

La Revista Latinoamericana de Hipertensión publica el último número del volumen 2 de 2007. Se publica dos trabajos de revisión escritos por el grupo de Maracaibo dirigido por el Prof. Valmore Bermúdez: Lipoproteínas, de un nuevo antígeno a un factor de riesgo cardiovascular, e Insulinareistencia e hiperinsulinemia como factor de riesgo cardiovascular.

Finalmente un trabajo libre indicando la correlación entre indicadores cardiovasculares y bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes hipertensos y diabéticos tipo 2 escrito por el grupo dirigido por el Prof. Manuel Velasco.

Dr. Manuel Velasco

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Editores en Jefe

Dra. María José Armas de Hernández

Editora Ejecutiva

## Editores en Jefe

Manuel Velasco (Venezuela)  
Rafael Hernández Hernández (Venezuela)

## Editor Ejecutivo

María José Armas (Venezuela)

## Editores Asociados

Alcocer Luis (México)  
Brandao Ayrton (Brasil)  
Feldstein Carlos (Argentina)  
Israel Anita (Venezuela)  
Israili Zafar (Estados Unidos)  
Levenson Jaime (Francia)  
Parra José (México)  
Ram Venkata (Estados Unidos)

## Comité Editorial

Amodeo Celso (Brasil)  
Baglivo Hugo (Argentina)  
Bermúdez Valmore (Venezuela)  
Briceño Soledad (Venezuela)  
Contreras Freddy (Venezuela)  
Contreras Jesús (Venezuela)  
Crippa Giuseppe (Italia)  
Cristina Armas María (Venezuela)  
Escobar Edgardo (Chile)  
Gamboa Raúl (Perú)  
Kaplan Norman (Estados Unidos)  
Lenfant Claude (Estados Unidos)  
López Jaramillo Patricio (Colombia)  
López Nora (Venezuela)  
López Rivera Jesús (Venezuela)  
Marahnao Mario (Brasil)  
Monsalve Pedro (Venezuela)  
Morr Igor (Venezuela)  
Ponte Carlos (Venezuela)  
Rodríguez de Roa Elsy (Venezuela)  
Sánchez Ramiro (Argentina)  
Soltero Iván (Venezuela)  
Tellez Ramón (Venezuela)  
Valdez Gloria (Chile)  
Vidt Donald (Estados Unidos)  
Zanchetti Alberto (Italia)

INDIZADA EN:

1) LIVECS (Literatura Venezolana para las Ciencias de la Salud)

Lipoproteína(a): De un nuevo antígeno a un factor de riesgo cardiovascular

Luis Sorell Gómez, Fernando Bermúdez, Valmore Bermúdez, Edward Rojas, Andrea Chourio, Roger Canelón, Daniel Aparicio, Freddy Finol, Luis Acosta, Judith Faría, Sandra Martínez **165**

Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular

Joselyn Rojas, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal, Fernando Bermúdez, Raquel Cano, Luis Acosta, Freddy Finol, Daniel Aparicio, Judith Faria, Naillet Arraiz, Netxibeth Rondón, Francia Reyes **179**

Correlation between biochemical and hemodynamic parameters of endothelial dysfunction in hypertensive and diabetic type 2 subjects

Manuel Velasco, Freddy Contreras, Mary Lares, Christian Fouillioux **191**

## COPYRIGHT

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Volumen 2, N° 6, 2007

Depósito Legal: PP200602DC2167

ISSN: 1856-4550

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión

Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas, Cátedra de Farmacología, piso 3. Esq. Pirineos.

San José. Caracas-Venezuela. Telfs. 0212-5619871

E-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com

Comercialización y Producción:

Felipe Alberto Espino

Telefono: 0212-881.1907/ 0416-811.6195 / 0414-2189431

e-mail: felipeespino7@gmail.com

Diseño de portada y diagramación:

Mayra Gabriela Espino

Telefono: 0412-922.25.68

e-mail: mayraespino@gmail.com

## Alcance y Política Editorial

La Revista Latinoamericana de Hipertensión es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición trimestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en toda el área del Sistema Cardiovascular; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en Editores en Jefe, Editores asociados y Comité Editorial. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano o en inglés (los resúmenes deben ser en inglés y castellano). Los manuscritos deben ser trabajos inéditos.

La Junta Directiva de la Revista no se hace responsable por los conceptos emitidos en los manuscritos. Los autores deben aceptar que sus manuscritos no se hayan sometidos o hayan publicados en otra revista. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo.

## Forma de Preparación de los Manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista Latinoamericana de Hipertensión, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Arch. Intern. Med. 2006;126(36):1-47), [www.icmje.com](http://www.icmje.com). Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).
2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:
  - a. Página del título.
  - b. Resumen y palabras claves.
  - c. Texto.
  - d. Agradecimientos.
  - e. Referencias.
  - f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
  - g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.
3. La página del título deberá contener:
  - 3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.
    - a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
    - b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
    - c. El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
    - d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
    - e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
    - f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.
  4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones. Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.
  5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.

6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.

7. Las referencias bibliográficas serán individualizadas por números arábigos, ordenados según su aparición en el texto. La lista de referencias bibliográficas llevarán por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, [www.icmje.com](http://www.icmje.com). No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.

8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en disquete, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso.

Acuerdo de asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.

13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

14. La Revista Latinoamericana de Hipertensión, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de Identificación se deberá registrar al final del resumen.

# Lipoproteína(a): de un nuevo antígeno a un factor de riesgo cardiovascular

Luis Sorell Gómez<sup>1</sup>, Fernando Bermúdez<sup>2</sup>, Valmore Bermúdez<sup>2</sup>, Edward Rojas<sup>2</sup>, Andrea Chourio<sup>2</sup>, Roger Canelón<sup>2</sup>, Daniel Aparicio<sup>2</sup>, Freddy Finol<sup>2</sup>, Luis Acosta<sup>2</sup>, Judith Faria<sup>2</sup>, Sandra Martínez<sup>2</sup>.

1.- Investigador Titular, Instituto de Angiología y Cirugía Vascul. La Habana, Cuba.

2.- Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad del Zulia, Venezuela.

Correspondencia: Valmore Bermúdez, MD; PhD. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez".

E-mail: Vbermudez@hotmail.com; fago@medscape.com

Recibido: 10/09/2007

Aceptado: 20/10/2007

165

## Resumen

La lipoproteína (a) descubierta por Kare Berg en 1963, posee una composición similar a la de la lipoproteína de baja densidad (LDL). En su estructura presenta a la apolipoproteína(a), la cual está unida a la apoB-100 mediante un enlace disulfuro. El aspecto más interesante de la biología de la Lp(a) lo constituye, la sorprendente homología estructural que existe entre el plasminógeno y la apo (a) conociéndose además que los genes para los mismos se encuentran ubicados en el cromosoma 6; esta apolipoproteína, es la responsable de las propiedades metabólicas y bioquímicas de la lipoproteína(a). Han sido encontradas mayores concentraciones en el sexo masculino y en sujetos de raza negra, además de que existen variaciones estructurales determinadas genéticamente. Por sus características peculiares y la correlación existente entre los niveles elevados de la Lp(a) y el desarrollo de complicaciones aterotrombóticas, esta lipoproteína se ha convertido en el objeto de numerosas investigaciones, sin poderse aun dilucidar su rol fisiológico y el catabolismo de la misma. Actualmente altas concentraciones de Lipoproteína(a) son consideradas un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.

