

Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares

Érika A. Contreras-Leal ¹, Juan Santiago-García ²

¹ Doctorado en Ciencias Biomédicas, ² Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México

RESUMEN

La ingesta excesiva de calorías acompañada de una vida sedentaria son factores que promueven el crecimiento del tejido adiposo y la obesidad. En condiciones fisiológicas normales, el tejido adiposo libera diversas moléculas bioactivas, tales como: leptina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). En condiciones patológicas de obesidad, ante la presencia de tejido adiposo disfuncional, se altera el balance de estas moléculas, aumenta la liberación de leptina, IL-6 y TNF- α y disminuye adiponectina; situación que contribuye de manera importante al desarrollo del síndrome metabólico, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares. En este artículo se revisan las principales alteraciones metabólicas ocasionadas por la obesidad, como son: dislipidemia, estrés oxidativo, inflamación, resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial; factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, infarto de miocardio y otras enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Obesidad, síndrome metabólico, dislipidemia, resistencia a insulina, aterosclerosis

ABSTRACT

Obesity and metabolic syndrome: impact on cardiovascular diseases

Excessive caloric intake and a sedentary life style

are factors that promote adipose tissue growth and obesity. Adipose tissue releases several bioactive molecules such as leptin, adiponectin, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-I). Under the pathological conditions of obesity, the excess of dysfunctional adipose tissue alters the release and balance of these molecules; leptin, IL-6, and TNF- α are increased, whereas adiponectin decreases, leading to the development of the metabolic syndrome and cardiovascular diseases. In this article we review the main metabolic alterations derived from obesity, such as: dyslipidemia, oxidative stress, inflammation, diabetes, endothelial dysfunction, insulin resistance, risk factors that contribute to the development of atherosclerosis, myocardial infarction, and other cardiovascular diseases.

Key words: Obesity, metabolic syndrome, dyslipidemia, insulin resistance, atherosclerosis

INTRODUCCIÓN

La obesidad ha crecido de manera acelerada en las últimas décadas, alcanzando proporciones epidémicas a partir de 1998 y, desde esa fecha, se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que más de 2.8 millones de personas mueren cada año en todo el mundo a causa del sobrepeso y la obesidad (1). En

Autor para correspondencia: Juan Santiago-García, Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad Veracruzana. Dr. Luis Castelazo Ayala S/N, Xalapa, Veracruz, CP 91190, México. E-mail: jusantiago@uv.mx

Recibido: el 24 de mayo de 2011 **Aceptado para publicación:** el 15 de noviembre de 2011

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb112235.pdf>

el año 2008, alrededor de 35% de adultos mayores de 20 años mostraron sobrepeso ($IMC \geq 25$), de los cuales 34% fueron hombres y 35% mujeres en todo el mundo. En este mismo año, la prevalencia de obesidad ($IMC \geq 30$) fue de 10% para hombres y 14% para mujeres en todo el mundo. Se estimó que 205 millones de hombres y 270 millones de mujeres mayores de 20 años eran obesos. Las prevalencias de sobrepeso y obesidad fueron mayores en el continente Americano (62% de sobrepeso en ambos sexos y 26% de obesidad), y menores en el sur de Asia (14% de sobrepeso en ambos sexos y 3% de obesidad) (1).

Las alteraciones metabólicas que derivan de la obesidad, tales como dislipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a insulina e hipertensión, se han asociado con un aumento en el riesgo de muerte cardiovascular prematura, debido al impacto que tienen en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Las enfermedades cardiovasculares representan una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En nuestro país, las enfermedades cardiovasculares en conjunto son la primera causa de mortalidad general. Cuando se desagrupan como causa única, la más prevalente de ellas, la cardiopatía isquémica, se convierte en la segunda causa de mortalidad general, debajo de la diabetes mellitus, cuya mortalidad es originada principalmente por complicaciones cardiovasculares (2).

Uno de los parámetros más utilizados para determinar la prevalencia de obesidad y sobrepeso es el índice de masa corporal (IMC), que se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros ($\text{peso}/\text{estatura}^2$). Los individuos con sobrepeso son aquellos cuyo IMC es ≥ 25 , mientras que los individuos obesos son aquellos con un $IMC \geq 30$ (3-5). México ocupa el segundo lugar mundial en los índices de prevalencia de obesidad y sobrepeso, sólo debajo de los Estados Unidos de Norteamérica. Considerando el IMC, la OMS determinó que en la actualidad 73% de las mujeres mexicanas de 15 años en adelante se encuentran en la categoría de sobrepeso con

un $IMC \geq 25$, de las cuales 41.1% se consideran obesas. Para los hombres, las cifras son 73.6% de sobrepeso y 30.1% de obesidad (6).

FUNCIONES DEL TEJIDO ADIPOSEO

El tejido adiposo es el sitio principal para almacenar las grasas en el organismo, provenientes de los quilomicrones de la dieta y de las VLDL generadas en el hígado a través de la vía endógena y la vía exógena (7). En la vía exógena, los lípidos de la dieta se emulsifican por efecto de las sales biliares para formar micelas microscópicas de triglicéridos y sales biliares. De esta forma, los triglicéridos de la dieta son más accesibles a la acción de la lipasa pancreática en el intestino delgado, que convierte los triglicéridos en monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos libres y glicerol, los cuales son absorbidos por el intestino delgado y empaquetados en partículas llamadas quilomicrones. Los quilomicrones se liberan a la linfa, de ahí pasan a la circulación que los distribuye a los tejidos. La mayor parte del contenido de triglicéridos de los quilomicrones se hidroliza durante su transporte a través de los capilares del tejido adiposo y músculo, por la acción de la lipoproteína lipasa, enzima que libera ácidos grasos libres y glicerol. Los adipocitos capturan los ácidos grasos libres y los almacenan en forma de triglicéridos. La hidrólisis de los quilomicrones produce los remanentes de quilomicrones que posteriormente son capturados por el hígado. En la vía endógena, el hígado utiliza los remanentes de quilomicrones, lípidos y colesterol endógenos para producir las partículas VLDL, las cuales transportan triglicéridos a los tejidos. La lipoproteína lipasa hidroliza los triglicéridos de las VLDL y libera ácidos grasos libres, que pueden ser capturados por los adipocitos para almacenarlos. Este procesamiento, en combinación con la pérdida de algunas de sus apolipoproteínas, convierte a las VLDL en LDL, que transportan colesterol a los tejidos extrahepáticos o son capturadas por el hígado (7, 8). El exceso de colesterol de los tejidos es transportado de vuelta al hígado por las HDL; a este mecanismo se le conoce como transporte

reverso del colesterol (7-9).

