

Factores metabólicos, endotelio y ateromatosis

Dr. Fausto Garmendia Lorena

*Profesor Principal, Investigador Permanente, Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Mayor de San Marcos;
Académico Honorario, Expresidente, Academia Nacional de Medicina.*

La ateromatosis es un proceso patológico difuso de las arterias, que tiene una mayor trascendencia cuando compromete las arterias coronarias, cerebrales, carótidas y periféricas por los eventos vasculares que pueden producir muerte o secuelas limitantes del desempeño vital de las personas.

El endotelio no solo cumple una función de revestimiento interno de las arterias, sino que también tiene otras funciones muy importantes como la producción de óxido nítrico y con ello control del tono vascular, control de la coagulación, fibrinólisis, regulación de la adherencia plaquetaria, función inmunológica, interviene en el metabolismo lipoproteico, migración celular, angiogénesis, regulación del volumen y contenido electrolítico intra y extravascular. La disfunción del endotelio, compromete dichas funciones y facilita la aterogénesis.

De acuerdo a Celermajer y col.⁽¹⁾ normalmente la función del endotelio decae a partir de los 41 años en el varón y de los 53 en la mujer, que corresponde al período perimenopáusico, proceso que se acelera por la intervención de factores metabólicos y endocrinos.

Los factores metabólicos que facilitan la ateromatosis, se los divide en no modificables como el envejecimiento, género (mayor en los varones que en las mujeres) y antecedentes genéticos

(hipercolesterolemia familiar homo o heterocigótica, historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria prematura), hasta una lista larga de condiciones modificables como obesidad, diabetes mellitus (DM), dislipoproteinemias secundarias (LDL elevado, HDL bajo, Tg elevados, colesterol no-HDL elevado), tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), infecciones, intoxicaciones, injurias inmunológicas, factores trombogénicos, sedentarismo, estrés psicosocial, contaminación ambiental, ovarios poliquísticos y que en términos generales se considera como inflamación que, como se discutirá más adelante puede tener otra interpretación.

En la tabla 1, que corresponde a una adaptación de los resultados del estudio de Seclén y col.⁽²⁾ se puede apreciar la prevalencia de diferentes factores metabólicos de riesgo cardiovascular en varias regiones del país que causan disfunción endotelial. De ellos se puede inferir que la obesidad, diabetes mellitus, HTA e hipercolesterolemia son más prevalentes en la costa, que en la selva y más aún que la sierra. ¿Qué relación puede existir entre las representaciones de personajes lugareños obesos de la cerámica de Chulucanas con la alta prevalencia de obesidad en la región de Piura?. Es un aspecto a investigar si puede haber algún factor étnico que explique esa mayor prevalencia o que está más bien ligado a costumbres alimenticias.

Tabla 1. Prevalencia de obesidad y morbilidad conexas en el Perú.

Lugar	Región	Altitud	Obesidad	DM	HTA	Hipercolesterolemia
		mshnm*	%	%	%	%
Piura	Costa	30	36.7	6.7	33	47.2
Lima	Costa	123	22.8	7.6	33	22.7
Huaraz	Sierra	3052	18.3	1.3	18.0	10.6
Tarapoto	Selva	333	17	4.4	17.4	20.4
Wayku	Selva	600	0	3.7	5.5	0.0
Cuñimbuque	Selva	300	10.9	2.0	-	-

Fuente: Seclén S, Leey J, Villena A y col. 1999 (2). *Metros sobre el nivel del mar.

La obesidad es una condición patológica que ocasiona una morbilidad metabólica conexas como la DM tipo 2, dislipoproteinemia, hipertensión arterial como está objetivado en el siguiente esquema, en el que se aprecia que produce resistencia a la insulina como fenómeno central.

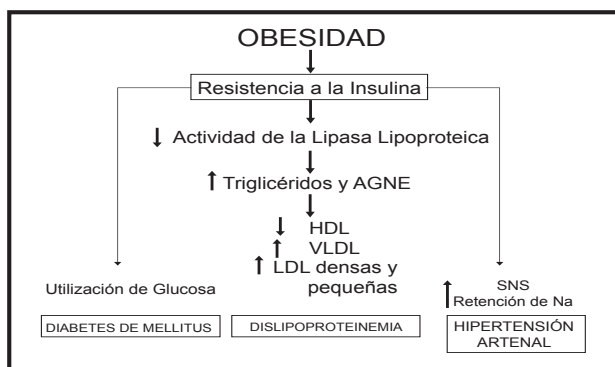


Figura 1.