**Palabras Clave:** Lipoproteína(a), Apo(a), enfermedad cardiovascular

## Introducción

La lipoproteína(a), [Lp(a)], está considerada como uno de los factores de riesgo independiente más importantes para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Fue descubierta en el año 1963 por Kare Berg<sup>1</sup> al estu-

## Abstract

The lipoprotein (a) discovered by Kare Berg in 1963, has a composition similar to that of low density lipoprotein (LDL). In its structure it also presents apolipoprotein(a), which is bound to apoB-100 by a disulfide bond. One of most interesting aspects of the biology of Lp(a) is the surprising structural homology that exist between plasminogen and apo(a), knowing itself in addition that the genes for such are located in chromosome 6; this apolipoprotein is also the responsible for the metabolic and biochemical properties of lipoprotein(a). They have been found greater concentrations in masculine sex and subjects of black race, in addition of which certain structural variations exist genetically. Due to its peculiar structure and to the correlation existing between the elevated levels of Lp(a) and the development of atherothrombotic complications, this lipoprotein has become the object of numerous researches, without being able to even explain its physiological roll and the catabolism of the same one. At the moment high Lipoprotein(a) concentrations are considered as an independent risk factor for cardiovascular disease.

**Key Words:** Lipoprotein(a), Apo(a), cardiovascular disease.

diar variantes genéticas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), descubrimiento que despertó gran interés en la comunidad científica por su relación con la enfermedad aterosclerótica y con aparición de eventos cardiovasculares agudos<sup>2</sup>.

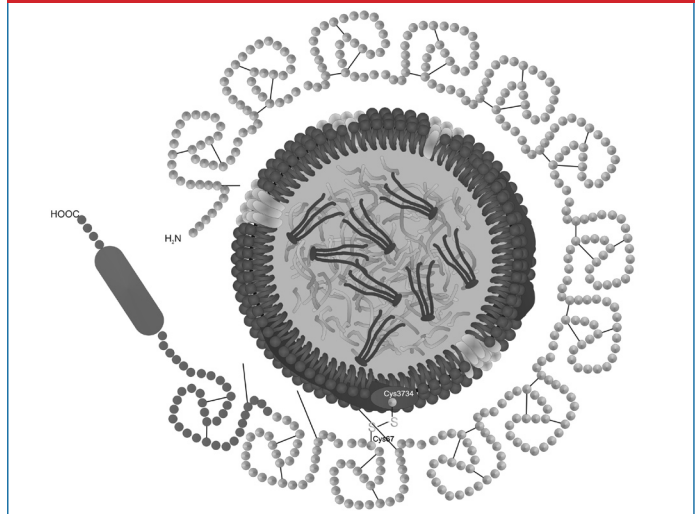
En un breve periodo se realizaron decenas de investigaciones epidemiológicas que demostraron una correlación entre las concentraciones plasmáticas elevadas de Lp(a) ( $\geq 300$  mg/L o  $\geq 30$  mg/dL) con el infarto del miocardio, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebro vascular. La presencia de niveles significativamente aumentados de Lp(a) en niños o adolescentes con antecedentes familiares de aterosclerosis coronaria<sup>3,4</sup> así como su relación con enfermedad venosa tromboembólica<sup>5</sup>, eventos cardiovasculares isquémicos<sup>6</sup> y enfermedad cerebrovascular<sup>7</sup> representan elementos a favor de que los niveles elevados de Lp(a) ( $\geq 30$  mg/dL) se corresponden con el desarrollo precoz de la aterosclerosis, sospechas que han permitido ser confirmadas estudiando animales transgénicos que expresan Lp(a) humana y que resultan más susceptibles al desarrollo de lesiones ateroscleróticas<sup>8,9,10</sup>.

A pesar de que existen estudios donde no queda claramente demostrada una asociación entre la Lp(a) y una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, la gran mayoría de los estudios prospectivos realizados hasta la fecha han mostrado que la Lp(a) es un predictor útil de la enfermedad arterial coronaria o del infarto de miocardio<sup>11,12</sup>. Estas discrepancias entre resultados pueden explicarse por la carencia de un ensayo estandarizado para la determinación de la concentración de esta lipoproteína en plasma<sup>6</sup> por lo que se dirigen esfuerzos a la ideación de un ensayo estandarizado internacional<sup>13</sup> que sirva de referencia para la determinación de Lp(a) y así homogeneizar los resultados de futuras investigaciones.

### Características físico-químicas y estructura de la lipoproteína(a)

Dentro del espectro del plasma humano, la Lp(a) se encuentra en un rango de densidades entre 1.070 y 1.090 mg/dL y desde el punto de vista electroforético migra en una posición pre-beta1. Aunque se han descrito algunas diferencias en el contenido de ésteres de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y otros ácidos grasos entre la Lp(a) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>14</sup>, estas dos macromoléculas son muy similares en cuanto a su composición lipídica y también por la presencia de la apoproteína B-100. Sin embargo, la Lp(a) posee una proteína altamente glicosilada y muy rica en ácido siálico, la Apoproteína(a)<sup>15</sup>, [apo(a)], que no está presente en las LDL. Esta proteína se encuentra unida de manera covalente mediante un enlace disulfuro con la apoproteína B-100, por lo que básicamente la Lp(a) es una LDL a la que se agregó una molécula de apo(a) (Figura 1).

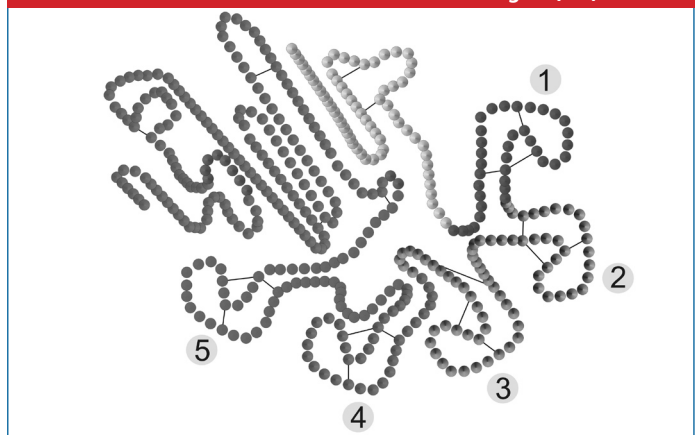
**Figura 1. Estructura de la Lp(a). Note como la partícula lipoproteica (Similar a la LDL) es Rodeada por la Apoproteína (a). Más información en el texto**



Un descubrimiento importante en la identificación de la Lp(a) como factor de riesgo trombo-aterosclerótico ocurrió en 1987 con el clonaje y secuenciación del ADN complementario (ADNc) de la molécula de apo(a), el cual arrojó una gran homología estructural con el plasminógeno<sup>16</sup>. Los genes de la apo(a) y del plasminógeno se encuentran en el cromosoma 6<sup>17</sup> separados por 50,000 pares de bases. La comparación de estos genes permitió inferir que ambos se derivaron por duplicación de un gen ancestral común hace cerca de 40 millones de años, por la misma fecha en que divergieron los monos del viejo y nuevo mundo.