Además de su importante función en el almacenamiento de grasas, el tejido adiposo es considerado en la actualidad como un órgano endócrino importante, con alta actividad, que expresa y secreta una gran variedad de moléculas con actividad biológica, como son: leptina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α , por *Tumor Necrosis Factor alpha*). Estas moléculas actúan localmente (efectos autocrinos/paracrinos) y a nivel sistémico (efecto endócrino), en diversos sitios como cerebro, hígado, músculo, gónadas, órganos linfoides, vasculatura sistémica, entre otros (10-12). Además de estas señales eferentes, el tejido adiposo expresa numerosos receptores que le permiten responder a señales aferentes de hormonas endócrinas tradicionales (tales como: receptores para insulina, glucagón, angiotensina II, entre otros), así como del sistema nervioso central (por ejemplo, receptores de hormonas nucleares, citocinas y catecolaminas) (12). Se puede decir que el tejido adiposo, a través de estas redes de comunicación interactivas, está íntegramente involucrado en coordinar una variedad de procesos biológicos, incluido el metabolismo de la energía, las funciones neuroendocrinas y del sistema inmune. La importancia de su función endócrina se enfatiza por las consecuencias metabólicas adversas ocasionadas por el exceso de tejido adiposo, particularmente en el compartimiento visceral (12).

El exceso de tejido adiposo u obesidad se asocia con una serie de desajustes metabólicos como son hipertrigliceridemia, dislipidemia, hipertensión. El estudio Framingham sobre enfermedades cardiovasculares, realizado en la población norteamericana, demostró que los niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) y niveles bajos de colesterol en partículas HDL ≤ 40 mg/ml (1.03 mmol/L) son factores de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, tanto en hombres como en mujeres (13). Los resultados obtenidos de este estudio muestran que la dislipidemia y la hipertensión son patrones de

Obesidad y enfermedades cardiovasculares

disfunción metabólica que, de forma independiente, representa un riesgo alto para desarrollar enfermedades cardiovasculares. Las personas que tienen estas anomalías pertenecen a un síndrome clínico que posteriormente se denominaría Síndrome Metabólico (13).

SÍNDROME METABÓLICO

El exceso de tejido adiposo u obesidad se asocia con una serie de desajustes metabólicos como son hipertrigliceridemia, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, estado inflamatorio. En conjunto, este grupo de alteraciones se denomina Síndrome Metabólico (SM) (4,5,14,15).

Debido a que esta condición es un síndrome, no una enfermedad, se requiere el uso de parámetros bioquímicos y antropométricos relativamente simples para su diagnóstico, con el fin de identificar a los individuos con SM. Existen tres criterios para la identificación clínica de los componentes del síndrome metabólico (**Cuadro 1**), uno de ellos propuesto por la Organización Mundial de la Salud, el otro por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP)-Panel de expertos en la detección, evaluación y tratamiento de los niveles altos de colesterol en los adultos (ATP III) (NCEP-ATP III) y el tercero por la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) (2,3,16-18) (**Cuadro 1**).

Aunque estas definiciones son muy similares, existen diferencias marcadas; el NCEP-ATP III le otorga el mismo peso a cada uno de los 5 factores de riesgo que considera en su definición, y la presencia de 3 de estos 5 factores permite identificar individuos con SM. Estos criterios fueron establecidos principalmente para identificar factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, con el fin de proponer cambios en el estilo de vida que disminuyan dicho riesgo (14,16,17). La OMS considera que la resistencia a la insulina es un componente necesario del SM y la IDF considera que lo es la obesidad abdominal. Aunque el concepto de

Cuadro 1		
Parámetros bioquímicos y antropométricos empleados para el diagnóstico del Síndrome Metabólico		
Criterios de la WHO	Criterios del NCEP-ATP III	Criterios de la IDF
<p><i>Resistencia a insulina, identificada por medio de alguno de los siguientes parámetros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Diabetes tipo 2 -Intolerancia a la glucosa 126mg/dL (<7mmol/L) 2-h posteriores a una carga de glucosa 140mg/dL (≥ 7.8 mmol/L) y 200mg/dL (<11.1 mmol/L) -Glucosa en ayuno alterada 110 mg/dL (≥ 6.1 mmol/L) -Resistencia a la insulina. Captura de glucosa por debajo del cuartil más bajo de la población <p><i>Más alguno de los siguientes parámetros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Obesidad abdominal (IMC >30 kg/m² y/o relación cintura cadera hombres >0.9, mujeres >0.85) -Triglicéridos en el plasma ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L); HDL-C en hombres <35 mg/dL (<0.9 mmol/L), en mujeres <39 mg/dL (<1.0 mmol/L) -Presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg -Microalbuminuria (velocidad de excreción de albúmina urinaria ≥ 20ug/min o la relación albumina/creatinina ≥ 30mg/g) 	<p><i>Para el diagnóstico del síndrome metabólico se deben presentar al menos 3 de los siguientes 5 parámetros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Niveles de glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL -Obesidad abdominal, dado por el aumento en la cintura >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres -Triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L) -HDL-C hombres < 40 mg/ml, 1.03 mmol/L; mujeres <50 mg/dL, 1.29 mmol/L -Presión arterial $\geq 130/ \geq 85$ mm Hg 	<p><i>Obesidad abdominal</i> (dado por el aumento de la circunferencia de la cintura) ≥ 94 cm en hombres Europeos y ≥ 80 cm en mujeres Europeas. Con valores específicos para otros grupos étnicos.</p> <p><i>Más 2 factores siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Glucosa en ayuno alterada ≥ 110 mg/dL (5.6 mmol/L) o diagnóstico previo de diabetes tipo 2. -Triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L) -HDL-C < 40 mg/ml, 1.03 mmol/L hombres; <50 mg/dL, 1.29 mmol/L mujeres -Presión arterial ≥ 130 (sístole)/ ≥ 85 (diástole) mm Hg

WHO= Organización Mundial de la Salud; NCEP-ATP III= National Cholesterol Education Program-Panel de expertos en la detección, evaluación y tratamiento de los niveles altos de colesterol en los adultos III; IDF= Federación Internacional de la Diabetes; IMC= Índice de Masa Corporal; HDL-C= colesterol en lipoproteínas de alta densidad (Modificada de Raven 2006).

