

Resistencia a la insulina y aterosclerosis. Impacto del estrés oxidativo en la función endotelial

José Manuel Fernández-Real

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición CB 06/03/010. Departamento de Diabetes. Endocrinología y Nutrición. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona. España.

Objetivos. Resumir la evidencia según la cual el estrés oxidativo está en la base de diferentes procesos que conducen a la resistencia a la insulina, la inflamación y la disfunción endotelial.

Métodos y resultados. Se resalta el papel del hierro y de las citocinas inflamatorias. Se comentan las posibles ventajas terapéuticas de la depleción de hierro. Recientemente se han descubierto relaciones cuya existencia no se sospechaba entre las citocinas originadas en el tejido adiposo visceral y el metabolismo del hierro. Otros estudios han descrito relaciones divergentes entre las concentraciones de sTNFR circulantes y la función endotelial. Aunque se observó una asociación positiva entre el sTNFR1 y la vasodilatación dependiente del endotelio, se identificaron también relaciones contrarias respecto al sTNFR2, sobre todo en individuos con intolerancia a la glucosa. El conocimiento de la forma en la que se producen estas interacciones puede tener repercusiones terapéuticas. En este sentido, resulta sorprendente que la inactivación del TNFR1 en los ratones aumente la aterosclerosis y que la inactivación del NF- κ B aumente también la enfermedad vascular en los ratones. A la vista de estas observaciones paradójicas, algunos autores han planteado la posibilidad de que el sistema vascular intente limitar la captación de colesterol a través de procesos relacionados con la resistencia a la insulina.

Conclusiones. El conocimiento de los agentes que desencadenan el estrés oxidativo y la modulación de estos procesos aportarán importantes avances en la prevención y el tratamiento.

Palabras clave: Hierro. Resistencia a la insulina. Aterosclerosis. Citocinas. Inflamación.

Insulin Resistance and Atherosclerosis. The Impact of Oxidative Stress on Endothelial Function

Objectives. To summarize evidence according to which oxidative stress is at the background of different processes leading to insulin resistance, inflammation and endothelial dysfunction.

Methods and results. The role of iron and inflammatory cytokines is emphasized. The possible therapeutic advantages of iron depletion are discussed. Unsuspected relationships between cytokines originating in visceral adipose tissue and iron metabolism have been recently uncovered. Other studies have also provided divergent relationships between circulating sTNFR levels and endothelial function. While sTNFR1 was positively associated with endothelium-dependent vasodilatation, opposite relationships regarding sTNFR2 were observed, mainly in subjects with glucose intolerance. The knowledge of how these interactions occur may have therapeutic implications. In this respect, it is perplexing that inactivation of TNFR1 in mice increases atherosclerosis and that inactivation of NF- κ B also increases vascular disease in mice. Given these paradoxical observations, the possibility has been raised by some authors that the vasculature may attempt to limit the acquisition of cholesterol through processes related to insulin resistance.

Conclusions. The knowledge of the triggering agents leading to oxidative stress, and the modulation of these processes will have both preventive and therapeutic revenues.

Key words: Iron. Insulin resistance. Atherosclerosis. Cytokines. Inflammation.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la diabetes manifiesta se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular¹. Todos estos trastornos se acompañan de la presencia de estrés oxi-

dativo. Se ha propuesto que éste es el mecanismo patogénico que relaciona la resistencia a la insulina con la disfunción de las células β y las alteraciones dependientes del endotelio que finalmente conducen a la diabetes manifiesta y la enfermedad cardiovascular².

Cuando el consumo de calorías es superior al gasto de energía, el aumento de la actividad del ciclo del ácido cítrico inducido por el sustrato genera un exceso de NADH mitocondrial (mNADH) y de especies moleculares reactivas a oxígeno (ROS). Para protegerse frente a los efectos nocivos de las ROS, las células pueden reducir la formación de ROS y/o potenciar su elimina-

Correspondencia: Dr. J.M. Fernández-Real.
Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición.
Hospital Dr. Josep Trueta.
Ctra. França, s/n, 17007 Girona. España.
Correo electrónico: uden.jmfernandezreal@htrueta.scs.es

ABREVIATURAS

IL: interleucina
 IMC: índice de masa corporal
 IRE-BP: proteína de fijación del elemento regulador del hierro
 mNADH: NADH mitocondrial
 NO: óxido nítrico
 ROS: especies moleculares de oxígeno reactivo
 TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
 TNFR1: receptor del factor de necrosis tumoral 1
 TNFR2: receptor del factor de necrosis tumoral 2
 VDDE: vasodilatación dependiente del endotelio

ción. La evitación de la formación de ROS se logra impidiendo la acumulación de mNADH mediante la inhibición de la captación de nutrientes estimulada por la insulina y la evitación de la entrada de sustratos energéticos (piruvato, ácidos grasos) en las mitocondrias³.

El acetil-CoA, derivado de la glucosa a través del piruvato, o procedente de la oxidación beta de los ácidos grasos, se combina con el oxaloacetato para formar citrato, el cual se incorpora al ciclo del ácido cítrico y es convertido en isocitrato. La isocitrato deshidrogenasa dependiente de NAD⁺ genera NADH. Cuando no puede eliminarse el exceso de NADH mediante fosforilación oxidativa (u otro mecanismo), el gradiente protónico mitocondrial aumenta y se transfieren electrones individuales al oxígeno, lo cual da lugar a la formación de radicales libres, y en particular de aniones superóxido.