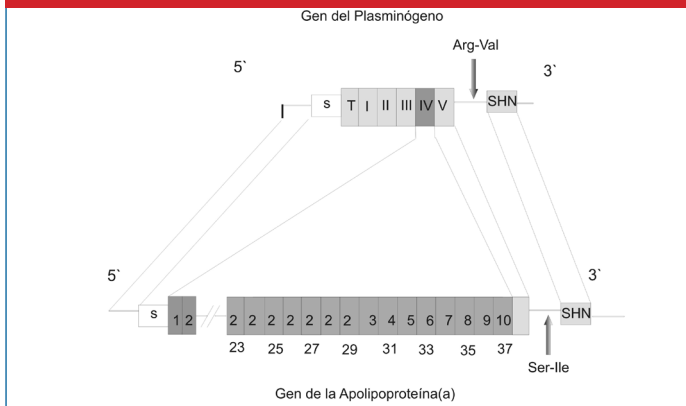
Tanto en la molécula de plasminógeno como en la de la apo(a) predomina unas estructuras en triple lazo estabilizadas por tres puentes disulfuro denominadas dominios "kringle". El plasminógeno cuenta con un dominio serín proteasa y una copia de cinco Kringles diferentes (KI al KV), de los cuales el "kringle" IV es de vital importancia por que contiene sitios de unión a lisina responsables de su interacción con la fibrina y a otros receptores celulares para ser activado in situ a plasmina (Figura 2).

**Figura 2. Estructura general del plasminógeno humano. Note las estructuras características denominadas Kringles (1-5)**



El alelo de la apo(a) originalmente secuenciado contenía 37 copias del "kringle" IV del plasminógeno, una copia del "kringle" V y una copia del dominio serín proteasa, carente de actividad por sustitución de dos residuos de arginina-valina presentes en el plasminógeno por serina-isoleucina (Figura 3). Los "kringles" IV de la apo(a) pueden ser de 10 tipos diferentes, con pequeñas diferencias de secuencia entre ellos siendo el "Kringles" IV tipo 2 el que se repite con mayor variabilidad (de 12 a 40 copias), lo que confiere las diferencias en talla a las distintas isoformas de apo(a) (de 187 a 648 kiloDaltons)<sup>18</sup>, (Figura 3).

**Figura 3. Estructura de los genes de la Lp(a) y el plasminógeno. Para más información. Ver el texto**



### Metabolismo de la lipoproteína(a)

El nivel plasmático de Lp(a) depende más de la tasa de síntesis que de su catabolismo<sup>19</sup>. Diversos estudios han demostrado que el hígado es el lugar de síntesis de la apo(a)<sup>15</sup> con muy poca expresión de RNAm en otros tejidos como pulmón, cerebro, glándulas adrenales y testículos<sup>20</sup>. Se ha podido establecer que la proteína se sintetiza en los hepatocitos como un precursor que luego se procesa a la proteína madura en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. El tiempo de residencia de la apo(a) en el retículo endoplásmico depende de su talla, de manera que las de mayor talla son más largamente retenidas y degradadas y como consecuencia se secretan en menor cantidad explicando parcialmente la relación inversa que se observa entre el tamaño de la apo(a) y las concentraciones plasmáticas de Lp(a).

Según el modelo propuesto por Trieu y colaboradores en 1995 el ensamblaje de la Lp(a) ocurre en dos etapas<sup>21</sup>. En una primera etapa se produce una interacción inicial no covalente entre la apo(a) y la apoB-100 donde participan los "kringles" IV tipos 5-8 de la apo(a) y residuos de aminoácidos del extremo amino terminal de la molécula de la apoB-100, comprendidos entre los aminoácidos 680 y 781, en particular el residuo de lisina 680<sup>22</sup>. También se ha propuesto que en esta interacción participan aminoácidos del extremo carboxilo terminal de la apo B-100, en particular de la región comprendida entre los aminoácidos 4372-4392<sup>23</sup>. En una segunda etapa es que se produce la unión covalente de la apo(a) y la apo B-100.

Aun hay dudas con respecto al sitio de ensamblaje se la Lp(a) sin embargo gran parte de la evidencia in vitro apunta a su ensamblaje extracelular fuera de los hepatocitos o en su superficie<sup>19,24</sup>. Por otro lado, la apo(a) o fragmentos de ella, pueden aparecer de manera libre en el plasma en bajas concentraciones. En la actualidad se discute mucho acerca de cual puede ser su origen y cual podría ser su papel fisiopatológico. Algunos investigadores consideran que estos fragmentos de apo(a) pueden representar la forma biológicamente activa de la apo(a) y ser responsables de la aterogenicidad de la Lp(a)<sup>25</sup>.

Aun se desconocen muchos de los procesos involucrados en la depuración de Lp(a) y como se mencionó anteriormente la tasa de catabolismo de Lp(a) no es un determinante importante de su concentración en plasma, la cual depende en mayor medida de su síntesis. El hígado ha sido el órgano principalmente implicado en la depuración de la Lp(a) sérica, y a pesar de que la Lp(a) cuenta con apoB-100 el receptor de LDL tiene un impacto muy limitado en la eliminación de la Lp(a) circulante<sup>24</sup>. En este sentido Kostner y colaboradores encontraron que receptores de asialoglicoproteína (ASGPR) pueden estar involucrados con el catabolismo de Lp(a) en ratones<sup>26</sup>.

Otro órgano que se ha visto relacionado con la depuración de Lp(a) sérica ha sido el riñón. En un estudio realizado en la India por Kalra y colaboradores demuestra dicha aseveración, ellos encontraron que el nivel de Lp(a) era significativamente mayor en pacientes con insuficiencia renal crónica en comparación con el grupo control y que la concentración de Lp(a) era mayor en aquellos pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, niveles que descendían cuando se incorporaba la hemodiálisis como medida terapéutica, con un efecto benéfico a largo plazo en la morbimortalidad cardiovascular<sup>27</sup>.

### Regulación de la concentración de lipoproteína(a) sérica

Las concentraciones en sangre de Lp(a) varían enormemente en la población, desde menos de 0,1 mg/dL hasta más de 100 mg/dL. La mayoría de los autores coinciden en que la gran parte de la concentración de Lp(a) depende de influencias genéticas heredables y por el contrario las variables ambientales afectan muy poco dicha concentración.