La resistencia a la insulina de la obesidad se explica por incremento de los ácidos grasos no esterificados (AGNE) (3-6) y del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNT-α) que, por un lado, conduce a una menor utilización de glucosa, hiperinsulinemia y posteriormente DM tipo 2; por otro lado disminuye la actividad de la lipasa lipoproteica, enzima dependiente de la insulina, con lo que se establece una dislipoproteinemia caracterizada por incremento de triglicéridos, VLDL y LDL densas y pequeñas, así como disminución del colesterol HDL de gran efecto aterogénico; finalmente la resistencia a la insulina incrementa la actividad del sistema nervioso simpático y retención de sodio en la sangre con lo que se produce HTA.

Al estudiar el metabolismo intermediario tanto basal como posprandial de pacientes obesos hemos demostrado que producen mucho mayores cantidades de insulina para mantener una concentración de glucosa normal, lo que trasunta objetivamente que existe resistencia a la insulina, que se acompaña de hipertrigliceridemia e incremento de los AGNE(7). Yudkin et al. han encontrado una correlación positiva entre la obesidad y las concentraciones del FNT-α, interleuquina-6 (IL-6) y proteína-C reactiva (PCR) y por otro lado una correlación positiva entre estas citoquinas proinflamatorias con las concentraciones de triglicéridos, presión arterial sistólica, proinsulina intacta, proinsulina des 31,32, antígeno de PAI-1, antígeno de tPA, factor de Willebrand, trombomodulina, fibronectina celular y tasa de excreción urinaria promedio de albúmina(8). La obesidad central, medida clínicamente por la circunferencia abdominal, es de mayor riesgo cardiovascular, desde que la grasa intra abdominal tiene un mayor efecto sobre la resistencia a la insulina que la grasa subcutánea(9) y mayor riesgo cardiovascular(10,11). Figura 2.

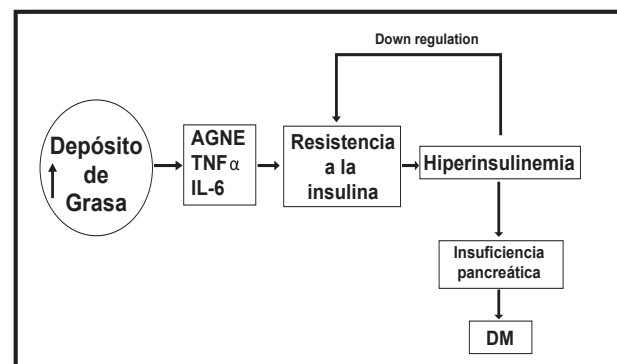


Figura 2:

Como se ha señalado anteriormente, la resistencia a la insulina determina una menor utilización de la glucosa y la necesidad de una mayor producción de insulina por el páncreas que, de persistir en el tiempo, lleva al agotamiento de las células beta y la consecuente elevación de la glicemia y el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de allí que al evaluar el metabolismo intermediario basal y postprandial en comparación a normales se hallen cifras elevadas de glicemia, una relativa deficiencia de insulina, incremento de triglicéridos y menor movilización de AGNE⁽¹²⁾. En la DM2 se produce disfunción endotelial por diversos mecanismos como son la hiperglicemia, hiperinsulinismo, incremento de la proteinquinasa C, de la aldosa reductasa, dislipoproteinemia, formación de los productos finales de la glicosilación no enzimática, angiogénesis y la apoptosis de las células β .

Los pacientes con hipertensión arterial tienen disfunción endotelial y mayor prevalencia de aterosclerosis no solo por las alteraciones hemodinámicas y vasculares sino que además tienen trastornos metabólicos, caracterizados por incremento de la glicemia, insulinemia, trigliceridemia y de los AGNE posprandiales, dislipoproteinemia y resistencia a la insulina^(13,14)

Las dislipoproteinemias sean estas primarias o secundarias producen disfunción endotelial y ateromatosis; se considera factores independientes de riesgo cardiovascular a:

- Incremento de colesterol LDL
- LDL oxidadas
- Disminución de HDL
- Disminución de la capacidad biológica de HDL
- Hipertrigliceridemia
- Incremento del colesterol No HDL
- Incremento de colesterol IDL
- Incremento de lipoproteína (a)
- Incremento de LDL pequeñas y densas
- Incremento de los AGNE
- Transporte reverso anormal de colesterol

En el síndrome de ovarios poliquísticos se ha demostrado la existencia de resistencia a la insulina, dislipoproteinemia, DM2⁽¹⁵⁾ y disfunción endotelial que está relacionada a las concentraciones elevadas de testosterona libre y total⁽¹⁶⁾.

