

## Diabetes y enfermedad cardiovascular

Valentín Fuster y Borja Ibáñez

The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute. Mount Sinai School of Medicine. Nueva York. NY. Estados Unidos.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados. La diabetes mellitus es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular, que contribuye a producir sus devastadoras consecuencias económicas. El síndrome metabólico y la obesidad abdominal constituyen un problema de salud creciente, ligado a menudo a la diabetes (y la intolerancia a la glucosa). A diferencia del subcutáneo, el depósito de grasa intraabdominal pone en marcha una serie de mecanismos nocivos, como la liberación de marcadores inflamatorios que contribuyen a producir la elevada incidencia de enfermedad cardiovascular en esa población. De hecho, parece claro que la inflamación es un factor importante en la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes, no sólo contribuyendo a producir estos trastornos, sino también siendo un vínculo entre ellos. En realidad, hay varias vías que sugieren una interacción entre el sistema metabólico y el sistema inmunitario-inflamatorio, lo cual indica que estos procesos no son mecanismos diferentes sino más bien manifestaciones diferentes del mismo proceso.

Las exploraciones de imagen cardiovasculares no invasivas recientemente aparecidas son un instrumento preciso para evaluar la carga de aterosclerosis. La resonancia magnética se ha revelado como un instrumento de gran exactitud para determinar la carga de enfermedad (en los territorios extracoronarios). Sin embargo, el conocimiento del mecanismo involucrado en el desarrollo, la inflamación y la inestabilidad de la placa ha conducido al concepto de exploración de imagen funcional (además de las exploraciones de imagen anatómicas "clásicas"). La inflamación en el interior de la placa aterosclerótica puede cuantificarse con la tomografía de emisión de positrones con  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa. Se han depositado muchas esperanzas en el papel que pueda desempeñar esta nueva modalidad de diagnóstico por la imagen combinada en el diagnóstico de las placas de alto riesgo y en la monitorización del tratamiento. Por último, los nuevos avances en las técnicas de imagen moleculares, con el empleo de medios de contraste dirigidos, han permitido una caracterización no invasiva de la composición de la placa tanto mediante la resonancia magnética como con la tomografía computarizada.

Correspondencia: Dr. V. Fuster.

The Zena and Michael A Wiener Cardiovascular Institute and The Marie-Josée and Henry R Kravis Center for Cardiovascular Health, Mount Sinai School of Medicine, Box 1030, One Gustave L Levy Place, New York, NY 10029-6574, EE.UU.

Correo electrónico: Valentín.Fuster@mounsinai.org

**Palabras clave:** *Aterosclerosis. Diabetes mellitus. Enfermedad cardiovascular. Diagnóstico por la imagen cardiovascular.*

### Diabetes and Cardiovascular Disease

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality and morbidity in developed countries. Diabetes Mellitus is a major risk factor for cardiovascular disease, contributing to its devastating economic consequences. Metabolic syndrome and abdominal obesity are an increasing health problem, often linked to diabetes (and glucose intolerance). Opposed to subcutaneous, intra-abdominal fat deposition results in a series of deleterious mechanisms, including the release of inflammatory markers that contributes to the high incidence of cardiovascular disease in this population. In fact, it is clear that inflammation is a major player in obesity, metabolic syndrome, and diabetes, not only contributing to these conditions, but also being a link between them. Indeed, several pathways suggest interaction between the metabolic and immune-inflammatory system, indicating that these processes are not different mechanism but different manifestation of the same process.

Cardiovascular, noninvasive imaging has emerged as an accurate tool for assessing burden of atherosclerosis. Magnetic resonance imaging has been revealed as an accurate tool to assess the burden of disease (in extracoronary territories). However, the understanding of the mechanism involved in plaque development, inflammation and instability has led to the concept of functional imaging (in addition to the "classical" anatomical imaging). Inflammation within the atherosclerotic plaque can be quantified by  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. Much hope is placed on the role of this new merged imaging modality for the diagnosis of high risk plaques and for the treatment monitoring. Finally, new advances in molecular imaging using targeted contrast agents have permitted the noninvasive characterization of plaque composition both by magnetic resonance imaging and by computed tomography.

**Key words:** *Atherosclerosis. Diabetes mellitus. Cardiovascular disease. Molecular imaging.*

**ABREVIATURAS**

C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad  
 ECV: enfermedad cardiovascular  
 FDG: fluorodesoxiglucosa  
 FREEDOM: *Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*  
 IL-6: interleucina 6  
 LXR: receptor X hepático  
 PCR: proteína C reactiva  
 PET: tomografía de emisión de positrones  
 PPAR: receptor activado por proliferador de peroxisoma  
 RM: resonancia magnética  
 TLR: receptores *toll-like*  
 TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

**ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y EPIDEMIA DE DIABETES MELLITUS****¿Consecuencias del estilo de vida moderno?**

La enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido desde hace tiempo la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados<sup>1,2</sup>. La identificación y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular llevó a un descenso de las tasas de mortalidad cardiovascular en los años sesenta. A pesar de este avance en la batalla contra la ECV, el impacto socioeconómico de esta enfermedad continúa siendo monumental. Se estima que cada año son más de 1 millón las personas de Estados Unidos y más de 19 millones las del resto del mundo que sufren un síndrome coronario agudo o una muerte súbita cardíaca<sup>2</sup>.

El estado de salud y el perfil de enfermedad de una sociedad se han relacionado con su nivel económico. Tras la industrialización, las principales causas de muerte y discapacidad en los países desarrollados han pasado de un predominio de los déficit nutricionales y las enfermedades infecciosas al de las enfermedades degenerativas, como la ECV y la diabetes. Paradójicamente, estas enfermedades se asocian a la sobrenutrición. La ECV está pasando a ocupar el primer lugar entre las causas de muerte en los países desarrollados y en desarrollo<sup>3</sup>. Este cambio en la incidencia y la prevalencia de la ECV en los países en desarrollo es atribuible al aumento de los índices de urbanización y a los mayores niveles de factores de riesgo (diabetes, dislipidemia, obesidad, hipertensión, etc.)<sup>2</sup>.