la ATP III es ampliamente aceptado y tiene una gran utilidad clínica, no plantea la existencia de una causa principal y quedan fuera de esta definición aquellos individuos que tienen menos de tres componentes, los cuales también pudieran tener riesgo de desarrollar ECV o diabetes (17). En la comunidad médica, ha causado cierta controversia el hecho de elegir 3 de 5 criterios del ATP III; también se cuestiona el hecho de que sean sólo

5 criterios y no más. Por su parte, la definición de la IDF excluiría del SM a aquellos individuos no obesos con resistencia a insulina o diabéticos, quienes se encuentran en alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (17,18). Desafortunadamente, para emplear los criterios de la OMS, se necesitan pruebas diagnósticas de resistencia a insulina y tolerancia a la glucosa que no se realizan de manera rutinaria en un laboratorio del Sector

Salud.

Por lo anteriormente expuesto, es recomendable emplear, al menos, dos criterios para el diagnóstico del SM; por esta razón, cada vez más trabajos en la literatura reciente emplean dos criterios para diagnosticar el SM.

Un factor de riesgo aterogénico, que no está incluido dentro de las tres definiciones del SM, es el perfil de lipoproteínas aterogénicas (incremento de lipoproteínas de alta densidad pequeñas y densas, y remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos), las cuales se asocian con la resistencia a la insulina (17).

A continuación, describiremos brevemente las principales alteraciones del Síndrome Metabólico, con la finalidad de que la información recabada nos ayude a entender cómo la obesidad conlleva a la aparición de varias alteraciones, las cuales se encuentran estrechamente relacionadas con la resistencia a la insulina y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Dislipidemia. El incremento de la grasa corporal aumenta la velocidad de lipólisis, lo que conduce a una mayor movilización y aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres (16). Al parecer, éste es el fenómeno primario que inicia localmente la resistencia a la insulina en el propio tejido adiposo. Al perderse el efecto antilipolítico de la insulina, la liberación de los ácidos grasos libres alcanza la circulación sistémica, afectando músculo, hígado y páncreas, lo que provoca secundariamente resistencia a la insulina sistémica (19,20). El desarrollo de dislipidemia se debe, en gran parte, al efecto que tiene el exceso de ácidos grasos libres sobre el hígado, ya que éstos estimulan la síntesis de triglicéridos, el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en colesterol (VLDL-C) (16,19).

La dislipidemia se considera una alteración del metabolismo de lípidos, que se caracteriza por un exceso de triglicéridos (hipertrigliceridemia), de colesterol total (hipercolesterolemia) o de ambos (hiperlipidemias), y/o concentración baja de las partículas HDL-colesterol. Esta alteración me-

tabólica consiste en cambios cualitativos y cuantitativos de las lipoproteínas. Otras características de la dislipidemia son: aumento en los niveles de quilomicrones, remanentes de quilomicrones, partículas VLDL ricas en colesterol, partículas LDL pequeñas, densas y oxidadas y apolipoproteína B (21-23). El aumento de colesterol característico de esta alteración se debe a la abundancia de las partículas VLDL (24). En condiciones de obesidad, las VLDL aumentan sus niveles en el plasma, debido a una sobreproducción hepática y a la disminución de su eliminación por el hígado, a causa de la disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) (19,22,25). El incremento de estas lipoproteínas contribuye a los niveles excesivos de triglicéridos que circulan en la sangre, que a su vez estimula la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC) (22). Esta proteína transfiere colesterol de las HDL y LDL a las VLDL y quilomicrones, así como triglicéridos de las VLDL y quilomicrones a las LDL y HDL (22).

Las partículas LDL ricas en triglicéridos se hidrolizan rápidamente por la lipasa hepática (LH), dando como resultado partículas LDL pequeñas y densas, propensas a la oxidación y glucosilación, lo que genera LDL oxidadas (LDL-ox), proinflamatorias y aterogénicas (22,26). Las partículas LDL pequeñas y densas en lugar de seguir su ruta de eliminación hacia el hígado, mediante el receptor de LDL, incrementan sus niveles en el plasma (22,24); y debido a su diámetro reducido pueden moverse a través del endotelio (27,28) (**Figura 1**). Cuando estas partículas se oxidan atacan la capa interna arterial, sus efectos citotóxicos desencadenan un proceso inflamatorio local, a través del incremento en la actividad de genes proinflamatorios y factores de crecimiento celular; también provocan disfunción endotelial, al estimular la agregación plaquetaria, expresión de metaloproteasas y favorecen la trombogénesis. Se sabe que las partículas LDL pequeñas y densas oxidadas se encuentran en las capas subendoteliales y, desde ahí, inducen el reclutamiento de monocitos, me-

