diabetes* 52:1256-1264, 2003
- 70 Wellen KE, Teoman K, Wiesbrock S, Yang Q, Chen I, Hotamisligil S: Interaction of tumor necrosis factor- α and thiazolidinedione-regulated pathways in obesity. *Endocrinology* 145:2214-2220, 2004
71. Vozarova B, Weyer C , Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 9:414–417, 2001
72. Carrillo-Esper R, Núñez-Monroy FN: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos. *Gac Méd Méx* 137:127-134, 2001
73. Rotter V, Nagaev I, Smith U: Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *JBC* 278: 45777–45784, 2003
74. Velazquez HE, Hector Sanchez H, Lopez J: Citocinas. Mexicali, B.C. : Universidad Autonoma de Baja California, 2001, p 194
75. Miner J: The adipocyte as an endocrine cell. *J. Anim. Sci.* 82:935–941, 2004
76. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, Sinha MK, Gingerich RL, Scherer PE, Ahima RS: Regulation of Resistin Expression and Circulating Levels in Obesity, Diabetes, and Fasting. *Diabetes* 53:1671–1679, 2004
77. Nogueiras R, Barreiro M, Caminos J, Gaytán F3, Suominen J Navarro V, Casanueva F, Aguilar F, Toppari J, Diéguez C Tena-Sempere: Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. *Journal of Cell Science* 117:3247-3257, 2004
78. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, Vettor R: Resistin and Adiponectin Expression in Visceral Fat of Obese Rats: Effect of Weight Loss. *Obesity research* 10:1197–1199, 2002
79. Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Scherer PE, Rossetti L: Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 114:232-239, 2004
80. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M: Plasma concentration of a novel adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 20: 1595-1599, 2000.
81. Esposito K, MD; Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Dario Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans role of oxidative stress. *Circulation.* 106:2067-2072, 2002
82. Goldstein BJ, Scalia R: Adiponectin: A Novel Adipokine Linking Adipocytes and Vascular Function. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2563–2568, 2004
83. Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA: Abnormal

Glucose Homeostasis due to Chronic Hyperresistinemia. *Diabetes* 53:1937-1941, 2004

84. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Arder DJ, Lazar MA: An inflammatory cascade leading to hiperresistinemia in humans. *PLoS Med* 1: e45, 2004

85. Sayeed M y cols: Leptin is reduced in lean subjects with type 2 diabetes in Bangladesh. *Diabetes Care* 26(2), 2003

86. Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y: Adipocytokines; Cause for Metabolic Syndrome. *Current Medicinal Chemistry - Central Nervous System Agents* 3:121-125, 2003

87. Pérez EA: Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Nutr. Hosp.* 20:5-17, 2005

88. Ehtesham NZ: Does resistin resist insulin? *Current Science* 83:1190-1191, 2002

89. Hotamisligil GS: The irresistible biology of resistin. *J. Clin. Invest.* 111:173-174, 2003

90. Sánchez JC: Perfil fisiológico de la leptina. *Colomb Med* 36: 50-59, 2005

91. McTernan PG y cols: Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:24072, 2002

92. Trejo JF: *Epidemiología del síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2: ¿El diluvio que viene?* *Archivos de Cardiología de México* 74:S267-S270, 2004

93. Rodríguez AL, Sánchez, Martínez LL: Síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol* 13:238-52, 2002

94. Domanski M, Michael Proschan M: The Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology JACC* 43:1396-1398, 2004

95. Alexander CM: The coming of age of the metabolic Síndrome. *Diabetes Care*, 26:3180-3181, 2003

96. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J: El síndrome metabólico: un concepto en evolución. *Gac Méd Méx* 140: S41-S48, 2004

97. Fernández-Real JM, Ricart W: Diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular, en Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, Moneno S, Moreno B. *Obesidad y riesgo cardiovascular. Editorial Médica Panamericana*, 2004 pp 166

98. Sánchez-Recalde A, Kaski JC: Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol* 54: 751-763, 2001

99. Hanley A, Festa A, D'Agostino RB, Wangenknecht LE, Savage PJ, Tracy RP, Saad MF, Haffner SM: Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes* 53:1773-1781, 2004

100. WHO (World Health Organization), Department of noncommunicable disease surveillance geneva, report of a WHO consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999.

