

## Síndrome metabólico e inflamación, ¿un pez vivíparo, oblongo?

DANIEL J. PIÑEIRO<sup>MTSAC, 1</sup>

“La belleza figura en la categoría decimosexta: es un pez vivíparo, oblongo. Estas ambigüedades, redundancias y deficiencias recuerdan las que el doctor Franz Kuhn atribuye a cierta enciclopedia china que se titula *Emporio celestial de conocimientos benévolos*. En sus remotas páginas está escrito que los animales se dividen en (a) pertenecientes al Emperador, (b) embalsamados, (c) amaestrados, (d) lechones, (e) sirenas, (f) fabulosos, (g) perros sucios, (h) incluidos en esta clasificación, (i) que se agitan como locos, (j) innumerables, (k) dibujados con un pincel finísimo de pelo de camello, (l) etcétera, (m) que acaban de romper el jarrón, (n) que de lejos parecen moscas.”

JORGE LUIS BORGES,

“Otras inquisiciones. El idioma analítico de John Wilkins” (1952)

En: Borges JL. Obras Completas. Barcelona: Emecé Editores; 1996. p. 84-7.

El síndrome metabólico (SM) fue descrito en 1988 por Reaven y colaboradores. (1) Sin embargo, como lo señalan Sarafidis y colaboradores, la relación entre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular se remonta a las primeras décadas del siglo pasado. (2) Ya durante la época de la Primera Guerra Mundial, Hitzenberger y Richter-Quittner, estudiaron la interdependencia entre trastornos metabólicos e hipertensión y entre esta última y diabetes. En 1921 y 1922, Kylin y Marañón publicaron sendos artículos sobre la relación entre diabetes e hipertensión. Es Kylin quien por primera vez definió un síndrome de “hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia”. Por su parte, en 1936 Himsworth fue el primero en dividir a los pacientes entre insulinosensibles e insulinoresistentes. En 1947, Vague diferenció la obesidad ginecoide y androide y señaló la relación de ésta con la diabetes, la hipertensión, la gota y la aterosclerosis. En 1966, Albrink y Meigs subrayaron la relación de obesidad con las dislipidemias y la hipertrigliceridemia. A partir de los años sesenta se propusieron diversas denominaciones para agrupamientos de alteraciones metabólicas relacionadas con riesgo cardiovascular. En 1966, Camus refirió el “trisíndrome metabólico”, gota, diabetes e hiperlipidemia; en 1967, Avogaro y Crepaldi denominaron “plurisíndrome metabólico” a la coexistencia de hiperlipidemia, obesidad y diabetes, asociadas ocasionalmente con hipertensión y enfermedad coronaria. En 1968, Mehnert y Kuhlmann definieron el “síndrome del bienestar”, que vincula las anormalidades metabólicas con los hábitos nutricionales y el estilo de vida en los países desarrollados. En 1973, Hanefeld subrayó el alto riesgo de aterosclerosis en individuos con este

agrupamiento de alteraciones y, en 1981, junto con Leonhardt, describió el “síndrome metabólico”: diabetes mellitus tipo 2, hiperinsulinemia, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, gota y trombofilia, poniendo de relieve la importancia del sustrato genético y de condiciones ambientales como la sobrealimentación y la falta de ejercicio. En 1988, Reaven designó “síndrome X” a la presencia de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, niveles altos de VLDL y triglicéridos, niveles bajos de HDL, hipercolesterolemia e hipertensión; el factor etiológico común de estas alteraciones es la resistencia a la insulina, presente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa, pero también en el 25% de los individuos con tolerancia normal a la glucosa. En 1989, Kaplan agregó la presencia de obesidad central y así definió el “cuarteto de la muerte”: adiposidad central, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión. DeFronzo y Ferrannini, en 1991, y Haffner, en 1992, se refirieron directamente a “resistencia a la insulina”. (2)

El decidido afán clasificatorio, que evoca el inspirado acápite de Jorge Luis Borges, no se agota hasta nuestros días en que coexisten, para inquietud de los clínicos y desafío de su capacidad mnésica, las definiciones de la World Heart Organization (WHO), del European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR), del National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) y de la International Diabetes Federation (IDF). Recientemente, un documento de la American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) cuestiona las definiciones, los mecanismos fisiopatológicos y su valor como factor de riesgo vascular. (2)