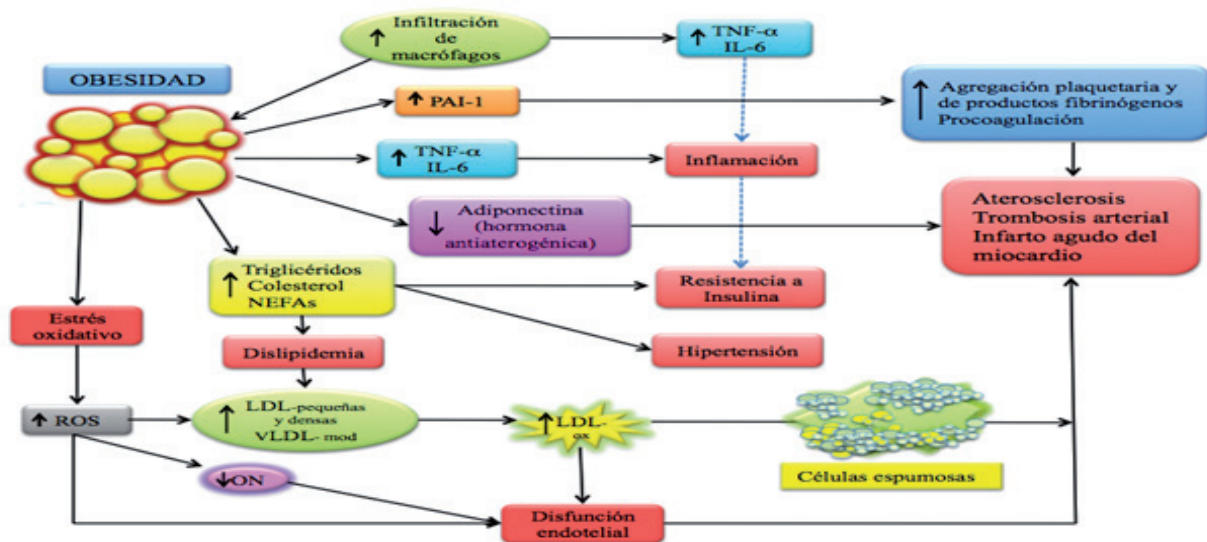


Figura 1. Mecanismo general que relaciona a la obesidad y el síndrome metabólico con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. El exceso de grasas saturadas proveniente de la dieta genera un mayor reclutamiento de macrófagos por el tejido adiposo y una mayor liberación de ácidos grasos no esterificados (NEFAs), citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-6), especies reactivas de oxígeno, lipoproteínas de baja densidad (VLDL) ricas en colesterol y lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox). Así como una disminución de adiponectina y óxido nítrico, lo que favorece los procesos inflamatorios a nivel local y sistémico, por el reclutamiento de macrófagos, la disfunción endotelial y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares

dante la expresión de quimiocinas, un proceso que favorece la formación de células espumosas y el desarrollo de las placas ateromatosas, como se verá más adelante (28). En el síndrome metabólico, la actividad de la PTEC y de la LH parece estar aumentada, promoviendo la formación de estas partículas potencialmente aterogénicas (24,26).

Un fenotipo característico del síndrome metabólico es la concentración baja de colesterol en partículas HDL circulantes, debido al aumento en la transferencia de triglicéridos de las VLDL a las HDL, un proceso mediado por la PTEC. Las HDL ahora ricas en triglicéridos se eliminan por el hígado, principalmente a través del receptor SR-BI (29).

Esto se debe a que el contenido alto de triglicéridos en las partículas HDL las convierte en mejores sustratos de la lipasa hepática. La acción de la LH en las HDL ricas en triglicéridos genera partículas HDL pequeñas que se eliminan rápidamente de la circulación (30).

Exceso de triglicéridos y lipotoxicidad. El aumento de los niveles de triglicéridos puede causar disfunción de las células β del páncreas y acelerar su apoptosis (16), a través de procesos denominados lipotoxicidad y lipoapoptosis, los cuales afectan también al miocardio y músculo esquelético. La lipotoxicidad y lipoapoptosis se manifiestan porque, en condiciones de obesidad, los adipocitos no pueden almacenar el exceso de ácidos grasos en forma de TG, por lo que se empiezan a acumular en tejidos no adiposos (esteatosis), los cuales no están adaptados para almacenar grandes cantidades de TG como los adipocitos. En estos tejidos, los ácidos grasos favorecen la producción de ceramida, un ácido graso potencialmente dañino, que a su vez puede incrementar la formación de óxido nítrico y causar apoptosis de las células del páncreas y de los cardiomiocitos. El tejido adiposo puede minimizar la acumulación de lípidos en estos tejidos de dos maneras, regulando la ingesta de lípidos y aumentando su oxidación. Los

adipocitos secretan leptina que lleva a cabo ambas funciones. Al igual que la leptina, la adiponectina ayuda a incrementar la oxidación de los ácidos grasos (31). Inicialmente, se creía que el papel de la leptina era prevenir la obesidad al regular la ingesta de alimentos y la termogénesis, actuando sobre los centros del apetito en el hipotálamo. Actualmente, se considera que la leptina tiene un papel vital evitando la esteatosis (31). Existen evidencias que muestran que la esteatosis generalizada, así como la lipotoxicidad y lipoapoptosis se desarrollan cuando falta la acción de la leptina, ya sea por una deficiencia o la resistencia a sus efectos por sus tejidos blanco (31,32). A su vez, se ha observado que la lipotoxicidad de las células β del páncreas, miocardio y músculo esquelético puede conducir a diabetes tipo 2, cardiomiopatías y resistencia a la insulina (32).

Estado inflamatorio. El tejido adiposo, normalmente, no se conoce como un órgano inflamatorio; sin embargo, en condiciones de obesidad los adipocitos tienen una secreción elevada de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α) (**Figura 1**) estableciendo una relación directa entre la obesidad y la inflamación sistémica (33). Las vías exactas que conducen a un estado proinflamatorio del tejido adiposo no se han identificado del todo; sin embargo, se ha puesto mucha atención al papel de los macrófagos. Se sabe que la obesidad está asociada con la infiltración de macrófagos al tejido adiposo, los cuales contribuyen de manera crucial a la inflamación, al ser una fuente importante de TNF- α (34,35) y promover la expresión de una variedad de genes proinflamatorios, tales como: proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1, por *Monocyte Chemoattractant Protein-1*), la molécula de adhesión vascular (VCAM-1, por *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1, por *Intercellular Adhesion Molecule-1*) y una variedad de interleucinas (36).

Experimentos *in vitro* han demostrado que el incremento de TNF- α estimula la activación del factor de transcripción denominado factor nuclear kappa B (NF- κ B, por *Nuclear Factor kappa B*) en

Obesidad y enfermedades cardiovasculares

el endotelio y el músculo liso. Proceso mediado por la activación de la cinasa JUN-aminoterminal (JNK, por *c-jun N-terminal Kinase*), proteína cinasa C (PKC, por *Protein Kinase C*) y cinasa beta del Inhibidor del factor kappa B (IKK β , por *IKB Kinase- β*) (36). Por su parte, NF- κ B activa la transcripción de diversos genes involucrados en la respuesta inflamatoria como el TNF- α (37).

Contrario al TNF- α , la adiponectina es una molécula que tiene propiedades antiinflamatorias, disminuye la expresión de VCAM-1, ICAM-1 y Selectina-E, al inhibir la activación de NF- κ B (24). Sin embargo, en condiciones de obesidad sus niveles están reducidos (**Figura 1**). El mecanismo por el cual los niveles plasmáticos de adiponectina disminuyen no se ha esclarecido, pero se podrían explicar por la correlación negativa que existe entre los niveles de adiponectina y TNF- α , el cual se ha descrito como un fuerte inhibidor de la adiponectina *in vitro* (24,38-40).