Se ha sugerido que la interrupción de la sobreproducción de superóxido por parte de la cadena de transporte de electrones mitocondrial podría normalizar la vía que interviene en el desarrollo del estrés oxidativo⁴.

Recientemente se han revisado en otra publicación las repercusiones del estrés oxidativo en el desarrollo de la aterosclerosis y la diabetes tipo 2^{2,4}. Este artículo se centra en el papel de algunos desencadenantes causales del estrés oxidativo, como el hierro y las citocinas.

PAPEL DEL HIERRO EN EL ESTRÉS OXIDATIVO, LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA ATROSCLEROSIS

El hierro está íntimamente relacionado con el estrés oxidativo. Participa, a través de la reacción de Fenton, en la formación de radicales libres de alta toxicidad, como los radicales superóxido e hidróxido, que son capaces de inducir una peroxidación lipídica. Para que el hierro actúe como agente prooxidante, debe estar en su forma libre. El hierro puede ser liberado de la ferritina por la acción de agentes reductores que convierten el Fe³⁺ en Fe²⁺.⁵ La glicación de la transferrina reduce su capacidad de unirse al hierro ferroso⁶ y, a través de

un aumento de la cantidad de hierro libre, estimula la síntesis de ferritina. Se sabe, además, que la holotransferrina glicada facilita la producción de radicales libres de oxígeno, como el radical hidroxilo, que amplifican aún más los efectos oxidativos del hierro⁷.

La fracción de hierro no utilizado y altamente tóxico se almacena en forma de moléculas de ferritina con objeto de neutralizarlo. La apoferritina, que es la fracción proteica de la ferritina, está plegada espacialmente de tal manera que crea un surco central que fija las moléculas de hierro oxidadas [Fe³⁺]. La apoferritina es una proteína de alto peso molecular (450 kDa), multimérica (24 subunidades de cadenas pesadas y ligeras), que presenta una alta y exquisita capacidad de almacenamiento de hierro (4.500 mols de hierro por mol de ferritina). La síntesis de apoferritina es inducida, a nivel tanto transcripcional como postranscripcional, por la presencia de hierro libre. El aumento de Fe²⁺ produce una regulación negativa de la afinidad de la proteína de fijación del elemento regulador del hierro (IRE-BP) por su lugar de fijación de IRE en la región 5' del mRNA de la ferritina, dando lugar a un aumento de la traducción de ferritina.

La cadena pesada de la molécula de apoferritina ejerce una actividad de ferroxidasa, catalizando la oxidación del Fe²⁺ en Fe³⁺, lo cual impide las reacciones redox cíclicas inducidas por el hierro que extenderían y amplificarían la lesión oxidativa. Esta actividad se produce en condiciones aerobias, y permite el almacenamiento del hierro intracelular. Cuando las concentraciones de antioxidantes son bajas, el potencial reductor y la anaerobiosis aumentan de manera progresiva, facilitando una liberación rápida del hierro de la ferritina. Además, la actividad de ferroxidasa en la cadena pesada es regulada negativamente en este contexto, con lo que se reduce la incorporación de hierro a la ferritina. El resultado global de las reacciones oxidativas es un aumento de la disponibilidad de hierro libre procedente de la molécula de ferritina, así como de otras moléculas que sufren una degradación, como el grupo hemo. Estos procesos pueden potenciar y amplificar, a su vez, el proceso de generación de radicales libres, provocando una lesión celular y tisular. El estrés oxidativo regula también negativamente la afinidad del IRE por la IRE-BP. Así pues, la ferritina puede actuar como fuente de hierro, que induce el estrés oxidativo, y también como mecanismo que protege frente a la toxicidad del hierro⁶.

La hiperferritinemia se da en un 6,6% de los pacientes con diabetes tipo 2 no seleccionados⁸. Generalmente, las concentraciones séricas de ferritina están aumentadas en los individuos con diabetes tipo 1 o tipo 2 mal controlada, y se ha demostrado que la ferritina predice los valores de HbA1c de manera independiente de la glucosa⁹, probablemente como consecuencia de un aumento del estrés oxidativo. Una mejora a corto plazo del control de la glucemia va seguida de reducciones variables de la concentración sérica de ferritina.

TABLA 1. Evidencias indicativas de la relación entre hierro – resistencia a la insulina – diabetes tipo 2