101. Caballero AE: Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity research* 11: 1278-1289, 2003

102. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51:1131-1137, 2002

103. Pickup JC: Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:813-823, 2004

104. Spranger J, Kroke A, Möhling M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer A: Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. Results of the prospective population-based European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)- postdam study. *Diabetes* 52:812-817, 2003

105. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE: Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 53:693-700, 2004

106. Bloomgarden Z: Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 26:1619-1623, 2003

107. Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, González C, Haffner SM, Sem MP: Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 53:160-165, 2004

108. Pallardo L. F: Patología cardíaca en el paciente diabético. *Visión diabetológica órgano oficial de la sociedad castellana de cardiología* 6:133-159, 2004

109. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T: adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in japanese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89:87-90, 2004

110. Das UN: Is Metabolic Syndrome X an Inflammatory Condition? *Exp Biol Med* 227:989-997, 2002

111. Reilly MP, Rader DJ: The metabolic syndrome more than the sum of its parts? *Circulation* 108:1546-1551, 2003
112. Mora S, Pessin JE: An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. *Diabetes Metab Res Rev* 18: 345-356, 2002
113. Fantuzzi G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 115(5):911-919, 2005.
114. Manning PJ, Sutherland WH, Hendry G, Jong SA, McGrath M, Williams SM: Changes in Circulating Postprandial Proinflammatory Cytokine Concentrations in Diet-Controlled Type 2 Diabetes and the Effect of Ingested Fat. *Diabetes Care* 27:2509-2511, 2004
115. Rudin E, Barzilai N: Inflammatory peptides derived from adipose tissue. *Immunity & Ageing* 2:1-3, 2005
116. Hernández-Urzúa MA, Alvarado-Navarro A: Interleucinas e inmunidad innata. *Rev Biomed* 12: 272-280, 2001
117. Berg AH, Scherer PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 96:939-949 2005
118. Soler AS, Pinto X, Rey J, Farriols J: Respuesta inflamatoria, metabolismo del colesterol y arteriosclerosis. *AN. MED. INTERNA* 18:100-104, 2001
119. Charrie G, Cousin B, Amaud E, Andre M, Bacou F y cols: Preadipocyte Conversion to Macrophage. *Diabete Care* 278:9850-9855, 2003
120. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307:366-367, 2005
121. Lehrke M, Lazar MA: Inflamed about obesity. *News and Views* 10(6): 1-2, 2004
122. Markus A: Neurobiology of obesity. *Nature Neuroscience* 8:551, 2005
123. Spiegel A, Nabel E, Volkow N, Landis S, Li T: Obesity on the brain. *Neuroscience* 8:552-553, 2005
124. Münzberg H, Myers MG: Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Neuroscience* 8:566-570, 2005
125. Shetty G, Economides P, Mantzoros C, Veves A: Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 27:2450-2457, 2004
126. Mendivil C, Sierra I: Avances en obesidad. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 52: 270-285, 2004
127. Stejskal D, Adamovská S, Bartek J, Juráková R, Prošková J: Resistin – concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed. Papers* 147:63-69, 2003
128. Yuji Matsuzawa, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I: Adiponectin and metabolic syndrome. *arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24:29-33, 2004
129. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M: Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). *Cardiovascular Diabetology* 2: 1-7, 2003
130. Wellen KE, Hotamisligil GS: Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 115:1111-1119, 2005
131. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112:1796-1808, 2003
132. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1930-1935, 2001
133. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB: Relationship Between Adiponectin and Glycemic Control, Blood Lipids, and Inflammatory Markers in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27:1680-1687, 2004
134. Fernandez-Real JM, Castro A, Vazquez G, Casamitjana R, Lopez-Bermejo A, Peñarroja G, Ricart W: Adiponectin Is Associated With Vascular Function Independent of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*, 27:739-745, 2004
135. Stejskal D, Adamovská S, Juráková R, Jedelský Ladislav, y cols: Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed papers* 147:167-172, 2003
136. Sánchez-Recalde A, Kaski JC: Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol* 54: 751 – 763, 2001
137. Kriketos AD, Greenfield JR, Peake PW, Furler SM, Denyer GS, Charlesworth JA, Campbell LV:

- Inflammation, insulin resistance, and adiposity a study of first-degree relatives of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 27:2033–2040, 2004
138. Barzilay JI, Freedland ES, Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and endothelial dysfunction. *Metabolic syndrome and related disorders*. 1: 55-66, 2003
139. Lappas M, Permezel M, Rice GE: Leptin and Adiponectin Stimulate the Release of Pro-Inflammatory Cytokines and Prostaglandins from Human Placenta and Maternal Adipose Tissue via NF- κ B, PPAR- γ and ERK 1/2. *Endocrinology*, published May 19, 2005 as doi:10.1210/en.2005-0406.
140. Kanaya AM, Harris T, Goodpaster BH, Cummings SR, y cols: Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. *Diabetes care* 27:1375-1380, 2004
141. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, y serum fatty acid composition. *Diabetes care* 26:1362-1368, 2003
142. Raji A, Seely EW, Arky RA, Simonson DC Body fat distribution and insulin resistance in healthy Asian Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5366–5371, 2001
143. Curat A.C, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, and Bouloumié A: From Blood Monocytes to Adipose Tissue–Resident Macrophages: Induction of Diapedesis by Human Mature Adipocytes. *Diabetes* 53:1285-1292, 2004
144. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET: Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese but Normal-Weight Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89:5013-5020, 2004
145. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*. 89:2569-2575, 2004
146. Wendt T, Tanji N, Guo J, Hudson BI, Bierhaus A, Ramasamy R, Arnold B, Nawroth PP, D'agati V, Schmidt AM: Glucose, Glycation, and RAGE: Implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14: 1383–1395, 2003
147. Maqueda G: El síndrome metabólico: ¿es el todo igual a la suma de las partes? *Órgano oficial de la sociedad castellana de cardiología* 6:109-132, 2004
148. Mooy JM, de Vries H, Grootenhuys PA, Bouter LM, Heine RJ: Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes: the Hoom Study. *Diabetes Care* 23: 197-201, 2000
149. Bahtiyar G: Association of diabetes and hepatitis C infección: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr Diab Resp* 4:194-198, 2004
150. Kawaguchi T, Nagao Y, Tanaka K, Ide T, Harada M, Kumashiro R, Sata M: Causal relationship between hepatitis C virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area: A pilot study. *Int J Mol Med* 16:109-114, 2005
151. Ochoa MC, Martí A, Martínez A. Estudios sobre la obesidad en genes candidatos. *Med Clin (Barc)* 122:542-551, 2004
152. Nakatani Y: Involvement of endoplasmic reticulum stress in resistance and diabetes. *J Biol Chem* 280:847-851, 2005
153. Ozcan U: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action and type 2 diabetes. *Science* 306:457-461, 2004
154. Song C., Leonard B.E.: *Fundamentals of Psychoneuroimmunology*. Ed Wiley. Chichester, England. 2000.
155. Black PH: Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun* 16:622-653, 2002
156. Rostene W: Claude Fortier: the great history of neuroendocrinology *Med Sci*. 21:551-5, 2005
157. Reichlin S: Neuroendocrinology of acute immunity. *J Endocrinol Invest* 27:48-61, 2004
158. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A: Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 23:337–66, 2005
159. Yoo JY, Desiderio S: Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:1157-1162, 2003
160. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, Barker DJ: Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension* 35:1301-1306, 2000
161. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest* 111:1805-1812, 2003