Aproximadamente el 90 % de la variación de los niveles de Lp(a) puede atribuirse a secuencias ligadas al gen de la apo(a). Entre un 40 y un 70 % de la variabilidad inter individual está determinada por la talla de la isoforma de apo(a) presente, o sea, por el número de copias del "kringle" IV tipo 2, existiendo una correlación inversa entre la talla de la isoforma y la concentración de Lp(a)<sup>28</sup>. Sin embargo el tamaño de la apo(a) no es la única causa que determina los niveles de Lp(a), ya que se ha podido demostrar que algunos individuos con una apo(a) de igual talla tie-

nen diferencias significativas para sus concentraciones plasmáticas de Lp(a). Uno de los polimorfismos ligados al locus de apo(a) que más se ha estudiado, condiciona el número de unidades repetitivas de un pentanucleótido (TTTTA) en la región promotora del gen de la apo(a) que ha sido asociado, junto al polimorfismo del "kringle" IV, a las variaciones de los niveles de Lp(a) en la población<sup>29</sup>

Se ha descrito que la influencia de este polimorfismo sobre las concentraciones de Lp(a) está restringido a los individuos que tienen una apo(a) de pequeña talla. Un haplotipo caracterizado por 8 o menos repeticiones del pentanucleótido acompañado de una apo(a) de 22 o menos copias del "kringle" IV, se correspondió con una alta concentración de partículas de Lp(a) de pequeña talla. Este haplotipo fue asociado con mujeres que habían padecido un infarto del miocardio con independencia de los niveles de Lp(a) sérica<sup>30</sup>.

Se han identificado dos polimorfismos en la región promotora del gen de la apo(a) en individuos con cantidades anormalmente altas o anormalmente bajas de Lp(a)<sup>31</sup>. El primero de ellos, localizado en la posición - 1230 y que consiste en una sustitución de una base de Adenina (A) por una Guanina (G), se asoció con un aumento de un 70 % en la concentración de Lp(a) con relación a los individuos que tenían el alelo normal (A). El otro polimorfismo, localizado en la posición - 1712 y que consiste en la sustitución de una base de Guanina por una de Timina (T), se asoció con un decremento del 40 % de los niveles de Lp(a) entre los individuos que portaban este alelo. Tomados de conjunto estos resultados indican que pueden aparecer variaciones de hasta 4 veces en los niveles de expresión del gen de la apo(a) debidas a estos dos polimorfismos, por lo que los mismos podrían tener una significación importante en las variaciones de las concentraciones de Lp(a) observadas en la población.

### Epidemiología

Por lo general se ha considerado que los niveles de Lp(a) no se modifican significativamente con la edad. Sin embargo los resultados de algunos estudios no se corresponden totalmente con esta apreciación.

Al extraer sangre de cordón umbilical en un recién nacido y determinar la concentración de Lp(a), en la mayoría de los casos ésta resulta ser baja, sin tener una relación significativa con el nivel materno, para luego incrementarse paulatinamente hasta aproximadamente los dos años de edad, donde se alcanza la concentración que se mantendrá durante el resto de la vida. En contraste, investigadores japoneses estudiaron individuos con edades comprendidas entre los 20 y los 88 años reportando una elevación significativa de los niveles de Lp(a) con la edad<sup>32</sup>.

Con relación al sexo se ha reportado que las concentraciones de Lp(a) en hombres y mujeres no difieren significativamente, de este modo A. Scanu menciona

en una perspectiva<sup>33</sup> que se han establecido relaciones claras entre un alto nivel de Lp(a) y la incidencia de enfermedad arterial coronaria en hombres, más no en mujeres<sup>34</sup>. Sin embargo una revisión más extensa de la literatura indica que altas concentraciones de Lp(a) también representan un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en mujeres<sup>17</sup>. La explicación a estos resultados inconsistentes aun no ha sido dilucidada.

Por su parte, la Lp(a) ha demostrado ser un importante factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en hombres de mediana edad, asociación que no ha sido tan significativa en las poblaciones de avanzada edad quienes por lo general muestran niveles de Lp(a) inferiores<sup>35</sup>, demostrando que posiblemente el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular asociada a niveles elevados de Lp(a) decrece con la edad, pero a pesar de dicha aseveración meramente especulativa, la relación causal entre altos niveles de Lp(a) y enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en la vejez no deben ser menospreciadas<sup>34</sup>.

Aunque algunas investigaciones no describen ninguna asociación entre el nivel de Lp(a) y la terapia de reemplazo hormonal<sup>36</sup> existe consenso en que los niveles de Lp(a) aumentan significativamente en las mujeres en el periodo posmenopáusico, como resultado de las modificaciones hormonales que tienen lugar y de forma más representativa se ha demostrado un papel benéfico de la terapia de reemplazo hormonal sobre una alta concentración de Lp(a) sérica y el perfil lipídico en general<sup>17,37</sup>. En este sentido, un reciente estudio conducido por nuestro grupo de investigación, en una muestra de mujeres de una población urbana de Venezuela, arrojó que el incremento de la Lp(a) por privación estrogénica en la menopausia, es un efecto transitorio, donde se encontró que luego de los 60 años aproximadamente la concentración de Lp(a) de mujeres con o sin terapia de reemplazo hormonal se igualaban<sup>37</sup>.

Diversas investigaciones realizadas son bastante coincidentes en el hecho de que las concentraciones plasmáticas de ésta lipoproteína varían de acuerdo al origen étnico de las poblaciones estudiadas. Esta afirmación ha sido demostrada por muchos estudios, que describen diferencias étnicas en el nivel y la talla de las isoformas de Lp(a) como por ejemplo, el de Obisesian y colaboradores<sup>38</sup>, que demostraron niveles de Lp(a) desiguales entre afro americanos, blancos no hispánicos y Mexicanos. Se ha descrito ampliamente que las poblaciones con influencias genéticas africanas exhiben concentraciones de Lp(a) mucho mayores en comparación con grupos blancos y asiáticos, llegando incluso a duplicarlas<sup>39</sup>.

A. Tavridou y colaboradores<sup>40</sup> estudiaron la concentración de Lp(a) en poblaciones de India, Pakistán, Bangladesh, Asia del Sur y Europa, encontrando que la población masculina de Asia del Sur y Europa no

difería significativamente en su concentración de Lp(a) y en la población femenina la concentración de Lp(a) fue significativamente mayor en la población de Pakistán que en la de India, observando concentraciones intermedias en la población de Bangladesh. Un hallazgo importante en este estudio fue que la población femenina de Asia del Sur exhibía niveles de Lp(a) superiores que la población masculina. Los factores responsables de la distribución heterogénea de las concentraciones de Lp(a) entre grupos raciales disímiles no han sido esclarecidos, pero se ha sugerido que las diferentes isoformas de Apo(a) no es el único factor responsable de estas variaciones.

### **Cuantificación de la lipoproteína(a)**

Durante algo más de una década posterior a su descubrimiento, los estudios que se realizaron utilizaron técnicas analíticas cualitativas mediante las cuales los individuos eran clasificados como Lp(a) + ó Lp(a) -, según se detectara o no en ellos la presencia de esta lipoproteína. Estos métodos aunque eran útiles pues permitieron evidenciar que la Lp(a) aparecía más frecuentemente en individuos con enfermedad arterial coronaria tenían grandes limitaciones ya que los individuos clasificados como Lp(a) -, en realidad no tenían un nivel cero de esta lipoproteína, sino que sus valores estaban por debajo del límite de detección de los métodos utilizados.