Los índices de urbanización están aumentando en todo el mundo, y se ha pasado de un 37% de la población mundial residente en zonas urbanas en 1970 a un 45% en 1994. La urbanización se asocia a un cambio radical del estilo de vida, con un notable aumento del consumo de alimentos ricos en energía y una disminu-

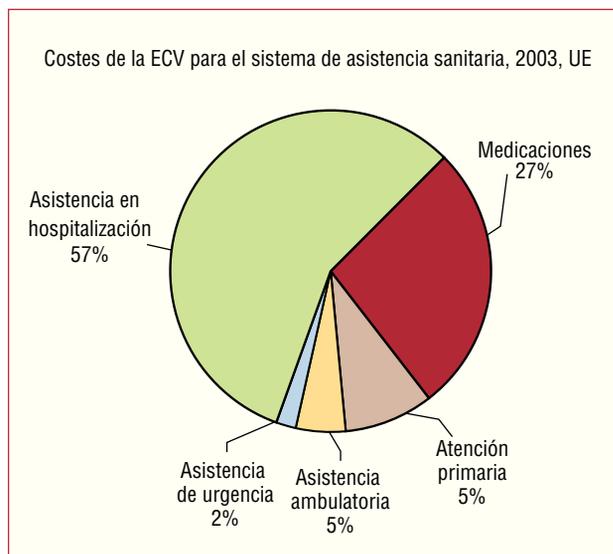
ción del gasto de ésta, como consecuencia de la menor actividad física.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo cardiovascular bien conocido. No es tan sólo una enfermedad frecuente en la actualidad, sino que se prevé que su prevalencia aumente, sobre todo en los países desarrollados<sup>4</sup>. En 1995, había en todo el mundo 135 millones de personas afectadas por la diabetes, pero resulta alarmante la previsión de que al llegar al año 2025 su prevalencia habrá aumentado hasta aproximadamente 300 millones<sup>5</sup>. Más de un 90% de los individuos diabéticos sufren una diabetes mellitus tipo 2, que es un trastorno progresivo con un inicio lento y sutil. Por consiguiente, la diabetes tipo 2 es un trastorno insuficientemente detectado y, de los 15,6 millones de adultos diabéticos que se estima que hay en Estados Unidos, se estima que 5,4 millones continúan sin haber sido diagnosticados<sup>6</sup>.

**IMPACTO ECONÓMICO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA DIABETES**

Como se ha señalado antes, la ECV es el problema de salud de mayor relevancia en los países desarrollados en el siglo XXI, y está empezando a ocurrir algo similar en los países en desarrollo<sup>7</sup>. La magnitud de esta epidemia es tan importante que muchos países se están enfrentando a una verdadera crisis. La ECV supuso un coste para los sistemas de asistencia sanitaria de la Unión Europea (UE) de aproximadamente 105.000 millones de euros en 2003. Esto representa un coste per cápita de 230 euros al año, alrededor del 12% del gasto total de asistencia sanitaria en toda la UE. El coste de la asistencia de pacientes hospitalizados motivado por la ECV ascendió a alrededor del 57% de dichos costes, mientras que los fármacos supusieron un 27% (fig. 1). La enfermedad coronaria y el ictus representan casi la mitad del gasto de asistencia sanitaria derivado de la ECV en la UE (22% y 20%, respectivamente). Estas cifras ilustran el enorme coste secundario a la ECV en los países desarrollados, y las previsiones son similares para los países en desarrollo.

En todo el mundo, uno de los sectores económicos con un mayor aumento de gastos en los últimos 3 años es el sector médico<sup>8</sup>. Se estima que la asistencia de las personas con diabetes mellitus supone un 5% del total de presupuesto sanitario del Reino Unido. En los EE.UU., la diabetes motivó unos gastos directos de asistencia sanitaria de 44.000 millones de dólares en 1997, con 17.000 millones de dólares en pérdida de productividad como consecuencia de la mortalidad prematura<sup>9</sup>. La ECV y la diabetes están claramente asociadas. De hecho, la ECV es la complicación de la diabetes con una mayor proporción de costes directos y más de la mitad de los costes relacionados con la mortalidad como consecuencia de ésta<sup>9</sup>. Recientemente se ha demostrado que los costes anuales asociados a



**Fig. 1.** Costes de la enfermedad cardiovascular (ECV) para el sistema de asistencia sanitaria de la Unión Europea (UE) en 2003. Adaptado de British Heart Foundation ([www.heartstats.org](http://www.heartstats.org)).

la diabetes tipo 2 aumentaron en más de un 50% cuando empezaron a aparecer las complicaciones cardiovasculares y en un 360% cuando se produjo un episodio cardiovascular<sup>10</sup>. Así pues, la carga económica de la ECV y la diabetes no pueden interpretarse como “presupuestos” diferentes, sino como comorbilidades frecuentemente asociadas, con unos efectos exponenciales sobre los gastos económicos. Dado el gran número de complicaciones asociadas a la diabetes, los pacientes diabéticos motivan 1 de cada 7 dólares gastados en asistencia sanitaria en los Estados Unidos<sup>11</sup>.

En la UE, el coste medio por paciente a causa de la diabetes tipo 2 se estima en aproximadamente 2.834 euros al año. Dentro de este coste, las hospitalizaciones suponen la mitad del total de gastos. Se estima que las hospitalizaciones de diabéticos tipo 2 son de una media de 23 días al año<sup>12</sup>.

Considerados conjuntamente, estos datos muestran claramente la carga económica desastrosa que supone la ECV y la diabetes mellitus.

## SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD

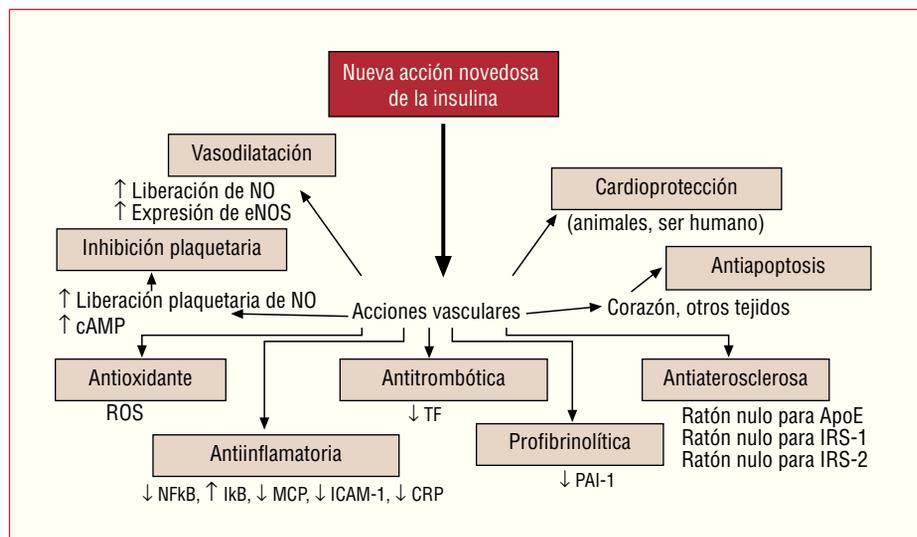
### Conexión entre diabetes mellitus e inflamación: ¿es la obesidad abdominal el vínculo?

La incidencia de la obesidad en todo el mundo ha aumentado de manera drástica durante las últimas décadas. La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo hay más de 1.000 millones de adultos con sobrepeso<sup>13</sup>. Resulta especialmente alarmante el aumento igualmente notable de la obesidad infantil<sup>14</sup>. La obesidad se asocia a muchos problemas

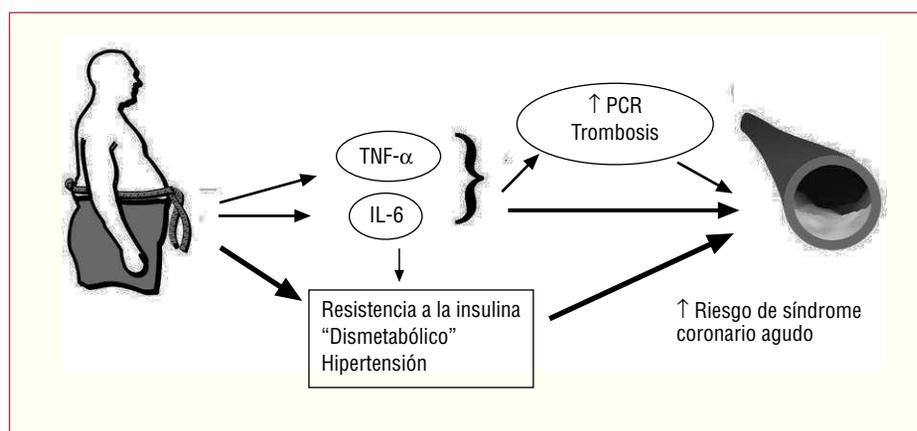
de salud, entre los que se encuentran el aumento del riesgo de resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la hepatopatía grasa, la aterosclerosis y algunas otras<sup>13</sup>.

El síndrome metabólico se define como una agrupación de factores de riesgo que a menudo se acompaña de obesidad y se asocia a un aumento del riesgo de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular<sup>15</sup>. Los criterios clínicos para definir el síndrome metabólico incluyen un aumento del perímetro de cintura, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, hipertensión y valores altos de glucosa. El tratamiento para cualquiera de estos trastornos se considera también un criterio clínico. En la actualidad es un hecho reconocido que el síndrome metabólico constituye un factor de riesgo de ECV importante y prevalente<sup>16</sup>.

El estado hiperglucémico observado en la diabetes tipo 2 parece ser tan sólo la punta de un enorme iceberg dismetabólico, que es consecuencia en su mayor parte de una combinación de factores que se observan en pacientes con sobrepeso con un exceso de grasa abdominal y resistencia a la insulina<sup>17</sup>. La obesidad (que se mide con el perímetro de cintura) desempeña un papel importante en el síndrome metabólico. Es interesante señalar que, para cualquier cantidad dada de grasa corporal total, los individuos con un exceso selectivo de tejido adiposo intraabdominal (visceral) presentan un riesgo sustancialmente superior de que se les diagnostique una resistencia a la insulina y el síndrome metabólico<sup>18,19</sup>. Se ha sugerido que la alteración del metabolismo de los ácidos grasos no esterificados puede ser el principal factor que contribuya a producir la resistencia a la insulina en los pacientes con obesidad visceral. Esto adquiere una especial importancia si se tiene en cuenta que la resistencia a la insulina está directamente involucrada en el desarrollo y la perpetuación de la aterosclerosis<sup>20</sup>. De hecho, la insulina ejerce muchos efectos que van más allá de su acción hipoglucemiante (fig. 2). El tejido adiposo no es tan sólo una zona de almacenamiento de lípidos, sino también un importante “órgano” paracrina que libera numerosas citocinas. De entre ellas, la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) son moléculas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo que tienen una importancia vital como se indica a continuación. La obesidad se caracteriza por una infiltración macrofágica del tejido adiposo<sup>21</sup>, que podría contribuir a producir el perfil inflamatorio descrito en los pacientes con obesidad visceral-abdominal<sup>22</sup>. Otra sustancia inflamatoria importante, la proteína C reactiva (PCR), es un marcador claramente establecido del riesgo cardiovascular que está también aumentado en los pacientes con obesidad abdominal<sup>23</sup>. El tejido adiposo sintetiza asimismo sustancias antiinflamatorias, como la adiponectina<sup>24,25</sup>. Es interesante señalar que la producción y liberación de adiponectina están reducidas en los pacientes con obesidad visceral<sup>26</sup>. Se ha demostrado que la adiponectina