162. Doering S; Wedekind D; Cortisol in night-urine: Introduction of a research method in psychoneuroendocrinology *Z Psychosom Med Psychother* 2001; 47:42-57
163. A. Fukuhara: "Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin," *Science*.<http://www.sciencexpress.org>. Marzo 2005
164. Ichihiro Shimomura http://www.dma.jim.osaka-u.ac.jp/kg-portalaspl/RX0011D_asp?UNO=10781 Page. Marzo 2005
165. Mitchell A. Lazar. The Lazar lab. URL:<http://www.med.upenn.edu/lazarlab>. Marzo 2005
166. Licastro F, Candore G, Lio D, Porcellini E, Colonna-Romano G, Franceschi C, Caruso C: Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immunity & Ageing* 2:8, 2005
167. Rui L, Aguirre V, Kim JK, Shulman GI, Lee A, Corbould A, Dunaif A, White MF: Insulin/IGF-1 and TNF- α stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J. Clin. Invest.* 107:181-189, 2001
168. Wellen KE, Uysal KT, Wiesbrock S, Yang Q, Chen H, Hotamisligil GS: Interaction of tumor necrosis factor alpha and thiazolidinedione-regulated pathways in obesity. *Endocrinology* 145(5):2214-2220, 2002
169. Excel E, Gussenkloo J, Frölich M, y cols: Low production capacity of interleukin-10 and type 2 diabetes. The leiden 85-plus study. *Diabetes* 51:1088-1092, 2002
170. Esposito K: Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1055-1058, 2003
171. Medzhitov R, Janeway C: Innate immunity. *N Engl J Med* 343:338-344, 2000
172. Goldstein BJ: Insulin resistance: from benign to type 2 diabetes mellitus. *Rev cardiovasc med* 4:S3-S10, 2003
173. Ueki K, Kondo T, Ronald C: Suppressor of Cytokine Signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 Cause Insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor Substrate Proteins by Discrete Mechanisms. *Molecular and cellular biology* 32:5434-5446, 2004
174. Shidham VB, Swami VK: Evaluation of apoptotic leukocytes in peripheral blood smears. *Arch Pathol Lab Med* 124:1291-1294, 2000.
175. Otton R, Soriano FG, Vriengia R, Curi R: Diabetes induces apoptosis in lymphocytes. *Journal of endocrinology* 182:145-156, 2004
176. Muñoz M, Martínez AR: Riesgo de infecciones y control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Anales de medicina interna* 21: 118-122, 2004.
177. Hernández S, González F, Velázquez, Fuentes JL, González CR, García GA: Citocinas proinflamatorias en la infección de tejidos blandos de pacientes diabéticos. *Rev Med IMSS* 42: 227-233, 2004
178. Munford RS: Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 344:2016-2018, 2001
179. Peiró C, Rodríguez L, Sánchez CF: Glitazonas y diabetes tipo 2. *AFT* 1:149-155, 2003
180. Tuñón J, Egido J: Disfunción endothelial, inflamación y estatinas: nuevas evidencias. *Rev Esp Cardiol* 57:903-905, 2004
181. Edelman SV: The Role of the Thiazolidinediones in the practical management of patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors. *Rev Cardiovasc Med* 4:S29-S37, 2004
182. Zhanguo Gao Z, Zuberi A, Quon MJ, Dong Z, Ye J: Aspirin Inhibits Serine Phosphorylation of IRS-1 in TNF-Treated Cells through Targeting Multiple Serine Kinases. *JBC Papers in Press*. Published on April 24, 2003 as Manuscript M300423200 Copyright 2003 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.
183. Marx N, Walcher D, Ivanova N, Rautzenberg K, Jung A, Friedl R, Hombach V, Caterina R, Basta G, Wautier MP, Wautiers JL: Thiazolidinediones reduce endothelial expression of receptors for advanced glycation end products. *Diabetes* 53:2662-2668, 2004
184. Hernández S, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FF: Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 10:69-76, 2002
185. Aronda VR, Henry RR: Thiazolidinediones: potencial link between insulin resistance and cardiovascular disease. *Diabetes Spectrum* 16:120-125, 2003
186. Tan K, Chow WS, Tam S, Bucala R, Betteridge J: Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes care* 27:223-228, 2004.
187. Fang S, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM: Glycation, Inflammation, and RAGE A Scaffold for the Macrovascular Complications of Diabetes and Beyond *Circ Res.* 93:1159-1169, 2003
188. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and *in vivo*

- insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 161:233-242, 2002
189. Paniagua, Oscar .Role of endotelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilatation of human microvasculature. *Circulation* 103:1752, 2001
190. Martín C, Valles ML, Albarrán ME: Frecuencia de infecciones en diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la SEMG* 52:197-199, 2003
191. De la Serna F. Endotelio. Citocinas. Estrés Oxidativo. URL: www.fac.org.ar/edicion/inscac/Endote1.pdf, enero 2005
192. González M, Ruiz Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, Jiménez DM, Martínez-Corbalán F, et al. Efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 57:916-23, 2004
193. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344:1959-1965, 2001
194. Marhuenda E. Statins in the treatment of dyslipemias. *Ars Pharmaceutica*, 43:83-85, 2002
195. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely DG, Stuart M. y cols : Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 103:357-362, 2001
196. Buse J: Statin Treatment in Diabetes Mellitus. *Clinical diabetes* 21: 2003
197. Sommeijer DW, MacGuillavry MR, Meijers J, y cols: Anti-inflammatory and anticoagulant effects of pravastatin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:468-473, 2004
198. Abramson JL, Vaccarino V: Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 162:1286-1292, 2002
199. Sánchez-Recalde A, Galeote G., García J, Armada E y cols: Diabetes mellitus y cardiopatía isquémica: revascularización miocárdica. *Órgano oficial de la sociedad castellana de cardiología* 6: 1532-1536, 2004
200. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH: A novel pathway to the manifestations of metabolic síndrome. *Obesity research* 12:180-186, 2004
201. Krein S, Vijan S, Pogach L, Hogan M, Kerr E: Aspirin use and counseling about aspirin among patients with diabetes. *Diabetes Care* 25:965-970, 2002.
202. Furst DE, Munster T: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout, en Katzund BG, Basic & Clinical Pharmacology, McGraw Hill, 8 ed, 2001 pp 599-603
203. Jackson L, Morrow JD: Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, en Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, McGraw Hill, 10 ed, 2001, pp 696-699
204. Hundal R, Petersen K, Mayerson A, Randhawa P, Inzucchi S, Shoelson S, Shulman G: Mechanism by which high-dose aspirin improves glucosa metabolism in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest* 109:1321-1326, 2002
205. Gao Z, Zuberi A, Quon MJ, Dong Z, Ye J: Aspirin Inhibits Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate 1 in Tumor Necrosis Factor-treated Cells through Targeting Multiple Serine Kinases. *The journal of biological chemistry* 278:24944-24950, 2003
206. Matilla b, Matriz JL, Culebras JM, González-Gallego J, González P: La glicina: un nutriente antioxidante protector celular. *Nutr Hosp* 17:2-9, 2002
207. Von Eynatten M, Schneider JG, Hadziselimovic S, Hamann A, Bierhaus A, Nawroth PP, Dugi KG: Adipocytokines as a novel target for the anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005
208. Kamon j, Yamauchi T, Muto S, Takekawa S, Ito Y, Hada Y, Ogawa W, Itai A, Kasuga M, Tobe K, Kadowaki T: A novel IKK β inhibitor stimulates adiponectin levels and ameliorates obesity-linked insulin resistance. *Biochemical and biophysical research communications* 323:242-248, 2004
209. Vlassara H: Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* Nov 26;99:15596-601, 2002

