

Expertos Invitados

● INFLAMACION, RESISTENCIA A LA INSULINA Y MOLECULA DE ADHESION E-SELECTINA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2



Autor:
Kazunari Matsumoto
Columnista Experto de SIIC

Institución:
Diabetes Center, Sasebo Chuo Hospital, Nagasaki, Japón

Introducción

Recientemente ha quedado demostrado que los niveles elevados de proteína C- reactiva de alta sensibilidad (PCRas) son útiles en la predicción de enfermedad vascular aterosclerótica.¹ Así, la inflamación puede ser importante en la patogenia de la aterosclerosis. Sin embargo, aún queda por evaluar la significación fisiológica de la PCRas. La hipótesis de nuestro equipo fue que la PCRas se asocia con resistencia insulínica moléculas de adhesión. Para determinar las relaciones entre PCRas y resistencia insulínica y E-selectina sérica (un marcador de la activación endotelial), llevamos a cabo este estudio de casos y controles en pacientes japoneses con diabetes tipo 2.

Sujetos y métodos

Se midió la sensibilidad a la insulina por medio del índice de K de la prueba de tolerancia a la insulina (KPT en 162 pacientes japoneses con diabetes tipo 2, así como la E-selectina y la PCRas solubles en suero. Fueron seleccionados 45 pacientes (30 hombres y 15 mujeres; edad 59.5 ± 10.8 años) con PCRas alta (> 0.10 mg/dl) y 45 pacientes comparables en edad y género (30 hombres y 15 mujeres; edad 59.4 ± 12.2 años) con PCRas baja (< 0.03 mg/dl), como casos y controles, respectivamente. La sensibilidad a la insulina se estimó por el índice K del método corto de la prueba de tolerancia a la insulina (KPTI).² Brevemente, se inyectó un bolo de insulina regular (0.1 U/kg) y las muestras de sangre se recolectaron a los 3, 6, 9, 12, y 15 minutos después de la infusión. El KPTI se determinó con la fórmula $KPTI = 0.693/t_{1/2}$. La glucosa plasmática $t_{1/2}$ se calculó a partir de la curva (ajustada por mínimos cuadrados) de los valores de concentración de glucosa en plasma en las muestras tomadas entre los 3 y los 15 minutos después de la inyección del bolo de insulina. Los niveles séricos de E-selectina soluble se midieron por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (R&D Systems, Minneapolis, MN). Para la determinación de la PCRas se realizó con un método de alta sensibilidad utilizando nefelometría en látex (Dad Berrín, Tokio, Japón). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. Los datos se presentaron como medias \pm DE. Se consideró que valores de p inferiores a 0.05 eran estadísticamente significativos. Los análisis fueron realizados con el software Statview 5.0 (SAS, Cary).

Resultados

Los pacientes con PCRas alta tenían índice de masa corporal significativamente superior (23.8 ± 2.8 vs. 22 ± 3.6 kg/m², $p < 0.01$), al igual que los triglicéridos (1.53 ± 0.71 vs. contra 1.07 ± 0.39 mmol/l, $p < 0.01$) colesterol HDL significativamente inferior (1.12 ± 0.30 contra 1.27 ± 0.32 mmol/l, $p = 0.01$) que aquellos con PCRas baja. El colesterol total y los niveles de HbA1c no difirieron entre los dos grupos. Las relaciones entre PCRas y sensibilidad a la insulina o los niveles séricos de E-selectina se representan en la figura 1. La sensibilidad a la insulina, medida por el método KPTI, fue significativamente más baja en pacientes con PCRas alta que en aquellos con PCRas baja (2.29 ± 0.88 vs. $2.82 \pm 1.11\%/min$, $p < 0.05$). El promedio de E-selectina soluble alcanzó valores significativamente más altos en pacientes con PCRas alta que en aquellos con PCRas baja (70.9 ± 29.8 vs. 55.4 ± 30.8 mg/ml, $p < 0.01$). Así, los pacientes diabéticos tipo 2 con PCRas alta mostraron resistencia a la insulina significativamente mayor y niveles significativamente más altos de E-selectina comparados con los pacientes con PCRas baja.