La ateromatosis es un proceso clínicamente silencioso, excepto en los casos de dislipoproteinemia primaria familiar homocigótica, en los que se suelen encontrar xantomas cutáneos de diversa forma y localización; mas bien se suele manifestar tardíamente con cuadros clínicos graves como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, claudicación intermitente, gangrena por obstrucción de los vasos arteriales correspondientes.

La formación de placas ateromatosas en los vasos arteriales es la patología sustantiva, proceso progresivo desde la estría grasa hasta la placa plenamente constituida, que contiene el depósito de grasa (colesterol LDL) rodeado de una capa fibrosa que, cuando es delgada, se considera una capa inestable debido a que es más susceptible de romperse y obstruir un segmento más distal de la arteria, en cambio cuando la capa es más gruesa suele ser una placa estable. Cuando el proceso avanza puede complicarse con la formación de trombos que ocluyen la luz arterial con la consecuente necrosis del tejido carente de irrigación sanguínea.

Hemos efectuado una investigación para establecer la relación posible entre diferentes factores de riesgo cardiovascular y la formación de placas ateromatosas, en un grupo de 42 pacientes con conocidos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), 17 varones y 25 mujeres, de 30 a 71 años, promedio 53.2 ± 9.30 , IMC 29.2 ± 4.90 , CA $\text{♂}102.2$, $\text{♀}97.9$, a quienes se efectuó determinaciones en sangre de CT, Tg, HDL, glucosa, insulina en ayunas y después de la administración de un desayuno estándar; asimismo se les efectuó una ultrasonografía bimodal de las arterias carótidas.

El 92.8% de los pacientes era portador de dislipoproteinemia, 85.6% entre sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial 38% y DM2 21.4%, en

diversas combinaciones. Solo 7 pacientes tuvieron 1 FRCV, 18 tuvieron 2 FRCV, 14 presentaron 3 FRCV y 3 pacientes 4 FRCV. En la evaluación estadística del grado de estenosis de las arterias carótidas con las variables metabólicas y clínicas, se encontró correlaciones (bivariadas no paramétricas de acuerdo a Spearman) positivas con la edad, la circunferencia abdominal, la presión arterial diastólica y la glicemia basal⁽¹⁷⁾.

¿Cómo es que tan diferentes factores de disfunción endotelial puedan tener una respuesta común con marcadores que se denominan “proinflamatorios”?

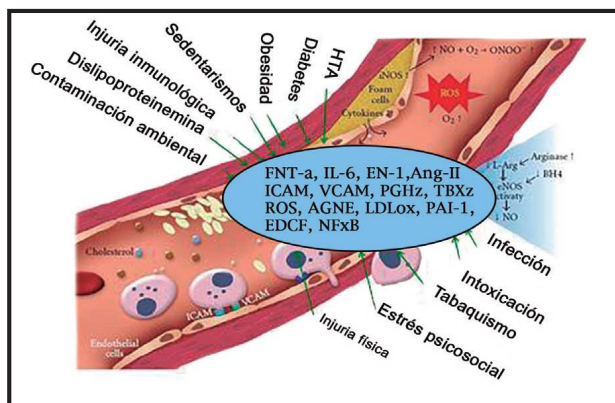


Figura 3: Disfunción endotelial con respuesta similar producida por muy diversas causas.

Esta pregunta nos ha motivado a recordar la propuesta teórica de Hans Selye⁽¹⁸⁾ sobre la existencia del denominado *Síndrome General de Adaptación* y la producción de muy diversas enfermedades, que muy bien podría superponerse al desarrollo y evolución de la diabetes mellitus como se puede apreciar en los siguientes esquemas, figuras 4 y 5.