Posteriormente, para solventar éstas deficiencias se emplearon métodos como los ensayos inmunoenzimáticos en fase sólida (ELISA, enzyme immunoassay), los radioinmunoensayos y los métodos turbidimétricos<sup>41-44</sup>. Sin embargo pronto se apreció que a menudo aparecían importantes discordancias para los resultados obtenidos por los diferentes métodos e incluso al emplear la misma metodología en laboratorios diferentes. Esto ha sido una dificultad para la comparación de resultados obtenidos en laboratorios distintos e hizo más compleja la valoración y aceptación general de la Lp(a) como un factor de riesgo cardiovascular.

Un elemento importante en la estandarización de los métodos de cuantificación de Lp(a) es el patrón de Lp(a) que se utilice como referencia para realizar las curvas de calibración, área en la que se viene trabajando desde hace varios años<sup>45,13</sup>.

### **Lipoproteína(a): reactante de fase aguda?**

Los estudios clásicos sobre Lipoproteína (a) la describen como un componente de la respuesta de fase aguda, encontrándose elevada por ejemplo luego de un evento cardiovascular agudo o en pacientes en periodo post operatorio<sup>46</sup>. Otros estudios incluso, la han relacionado con algunas enfermedades neoplásicas de alta prevalencia como el cáncer de pulmón y de mama<sup>47</sup>.

No obstante investigaciones recientes describen lo contrario. Por ejemplo, Byrne y cols<sup>48</sup> estudiaron componentes de la respuesta de fase aguda en una muestra de reclutas del ejército británico que se en-

contraban bajo entrenamiento intenso, hallando que algunos reactantes de fase aguda como el fibrinógeno y la albúmina estaban elevados mas no la Lipoproteína (a). Estos resultados concuerdan con otro estudio conducido por Milionis y cols.<sup>49</sup>, donde se estudiaron los reactantes de fase aguda en un grupo de pacientes con neuritis vestibular, observándose una correlación inversa entre los niveles de proteína C reactiva y Lp(a). Estas diferencias podrían llegar a resolverse con un mayor número de estudios en este ámbito y mediante la determinación de la Lp(a) utilizando métodos estandarizados.

### **Propiedades aterogénicas versus trombogénicas de la lipoproteína(a)**

Aunque aun queda mucho por investigar para conocer con certeza cual es el papel de la Lp(a) en el inicio y progresión de la lesión aterosclerótica, así como en las complicaciones trombóticas asociadas a estas lesiones, los resultados alcanzados luego de décadas de estudio han permitido avances considerables. Un análisis de sus características estructurales, que ya han sido mencionadas, permite argumentar en favor de su doble condición como lipoproteína pro aterogénica y pro trombogénica. Por un lado su composición lipídica muy similar a las LDL, le confieren su carácter aterogénico, por el otro, la semejanza de la apo(a) con el plasminógeno, le confieren su carácter trombogénico. Es por ello que algunos investigadores la han clasificado como el posible nexo de unión entre ambos procesos<sup>50</sup>

Gran parte de la aterogenicidad de la Lp(a) puede ser atribuida a eventos que ocurren en la íntima arterial. Al igual que las otras lipoproteínas, la Lp(a) puede atravesar el endotelio vascular que haya sufrido algún daño e incluso el endotelio intacto a través de las uniones intercelulares de la monocapa que forma el lecho vascular. Esta entrada es dependiente de la concentración, o sea, a mayores niveles de Lp(a) en sangre, mayor paso de la misma al espacio subendotelial. Una vez allí, al igual que le sucede a las LDL-c, puede sufrir modificaciones, principalmente de carácter oxidativo, al quedar atrapadas por componentes de la matriz extracelular en un ambiente pro-oxidante. Esta Lp(a) ahora modificada es un antígeno<sup>51</sup> que puede ser internalizado por macrófagos que se encuentran en la íntima arterial a través de sus receptores scavenger o basureros, caracterizados por no poseer una autorregulación en baja.

Si éste proceso continua la posibilidad de que las mismas sean eliminadas por los macrófagos se ve superada, por lo que estas células mueren y liberan su contenido, rico en proteasas y sustancias pro-oxidantes, contribuyendo de esta manera a la complicación y perpetuación de estas lesiones. De esta manera la Lp(a) oxidada puede contribuir significativamente al desarrollo de la placa aterosclerótica por mecanismos muy similares a los de la LDL oxidada.



El carácter trombogénico de la Lp(a) es una consecuencia de la semejanza estructural de la apo(a) y el plasminógeno. La apo(a) contiene al menos un sitio de unión a lisina localizado en el "kringle" IV tipo 10<sup>52</sup>. De esta manera puede competir con el plasminógeno por residuos de lisina presentes en la fibrina y en componentes de superficie celular y de la matriz extracelular. Debido a esta competencia es posible que altas concentraciones de Lp(a) constituyan un obstáculo para que el plasminógeno sea activado por sus activadores específicos a plasmina, que es la enzima clave para la lisis de los depósitos de fibrina, que se producen como resultado de la progresión y complicación de la lesión aterosclerótica. Por esta razón la Lp(a) es un potencial inhibidor del proceso fibrinolítico y por ende un factor de riesgo trombótico.

En un muy interesante estudio, Hancock y colaboradores<sup>53</sup> estudian el efecto inhibitorio de la Lp(a) sobre la fibrinólisis, encontrando que la Lp(a) nativa y algunas variantes de apo(a) aisladas inhibieron la activación del plasminógeno de forma dosis-dependiente, y al abolir el sitio de unión a lisina del "Kringel IV" tipo 10, se observó un detrimento considerable del efecto inhibitorio de la activación del plasminógeno y asimismo, describieron que el "Kringel V" intacto, es necesario para una máxima inhibición. En este sentido, Salobir y colaboradores<sup>54</sup> cuantificaron niveles elevados de Lp(a) en mujeres postmenopáusicas que habían sufrido un infarto del miocardio y tenían afectaciones de los mecanismos fibrinolíticos.

También se ha investigado la influencia del tamaño de la apo(a) en cuanto a su capacidad para competir con el plasminógeno encontrando que su afinidad para unirse a una superficie de fibrina era inversamente proporcional al tamaño de la apo(a) presente resultados hallados en estudios realizados *in vitro* con Lp(a) aislada del plasma<sup>55</sup>.

Otro mecanismo que ha sido propuesto para afirmar el carácter patogénico de la Lp(a) en relación con la lesión aterosclerótica es su capacidad para estimular la migración y proliferación monocitos y de células musculares lisas. Se conoce que uno de los eventos ligados al inicio y progresión de esta lesión, es el acúmulo de macrófagos y de células musculares lisas en la íntima arterial. En este sentido resulta interesante que la Lp(a) oxidada es un estimulador aún más potente de la proliferación de las células de músculo liso que la Lp(a) nativa<sup>56</sup>.

### **Lipoproteína(a) y enfermedad cardiovascular**

Tomando en consideración las diferencias que existen para la distribución de los niveles de Lp(a) en poblaciones de distinto origen étnico, en cada situación particular se deben establecer los valores de cortes respectivos que indiquen un riesgo cardiovascular. Sin embargo en la práctica esto no ha sido así. Como la mayoría de los estudios se han realizado en población europea o americana de origen caucásico, que

como ya se explicó tienen una distribución asimétrica para la concentración de Lp(a) con una tendencia hacia valores bajos, comúnmente se ha situado este valor de corte entre los 25 y 30mg/dL (250 y 300 mg/L). Es posible que para poblaciones de distinto origen étnico estos no sean los mejores valores de corte para distinguir individuos sanos de enfermos y por lo tanto no serían las mejores cifras para indicar un riesgo cardiovascular en esas poblaciones.