Resistencia a la insulina. El término “resistencia a insulina” normalmente connota resistencia del organismo a los efectos de la insulina, principalmente relacionados con la captura, metabolismo o almacenamiento de la glucosa por el hígado, músculo y tejido adiposo (10). Se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, incremento de las partículas VLDL e incremento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres (22,25,41). La resistencia a la insulina puede ocasionar la disfunción del músculo cardiaco, al afectar la captura de glucosa. Para compensar estas alteraciones, el organismo sintetiza más insulina; sin embargo, sus efectos metabólicos no se manifiestan, debido a que en condiciones de obesidad se interrumpe la vía de señalización de la insulina. La señalización normal de insulina en los tejidos blanco está mediada por dos vías diferentes: la vía de la cinasa-3 del fosfatidil inositol, que regula las actividades metabólicas de la insulina, y la vía Ras/MAP-quinasas, responsable de mediar las acciones de la insulina como factor de crecimiento (42).

En condiciones fisiológicas normales, la insulina liberada por el páncreas se une a sus re-

ceptores en la membrana celular, que al activarse fosforilan residuos de tirosina en proteínas conocidas como sustratos del receptor de insulina (IRS-1, IRS-2), las cuales transmiten la señal de la insulina a través de una serie de reacciones en una cascada de fosforilación-desfosforilación, que finalmente se manifiestan en captura de la glucosa, inhibición de la lipólisis, almacenamiento de grasas y otros efectos metabólicos de la insulina (42).

Sin embargo, en condiciones de obesidad, el exceso de TNF- α , IL-6 y los ácidos grasos libres, liberados por el tejido adiposo, activan a las cinasas PKC, IKK- β y JNK, que en consecuencia fosforilan residuos de serina en los IRS, impidiendo la fosforilación por parte del receptor de insulina activado y con ello cancelan la señal de la insulina (24,41-46) (**Figura 2**). Se ha visto que esta alteración se presenta en la mayoría de los casos de resistencia sistémica a la insulina, tanto en animales experimentales como en humanos (47). La inhibición de la señalización de la insulina, inducida por el estado inflamatorio, también se estimula por la degradación de los IRS (48). Existen reportes que muestran que, al menos, tres miembros de la familia de proteínas supresoras de la señalización de citocinas (SOCS1, SOCS3 y SOCS6) participan en la inhibición de la señalización de la insulina a través de dos mecanismos, ya sea inhibiendo la fosforilación de los residuos de tirosina de los IRS-1 y 2 o mediante la degradación de ambos sustratos a través de la vía ubiquitina-proteosoma (48-50). Las proteínas IRS son ubiquitiniladas y, posteriormente, degradadas por el proteosoma 26S durante la estimulación de la insulina o durante el estrés celular, pero aún se desconoce el mecanismo por el cual las ubiquitin-ligasas se reclutan hacia las proteínas IRS. Se sabe que, en condiciones fisiológicas, al aumentar las demandas metabólicas, debido a un aumento progresivo en la acumulación de lípidos o por la demanda elevada de secreción de insulina en las células beta del páncreas, aumenta consecuentemente la carga de trabajo del retículo endoplásmico. Para aliviar esta sobrecarga o estrés del retículo endoplásmico, se pone en marcha un programa denominado respuesta al mal ensamblaje

proteico (*Unfolded Protein Response* o UPR, por sus siglas en inglés), mecanismo diseñado específicamente para disminuir o detener la síntesis de proteínas y promover su rápida degradación (51). Sin embargo, cabe señalar que dicho sistema no funciona únicamente para este propósito, ya que también actúa como un mecanismo regulador para controlar de forma precisa y oportuna el nivel de proteínas en las células y sus funciones biológicas (52).

Los receptores PPAR- γ en la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio. Los procesos metabólicos inflamatorios y la alteración de la homeostasis de la energía, generados en condi-

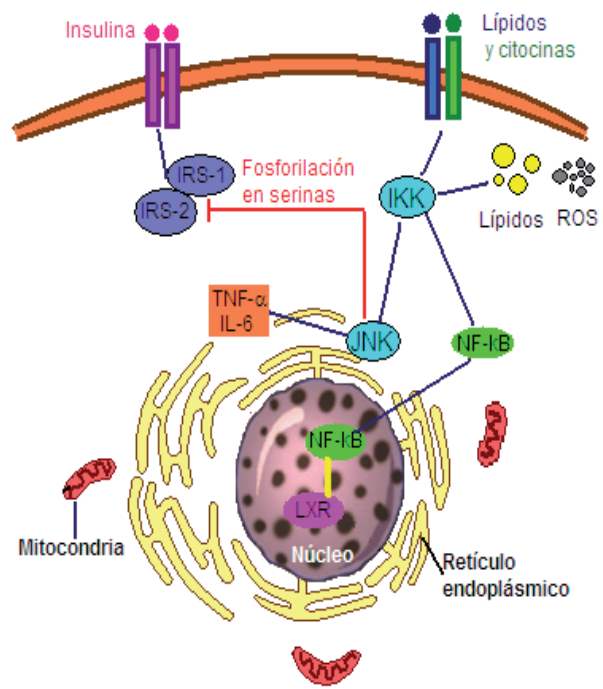


Figura 2. Rutas moleculares que integran el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria con la acción de la insulina. IRS-1 e IRS-2 son moléculas activadas por el receptor de insulina, al fosforilarlas en residuos específicos de tirosina, proceso crucial en la señalización de esta hormona. En condiciones de obesidad, los niveles elevados de TNF- α , IL-6, lípidos y ROS activan receptores y cinasas como son IKK, PKC y JNK, las cuales fosforilan residuos de serina en las IRS-1 e IRS-2. Como consecuencia se inhibe la señalización de insulina. IKK también inhibe la acción de la insulina a través de una serie de eventos transcripcionales mediados por NF- κ B. Los eventos transcripcionales activados por los lípidos están regulados por los receptores de hormonas nucleares PPAR y LXR. IRS: Sustratos del Receptor de Insulina; JNK: JUN-amino terminal; ROS: especies reactivas de oxígeno; AP-1: proteína activada-1; IKK: cinasa beta del inhibidor del factor kappa B; NF- κ B: Factor Nuclear kappa B; LXR: Receptor X del hígado (Modificado de Hotamisligil, 2006)

ciones de obesidad, están modulados por varios factores de transcripción, principalmente por los miembros de la familia de receptores nucleares PPAR (por *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) y el receptor X del hígado (LXR). Los PPAR representan blancos importantes para la obesidad e inflamación, inducidas por la obesidad y el síndrome metabólico (53).