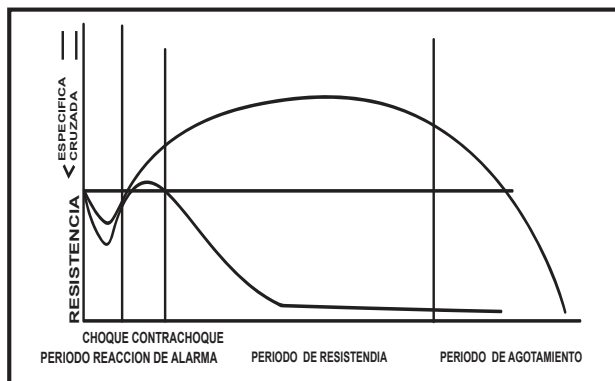


Figura 4.

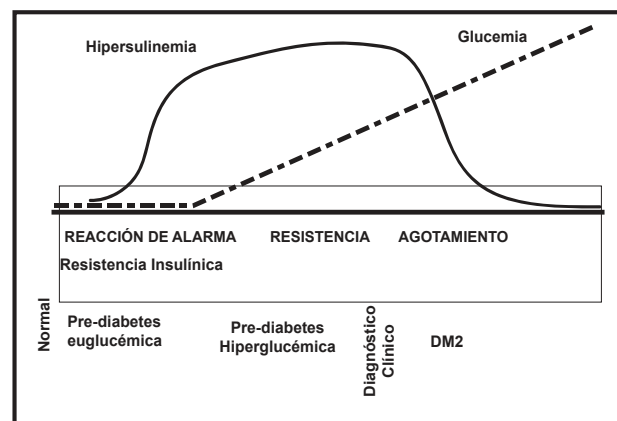


Figura 5.

Todo lo cual nos hace reflexionar sobre el pensamiento del Eclesiastés 1:9

Lo que fue, eso será, y lo que se hizo, eso se hará; no hay nada nuevo bajo el sol

nihil novum sub sole

شمش لا تحت دي دج ال

Nothing new under the sun

Es gibt nichts neues unter der Sonne

Manam imapas mosoq canchu Intiq pachampi

Bibliografía

1. Celermajer DS et al.: Ageing is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-6.
2. Seclén S, Leey J, Villena A y col.: Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en la población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. *Acta Médica Peruana* 1999; 17: 8-12
3. Randle Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus; *Lancet* 1963; 1 (7285): 785-9.
4. Dole VP: A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. *J Clin Invest* 1956; 34(2): 150-154.

5. Nuutila P, Kolvisto VA, Knuuti J et al. Glucose-free fatty acid cycle operates in human Heart and skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 1767-1774.
6. Hozumi T, Eisenberg M, Sugioka K et al. Change in Coronary Flow Reserve on Transthoracic Doppler Echocardiography after a Single High-Fat Meal in Young Healthy Men. *Ann Int Med* 2002; 136 (7): 523-528
7. Garmendia F, Crispín S, Flores R y col.: Estudio del metabolismo basal y postprandial en obesos. *Diagnóstico* 2012; 51 (1): 1-4.
8. Yudkin JS, Stehouwer CDA, 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?. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999; 19: 972-978
9. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV et al.: Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 633-638
10. von Eyben E, Mouritsen E, Holm J et al.: Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults. *International Journal of Obesity* 2003; 27, 941-949
11. Medina-Lezama J, Pastorius CA, Zea-Diaz H et al.: Optimal definitions for abdominal obesity and the metabolic syndrome in Andean Hispanics: The PREVENCIÓN Study. *Diabetes Care* 2010; 33:1385-1388.
12. Garmendia F, Pando R, Torres W y col.: Lipemia postprandial en diabetes mellitus tipo 2. *Anales Fac Med, Lima*, 2002: 63 suppl. p. 34.
13. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-357.
14. Pando R, Torres W, Garmendia F: Metabolismo intermediario en pacientes hipertensos. *Diagnóstico* 2013; 52 (4): 173-6.
15. Zubieta M, Morante M: Poliquistosis y diabetes mellitus. *Rev Med CNS, Lima* 1970; 19: 69.
16. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A et al.: Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-1415.
17. Garmendia F, Pando R, Aliaga E, Custodio F, Ronceros G: Formación de placas ateromatosas en pacientes con riesgo cardiovascular. *Diagnóstico* 2014; 53 (2): 66-72.
18. Selye H, Constantinides P: Das allgemeine Anpassungs-Syndrom und die Anpassungskrankheiten. *Deutsche Medizinische Rundschau* 1948; 2: 161.