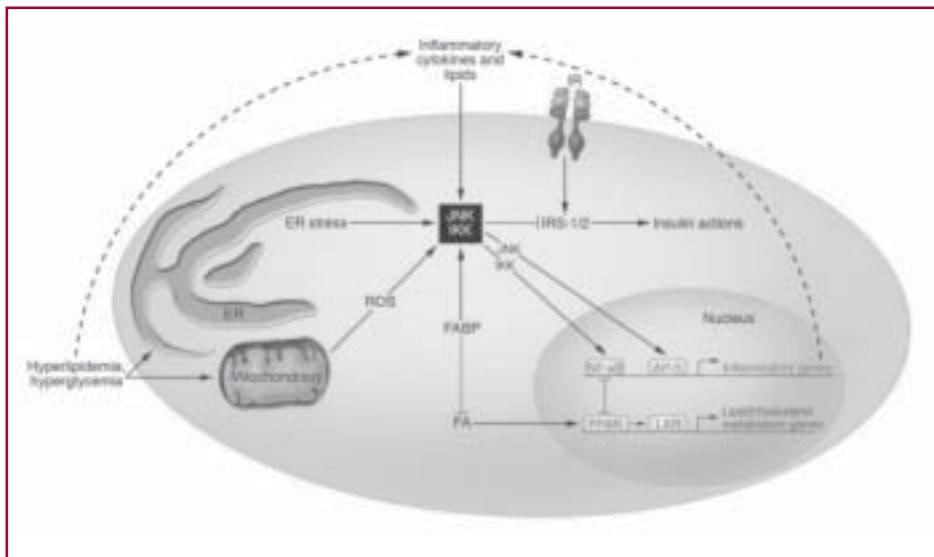
<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Profesor Titular de Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina  
Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina  
e-mail: dpineiro@sac.org.ar

Más allá de discutir definiciones, se imponen investigaciones sobre el SM, su patogénesis, su relación con la enfermedad vascular, la prevención y el tratamiento. En el presente número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Renna y colaboradores analizan un aspecto fisiopatológico del SM sumamente atractivo: la expresión vascular de factores de transcripción proinflamatorios sensibles a redox. (3)

El concepto de que la inflamación “gobierna” la aterosclerosis y sus complicaciones brinda una hipótesis unicista de la relación entre los factores de riesgo y las alteraciones celulares y moleculares subyacentes a la enfermedad. (4) Si bien existen pruebas de que la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad vascular comparten un ambiente caracterizado por resistencia a la insulina e inflamación crónica de baja intensidad, son más escasas las evidencias sobre la relación de éstas con el estrés oxidativo. (5-12) Se reconoce que fisiológicamente la insulina inhibe la

generación de especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species* [ROS]), la actividad del factor nuclear kappa B (*nuclear factor kappa B* [NF-kappa B]) y la expresión del p47<sup>phox</sup>, aumenta la expresión del inhibidor del NF-kappa B (*inhibitor of NF-kappa B* [I-kappa B]) en células mononucleares y disminuye la concentración plasmática de moléculas de adhesión intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1* [ICAM1]) y de proteína quimiotáctica 1 (*monocyte chemoattractant protein-1*). Además, la insulina suprime la transcripción de factores proinflamatorios como el activador de la proteína 1 (*activator protein 1* [AP-1]) y de genes de respuesta temprana de crecimiento 1 y 2 (*early growth response gene-1, 2* [Egr-1, 2]), de la metaloproteínasa de la matriz 9, del factor tisular (*tissue factor* [TF]) y del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* [PAI-1]). Es decir que la insulina tiene un efecto antiinflamatorio y antioxidante. (13) Wellen y colabo-



**Fig. 1.** Modelo de la yuxtaposición de las vías metabólicas e inflamatorias en el adipocito o el macrófago. Reproducido de Wellen K, et al. (9)

Las vías inflamatorias pueden iniciarse por mediadores extracelulares como citoquinas y lípidos, por estrés intracelular, como estrés del sistema retículo endoplasmático (*endoplasmic reticulum*, ER), o por exceso de producción de especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS) por las mitocondrias. Las señales de estos mediadores convergen con las vías de las señales inflamatorias, incluidas la cinasa amino terminal c-Jun (*c-Jun N-terminal kinase*, JNK) y la cinasa del inhibidor del NF-κB (*inhibitor of NF-κB kinase*, IKK). Estas vías conducen a la producción de mediadores inflamatorios adicionales a través de la regulación de la transcripción, así como por la inhibición directa de las señales de la insulina. Otras vías como las mediadas por proteínas supresoras de la señalización de las citoquinas (*suppressor of cytokine signaling*, SOCS) y por la sintetasa inducible del óxido nítrico (*inducible NO synthase*, iNOS) también están involucradas en la inhibición de la inflamación mediada por insulina. Oponiéndose a las vías inflamatorias se encuentran los factores de transcripción de las familias del receptor activado proliferador de peroxisoma (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) y del receptor X hepático (*liver X receptor*, LXR) que promueven el transporte de nutrientes y el metabolismo y antagonizan la actividad inflamatoria. Una regulación más proximal es realizada por las proteínas transportadoras de ácidos grasos (*fatty acid-binding protein*, FABP), las que probablemente secuestran ligandos de estos factores transcripcionales y promueven un ambiente más inflamatorio. La ausencia de FABP es antiinflamatoria. La célula debe mantener un balance entre metabolismo e inflamación. Ello es un desafío, particularmente en condiciones de sobrenutrición, dado que el proceso requerido para responder a los nutrientes y para su utilización, como el metabolismo oxidativo mitocondrial y el aumento de síntesis del ER, puede inducir una respuesta inflamatoria.