Se han identificado 3 isoformas de PPAR: PPAR α , PPAR γ y PPAR δ , con distinta actividad biológica y distribución en los tejidos (54). De las tres isoformas, los PPAR γ son los principales reguladores de la adipogénesis y la homeostasis de la glucosa. Estos receptores, que a su vez son factores de transcripción, se expresan en niveles altos en el tejido adiposo, durante la diferenciación de los adipocitos. Cuando estos factores de transcripción son activados por sus ligandos naturales (ácidos grasos, eicosanoides, prostaglandina D2, entre otros) regulan la diferenciación de adipocitos y la expresión de diversos genes, tales como: los genes involucrados en la captura de glucosa [Proteína asociada a c-Cbl (CAP) y el transportador 4 de glucosa (GLUT4)], genes involucrados en la captura y almacenamiento de lípidos (CD36, aP2, LPL, FATP y acil-CoA sintetasa) y en el gasto de energía (53,55,56).

A su vez, cuando los PPAR γ se activan, se inhibe la expresión de varios genes involucrados en la respuesta inflamatoria en macrófagos y adipocitos, tales como: TNF- α , leptina, resistina, MCP-1, VCAM-1 e ICAM-1 (44,53,55-57). En paralelo, se inhibe la expresión de la angiotensina II, un factor proaterogénico principal (53); mientras que la expresión y secreción de adiponectina, una adipocina antiaterogénica y antidiabética, se incrementa en presencia de agonistas de PPAR γ (53,57,58). Por lo que se ha sugerido que los PPAR γ manifiestan propiedades antiinflamatorias y, potencialmente, antiaterogénicas en el organismo.

También, se ha observado que los PPAR γ tienen un papel potencial en la resistencia a la insulina. Aún no es claro cómo los PPAR γ mejoran la sensibilidad a la insulina en órganos como el

hígado y músculo, pero se sugiere que los efectos sensibilizadores de la insulina están relacionados con sus propiedades antiinflamatorias (53,59). Esto se explica por la acción de los PPAR γ , que reduce la producción de TNF- α e IL-6, moléculas que pueden ocasionar resistencia a la insulina. Recientemente, se han utilizado agonistas de PPAR γ sintéticos, como las tiazolidinedionas (TZDs), para el tratamiento de dislipidemia y resistencia a insulina, debido a que incrementan la sensibilidad a la insulina al suprimir la producción de glucosa hepática y la captura de glucosa en el músculo esquelético, tanto en animales como en humanos con resistencia a insulina (36,60).

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y DAÑO CARDIOVASCULAR

En condiciones de obesidad, existe una serie de alteraciones en la vasculatura que ocasionan disfunción endotelial, caracterizada por la pérdida de la capacidad del endotelio para controlar la liberación de sustancias necesarias para mantener el balance vasomotor y la homeostasis vascular (28,61). Una de las consecuencias se manifiesta en aumento en la permeabilidad del endotelio, que ahora permite el paso tanto de lipoproteínas VLDL modificadas como de LDL pequeñas y densas, que conduce al desarrollo de procesos inflamatorios patológicos y enfermedad vascular. A este estado se le conoce como “activación endotelial” y se le considera como la etapa temprana de la aterosclerosis, que precede a la formación de la placa de ateroma (27,61) (**Figura 1**).

Las células endoteliales regulan la homeostasis vascular al producir, además de otras sustancias, óxido nítrico (ON) y angiotensina II. El ON tiene múltiples funciones: es un vasodilatador, reduce la permeabilidad vascular y la síntesis de moléculas de adhesión, inhibe la expresión de citocinas proaterogénicas y proinflamatorias (62). Por su parte, la angiotensina II, un oligopéptido que se puede producir y secretar por el tejido adiposo en condiciones de obesidad (53), actúa como un antagonista del ON, causa vasoconstricción, protrombogénesis, efectos oxidantes y

antifibrinolíticos. A su vez, favorece la adhesión de leucocitos, estimula la expresión de citocinas proinflamatorias, al activar al NF- κ B. Todos estos factores promueven el desarrollo, la progresión y la complicación de la aterosclerosis (28).

En condiciones fisiológicas normales, que mantienen un balance homeostático, existe un equilibrio entre ON y angiotensina II; sin embargo, hay factores de riesgo que rompen dicho equilibrio, con lo que afectan las funciones de estas sustancias, manifestándose en disfunción endotelial o activación endotelial (**Figura 1**). Entre los factores de riesgo clásico se encuentran: obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes, sedentarismo, entre otros (28).

Estrés oxidativo. En condiciones de obesidad, cuando la producción de sustancias oxidantes altamente reactivas supera a los mecanismos antioxidantes, cambia el balance a favor de la oxidación y se establece el “estrés oxidativo” y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) como son: anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (HO^\cdot) (24,28,63).

Actualmente, se sabe que el estrés celular contribuye a procesos inflamatorios y daño endotelial (64,65), principalmente por medio de tres mecanismos: 1) Los ROS activan a la cinasa inflamatoria JNK, que a su vez activa al NF- κ B, con lo que se potencia el proceso inflamatorio; 2) Los ROS oxidan al óxido nítrico (ON) y lo inactivan al convertirlo en peroxidonitrilo (ONOO), el cual oxida a la tetra hidro-biopterina, lo que conlleva a una mayor oxidación y disminución de los niveles de ON (28,62); 3) Los ROS causan la oxidación de las LDL pequeñas y densas, lo que resulta en moléculas LDL oxidadas, potencialmente aterogénicas (64) (**Figura 1**).

Procoagulación e hipofibrinólisis. En estado de obesidad e inflamación se incrementan los niveles de otra importante molécula bioactiva, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), una proteína inhibidora de serinproteasas que regula

la cascada de coagulación y que se expresa en varios tipos celulares, incluidos los adipocitos (24). Esta proteína está involucrada en aterotrombosis y se relaciona con el daño endotelial (53,66,67). En condiciones normales, PAI-1 favorece la formación del coágulo de fibrina a través de la inhibición de la fibrinólisis (destrucción del coágulo de fibrina) por la inactivación del activador del plasminógeno (12). Mientras que en condiciones de obesidad, el incremento de los niveles de PAI-1 disminuye la velocidad de fibrinólisis y genera un estado de hipercoagulabilidad que contribuye a la aterogénesis, por dos vías: 1) incrementando la deposición de plaquetas y productos fibrinosos; 2) disminuyendo los niveles de adiponectina, una hormona que tiene importantes funciones antiaterogénicas (38,53) (**Figura 1**).