**Fig. 2.** Nuevas acciones biológicas de la insulina. Adaptado de Dandona et al. *Circulation*. 2005; 111:1448-54.



**Fig. 3.** La inflamación como nexo entre la obesidad abdominal y la enfermedad cardiovascular. Adaptado de Després. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27 Suppl 3:S22-24.

tiene muchos efectos compatibles con una mejora de la señalización de insulina y una posible protección frente a la aterosclerosis<sup>27,28</sup>. La reducción de las concentraciones de adiponectina que se observa en los pacientes con obesidad abdominal podría constituir, pues, un factor clave responsable del aumento del riesgo de aterosclerosis y diabetes observado en estos pacientes. Así pues, los pacientes con un exceso de grasa visceral presentan un exceso de concentración de PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$  circulantes, que se asocia a una concentración reducida de adiponectina<sup>26</sup>, lo cual puede explicar el alto riesgo observado en esta población (fig. 3).

El exceso de acumulación de grasa intraabdominal constituye un indicador de una incapacidad relativa del tejido adiposo subcutáneo de actuar como “sumidero de energía” cuando un individuo tiene que manejar un exceso de energía/calorías como consecuencia de un consumo excesivo de energía y/o una reducción del gasto de ésta<sup>29</sup>. Este déficit relativo en la capacidad de la grasa subcutánea de almacenar el exceso de energía daría lugar a un aumento de la acumulación de grasa intraabdominal (alrededor de diversos órganos), un fenómeno al que se denomina *depósito de grasa ectópica*

*co*<sup>30</sup>. Las glitazonas aumentan el depósito de grasa en el “lugar correcto”, el tejido subcutáneo<sup>31</sup>. Esta redistribución de la grasa después del tratamiento con glitazonas podría explicar los efectos beneficiosos de esta clase de fármacos sobre la sensibilidad a la insulina. Así, se ha descrito que la reducción de peso induce una movilización selectiva del tejido adiposo abdominal y visceral<sup>32,33</sup>, lo cual explica, al menos en parte, la mejora del perfil metabólico que se observa en la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico tras una reducción de peso moderada<sup>34-36</sup>.

A pesar de la evidencia que indica que el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 están relacionadas con la inflamación<sup>37</sup>, el vínculo es todavía difícil de comprender. La capacidad de hacer frente a la inanición y la capacidad de poner en marcha una respuesta inmunitaria efectiva frente a los patógenos se encuentran entre los procesos más cruciales para la supervivencia de la especie. El primero de estos mecanismos fomenta el almacenamiento del exceso de calorías cuando el alimento es escaso. Sin embargo, en presencia de un superávit nutricional continuo, este beneficio metabólico que fuera una vez beneficioso pasa a ser nocivo al

fomentar el exceso de adiposidad. Es interesante señalar que las unidades funcionales que controlan las funciones metabólicas e inmunitarias en los organismos superiores han evolucionado a partir de estructuras originarias comunes. Se ha sugerido que los órganos procedentes de la anterior unidad única continúan teniendo vías de señalización comunes o solapadas, que regulan las funciones inmunitarias y metabólicas<sup>13</sup>. Los receptores *toll-like* (TLR) constituyen la clave clásica para esta teoría. Los TLR son sistemas de percepción de patógenos que, con el contacto con algunos nutrientes, especialmente los ácidos grasos<sup>38-40</sup>, ponen en marcha respuestas inflamatorias inducidas de forma metabólica o nutricional<sup>38,39,41,42</sup>. Los procesos metabólicos, inflamatorios e inmunitarios son regulados también por los lípidos<sup>43</sup>. Hay varios factores de transcripción, en especial los de las familias del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) y el receptor X hepático (LXR), que parecen ser cruciales para la modulación de la intersección de estas vías. Los ligandos para los tres componentes de la familia PPAR inhiben la producción de citocinas proinflamatorias a través de una supresión del NF- $\kappa$ B<sup>44,45</sup>. Es interesante el hecho de que la señalización derivada de los TLR inhibe la actividad de LXR en los macrófagos, con lo que fomenta la acumulación de colesterol en estas células, lo cual explica, al menos en parte, los efectos proaterógenos de la infección<sup>46</sup>.

Los mecanismos de defensa nocivos involucrados en la generación y perpetuación de la aterosclerosis, como la infiltración macrófagica de la pared arterial, tienen su equivalente en el tejido adiposo. La morfología del tejido adiposo en los pacientes obesos ilustra la convergencia de los macrófagos sobre los adipocitos necróticos, y ello sugiere que su presencia en el tejido adiposo podría tener predominantemente fines de eliminación<sup>47</sup>, tal como ocurre en la pared vascular aterosclerótica. Todas las respuestas inflamatorias desencadenadas por los macrófagos pueden estar presentes también en el tejido adiposo de los pacientes obesos.