	Referencias
Hay una hiperferritinemia en un 6,6% de los pacientes con diabetes tipo 2 no seleccionados.	8
Las concentraciones séricas de ferritina suelen estar aumentadas en los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 mal controlados y se ha demostrado que la ferritina predice la HbA1c, de manera independiente de la glucosa, probablemente como consecuencia del estrés oxidativo.	9
La mejoría a corto plazo del control de la glucemia va seguida de disminuciones variables de la concentración sérica de ferritina.	9
El estrés oxidativo induce una resistencia a la insulina (al reducir la internalización de ésta) y un aumento de la síntesis de ferritina.	10
Las citocinas pueden causar también simultáneamente un aumento de los receptores de transferrina en la superficie celular, lo cual favorece el depósito de hierro y la resistencia a la insulina.	11, 12
Los radicales libres, como el O ₂ [·] son formados por la NADPH oxidasa y la transferencia de electrones mitocondrial. La visfatina, una nicotinamida fosforribosiltransferasa, es una enzima citosólica que interviene en la biosíntesis de NAD y presenta una asociación con los parámetros del metabolismo del hierro y la glucosa.	18, 19
La concentración máxima de mRNA de visfatina se encontró en el tejido hepático, seguido de la del tejido muscular. Estos tejidos son clásicamente sensibles a la insulina, pero se caracterizan también por desempeñar un papel central en el metabolismo del hierro. La expresión elevada de visfatina se observó también en la médula ósea, que es el origen del hierro circulante.	13
La visfatina sérica presentó una correlación negativa con la concentración sérica del receptor de transferrina soluble (sTfR). Los pacientes con una intolerancia a la glucosa y la concentración más baja de sTfR eran los que mostraban un nivel más alto de visfatina circulante. Esto sugiere que el aumento de los depósitos de hierro daría lugar a un incremento de la síntesis de visfatina.	
Los factores relacionados con la hiperglucemia o el estrés oxidativo pueden intervenir en parte en la asociación entre la visfatina y los parámetros del metabolismo del hierro en los individuos con una intolerancia a la glucosa.	19
Cabe prever una situación en la que la acción fisiológica de la insulina dé lugar a un aumento de la captación de diferentes nutrientes y de hierro. Cualquier factor que cause hiperinsulinemia (aumento de peso, edad, infecciones habituales repetidas, periodontitis) amplifica este proceso y determina un aumento del depósito de hierro, que a largo plazo agrava la resistencia a la insulina.	15

El estrés oxidativo influye también en el metabolismo de la glucosa y del hierro. Induce una resistencia a la insulina (al reducir la internalización de ésta¹⁰) y un aumento de la síntesis de ferritina.

Las citocinas pueden causar también un aumento de los receptores de transferrina en la superficie celular, favoreciendo con ello el depósito tisular de hierro¹¹ y la resistencia a la insulina¹².

En la tabla 1 aparecen las evidencias indicativas de la relación entre hierro, resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

AVANCES RECIENTES

La visfatina [también denominada factor potenciador de colonias de células pre-B¹³] es una nueva adipocina que es secretada predominantemente por el tejido adiposo visceral¹⁴. Como ocurre con la ferritina sérica^{9,15}, se ha observado que la visfatina plasmática está aumentada en la diabetes tipo 2 humana¹⁶. Como se ha indicado antes, el hierro participa, a través de la reacción de Fenton, en la formación de radicales libres de alta toxicidad, como los radicales hidroxilo (OH[·], a partir de Fe y H₂O₂), que son capaces de inducir la peroxidación lipídica¹⁷. Otros radicales libres, como el O₂[·] son formados por la NADPH oxidasa y la transferencia de electrones mitocondriales. En este sentido, la visfatina es una nicotinamida fosforribosiltransferasa, una enzima citosólica que interviene en la biosíntesis de NAD¹⁸. La concentración máxima de mRNA de visfatina fue la observada en el tejido hepático, seguida de la del tejido muscular¹³. Estos tejidos son clásicamente los sensibles

a la insulina, pero se caracterizan también por desempeñar un papel central en el metabolismo del hierro. Se observó también una expresión elevada de visfatina en la médula ósea, que es el origen del hierro circulante¹³. A la vista de esta coincidencia de la expresión de visfatina en tejidos ricos en hierro, un estudio reciente ha investigado la posible interacción de la visfatina con dicho metabolismo¹⁹.

Se observó que la visfatina sérica se asocia a diferentes parámetros del metabolismo del hierro, como la prohepcidina sérica y el receptor de transferrina soluble sérico (sTfR). Estas asociaciones diferían según el estado de obesidad y el estado de tolerancia a la glucosa. En los individuos no obesos, la concentración sérica de sTfR y la prohepcidina eran factores que contribuían de manera independiente a la variación de la visfatina tras introducir un control respecto a la edad y el IMC. Sin embargo, la sensibilidad a la insulina fue el único factor que contribuía a determinar la visfatina sérica cuando se tuvo en cuenta. En los individuos obesos, solamente el sTfR contribuía a producir la variación de la visfatina cuando se introducía un control respecto a IMC, edad, prohepcidina, sensibilidad a la insulina y estado de tolerancia a la glucosa. Estos resultados sugieren que la sensibilidad a la insulina podría ser el principal factor que influyera en las concentraciones séricas de visfatina dentro del margen completo de acción de la insulina en los individuos no obesos. Cuando se desarrolla una resistencia a la insulina (individuos obesos), el sTfR pasaría a ser uno de los factores que influyen en la concentración sérica de visfatina¹⁹.