Aterosclerosis. La aterosclerosis se puede considerar como una enfermedad inflamatoria de la capa interna arterial, ocasionada por varias alteraciones en el organismo como son: obesidad, diabetes, hipertensión y otras. Esta enfermedad puede iniciar a temprana edad e irse desarrollando hasta manifestarse en complicaciones cardiovasculares que pueden ocasionar la muerte. El mecanismo es el siguiente: las células endoteliales aumentan su permeabilidad en respuesta a los mediadores inflamatorios, la disminución del ON y el estrés oxidativo. Esto permite que las partículas VLDL ricas en colesterol y las LDL pequeñas y densas se muevan a través del endotelio y entren a la íntima endotelial (27), en donde se genera la llamada “activación endotelial” (61). Ya en la íntima endotelial, las LDL-ox atraen a monocitos, los cuales se activan y liberan moléculas de adhesión como la MCP-1 y otras quimiocinas. Los monocitos activados se diferencian en macrófagos y activan la expresión de sus receptores basureros con los cuales fagocitan el exceso de LDL-ox.

Por su parte, los macrófagos reclutan a más monocitos, liberan citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión vascular, que en paralelo amplifican el reclutamiento de leucocitos, lo que ocasiona migración y proliferación de células del

músculo liso e incrementa el proceso inflamatorio. Los macrófagos fagocitan tanto a las VLDL modificadas como a las LDL-ox mediante sus receptores basurero; se considera que éste podría ser un mecanismo para eliminar esas partículas tóxicas y moderar la reacción inflamatoria. Pero cuando estas partículas se encuentran en exceso, los macrófagos continúan con su captura, se saturan de colesterol y otros lípidos, transformándose en “células espumosas” (27). Las células espumosas son el componente principal de las estrías de grasa, las cuales constituyen el primer paso en la formación de la placa de ateroma (28) (**Figura 1**).

Después de desarrollarse, los ateromas pueden presentar ulceración en la superficie luminal y hemorragia. La placa puede ocupar una gran proporción de la luz vascular y restringir el flujo sanguíneo, lo cual se conoce como estenosis parcial. También se puede desprender, debido principalmente a su alto contenido lipídico, o por la ruptura de su capa fibrosa y la vasoconstricción del endotelio (27,61). Si la placa se desprende puede formar un trombo, el cual puede causar obstrucción completa de alguna arteria del corazón, cerebro, riñón u otra parte del organismo y provocar isquemia (68). La isquemia se puede definir como la disminución del aporte de oxígeno a un tejido biológico. La falta completa de oxígeno (hipoxia) causa necrosis y daño al tejido. Si este fenómeno ocurre en el corazón, se puede generar un infarto de miocardio. El infarto de miocardio es un evento isquémico agudo y clínicamente serio, ocasionado por la ruptura de la placa aterosclerótica (27,68,69). Se denomina infarto del miocardio a la muerte celular de las miofibrillas por la falta de aporte sanguíneo y, por lo tanto, de oxígeno a una zona del corazón. Si el área del corazón afectada por el infarto es extensa o está localizada en una región crítica, el resultado puede ser fatal (70).

CONCLUSIONES

La obesidad se genera por la acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo y otros tejidos del organismo. Los índices de obesidad en

diversas poblaciones del mundo han crecido de manera acelerada en las últimas décadas, alcanzado proporciones epidémicas, convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública mundial. Lo más alarmante es que esta condición se presenta a edades cada vez más tempranas, principalmente por el consumo de dietas ricas en grasas y calorías, aunado a la vida sedentaria de las sociedades contemporáneas. Diversos reportes sugieren fuertemente que la obesidad tiene un papel importante en el desarrollo de alteraciones comprendidas en el Síndrome Metabólico, como son: dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión; las cuales representan factores de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En la presente revisión, hemos descrito los mecanismos moleculares y complicaciones derivadas de estas alteraciones, con el fin de comprender la fisiopatología de la obesidad y su contribución al desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

La obesidad es un problema grave de salud que requiere de programas inmediatos de orientación y atención a la población general, para evitar las alteraciones metabólicas que genera y, con ello, disminuir su impacto en el desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Cambiar el estilo de vida (hábitos alimenticios saludables y llevar una vida más activa) puede tener un impacto favorable en la salud. De no tomar medidas y acciones al respecto, los servicios de salud y recursos no serán suficientes para atender el alto porcentaje de la población que presentará enfermedades metabólicas (crónico-degenerativas) derivadas de la obesidad.

AGRADECIMIENTOS

Al CONACYT por la beca doctoral número 223272 a ECL y a PROMEP donativo PTC-270 a JSG.

REFERENCIAS

1. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/index.html
2. Velázquez-Monroy O, Barinagarrementeria-Aldatz FS, Rubio-Guerra AF, *et al.* Morbilidad y mortalidad