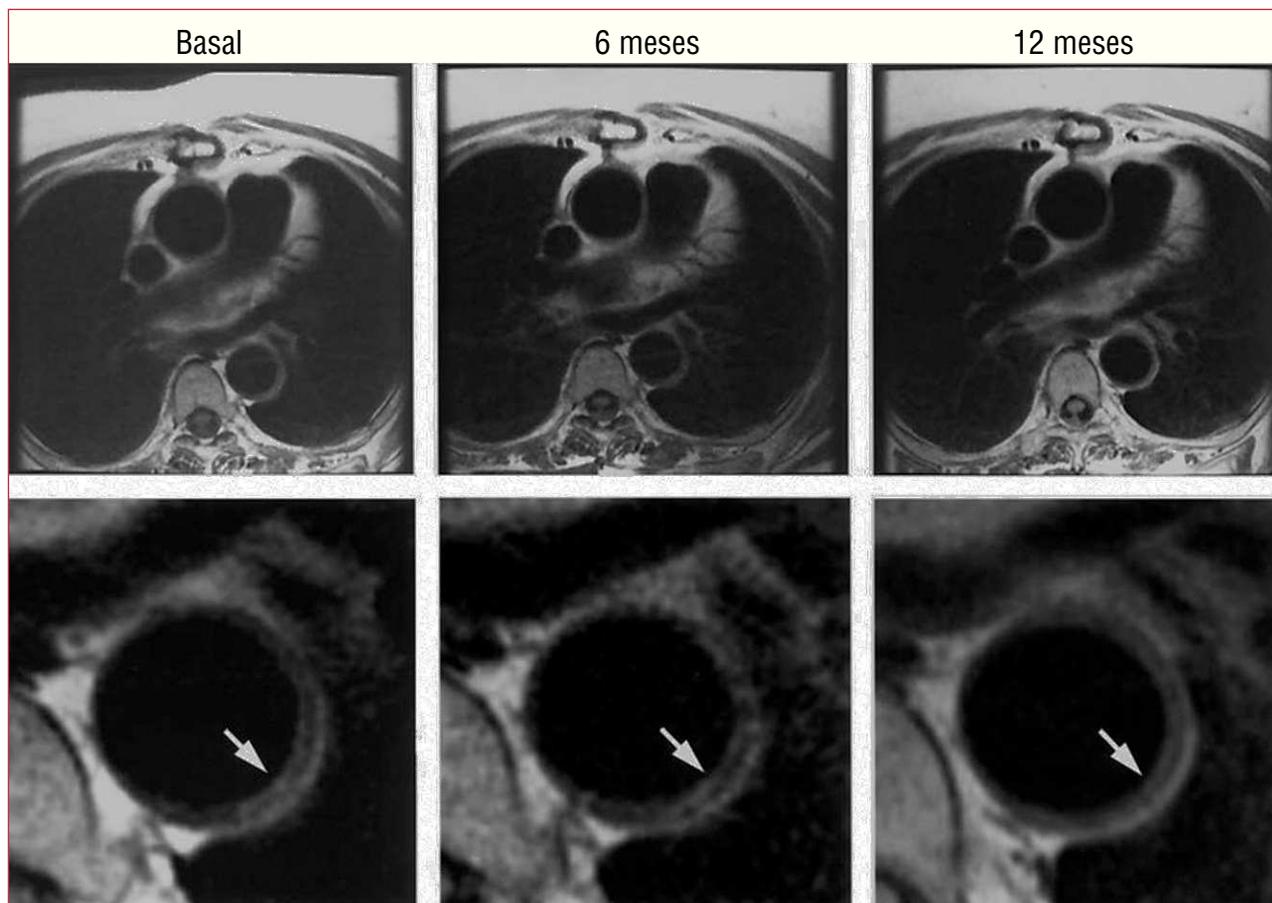
Así pues, parece claro que la inflamación es un factor importante en los pacientes con obesidad, síndrome metabólico y diabetes. Diversas vías sugieren una interacción entre el sistema metabólico e inmuno-inflamatorio, lo cual indica que estos procesos no corresponden a mecanismos diferentes sino a una manifestación diferente del mismo proceso.

## **PAPEL DE LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA DIABETES**

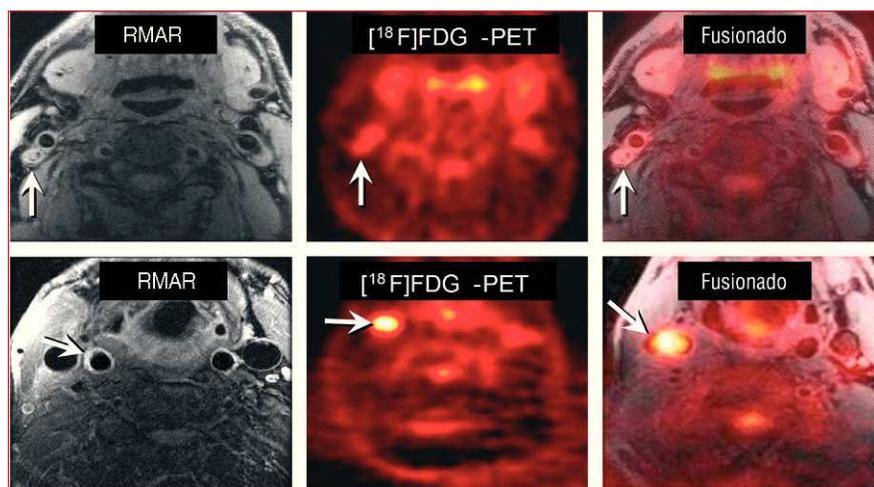
### **Más allá de la anatomía: diagnóstico por la imagen funcional (inflamación)**

Recientemente han aparecido las técnicas de diagnóstico por imagen cardiovasculares no invasivas,