Un estudio realizado en individuos normocolesterolémicos no diabéticos reveló que, de todos los parámetros lipídicos evaluados, sólo los niveles elevados de Lp(a) se correspondieron con una deficiente capacidad para la vasodilatación de las arterias coronarias<sup>57</sup>. Resultados que coinciden con los obtenidos por Schilling y colaboradores<sup>58</sup>, donde niveles elevados de Lp(a) se relacionaban con una disminución del índice de elasticidad de las arterias de pequeño calibre ( $p \leq 0.001$ ), hallazgos sugestivos de disfunción endotelial.

Otro estudio realizado con 70 pacientes, 27 mujeres y 43 hombres con enfermedad arterial coronaria, con una edad promedio de 55 años mostró que de los niveles lipídicos evaluados: colesterol total, colesterol de las LDL, colesterol de las HDL, triglicéridos, apo A1, apo B y Lp(a), solo la Lp(a) se correlacionó de forma significativa de con la severidad del daño cardíaco, medido por una técnica de imágenes de alta resolución, al aplicar un modelo de regresión múltiple<sup>59</sup>. Peltier y colaboradores<sup>60</sup> reportaron en un estudio con 119 pacientes que los niveles de Lp(a) se correlacionaron de manera muy significativa con la severidad de la aterosclerosis de la aorta torácica.

Estos y muchos otros estudios demuestran una clara relación entre una elevada concentración de Lp(a) y la enfermedad cardiovascular, lo que conlleva a pensar que la determinación rutinaria de ésta lipoproteína en aquellos individuos de alto riesgo donde convergen otros factores de riesgo cardiovascular y donde se encuentren fuertes antecedentes familiares de éstas patologías, sería una herramienta invaluable para el manejo y pronóstico de éste tipo de pacientes.

### **Lipoproteína(a) y diabetes**

Está bien establecido que los pacientes diabéticos tienen un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares con relación a la población no diabética.

Numerosos estudios, sobretodo en los últimos 10 años, han evaluado las concentraciones de Lp(a) tanto en pacientes diabéticos tipo 1, como en pacientes diabéticos tipo 2. Estos estudios han tratado de responder básicamente a tres preguntas: si los niveles de Lp(a) se encuentran o no elevados en estos pacientes; si se asocian o no a las complicaciones micro vasculares o macro vasculares de la diabetes; y si de alguna manera estos niveles se modifican con el control metabólico de la diabetes. Los resultados han sido diversos y a veces contradictorios.

Recientemente, Gazzaruso C. y Colaboradores<sup>61</sup> realizaron un estudio para determinar niveles de Lp(a) en pacientes diabéticos, para ello midieron Lp(a) sérica en 107 pacientes diabéticos tipo 2 con síndromes coronarios isquémicos, 274 pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria y 201 pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria; entre ellos los valores más altos estuvieron distribuidos en el primer grupo de pacientes, seguido del tercer grupo y en último lugar el último grupo; lo cual demuestra que para Lp(a) es un marcador independiente de enfermedad coronaria y que en la diabetes por sí sola (sin enfermedades cardiovasculares) no puede ser considerada la Lp(a) como un factor de riesgo de dicha enfermedad.

Además el aumento de Lp(a) en pacientes del primer grupo se acompañó de cifras significativamente elevadas de fibrinógeno, complejo de trombina-antitrombina III y de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), lo que en su conjunto coloca a estos pacientes en un estado de hipercoagulabilidad, que podría contribuir al riesgo incrementado de mortalidad por enfermedad cardiovascular, observado en los pacientes diabéticos.

En un estudio con 26 diabéticos tipo 1, 107 diabéticos tipo 2 y 126 controles no diabéticos, Nawawi y colaboradores<sup>62</sup>, encontraron que tanto los diabéticos tipo 1 y como los tipo 2 tuvieron niveles significativamente elevados de Lp(a) con relación a los controles, pero en los primeros, o sea los diabéticos tipo 1, los niveles fueron significativamente superiores a los tipo 2.

Pérez y colaboradores<sup>63</sup> cuestionan la importancia del control metabólico sobre los niveles de Lp(a) en diabéticos tipo 1. Estudiaron 105 pacientes con un pobre control metabólico de la enfermedad e hicieron mediciones de varios parámetros lipídicos, entre ellos los niveles de Lp(a), al inicio del estudio y tres meses después de someterlos a una terapia intensa con múltiples dosis de insulina. Con este tratamiento lograron un efectivo control de la diabetes, demostrado por la caída de los niveles de hemoglobina glicosilada hasta límites normales y también un mejoramiento de los parámetros lipídicos; sin embargo los niveles de Lp(a) permanecieron prácticamente inalterados, por lo que concluyen que el control de la glicemia no influyó en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en estos pacientes.

La posible asociación de elevados niveles de Lp(a) y la retinopatía en pacientes con diabetes tipo 2 ha sido el objeto de numerosas investigaciones que por lo general han encontrado una correlación positiva.

En un estudio con 412 pacientes diabéticos tipo 2, con y sin retinopatía, realizado por Suehiro y colaboradores<sup>64</sup>, donde reportaron mayores concentraciones de Lp(a) entre los pacientes con retinopatía, diferencia que no pudieron asociar a una diferente distribución de isoformas de apo(a) de distinto tamaño entre ambos grupos. Tarkun y colaboradores<sup>65</sup>

también encontraron una correlación positiva entre los niveles de Lp(a) y la retinopatía proliferativa al estudiar 82 pacientes con diabetes tipo 2, que se acompañó de elevadas concentraciones de microalbuminuria y que estuvieron relacionadas con una mayor duración de la diabetes.

Por su parte Gruden y colaboradores<sup>66</sup>, a partir de un extenso estudio que incluyó 1,273 pacientes con diabetes no dependiente de insulina, seleccionaron 36 con microalbuminuria y 36 sin microalbuminuria, donde además fueron descartadas otras patologías que pudieran tener alguna influencia sobre los resultados. Tampoco encontraron diferencias significativas para las concentraciones de Lp(a) entre ambos grupos. Estos estudios sugieren que una elevación significativa de la Lp(a) no sería un factor de riesgo asociado a la nefropatía diabética, ni una consecuencia de ella, en pacientes diabéticos tipo 2.

Numerosas son las investigaciones que han tenido por objetivo evaluar si las concentraciones elevadas de Lp(a) guardan relación con el incrementado riesgo que tienen los diabéticos tipo 2 para las enfermedades cardiovasculares, en particular la enfermedad arterial coronaria y el infarto del miocardio. Hay evidencias que están a favor de esta relación, y también existen opiniones en contra.