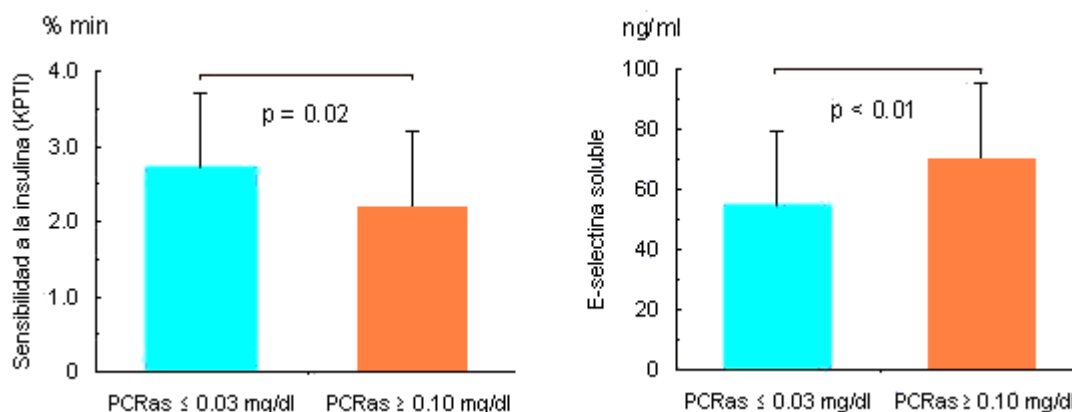


Figura 1. Sensibilidad a la insulina (KPTI) y concentraciones séricas de E-selectina soluble en pacientes con niveles de PCRas altos y bajos. Los datos se expresan en términos de media ± desvío estándar.

Discusión

Se sabe que tanto la resistencia insulínica como las moléculas de adherencia aceleran la aparición de aterosclerosis en pacientes con diabetes tipo 2.^{3,4} Anteriormente habíamos divulgado que las concentraciones séricas de la molécula de adhesión soluble E-selectina se correlacionan con la resistencia a la insulina.^{5,6} Por lo tanto, la elevación sérica de E selectina (activación endotelial) se puede asociar a resistencia insulínica. En este estudio, demostramos que los niveles más altos de PCRas se asociaron a E-selectina elevada y a resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ambas, la PCRas y la E-selectina se pueden relacionar con la resistencia insulínica.

Festa y colaboradores⁷ informaron que los niveles de PCR se correlacionan con las mediciones del índice de sensibilidad a la insulina por análisis de modelo mínimo. Yudik y colaboradores⁸ también informaron de esta asociación. Recientemente, Weyer y colaboradores⁹ comunicaron que la E-selectina y la PCR eran determinantes independientes de sensibilidad a la insulina en indios Pima. Estos estudios fueron conducidos principalmente en personas no diabéticas. Nosotros encontramos que los pacientes diabéticos tipo 2 con PCRas alta también tenían resistencia a la insulina y activación endotelial.

Los mecanismos por los que la resistencia insulínica inducen la elevación de E-selectina y de PCRas no se explican totalmente. Se ha sugerido que la resistencia a la insulina y la inflamación se pueden atribuir al importante papel de las citoquinas inflamatorias liberadas por el adipocito.^{7,8} Más aún, los sujetos resistentes a la insulina parecen mostrar un riesgo excesivo de desarrollo de aterosclerosis, una condición que es en gran parte un proceso inflamatorio.

¹⁰ De hecho, los pacientes con PCRas alta mostraron adiposidad significativamente superior, triglicéridos altos y colesterol HDL más bajo que aquellos con PCRas baja. Se requieren más exámenes para clarificar estos procesos.

En conclusión, hemos demostrado que los niveles elevados de PCRas están asociados a resistencia a la insulina significativamente mayor y a E-selectina elevada en pacientes japoneses con diabetes tipo 2. Así, niveles elevados de PCRas en pacientes con diabetes tipo 2 pueden reflejar la presencia de resistencia insulínica y de activación endotelial.

Abreviaturas: KPTI, índice K de la prueba de tolerancia a la insulina.
PCRas, proteína C-reactiva de alta sensibilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjuvant for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103; 1813-1818, 2001.
2. Bonora E, Moghetti P, Zaccanaro C et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 68; 374-378, 1989
3. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14; 173-194, 1991.
4. Carter AM, Grant PJ. Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 14; 423-432, 1997.
5. Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Ueki Y, Miyake S. Serum concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin are elevated in insulin resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24; 1697-1698, 2001.
6. Matsumoto K, Sera Y, Miyake S, Ueki Y. Serum levels of adhesion molecules correlate with insulin resistance. *Atherosclerosis* 16; 243-244, 2002.

7. Festa A, D'Agostino R, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 104: 42-47, 2000.
8. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 19; 972-978, 1999.
9. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CDA et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 161; 233-242, 2002.
10. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340; 115- 126, 1999.