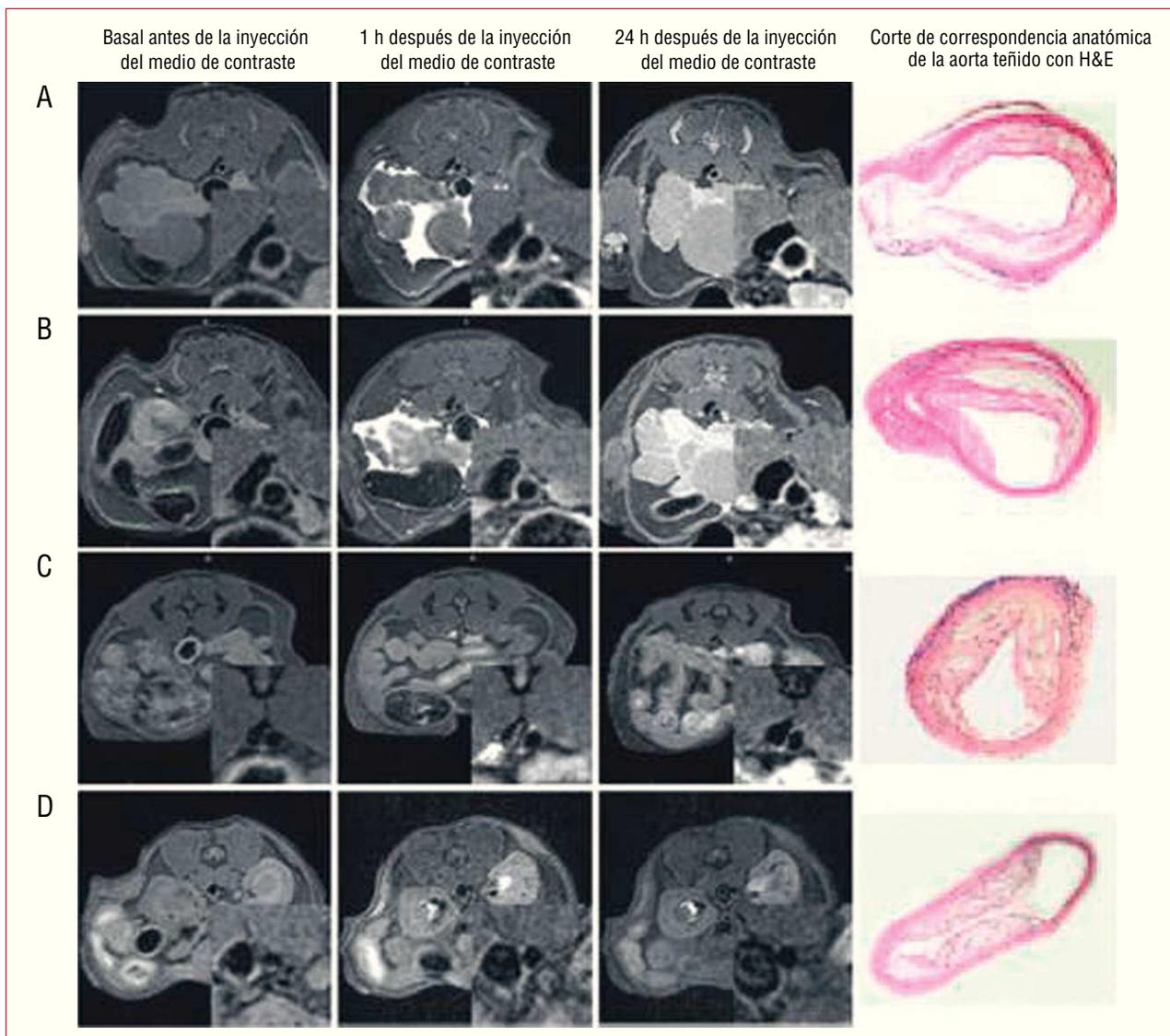
como un instrumento de gran exactitud para valorar no sólo la anatomía y la función del corazón<sup>48</sup>, sino también la de los vasos arteriales; estas técnicas hacen que sea factible el estudio de la carga de la aterosclerosis<sup>49,50</sup>. La resonancia magnética (RM) ha resultado extraordinariamente exacta para la valoración de la efectividad de las intervenciones destinadas a obtener una regresión de la placa<sup>51,52</sup> (fig. 4). Nuestro grupo fue pionero en el planteamiento del concepto de que el depósito de ateroma en la pared vascular no era un fenómeno "unidireccional", al mostrar por primera vez el efecto de la apoA-I/HDL sobre la carga de ateroma<sup>53</sup>. Posteriormente, el desarrollo de la RM nos permitió demostrar que diversas intervenciones dirigidas a diferentes mecanismos permitían producir una regresión de las placas ateroscleróticas ya establecidas<sup>51,52,54,55</sup>. Los trabajos recientes se han centrado en el diagnóstico por imagen de procesos biológicos (diagnóstico por la imagen funcional) además de la anatomía. El conocimiento del mecanismo que interviene en el desarrollo, la inflamación y la inestabilidad de la placa llevó al concepto de diagnóstico por imagen funcional. La inflamación existente en la placa aterosclerótica puede cuantificarse mediante tomografía de emisión de positrones (PET) con <sup>18</sup>F fluorodesoxiglucosa (FDG)<sup>56</sup>, puesto que la captación de FDG está confinada a las áreas ricas en macrófagos. Para superar las limitaciones de la exploración de PET en lo relativo a la resolución anatómica, la fusión de la FDG-PET con la RM de alta resolución permitió obtener una combinación sorprendente de caracterización del tamaño de la placa y cuantificación de la inflamación<sup>57</sup> (fig. 5). En consecuencia, se ha dedicado mucho esfuerzo a la detección de áreas de alto riesgo (placas). La vulnerabilidad de la placa se ha asociado en gran medida al contenido de macrófagos de ésta. La composición de la placa ha sido objeto de una amplia investigación. A pesar de que nosotros demostramos que los nuevos medios de contraste pueden ser útiles para detectar placas ricas en lípidos en la RM<sup>58</sup>, la sensibilidad y especificidad de estos medios de contraste "no dirigidos" está lejos de ser la deseable. Los nuevos avances en las técnicas de imagen moleculares con el empleo de medios de contraste dirigidos han permitido una caracterización no invasiva de la composición de la placa<sup>49</sup>. Muy recientemente se ha demostrado que las micromicelas dirigidas a los macrófagos intensifican la pared vascular aterosclerótica de los ratones *knockout* para ApoE in vivo, lo cual sugiere que el grado de intensificación observado en la RM podría estar directamente relacionado con el contenido macrófagico del vaso aterosclerótico<sup>59</sup> (fig. 6). Estos resultados preliminares aumentan la probabilidad de obtención de imágenes exactas de la composición de la placa. Una cuestión que no se ha abordado todavía es la de si las exploraciones de imagen funcionales y anatómicas seriadas en pacientes de alto riesgo permiten efectuar un seguimiento de la



**Fig. 4.** Imágenes transversales de resonancia magnética al mismo nivel de la aorta en un paciente tratado con estatinas. Obsérvese que tras 6 meses de tratamiento el volumen de la placa es muy similar, lo cual revela una detención de la progresión de ésta. A los 12 meses se aprecia una reducción del volumen de la placa. Tomado de Corti et al<sup>51</sup>.