4. APÉNDICE: ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil-salicílico (aspirina)	IkB	Inhibidora de kB
ADA	Asociación Americana de diabetes	IL	Interleucinas
AR	Artritis reumatoide	IGT	Intolerancia a la glucosa
NIK	Cinasa inductora del NFκB	HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IKKα e IKKβ	Cinasas del inhibidor IkB	LDL	Lipoproteínas de baja densidad
JAK	Cinasas de la familia Janus	VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
NIK	Cinasa inductora del NFκB	LPS	Lipopolisacárido
JNK	Cinasa para el NH2 terminal de c-jun	RELM	Moléculas similares a la resistina
SM	Síndrome metabólico	OMS/ WHO	Organización mundial de la salud
DM2	Diabetes mellitus tipo 2	NO	Oxido nítrico
DD	Dominio de muerte	PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
TRADD	Dominio de muerte asociado al receptor TNF	RIP	Proteína que interactúa con el receptor
FADD	Dominio de muerte asociado a Fas	SAA3	Proteína del suero amiloide A3
SH2	Dominio de homología src tipo 2	MAPK	Proteínas cinasas activadas por mitógenos
ET-1	Endotelina 1	PKB	Proteína cinasa B
HHA / HPA	Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal	PKC	Proteína cinasa C
PAF	Factor activador de plaquetas	AP-1	Proteína-1 activadora
TNF	Factor de necrosis tumoral	CRP	Proteína C reactiva
GM-CSF	Factores estimulantes de la formación de colonias de granulocitos y macrófagos	MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos-1
TRAF2	Factor 2 asociado al receptor para TNF	MIP-1	Proteína inflamatoria de los macrófagos 1
NFκB	Factor nuclear kB	AGEs	Productos de glicación avanzada
LIF	Factor inhibitorio de leucemia	PRR	Receptores de reconocimiento de patrones
MIF	Factor inhibidor de la migración de macrófagos	TLRs	Receptores parecidos a Toll
PAF	Factor activador de plaquetas	RAGE	Receptor de AGEs
CNTF	Factor neurotrópico ciliar	PPAR	Receptor activador del proliferador de peroxisomas
TGFβ	Factor transformante de crecimiento beta	TNFR	Receptor del TNF
IDF	Federación internacional de la diabetes	eNOS	Sintetasa de óxido nítrico endotelial
PI 3-cinasa, HbA1c	Fosfatidilinositol-3 cinasa Hemoglobina glicada	SNC	Sistema nervioso central
CRH	Homona liberadora de corticotropina	SOCS	Supresores de las vías de señalización de las citocinas
ACTH	Adrenocorticotrópica o corticotropina	IRS	Sustrato del receptor de insulina
IMC	Índice de masa corporal	TZD	Tiazolidinedionas
MIF	Inhibidor de la migración de macrófagos	STAT	Transductores de señales y activadores de la transcripción
IGT	Intolerancia a la glucosa	NGT	Tolerancia a la glucosa normal
PAI-1	Inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno	GLUT	Unidades proteínicas de transporte de la glucosa
		sIL-2R	Versión soluble del receptor de la interleucina-2