Un estudio prospectivo realizado por Hiraga y colaboradores<sup>67</sup> incluyó un total de 221 pacientes con diabetes no dependiente de insulina que no tenían complicaciones y que fueron seguidos por un periodo entre 2.2 y 3.1 años. A todos los pacientes se les determinó la concentración de Lp(a) y la de otros reconocidos factores lipídicos de riesgo. Al final de periodo de observación encontraron que la incidencia de eventos clínicos asociados a enfermedades cardiovasculares de naturaleza aterosclerótica fue casi 7 veces más alta en los individuos con concentraciones de Lp(a) elevadas  $\geq 20 \text{ mg/dL}$  ( $> 200 \text{ mg/L}$ ), con relación a los que tuvieron concentraciones más bajas de Lp(a). Esta diferencia resultó altamente significativa desde el punto de vista estadístico ( $p = 0.032$ ).

En otro estudio realizado por Gazzaruso y colaboradores<sup>68</sup> investigaron 1,323 pacientes diabéticos tipo 2 sin síntomas clínicos ni electrocardiográficos de enfermedad arterial coronaria (EAC). De ellos pudieron identificar 103 sujetos en los que se pudo establecer la presencia de EAC por electrocardiografía en una prueba de esfuerzo, que luego fue comprobada angiográficamente. Comparan este grupo de pacientes con otro grupo de 103 pacientes similares por edad, sexo y duración de la diabetes que fueron EAC negativos. Encontraron que los pacientes EAC positivos tuvieron niveles de Lp(a) significativamente más altos que los EAC negativos ( $p = 0,0093$ ) y que el porcentaje de individuos que tuvieron al menos una isoforma de apo(a) de pequeño tamaño ( $< 640\text{-}655 \text{ kDa}$ ), fue significativamente más alto entre los

pacientes EAC positivos (68.9 %), que entre los EAC negativos (29.1 %), diferencia que también resultó altamente significativa desde el punto de vista estadístico ( $p < 0,00001$ ).

Por estos resultados los autores concluyen que fue posible demostrar una asociación independiente de los niveles de Lp(a) y el polimorfismo de la apo(a) con la enfermedad arterial coronaria asintomática, por lo que sugieren que los mismos pueden ser utilizados, junto a otros factores de riesgo, como indicadores de EAC asintomática en pacientes con diabetes tipo 2.

Solfrizzi y colaboradores<sup>69</sup> al estudiar 400 pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 65 años, encontraron que tanto los niveles elevados de Lp(a) como los del colesterol de las LDL fueron factores de riesgo asociados a la enfermedad arterial coronaria. Un resultado muy destacable de este estudio fue que se pudo demostrar que una combinación de efectos de una concentración de Lp(a) igual o mayor a 20 mg/dL y un colesterol de las LDL igual o mayor a 3.63 mmol/L, incrementó el riesgo de enfermedad arterial coronaria en 2.75 veces en individuos no diabéticos; si esta misma combinación se acompañó de diabetes mellitus tipo 2, entonces este riesgo se incrementó 6.5 veces.

Al analizar estos resultados de conjunto pudiera afirmarse que aun no existe un criterio unánime acerca de la importancia de la Lp(a) en las complicaciones de la diabetes. Para ello deben realizarse un mayor número de investigaciones bien diseñadas que permitan establecer con exactitud el alcance de esta asociación. Al margen de esta observación y como resultado de la mayor coincidencia de resultados hasta la fecha, pudiera decirse que, al parecer, no hay una correlación significativa entre los niveles de Lp(a) y la nefropatía, tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2, y si parece existir esta asociación con la retinopatía proliferativa en pacientes con diabetes tipo 2. Hay un mayor consenso en que los niveles elevados de Lp(a) constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en el diabético, en particular para la enfermedad arterial coronaria y el infarto del miocardio. El control de la diabetes parece tener poco impacto sobre los niveles de Lp(a).

### **Lipoproteína(a) y el embarazo**

En una investigación realizada por Otero y colaboradores<sup>70</sup> en 30 mujeres embarazadas que presentaban retardo del crecimiento fetal intrauterino (RCFIU) y en quienes se descartó previamente una causa genética, endocrina o auto inmune, y un grupo control de 50 mujeres con por lo menos 2 embarazos normales, sin antecedentes de pérdida de embarazo ni RCFIU, la Lp(a) se encontró en valores superiores en mujeres con retardo del crecimiento fetal intrauterino con respecto a los del grupo control. Los valores elevados de Lp(a) en las mujeres con RCFIU oscilaron

entre 0.2 y 93 mg/dL. Los valores elevados de Lp(a) se confirmaron fuera del embarazo en 100% de las mujeres con RCFIU. Todas las mujeres con niveles altos de Lp(a) tenían historia familiar de enfermedades cardiovasculares. Lo cual nos indica que niveles elevados de Lp(a) representan un factor de riesgo importante para el desarrollo de RCFIU.

Asimismo, Baksu y colaboradores<sup>71</sup> estudiaron la relación entre Lp(a) y preeclampsia en 91 mujeres al hacer comparaciones con un grupo control de 40 mujeres normotensas, encontrando, encontrado que los niveles de Lp(a) no tienen ninguna relación con el origen y progresión de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.

### **Relación de la lipoproteína(a) con otros factores de riesgo cardiovascular**

#### ***Hipertensión***

La mayoría de los estudios realizados no encuentran relación entre los niveles de Lp(a) y la hipertensión esencial (HE). Los niveles de Lp(a) en pacientes hipertensos corresponde a procesos ateroscleróticos y no han sido encontrados o relacionados niveles elevados de Lp(a) en pacientes con hipertensión aislada de otros procesos cardiovasculares.

#### ***Tabaquismo***

Se han realizado pocas investigaciones para establecer una posible relación entre el hábito de fumar y los niveles de Lp(a). Wersch y colaboradores<sup>72</sup> hicieron un estudio en mujeres embarazadas fumadoras y no fumadoras. Encontraron que los niveles promedio de Lp(a) en la embarazadas no fumadoras fué superior al de las fumadoras 12.3 mg/dL vs 6.4 mg/dL (123 mg/L vs 64 mg/L) durante el último trimestre del embarazo. Los niveles de estas últimas no se diferenciaron significativamente de los niveles de un grupo de mujeres no embarazadas. Ellos le confieren una potencial acción fisiológica positiva al aumento de la Lp(a) en las embarazadas no fumadoras, por su posible papel en el desarrollo de tejidos en rápido crecimiento que, como antes se postuló, es uno de los posibles roles fisiológicos de la Lp(a). En ese caso el no aumento de los niveles de la Lp(a) en las mujeres embarazadas fumadoras sería un elemento en contra de un adecuado desarrollo del feto. Esta hipótesis resulta atractiva por el reconocido efecto negativo que tiene el tabaquismo sobre el desarrollo fetal. No obstante para poder determinar con exactitud la relación que pudiera existir entre el hábito de fumar y las concentraciones de Lp(a) se requiere de investigaciones con un diseño experimental dirigido a cumplir con este objetivo.

#### ***Actividad física***

Boraita A.<sup>73</sup> realizó un estudio sobre el efecto de tres deportes distintos (natación, voleibol y fútbol) sobre los valores plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, lipoproteína (a) y

otros parámetros lipídicos. El reconocimiento del sedentarismo como factor de riesgo cardiovascular y el efecto beneficioso de la práctica regular de ejercicio físico han motivado la promoción del deporte a favor de la salud y la prevención de enfermedades. Sin embargo los resultados de dicha investigación revelan que no todas las actividades deportivas tienen los mismos efectos. La respuesta varía según el tipo de ejercicio, la intensidad, la frecuencia, la duración de la sesión y el tiempo de permanencia en el programa de entrenamiento físico.