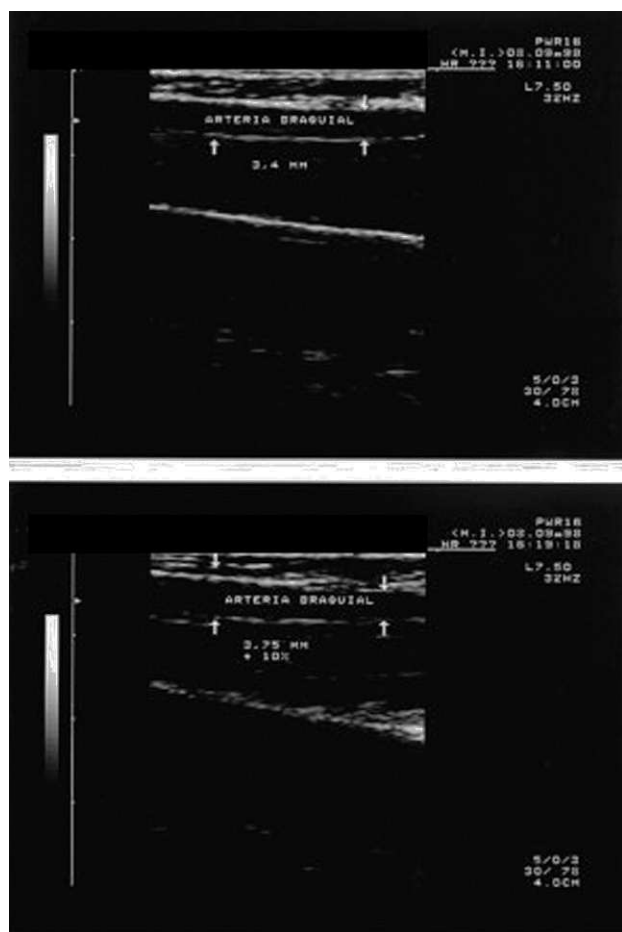


Fig. 1. Ecografía externa de alta resolución de la arteria humeral antes (panel superior) y después (panel inferior) de una vasodilatación inducida por isquemia.

La visfatina sérica presentaba una correlación negativa con las concentraciones séricas de sTfR. Los individuos con una alteración de la tolerancia a la glucosa y con las concentraciones más bajas de sTfR fueron los que mostraron una visfatina circulante más elevada. Esto sugiere que el aumento de las reservas de hierro daría lugar a un aumento de la síntesis de visfatina. Los factores relacionados con la hiperglucemia o el estrés oxidativo pueden intervenir en parte en la asociación existente entre la visfatina y los parámetros del metabolismo del hierro (sTfR, prohepcidina) en individuos con una alteración de la tolerancia a la glucosa¹⁹.

Así pues, la visfatina circulante parece estar relacionada con los parámetros del metabolismo del hierro, principalmente en los individuos con una alteración de la tolerancia a la glucosa¹⁹.

En resumen, puede pensarse en una situación en la que la acción fisiológica de la insulina dé lugar a un aumento de la captación de diferentes nutrientes y de hierro. Cualquier factor que cause una hiperinsulinemia (aumento de peso, envejecimiento, infecciones comunes repetidas, periodontitis) amplifica este proceso,

dando lugar a un aumento del depósito de hierro, que a largo plazo agrava la resistencia a la insulina.

DEPLECIÓN DE HIERRO Y ATEROSCLEROSIS

El efecto general del hierro catalítico consiste en convertir los radicales libres poco reactivos, como H_2O_2 , en otros altamente reactivos ($OH\cdot$ y $O_2\cdot$). Los radicales libres y otros productos derivados de la oxidación son factores conocidos que deterioran los mecanismos de vasodilatación²⁰ y causan una depleción endotelial de antioxidantes endógenos, como el ácido ascórbico²¹. La quelación del hierro bloquea la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y el hierro liberado del grupo hemo y la ferritina favorece la oxidación de estas lipoproteínas²². Así pues, teóricamente, es de prever que el aumento de disponibilidad de hierro contribuya a producir la enfermedad macrovascular, puesto que el hierro ejerce efectos adversos sobre el endotelio²³ y acelera el desarrollo de la aterosclerosis²⁴. De hecho, la expresión del gen de la ferritina aumenta en el transcurso de la formación de la placa aterosclerótica²⁵.

En los individuos con hemocromatosis, las arterias de tamaño medio se caracterizan por una hipertrofia excéntrica y una disminución de la distensibilidad, que son en parte reversibles tras una depleción de hierro²⁶. Estas observaciones parecen estar relacionadas con la fibrogénesis inducida por el hierro que determina un aumento del contenido total de colágeno en las arterias de estos pacientes. Hay también algunos datos que indican un crecimiento del tejido de la pared arterial dependiente del hierro: la quelación del hierro mediante deferoxamina inhibe la proliferación de las células de músculo liso vascular²⁷.

El uso a largo plazo del quelante de hierro modificado deferoxamina conjugada con hidroxietilalmidón previno la disfunción endotelial asociada a la diabetes mellitus experimental²⁸. En pacientes con diabetes tipo 2, las respuestas arteriales coronarias a la prueba de estrés por frío mejoraron de manera sustancial tras la administración de deferoxamina²⁹. De forma análoga, se demostró que la quelación del hierro aportaba una mejora en la disfunción endotelial de los pacientes con enfermedad coronaria³⁰.

Se observó asimismo una mejora de la vasodilatación inducida por nitroglicerina tras la extracción de sangre en pacientes con diabetes tipo 2. La mejora de la reactividad vascular fue paralela al descenso de la saturación de transferina sérica, la hemoglobina total (marcadores del hierro circulante) y la hemoglobina glicada de la sangre³¹. Estas observaciones sugieren que la disfunción vascular diabética parece ser parcialmente reversible y que el compartimento circulante actúa como un reservorio de metales de transición que afecta directamente a la función vascular³². El aumento de la hemoglobina, una proteína rica en hierro, es nocivo para la función endotelial, puesto

que se sabe que los vasos sanguíneos normales expuestos a la hemoglobina total y a la hemoglobina glicada experimentan un deterioro de la relajación vascular³³ (fig. 1).