- de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. 2005 Arch Cardiol Mex 2007; 77: 31-39.
3. **Sánchez-Castillo CP, Pichardo-Ontiveros E, López-R P.** Epidemiología de la obesidad. Gac Méd Méx 2004; 140: S3-S20.
 4. **Vitarius JA.** The metabolic syndrome and cardiovascular disease. Mt Sinai J Med 2005; 72:257-260.
 5. **Colorado-Lara JA, Cruz-Pérez H.** El síndrome metabólico y su riesgo cardiovascular ¿Por qué identificarlo y tratarlo oportunamente?. Salud en Tabasco 2006; 12: 433-438.
 6. **World Health Organization.** The World Health Report 2010. <https://apps.who.int/infobase/?id=1>
 7. **Nelson DL, Cox MM, Lehninger** Principles of biochemistry. 3ra ed. New York: Worth Publishers; 2000. pp. 599-601, 804-810.
 8. **Mathews CK, Van Holde KE, Athern KG.** Bioquímica. 3ra Ed. Madrid: Pearson Educación; 2002. pp. 704-714.
 9. **Rader DJ.** Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clinical Invest 2006; 116: 3090-3100.
 10. **Kahn BB, Flier JS.** Obesity and insulin resistance. J Clinical Inv 2000; 106:473-480.
 11. **Miner JL.** The adipocyte as an endocrine cell. J Anim Sci 2004; 82:935-941.
 12. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. J Clinical Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-2556.
 13. **Castelli WP.** Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. Am J Cardiol 1992; 70: 3H-9H.
 14. **Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C.** Definition of metabolic syndrome. Circulation 2004; 109:433-438.
 15. **Pinaire JA, Reifel-Miller A.** Therapeutic potential of retinoid X receptor modulators for the treatment of the metabolic syndrome. PPAR Res 2007; 2007:1-5.
 16. **Fonseca VA.** The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. Clin Cornerstone 2005; 7:61-65.
 17. **Raven GM.** The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. Clinical Chem 2005; 51:931-938.
 18. **Raven GM.** The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?. Am J Clin Nutr 2006; 83:1237-1247.
 19. **Yu YH, Ginsberg HN.** Adipocyte Signaling and Lipid Homeostasis. Circ Res 2005; 96:1042-1052.
 20. **Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolano-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, et al.** Macrófagos, Inflamación, tejido adiposo, obesidad y Resistencia a la insulina. Gac Méd Méx 2007; 143:505-512.
 21. **Guerin M, Le Goff W, Lassel TS, Van Tol A, Steiner G, Chapman MJ.** Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of hypertriglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21:282-288.
 22. **Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC.** Obesity and dyslipidemia. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 855-864.
 23. **González Barranco J, Gómez MR, Chavarría S.** Fisiopatología de la obesidad. En: González Barranco J, editor. Obesidad. 1ª ed. México: McGraw-Hill Intamericana; 2004. p. 53-56.
 24. **Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.** Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature 2006; 444:875-880.
 25. **Semenkovich C.** Insulin resistance and atherosclerosis. J Clinical Invest 2006; 116: 1813-1820.
 26. **Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD.** Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. J Lipid Res 2003; 44: 1279-1284.
 27. **Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ.** Atherothrombosis and high-risk plaque. J Am Coll Cardiol 2005; 46:937-954.
 28. **Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA.** Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol 2006; 5: 1-18.
 29. **Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C.** Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. Q J Med 2005; 98:845-856.
 30. **Rader DJ.** Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clinical Invest 2006; 116: 3090-3100.
 31. **Unger RH.** Lipotoxic Diseases. Annu Rev Med 2002; 53:319-336.
 32. **Unger RH.** Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. Biochimie 2005; 87:57-64.
 33. **Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM.** Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259: 87-91.
 34. **Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW.** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clinical Invest 2003; 112: 1796-1808.
 35. **Steinberg GR.** Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance. Cell Cycle 2007; 6:888-894.
 36. **Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S.** PPARs, obesity, and inflammation. PPAR Res 2007; 2007:1-7.
 37. **Hotamisligil GS.** Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. Diabetes 2005;

- 54: S73-S78.
38. **Berg AH, Scherer PE.** Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-949.
 39. **Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K.** Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clinical Invest* 2006; 116: 1784-1792.
 40. **Matsuzawa Y.** Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nature Clinical Pract Cardiovasc Med* 2006; 3:35-42.
 41. **Stumvoll M, Goldstein B, van Haefen TW.** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-1346.
 42. **Youngren JF.** Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64:873-891.
 43. **Hotamisligil GS.** Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: S53-S55.
 44. **Hotamisligil GS.** Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 861-864.
 45. **Zink Y.** Uncoupling insulin signaling by serine/threonine phosphorylation: a molecular basis for insulin resistance. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 812-815.
 46. **Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB.** Inflammation and insulin resistance. *J Clinical Invest* 2006; 116: 1793-1801.
 47. **Wellen KE, Hotamisligil GS.** Inflammation, stress and diabetes. *J Clinical Invest* 2005; 115: 1111-1119.
 48. **Mendivil OC.** Obesidad y síndrome metabólico. *Act Med Comb* 2005; 30: 164-167.
 49. **Rui Liangyou, Yuan Minsheng, Frantz D, Shoelson S, White MF.** SOCS-1 and SOCS-3 Block Insulin Signaling by Ubiquitin-mediated Degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002; 277: 42394-42398.
 50. **Money RA, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y, et al.** Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem* 2001; 276:25889-25893.
 51. **Bastarrachea RA, Curran JE, Bolado VE, Kent J, López-Alvarenga JC, Téllez-Mendoza J, et al.** Vinculando la respuesta inflamatoria, la obesidad y la diabetes con la sobrecarga (estrés) del retículo endoplásmico a través de las acciones de la selenoproteína S. *Rev Endocrinol Nutr* 2006; 14:89-101.
 52. **Zhande R, Mitchell JJ, Wu J, Sun XJ.** Molecular Mechanism of Insulin-Induced Degradation of Insulin Receptor Substrate 1. *Mol Cell Biol* 2002; 22:1016-1026.
 53. **Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA.** Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:28-35.
 54. **Lee CH, Olson P, Evans R. M.** Lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Endocrinology* 2003; 144:2201-2207.
 55. **Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT.** PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:244-251.
 56. **Lehrke M, Lazar M.** The Many Faces of PPAR α . *Cell* 2005; 123: 993-998.
 57. **Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B.** Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis. *Circ Res* 2004; 94:1168-1178.
 58. **Rangwala SM, Lazar MA.** Peroxisome proliferator-activated receptor in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:331-336.
 59. **Youssef J, Bard M.** Role of peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Biomed Biotechnol* 2004; 3: 156-166.
 60. **Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA.** An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferators activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995; 270:12953-12956.
 61. **Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A.** Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:168-175.
 62. **Ignarro LJ.** Nitric Oxide as unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 503-514.
 63. **Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, et al.** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clinical Invest* 2004; 114: 1752-1759.
 64. **Cai H, Harrison DG.** Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87:840-842.
 65. **Semenkovich CF.** Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1813-22.
 66. **Cigolini M, Tonoli M, Borgato L, Frigotto L, Manzato F, Zeminian S, et al.** Expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue: a role for TNF-alpha?. *Atherosclerosis* 1999;143: 81-90.
 67. **Lijnen HR.** Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost* 2005; 3:35-45.
 68. **Falk E, Shah PK, Fuster V.** Coronary Plaque Disruption. *Circulation.* 1995; 92:657-671.
 69. **Kwiterovich PO.** Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002; 90:30i-47i.
 70. **Barba Evia JR.** Lípidos, aterogénesis y riesgo coronario. *Rev Mex Patol Clin* 2005; 52: 176-189.