AP-1: Activador de la proteína 1. ER: Retículo endoplasmático. FA: ácidos grasos. FABP: Proteínas transportadoras de ácidos grasos. IKK: Cinasa del inhibidor del NF-κB. IRS: Sustrato receptor de la insulina. JNK: Cinasa c-Jun N-terminal. LXR: Receptor X hepático. NF-κB: Factor nuclear kappa B. PPAR: Receptor activado proliferador de peroxisoma. ROS: Especies reactivas de oxígeno. ER stress: Estrés del ER. *Inflammatory cytokines and lipids*: Citoquinas inflamatorias y lípidos. *Insulin actions*: Acciones de la insulina. *Nucleus*: Núcleo. *Hyperlipidemia, hyperglycemia*: Hiperlipidemia, hiperglucemia. *Mitochondrion*: Mitocondria. *Inflammatory genes*: Genes inflamatorios. *Lipid/cholesterol metabolism genes*: Genes del metabolismo de los lípidos y del colesterol.

radores, sobre la base de los trabajos de Lin y colaboradores y de Furukawa y colaboradores, refieren que el aumento del metabolismo de la glucosa puede producir un incremento de la producción de ROS por las mitocondrias que induce una activación de los mecanismos inflamatorios (Figura 1). (9-11) Furukawa y colaboradores sostienen que la acumulación de grasa se correlaciona con el estrés oxidativo. En efecto, la producción de ROS aumenta en el tejido adiposo de ratones obesos con incremento de la expresión de NADPH oxidasa y disminución de enzimas antioxidativas. En cultivo de adipocitos, los niveles elevados de ácidos grasos aumentan el estrés oxidativo por activación de la NADPH oxidasa y causan desregulación en la producción de adipocitocinas, incluidas la adiponectina, PAI-1, la interleucina 6 y la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos. La inhibición de la NADPH oxidasa reduce la producción de ROS en el tejido adiposo atenuando la desregulación de las adipocitocinas y la esteatosis hepática. (11) Lavrovsky y colaboradores agregan que el aumento progresivo de estrés oxidativo debido a alteraciones de la homeostasis redox es uno de los marcadores del proceso de envejecimiento. Así, los cambios en la expresión genética a través de factores de transcripción de ROS producen fenotipos tanto de envejecimiento como de inflamación. Los factores de transcripción directamente influidos por los ROS y las citocinas proinflamatorias incluyen el NF-kappa B, el AP-1, la proteína específica 1 (Sp1), los receptores del proliferador del peroxisoma activados (PPAR) y otros miembros de la superfamilia del receptor nuclear. (12) Por su parte, Barbato y colaboradores establecen que el daño vascular en los estados de resistencia a la insulina como el SM y la diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión y del receptor similar a la lecitina oxidado de las lipoproteínas de baja densidad 1 (*lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1* [LOX-1]), de infiltración por células inflamatorias y de formación de neointima. La transferencia del gen de la sintetasa inducible del óxido nítrico (*inducible NO synthase* [iNOS]) inhibe todos estos eventos, lo cual indicaría que el aumento de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo en la resistencia a la insulina podría revertirse con el aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico. (14)

El sobresaliente experimento diseñado por Renna y colaboradores corrobora, en un modelo experimental en animales, que el estrés oxidativo y la conse-

cuente activación de genes que participan en el proceso inflamatorio intervienen activamente en el desarrollo de remodelación vascular. (3)

Quizás sea el momento de olvidar, aunque sólo sea por unos instantes, los afanes clasificatorios que ilustra la apócrifa enciclopedia china de Borges y repensar el SM desde sus mecanismos fisiopatológicos más íntimos, que tienen la belleza de un “pez vivíparo, oblongo” (y probablemente, como médicos, la riqueza de un futuro terapéutico promisorio).

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006;24:621-6.
3. Renna N, Vázquez M, González S, Lama C, Cruzado M, Miatello R. Expresión vascular de factores de transcripción proinflamatorios en un modelo de síndrome metabólico. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:36-41.
4. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:A33-46.
5. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C719-41.
6. Peiro C, Matesanz N, Nevado J, Lafuente N, Cercas E, Azcutia V, et al. Glycosylated human oxyhaemoglobin activates nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in cultured human aortic smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2003;140:681-90.
7. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics* 2006;61:433-40.
8. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.
9. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
10. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, Giacca A, Combs TP, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280:4617-26.
11. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61.
12. Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark RA, Roy AK. Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2000;35:521-32.
13. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.
14. Barbato JE, Zuckerbraun BS, Overhaus M, Raman KG, Tzeng E. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H228-36.