Sin embargo, la relación entre el hierro y la aterosclerosis es motivo de controversia³⁴. Así, algunos datos experimentales obtenidos en animales respecto al efecto de la manipulación de las reservas de hierro sobre la aterosclerosis, y los datos obtenidos en el ser humano que indican una mejora de la estructura y la función vasculares tras una depleción de hierro^{26,29,30,31}, concuerdan con la teoría de que el hierro contribuye al desarrollo de la enfermedad vascular. No obstante, los datos epidemiológicos actuales que relacionan los depósitos de hierro con la aterosclerosis o con la enfermedad coronaria³⁴ no respaldan plenamente esta hipótesis.

En resumen, el impacto de los metales de transición en general y del hierro en particular, sobre la fisiología humana tan sólo ha empezado a aclararse en las últimas décadas. Dado que el hierro es un prooxidante de primera línea, contribuye a regular las manifestaciones clínicas de numerosas enfermedades sistémicas, incluida la diabetes mellitus y la aterosclerosis. La regulación que ejerce el hierro en el estrés oxidativo celular puede explicar, al menos en parte, su estrecha asociación con las anomalías de la sensibilidad a la insulina.

CITOCINAS, ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Diferentes citocinas inducen alteraciones mitocondriales y un aumento de la producción de radicales libres. Las citocinas desempeñan también un importante papel en la lesión endotelial inducida por la inflamación. El endotelio vascular interviene en la respuesta inflamatoria a la aterosclerosis³⁵⁻³⁸, y los cambios de la función endotelial podrían estar en la base de la asociación entre enfermedad cardiovascular e inflamación.

En los últimos años, se ha obtenido una evidencia creciente que indica que la inflamación crónica está relacionada simultáneamente con la disfunción endotelial, la aterosclerosis y la resistencia a la insulina^{39,40}. La disfunción endotelial es una de las primeras anomalías que pueden detectarse en los individuos con riesgo de sufrir episodios cardiovasculares y está relacionada con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2^{36,37}. Las concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-18, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de otros varios marcadores inflamatorios están aumentadas en los pacientes con cardiopatía isquémica^{39,41-43}. Los varones que han estado expuestos a un aumento de las proteínas plasmáticas sensibles a la inflamación presentan una letalidad superior en futuros episodios coronarios, después de introducir un ajuste para los factores de riesgo tradicionales^{41,44}. Las citocinas circulantes están también elevadas en la diabetes tipo 2, la obesidad y el sín-

drome de resistencia a la insulina y desempeñan un papel central en la patogenia de estos trastornos³⁹.

Interleucinas

Concretamente, se ha afirmado que la liberación de IL-6, principalmente procedente de los adipocitos abdominales, desempeña un papel clave en la relación entre el estrés oxidativo y la disfunción endotelial³. La IL-6 es un mediador de la respuesta inflamatoria y está ligada a la dislipidemia, la diabetes tipo 2 y el riesgo de infarto de miocardio^{39,45-47}. La IL-6 es secretada por diversos tipos celulares diferentes, incluidas las células linfoides y endoteliales, los fibroblastos, el músculo esquelético y el tejido adiposo. Las concentraciones de IL-6 circulante están correlacionadas también con la obesidad y la resistencia a la insulina, y pueden predecir la aparición de una diabetes tipo 2⁴⁷⁻⁵⁰.

Resulta difícil determinar si las citocinas inducen la lesión endotelial de forma directa o, al menos en parte, a través de la inflamación asociada a la resistencia a la insulina. Recientemente, se ha descrito una asociación independiente entre la resistencia a la insulina y la disfunción vascular en 81 pacientes con diabetes tipo 2³⁷. La resistencia a la insulina se acompañó de una disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio y un aumento de la inflamación de bajo grado. En la diabetes tipo 2, se ha sugerido también la presencia de una sensibilidad característica del endotelio a la resistencia a la insulina³⁷.

En otro estudio, se observó una correlación negativa entre las concentraciones de IL-6 y la vasodilatación dependiente del endotelio, que continuaba siendo significativa tras introducir un ajuste respecto a la sensibilidad a la insulina y otros factores de riesgo, en varones aparentemente sanos⁵¹. En dicho estudio los autores analizaron a varones sanos con objeto de reducir al mínimo el efecto de confusión producido por otros factores de riesgo o tratamientos que pudieran interferir en la interpretación de los resultados⁵¹. La asociación entre las concentraciones séricas de IL-6 y la vasodilatación dependiente del endotelio fue especialmente significativa en los individuos con una glucosa en ayunas estrictamente normal⁵¹. Hay otros factores y citocinas en el contexto de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina que pueden atenuar la relación entre la IL-6 y la disfunción endotelial cuando aumenta la glucosa en ayunas.

Se ha demostrado que las células del endotelio y del músculo liso producen IL-6⁵². La inflamación puede producir una disfunción endotelial a través de diferentes mecanismos. La inflamación es capaz de deteriorar la vasodilatación mediada por el flujo tanto a través de un aumento de la vasoconstricción como por una reducción de los vasodilatadores de origen endotelial⁵³. Las citocinas pueden inducir también una vasoconstricción a través de diferentes vías, como la inducción

de la síntesis de endotelina-1, la reducción de la expresión de óxido nítrico (NO) sintasa endotelial o la disminución de la biodisponibilidad del NO⁴⁰.