LA EXPRESION DEL ENOJO Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Autor:

Dra. Patricia P. Chang

Columnista Experto de SIIC

Institucion:

Cardióloga, Investigadora. Johns Hopkins Hospital. Johns Hopkins University

Baltimore, EE.UU. **(especial para SIIC)**

Las respuestas de enojo e irritación frente al estrés se asocian con un riesgo elevado de padecer enfermedades cardiovasculares, según señaló la **doctora Patricia Chang** en una entrevista exclusiva con **SIIC**.

La **doctora Chang** presentó los resultados de su investigación, desarrollada en la Johns Hopkins University School of Medicine. Este trabajo, según explicó, tuvo por objetivo determinar el papel de las respuestas de ira o enojo frente al estrés en el riesgo cardiovascular, tanto en etapas tempranas de la vida como en la edad avanzada.

La investigación se basó en el seguimiento durante 32 a 48 años de más de 1 000 hombres, que respondieron a una serie de cuestionarios cuando se encontraban estudiando medicina.

Posteriormente, se registró la aparición de patologías cardiovasculares entre ellos: 205 presentaron algún cuadro, 77 de los cuales lo hicieron en forma prematura (antes de los 55 años).

Los resultados mostraron que los hombres que solían responder con enojo o agresividad a las situaciones de estrés tenían un riesgo mayor de padecer enfermedades cardiovasculares, especialmente infarto de miocardio, en forma temprana. Por otra parte, la incidencia de estos trastornos después de los 55 años no se relacionó con el enojo expresado en la juventud.

La **doctora Chang** explicó a **SIIC** estas observaciones. La experta es autora de trabajos científicos publicados en la revista *Archives of Internal Medicine*.

SIIC: Doctora Chang, ¿cómo se definió el "enojo" en esta investigación?

Dra. Patricia Chang: Se planteó a los participantes, mientras cursaban sus estudios en la escuela de medicina, la pregunta: "cuando usted se encuentra en situaciones de presión o estrés elevado, ¿cómo reacciona habitualmente?". Si respondían que reaccionaban con enojo (ya fuese que lo expresaran o lo ocultaran), con irritabilidad, o con síntomas como cólicos, se consideró que tenían un nivel elevado de enojo. Si respondían al estrés con menos de tres de estas reacciones (por ejemplo, solamente con una o dos, o con ninguna de ellas) se los consideró menos enojados.

SIIC: ¿Cómo se reunió al grupo estudiado?

P.C.: El estudio se inició en 1946. Todos los estudiantes de medicina de las promociones de 1948 a 1964 fueron invitados a participar, y la información analizada se obtuvo durante la carrera de medicina, y anualmente después de la graduación.

La estimación se obtuvo a partir de la información brindada por los propios participantes. Esta medida del enojo fue validada por su asociación con otros indicadores conocidos y estandarizados de la ira, como por ejemplo el cuestionario *Multidimensional Anger Inventory*.

SIIC: ¿Cuál es el mecanismo que explica la relación entre el enojo y el riesgo cardiovascular?

P.C.: No se conoce un mecanismo claro para esta asociación, pero se han sugerido varias posibilidades. El enojo puede aumentar la reactividad cardiovascular (aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, de las catecolaminas como la adrenalina). Además, las plaquetas, células sanguíneas que forman los coágulos, podrían tener una mayor capacidad de agregación en las personas con estas características.

Nosotros no evaluamos ningún parámetro endócrino en especial en este grupo.

SIIC: ¿Cómo explica el hecho de que la asociación dejara de ser significativa después de los 55 años de edad?

P.C.: Una explicación puede ser que aquellos que tuvieron eventos cardíacos tempranos ya presentaban un aterosclerosis coronaria prematura, que podría haber empeorado aún más con el elevado nivel de enojo. Otra explicación posible es que el enojo es importante solamente en las primeras etapas de la edad adulta, ya que otros factores de riesgo cardiovascular, más tradicionales, adquieren mayor importancia en etapas posteriores, o porque los niveles de enojo cambian con el tiempo.

SIIC: ¿Cuáles son las consecuencias de este hallazgo desde el punto de vista de la salud pública

P.C.: En el pasado, los estudios con pacientes que ya tenían enfermedades cardíacas mostraron que el manejo de la ira reducía el riesgo de padecer otro evento cardíaco. Tal vez el control o la reducción del enojo podría trasladarse a la prevención de la enfermedad cardíaca temprana. Es claro que se necesitan más investigaciones sobre este tema.

Además, debería trabajarse más en el mecanismo por el cual el enojo puede causar una alteración cardíaca.

Las observaciones de la doctora Chang y su equipo de colaboradores indican que las personas que reaccionan con ira e irritación frente a las situaciones de estrés tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedades cardiovasculares prematuras. Este factor, en el futuro, podría ser tenido en cuenta en las medidas de prevención de estas patologías.