**Fig. 5.** Resonancia magnética de alta resolución (RMAR) y tomografía de emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) correspondientes a un paciente que había sufrido un ictus del territorio de la carótida derecha. Recuadros superiores: imágenes transaxiales tomadas a la altura de la arteria carótida interna derecha (RIC) proximal. Se aprecia una gran placa aterosclerótica en la arteria RIC que causa una estenosis luminal intensa (flechas). A pesar de su tamaño, solamente se observa una captación de FDG baja (flechas). Recuadros inferiores: imágenes axiales tomadas a la altura de las arterias carótidas primitivas (CCA) proximales. Las flechas resaltan una placa no estenótica en la pared de la CCA derecha. La flecha del panel central señala una zona de alta captación de FDG, cuya localización se confirma en la imagen fusionada como la CCA derecha (recuadro derecho inferior). Tomado de Davies et al<sup>57</sup>.

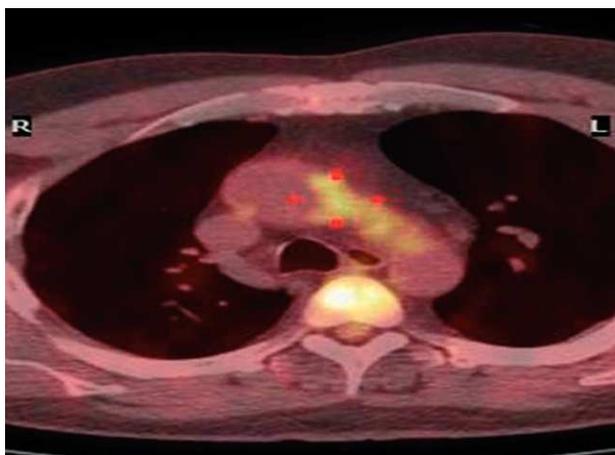


**Fig. 6.** Imágenes de resonancia magnética in vivo obtenidas antes y después de la inyección de inmunomicelas dirigidas a los macrófagos (A y B), micelas no dirigidas (C) y gadolinio (D) en ratones *knockout* para ApoE. Tomado de Amirbekian et al<sup>59</sup>.

efectividad de las intervenciones. En un subestudio del ensayo *Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease* (FREEDOM), estamos investigando si la fusión de la RM con la PET-TC permite identificar la carga de pared vascular inflamatoria en los pacientes diabéticos, y si un tratamiento agresivo de estos pacientes dará lugar a un cese del proceso inflamatorio (o incluso a su regresión), según las evaluaciones efectuadas con estas nuevas modalidades de alta resolución (fig. 7).

La neovascularización en el interior de la placa aterosclerótica es otra característica que se ha asociado recientemente a la vulnerabilidad a la lesión<sup>60</sup>. A pesar de que esta hipótesis no ha sido universalmente aceptada, ciertos estudios sugieren que los microvasos de-

rivados de los *vasa vasorum* nutren la placa aterosclerótica, facilitando su progresión, al proporcionar una comunicación permanente entre la circulación sistémica y el ateroma, con lo que aumenta la extravasación de leucocitos, albúmina y hematíes. Es bien sabido, también, que la hemorragia en el interior de la placa conduce a la rotura y la trombosis. El consiguiente depósito de hierro puede aumentar la oxidación y la inflamación en el interior de la placa aterosclerótica. La haptoglobina es la proteína responsable de la defensa frente a la lesión causada por la hemoglobina. Se ha demostrado que el polimorfismo de la haptoglobina desempeña un papel crucial en la respuesta oxidativa e inflamatoria a la hemorragia en el interior de la placa<sup>61</sup>. Las nuevas técnicas de imagen tienen como objetivo la visualización directa de los neovasos de la



**Fig. 7.** Combinación de imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET) y TC de fila multidetector en un paciente con diabetes del ensayo FREEDOM.

En la imagen axial se aprecia un aumento de la captación del radiotrazador (amarillo) en el cayado aórtico (marcadores rojos). Tomado de Fuster V, Sanz J. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4 Suppl 1:S1-8. Imagen original reproducida por cortesía del Dr. James H Rudd (Imaging Science Laboratory, Mount Sinai Hospital, Nueva York).

placa<sup>62</sup>. Otros marcadores conocidos de la inestabilidad de la placa, como el contenido de factor tisular de ésta y la apoptosis macrofágica en el interior del ateroma<sup>63</sup> serán futuras dianas para las técnicas de imagen destinadas a la estratificación del riesgo.

## CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular constituye un problema de salud creciente, de proporciones epidémicas en todo el mundo. Hay varios factores que influyen en este asombroso crecimiento, y uno de los principales es el cambio en el estilo de vida como consecuencia de la urbanización. Los cambios del estilo de vida han convertido lo que en un tiempo fuera un mecanismo ventajoso de almacenamiento del superávit de energía en un mecanismo nocivo que es el responsable del aumento exponencial de la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes. Hay una intensa interrelación entre la enfermedad cardiovascular-metabólica y el estado inflamatorio. La importante interacción entre el aparato inmuno-inflamatorio y el sistema metabólico implica que la obesidad (y específicamente la obesidad abdominal) se asocia a un estado altamente inflamatorio, con lo que aumenta el riesgo de manifestaciones cardiovasculares.