En el estudio de la segunda generación de Framingham, se demostró una correlación inversa entre las concentraciones de IL-6 y la función endotelial, y esta relación se atenúa tras un ajuste respecto a los factores de riesgo tradicionales⁵⁴. La relación entre la IL-6 y la vasodilatación mediada por el flujo se ha descrito también en individuos con síndrome coronario agudo e hipercolesterolemia^{55,56}. En esos estudios, a pesar de la estrecha relación existente entre el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular, no se evaluó el efecto de la resistencia a la insulina sobre la función endotelial.

Se ha demostrado que la rosiglitazona mejora la reactividad vascular de la misma forma que reduce las concentraciones de IL-6, lo cual sugiere un papel de esta citocina en el efecto de la resistencia a la insulina sobre la función vascular⁵⁷.

Otra hipótesis explicativa sería que una inflamación de bajo grado (aumento de interleucina 6) pudiera constituir la agresión inicial, la cual ejercería un papel clave en la agrupación de inflamación/resistencia a la insulina, al inducir predominantemente una disfunción endotelial. En una segunda agresión posterior, el efecto de la resistencia a la insulina sobre el endotelio pasaría a ser más importante de por sí, y desempeñaría el papel central en las anomalías metabólicas asociadas a la disfunción vascular⁵¹. Serán necesarios estudios prospectivos que analicen simultáneamente la inflamación, la resistencia a la insulina y la función endotelial para comprender mejor el mecanismo que subyace en estos procesos.

Debe reconocerse también que la respuesta inflamatoria crónica en el contexto de la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial se produce no sólo con la interleucina 6 sino también probablemente con multitud de otros factores. En futuros estudios, será interesante determinar si la interleucina 6 es más importante que otras citocinas y factores circulantes.

PAPEL DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α)

El TNF- α es una citocina proinflamatoria que interviene también en la patogenia de la resistencia a la insulina y en la disfunción del endotelio ligada a este fenómeno^{39,58}. En diferentes estudios se han descrito efectos contradictorios del TNF- α sobre la función endotelial⁵⁹⁻⁶¹. La infusión intrabraqial aguda de TNF- α deteriora la vasodilatación dependiente del endotelio, pero el TNF- α potencia también el mecanismo de protección⁵⁸⁻⁶¹.

El TNF- α lleva a cabo sus múltiples actividades biológicas tras la unión a dos receptores de membrana diferentes, el TNFR1 y el TNFR2, activando diferentes cascadas de señalización, con lo que facilita respuestas

celulares distintas⁶². Tras la unión a estos receptores, una fragmentación proteolítica de las partes extracelulares da origen a las formas solubles, denominadas sTNFR1 y sTNFR2⁶³. Se cree que las concentraciones de sTNFR1 y sTNFR2 reflejan los efectos previos del TNF- α ⁶³.

El desprendimiento de TNFR1 da lugar a un aumento de sTNFR1, que antagoniza el TNF- α ⁶⁴. El aumento de la expresión de sTNFR1 redujo la bioactividad de TNF- α y protegió el miocardio frente al infarto tras la isquemia y reperfusión^{65,66}. El sTNFR1 podría tener otras funciones protectoras a través de la estimulación del crecimiento de las células endoteliales⁶⁷. Por otra parte, las concentraciones de sTNFR2 se han relacionado con la enfermedad coronaria⁶⁸, la resistencia a la insulina⁶⁹ y la hipertensión⁷⁰.

Los estados de resistencia a la insulina se asocian también a un deterioro del desprendimiento de sTNFR1 y un aumento del desprendimiento de sTNFR2^{70,71}. La regulación positiva mantenida del TNFR2 humano en ratones transgénicos conduce a una acumulación crónica de receptores de la superficie celular y plasmáticos⁷², que les proporciona una capacidad de hiperrespuesta al TNF- α circulante.

Estos mecanismos antiateroscleróticos inducidos por los sTNFR1, y los mecanismos proateroscleróticos asociados al sTNFR2 concuerdan con algunas observaciones recientes⁷³. Se evaluó la relación entre los receptores de TNF- α soluble, la sensibilidad a la insulina y la reactividad vascular en individuos con una tolerancia a la glucosa normal o alterada. Se observó una correlación positiva entre las concentraciones de sTNFR1 y la vasodilatación dependiente del endotelio ($r = 0,291$, $p = 0,02$) en los individuos con una tolerancia a la glucosa normal. En un análisis de regresión múltiple, el sTNFR1 en suero contribuía de manera independiente a la varianza de la vasodilatación dependiente del endotelio (VDDE) en estos individuos, tras introducir un ajuste respecto a edad, IMC, tabaquismo, presión arterial sistólica y diastólica y sensibilidad a la insulina ($B = 0,414$, $p = 0,002$)⁷³. El sTNFR2 circulante presentaba una asociación negativa con la sensibilidad a la insulina ($r = -0,20$, $p = 0,04$) y se observó una tendencia respecto a la VDDE ($r = -0,190$, $p = 0,058$). En los individuos con intolerancia a la glucosa, las concentraciones séricas de sTNFR2 presentaban una correlación negativa con la VDDE ($r = -0,366$, $p = 0,047$). Sin embargo, la relación no era significativa tras introducir un ajuste respecto a variables de confusión⁷³. No se observó asociación alguna entre la vasodilatación independiente del endotelio y las concentraciones de sTNFR1 o sTNFR2 circulantes⁷³.