Las modalidades de diagnóstico por imagen no invasivas han resultado de gran exactitud en el estudio anatómico de los pacientes con aterosclerosis, pero más interesante aún es el hecho de que estas modalidades se estén convirtiendo también en un instrumento preciso para el estudio funcional y biológico. La infla-

mación puede cuantificarse de manera exacta mediante la fusión de nuevas modalidades de imagen. Los contrastes dirigidos para el diagnóstico por imagen no invasivo son también instrumentos prometedores para la caracterización de la placa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Voute J. MDGs: chronic diseases are not on the agenda. *Lancet.* 2005; 366:1512-4.
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001;104:2746-53.
3. Popkin BM. The nutrition transition and its health implications in lower-income countries. *Public Health Nutr.* 1998;1:5-21.
4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 1997;14 Suppl 5:S1-85.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998;21:1414-31.
6. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care.* 1998;21:518-24.
7. Escaned J, Ryden L, Zamorano JL, Poole-Wilson P, Fuster V, Gitt A, et al. Trends and contexts in European cardiology practice for the next 15 years: The Madrid Declaration: a report from the European Conference on the Future of Cardiology, Madrid, 2-3 June 2006. *Eur Heart J.* 2007;28:634-7.
8. Simanis JG. Health care expenditures: international comparisons, 1970-80. *Soc Secur Bull.* 1987;50:19-24.
9. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1998;21:296-309.
10. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1999; 159:1873-80.
11. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:809A-809F.
12. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia.* 2002;45:S5-12.
13. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-7.
14. Rocchini AP. Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med.* 2002;346:854-5.
15. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1093-100.
16. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059-62.
17. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:295-309.
18. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1990;10:497-511.
19. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 2006;38:52-63.
20. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2007;99:6B-14B.
21. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808.

22. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:972-8.
23. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:961-7.
24. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221:286-9.
25. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270:26746-9.
26. Cote M, Mauriege P, Bergeron J, Almeras N, Tremblay A, Lemieux I, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1434-9.
27. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96:939-49.
28. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:35-42.
29. Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:795-7.
30. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J.* 2005;149:33-45.
31. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2784-91.
32. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001;322:716-20.
33. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:92-103.
34. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:S502-5; discussion S528-509.
35. Dumont M, Mauriege P, Bergeron J, Despres JP, Prud'homme D. Effect of a six month gemfibrozil treatment and dietary recommendations on the metabolic risk profile of visceral obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1136-43.
36. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:611-9.
37. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-9.
38. Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;346:739-45.
39. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamei I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116:3015-25.
40. Lin Y, Lee H, Berg AH, Lisanti MP, Shapiro L, Scherer PE. The lipopolysaccharide-activated toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. *J Biol Chem.* 2000;275:24255-63.
41. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol.* 2004;40:845-59.
42. Sondergaard L. Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. *Trends Genet.* 1993;9:193.
43. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 2002;277:50230-6.
44. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science.* 2001;294:1866-70.
45. Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:44-55.
46. Castrillo A, Joseph SB, Vaidya SA, Haberland M, Fogelman AM, Cheng G, et al. Crosstalk between LXR and toll-like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol metabolism. *Mol Cell.* 2003;12:805-16.
47. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46:2347-55.
48. Ibanez B, Prat-Gonzalez S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, et al. Early Metoprolol Administration Before Coronary Reperfusion Results in Increased Myocardial Salvage. Analysis of Ischemic Myocardium at Risk Using Cardiac Magnetic Resonance. *Circulation.* 2007;115:2909-16.
49. Ibanez B, Pinero A, Orejas M, Badimon J. Novel Imaging Techniques for Quantifying Overall Atherosclerotic Burden. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:299-309.
50. Ibanez B, Vilahur G, Badimon J. Plaque progression and regression in atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2007;5:292-9.
51. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2001;104:249-52.
52. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106:2884-7.
53. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest.* 1990;85:1234-41.
54. Corti R, Osende J, Hutter R, Viles-Gonzalez JF, Zafar U, Valdivieso C, et al. Fenofibrate induces plaque regression in hypercholesterolemic atherosclerotic rabbits: In vivo demonstration by high-resolution MRI. *Atherosclerosis.* 2007;190:106-13.
55. Ibanez B, Vilahur G, Cimmino G, Speidl W, Pinero A, Choi BG, et al. Rapid Change in Plaque Size, Composition and Molecular Footprint Following Recombinant ApoA-I<sup>Milano</sup> (ETC-216) Administration. *Magnetic Resonance Imaging Study in an Experimental Model of Atherosclerosis.* *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1104-9.
56. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105:2708-11.
57. Davies JR, Rudd JH, Fryer TD, Graves MJ, Clark JC, Kirkpatrick PJ, et al. Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined <sup>18</sup>F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2005;36:2642-7.
58. Sirol M, Itskovich VV, Mani V, Aguinaldo JG, Fallon JT, Mieselwitz B, et al. Lipid-rich atherosclerotic plaques detected by gadofluorine-enhanced in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2004;109:2890-6.
59. Amirbekian V, Lipinski MJ, Briley-Saebo KC, Amirbekian S, Aguinaldo JG, Weinreb DB, et al. Detecting and assessing macrophages in vivo to evaluate atherosclerosis noninvasively using molecular MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:961-6.

60. Moreno PR, Purushothaman KR, Zias E, Sanz J, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Curr Mol Med.* 2006; 6:457-77.
61. Levy AP, Levy JE, Kalet-Litman S, Miller-Lotan R, Levy NS, Asaf R, et al. Haptoglobin genotype is a determinant of iron, lipid peroxidation, and macrophage accumulation in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:134-40.
62. Purushothaman KR, Sanz J, Zias E, Fuster V, Moreno PR. Atherosclerosis neovascularization and imaging. *Curr Mol Med.* 2006;6:549-56.
63. Hutter R, Valdiviezo C, Sauter BV, Savontaus M, Chereshev I, Carrick FE, et al. Caspase-3 and tissue factor expression in lipid-rich plaque macrophages: evidence for apoptosis as link between inflammation and atherothrombosis. *Circulation.* 2004;109:2001-8.