Este estudio ha mostrado, pues, relaciones divergentes entre las concentraciones de sTNFR circulante y la función endotelial. Aunque el sTNFR1 tenía una asociación positiva con la VDDE, se observó la relación contraria con el sTNFR2, principalmente en los individuos con intolerancia a la glucosa⁷³. El conocimiento

de la forma en la que se producen estas interacciones puede tener repercusiones terapéuticas. A este respecto, resulta sorprendente que la inactivación de un TNFR1 en los ratones aumente la aterosclerosis⁷⁴. La inactivación de NF- κ B también aumenta la enfermedad vascular en el ratón⁷⁵. A la vista de estas observaciones paradójicas, se ha planteado la posibilidad de que el sistema vascular pueda intentar limitar la captación de colesterol a través de procesos relacionados con la resistencia a la insulina⁷⁶.

CONCLUSIONES

En resumen, se están identificando cada vez mejor los agentes desencadenantes que conducen al estrés oxidativo (hierro y citocinas inflamatorias) y la modulación de estos procesos. El conocimiento de estas interacciones aportará, indudablemente, un rendimiento preventivo y terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
- Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:816-23.
- van Gaal LF, Mertens IL, deBlock CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-80.
- Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care*. 2003;26:1589-96.
- Reif DW. Ferritin as a source of iron for oxidative damage. *Free Rad Biol Med*. 1992;12:417-27.
- Fujimoto S, Kawakami N, Ohara A. Nonenzymatic glycation of transferrin: Decrease of iron-binding capacity and increase of oxygen radical production. *Biol Pharm Bull*. 1995;18:396-400.
- Juckett MB, Balla J, Balla G, Jessurun J, Jacob HS, Vercellotti GM. Ferritin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein in vitro. *Am J Pathol*. 1995;147:782-9.
- O'Brien T, Basset B, Burray DM, Dinneen S, O'Sullivan DJ. Usefulness of biochemical screening of diabetic patients for hemochromatosis. *Diabetes Care*. 1990;13:532-4.
- Fernández-Real JM, Ricart W, Arroyo E, Balança R, Casamitjana R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 1998;21:62-8.
- Bertelsen M, Änggård EE, Carrier MJ. Oxidative stress impairs insulin internalization in endothelial cells in vitro. *Diabetologia*. 2001;44:605-13.
- Hirayama M, Kohgo Y, Kondo H, Shintani N, Fujikawa K, Sasaki K, et al. Regulation of iron metabolism in HepG2 cells: a possible role for cytokines in the hepatic deposition of iron. *Hepatology*. 1993;18:874-80.
- Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1154-9.
- Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*. 1994;14:1431-7.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-30.
- Fernández-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51:2348-54.
- Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:295-9.
- Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD. Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem*. 1985;260:3275-80.
- Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol*. 2002;32:3225-34.
- Fernández-Real JM, Moreno JM, Chico B, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Circulating visfatin is associated with parameters of iron metabolism in subjects with altered glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2007;30:616-21.
- Graier WF, Simecek S, Kukovetz WR, Kostner GM. High D-glucose-induced changes in endothelial Ca²⁺/EDRF signaling are due to generation of superoxide anions. *Diabetes*. 1996;45:1386-95.
- Yue DKS, McLennon S, Fisher E, Heffernan S, Capogreco C, Ross GR. Ascorbic acid status and polyol pathway in diabetes. *Diabetes*. 1989;38:257-61.
- Abdalla DSP, Campa A, Monteiro MP. Low density lipoprotein oxidation by stimulated neutrophils and ferritin. *Atherosclerosis*. 1992;97:149-59.
- Lekakis J, Papamichael C, Stamatiopoulos K, Cimponeriu A, Voutsas A, et al. Hemochromatosis associated with endothelial dysfunction: evidence for the role of iron stores in early atherogenesis. *Vasc Med*. 1999;4:147-8.
- Araujo JA, Romano EL, Brito BE, Parthe V, Romano M, Bracho M, et al. Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1172-80.
- Pang J, Jiang MJ, Chen YL, Wang FW, Wang DL, Chu SH. Increased ferritin gene expression in atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1996;97:2204-12.
- Failla M, Giannattasio C, Piperno A, Vergani A, Grappiolo A, Gentile G, et al. Radial artery wall alterations in genetic hemochromatosis before and after iron depletion therapy. *Hepatology*. 2000;32:569-73.
- Porreca E, Uchino S, di Febbo C, di Bartolomeo N, Angelucci D, Napolitano AM, et al. Antiproliferative effect of desferrioxamine on vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1994;14:299-304.
- Pieper GM, Siebeneich W. Diabetes-induced endothelial dysfunction is prevented by long-term treatment with the modified iron chelator, hydroxyethyl starch conjugated-deferoxamine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;30:734-8.
- Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Antony I. Coronary microvascular adaptation to myocardial metabolic demand can be restored by inhibition of iron-catalyzed formation of oxygen free radicals in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2002;51:813-8.
- Duffy SJ, Biegelsen ES, Holbrook M, Russell JD, Gokce Jr JK. Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;103:2799-804.
- Fernández-Real JM, Peñarroja G, Castro A, García-Bragado F, Ricart W. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes mellitus. Effects on vascular reactivity. *Diabetes Care*. 2002;25:2249-55.
- Cameron NE, Cotter MA. Effects of an extracellular metal chelator on neurovascular function in diabetic rats. *Diabetologia*. 2001;44:621-8.
- Angulo J, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C, Marin J, Rodriguez-Mañas L. Impairment of endothelium-dependent relaxation by increasing percentages of glycosylated human hemoglobin: possible mechanisms involved. *Hypertension*. 1996;28:583-92.
- Valk Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:1542-8.

35. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
36. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*. 2002;45:623-34.
37. Natali A, Toschi E, Baldeweg S, Ciociaro D, Favilla S, Sacca L, et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1133-40.
38. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149-60.
39. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278-301.
40. Vila E, Salices M. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:1016-21.
41. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
42. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Saks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2002;101:2149-53.
43. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L, Tyden P, Lind P, Janzon L, et al. Fatality of future coronary events is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based prospective cohort study. *Circulation*. 2004;110:27-31.
44. Pradham AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifi N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*. 2002;288:980-7.
45. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-72.
46. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary mechanism. *Clin Nutr*. 2005;24:16-31.
47. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148:209-14.
48. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
49. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993;54:1-78.
50. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4196-200.
51. Esteve E, Castro A, Lopez-Bermejo A, Vendrell J, Ricart W, Fernandez-Real JM. Serum interleukin 6 correlates with endothelial dysfunction in healthy men independently of insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2007;30:939-45.
52. Loppnow H, Libby P. Comparative analysis of cytokine induction in human vascular endothelial and smooth muscle cells. *Lymphokine Res*. 1989;8:293-9.
53. Verma S, Wang Ch, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913-9.
54. Vita JA, Keaney JF Jr, Larson MG, Keyes MJ, Massaro JM, Lipinski I, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110:3604-9.
55. Lee K, Blann AD, Lip GY. Inter-relationships of indices of endothelial damage/dysfunction [circulating endothelial cells, von Willebrand factor and flow-mediated dilatation] to tissue factor and interleukin-6 in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2006;111:302-8.
56. Nawawi H, Osman NS, Annuar R, Khalid BA, Yusoff K. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 levels reflect endothelial dysfunction in patients with primary hypercholesterolemia treated with atorvastatin. *Atherosclerosis*. 2003;169:283-91.
57. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Saccomanno F, Sasso FC, et al. Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:1071-6.
58. Rask-Madsen C, Dominguez H, Ihlemann N, Hermann T, Kober L, Torp-Pedersen C. Tumor necrosis factor- α inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*. 2003;108:1815-21.
59. Chia S, Qadan M, Newton R, Ludlam C, Fox KA, Newby DE. Intra-arterial tumor necrosis factor- α impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:695-701.
60. Matsubara T, Ziff M. Increased superoxide anion release from human endothelial cells in response to cytokines. *J Immunol*. 1986;137:3295-8.
61. Yoshizumi M, Perrella Ma, Burnett JC, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res*. 1993;73:205-9.
62. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol*. 2001;11:372-7.
63. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med*. 1992;175:323-9.
64. Selinsky CL, Borouh KL, Halsey WA, Howel MD. Multifaceted inhibition of anti-tumor immune mechanisms by soluble tumor necrosis factor receptor type I. *Immunology*. 1998;94:88-93.
65. Sugano M, Hata T, Tsuchida K, Suematsu N, Oyama J, Satoh S, et al. Local delivery of soluble TNF- α receptor 1 gene reduces infarct size following ischemia/reperfusion injury in rats. *Mol Cell Biochem*. 2004;206:127-32.
66. Sugano M, Tsuchida K, Hata T, Makino N. In vivo transfer of soluble TNF- α receptor 1 gene improves cardiac function and reduces infarct size after myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2004;18:911-3.
67. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. Increased proliferation of endothelial cells with overexpression of soluble TNF- α receptor I gene. *Atherosclerosis*. 2002;162:77-84.
68. Benjafeld AV, Wang XL, Morris BJ. Tumor necrosis factor receptor 2 gene(TNFRSF1b) in genetic basis of coronary artery disease. *J Mol Med*. 2001;79:109-15.
69. Dzienis-Straczewska S, Straczewski M, Szelachowska M, Stepień A, Kowalska I, Kinalska I. Soluble tumor necrosis factor- α receptors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2003;26:875-80.
70. Fernandez-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Peñarroja G, et al. Shedding of TNF- α receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:952-9.
71. Aderka D, Engelmann H, Abu-Avid S, Lev D, Setton A, Cope AP, et al. Shedding kinetics of soluble tumor necrosis factor(TNF) receptors after systemic TNF leaking during isolated limb perfusion. Relevance to the pathophysiology of septic shock. *J Clin Invest*. 1998;101:650-9.
72. Douni E, Kollias G. A critical role of the p75 tumor necrosis factor receptor (p75TNFR) in organ inflammation independent of TNF, lymphotoxin α , or the p55TNFR. *J Exp Med*. 1998;188:1343-52.
73. Esteve E, Castro A, López-Bermejo A, Ricart W, Fernandez-Real JM. Divergent relationships among soluble TNF- α receptor 1 and 2, insulin resistance and endothelial function. *Diabetes Care*. 2006;29:1460-1.
74. Schreyer SA, Peschon JJ, leBoeuf RC. Accelerated atherosclerosis in mice lacking tumor necrosis factor receptor p55. *J Biol Chem*. 1996;271:26174-8.
75. Kanters E, Pasparakis M, Gijbels MJ, Vergouwe MN, Partouens-Hendriks I, Fijneman RJ, et al. Inhibition of NF- κ B activation in macrophages increases atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice. *J Clin Invest*. 2003;112:1176-85.
76. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2005;116:1813-22.