La práctica regular y moderada de ejercicio aeróbico –natación, ciclismo...- incrementó los valores plasmáticos de HDL y disminuyó los de LDL y Lp(a). Sin embargo, estos beneficios sólo se alcanzan si se cumplen ciertas condiciones relativas a la intensidad y a la duración del entrenamiento ya que en contraposición los futbolistas y jugadores de voleibol, deportes con un alto grado de estrés físico, presentan niveles más elevados de colesterol LDL (cLDL) y de Lp(a), y por tanto un perfil lipídico menos favorable que los nadadores, que son los que presentan valores más bajos.

### **Alcoholismo**

En un estudio interesante de Catena y colaboradores<sup>74</sup> evaluaron las concentraciones séricas de Lp(a) y el consumo de alcohol en pacientes con hipertensión. El estudio comprendió 402 pacientes con hipertensión esencial no tratada en los que midieron la concentración de Lp(a), las isoformas de apo(a), el consumo de alcohol, el hábito de fumar y la situación cardiovascular. No encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de Lp(a) de los abstemios y los bebedores ocasionales. Los bebedores ligeros (1-20 mg de etanol/día), los bebedores moderados (21-50 mg de etanol/día) y los bebedores fuertes (> 50 mg etanol/día) tuvieron respectivamente 21, 26 y 57 % niveles de Lp(a) más bajos que los abstemios y los bebedores ocasionales. Este resultado fue similar para hombres y mujeres. La frecuencia de distribución de las isoformas de apo(a) y las funciones hepáticas fueron comparables en los bebedores de todas las categorías. Los pacientes con evidencias de daño cardiovascular tuvieron concentraciones de Lp(a) significativamente más altas y una mayor frecuencia de isoformas de apo(a) de menor tamaño.

En este estudio las concentraciones séricas de Lp(a) se correlacionaron inversamente y de manera dosis dependiente con el consumo de alcohol en pacientes con hipertensión y esta relación fue independiente de la distribución de isoformas de apo(a) de distinta talla. Como resultado de este estudio sus autores concluyen que las concentraciones de Lp(a) podrían ser reducidas por un consumo regular de alcohol lo que tendría un efecto favorable en el perfil de riesgo de pacientes con hipertensión y con ello disminuir la morbilidad por enfermedades cardiovasculares. Esta

aseveración apunta en la dirección defendida por algunos investigadores de que moderadas cantidades de etanol pueden tener un efecto positivo en el perfil lipídico y tener por ello un carácter protector sobre el padecimiento de enfermedades cardiovasculares. Esta conclusión debe ser tomada con mucha precaución por la reconocida acción hepatotóxica del etanol que podría ser la causa de esta disminución de los niveles de Lp(a) y de otras lipoproteínas. Aun está por establecerse con certeza cual es la cantidad que se puede ingerir de etanol de manera segura.

### **Tratamiento**

Debido a que los niveles de Lp(a) están muy determinados genéticamente, factores ambientales modificables, como la dieta por ejemplo, tienen poca influencia sobre las concentraciones plasmáticas de Lp(a). Desde el punto de vista farmacológico se han ensayado algunas drogas que han sido utilizadas exitosamente en el tratamiento de distintas dislipidemias y los resultados han sido discretos. En este contexto, debe hacerse notar que el c-LDL más no la Lp(a) responde a la acción de la mayoría de los agentes hipolipemiantes<sup>75</sup>.

### **Estatinas**

Aunque han sido muy efectivas en el tratamiento de la hipercolesterolemia al disminuir significativamente el nivel de las LDL, parecen no afectar sensiblemente los niveles de Lp(a). Scanu y Hinman<sup>76</sup> monitorearon los niveles de Lp(a) y LDL en pacientes hipercolesterolémicos y con altas concentraciones de Lp(a), al comienzo y después de 8 meses de tratamiento con estatinas (atorvastatina, cerivastatina, pravastatina y simvastatina). Los niveles de Lp(a) no se modificaron antes y después del tratamiento (217 ±104 mg/L vs 220 ± 101 mg/L), aunque sí disminuyó significativamente el colesterol de las LDL (p< 0.0001). En contraposición con estos resultados, Gonbert y colaboradores<sup>76</sup> si reportaron una disminución discreta pero significativa al emplear por seis semanas atorvastatina a una dosis de 10 mg/día o simvastatina a una dosis de 20 mg/día.

### **Derivados del ácido nicotínico**

Han sido de los más efectivos para disminuir los niveles de Lp(a), aunque a veces resultan mal tolerados por las altas dosis que hay que emplear. Pan y colaboradores<sup>78</sup>, tratan 42 pacientes diabéticos que tenían distintas anomalías del perfil lipídico y niveles elevados de Lp(a), con niacina y logran una disminución significativa de estos niveles (43 +/- 17 vs 25 +/- 10 mg/dL), antes y después del tratamiento, (p< 0.0001). En este estudio un 21 % de los pacientes tuvieron efectos secundarios asociados a la medicación y un 14 % de ellos fue incapaz de tolerar un esquema de tres dosis diarias.

Igualmente Hernández M. y Colaboradores<sup>79</sup> en un estudio realizado a 61 pacientes de ambos sexos,

con edades comprendidas entre 30 y 70 años empleando niacina, disminuyeron los valores de Lp(a) en 52% de los pacientes, pero solo un 64% de los pacientes tolero el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos.

### **Hormonas**

La terapia de reemplazo hormonal tiene múltiples efectos, no obstante su papel en la reducción de progresión de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas permanece en controversia<sup>80</sup>.

Con relación al efecto de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico, este varía según el estrógeno utilizado y su dosis, la vía de administración y si se asocia o no a progestágenos. Pero, en general, el estrógeno disminuye las concentraciones de colesterol total por la reducción de la concentración de c-LDL, aumenta las concentraciones de c-HDL y disminuye las concentraciones de Lp(a), sobre todo en las mujeres con concentraciones previas más elevadas. También protege a las lipoproteínas de los procesos de oxidación<sup>81</sup>.

### **LDL-aféresis**

Es uno de los métodos que se han empleado con éxito para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar (HF). Consiste en la eliminación directa de las LDL de la sangre al pasar por una columna cargada de una resina polianiónica que es capaz de adsorber a la apoB-100 con alta afinidad, o por una matriz de anticuerpos específicos contra esta misma proteína y que cumple la misma función. En un trabajo realizado por T. Parker<sup>82</sup> se evaluó la capacidad del sulfato de dextrana inmovilizado sobre una matriz de celulosa para disminuir los niveles de Lp(a). Después de procedimientos repetitivos de LDL-aféresis tanto las concentraciones de LDL como de Lp(a) disminuyeron significativamente. En el caso de la Lp(a) esta disminución fue de un 65-68 %, lo cual permite afirmar que la apo(a) no interfiere con la unión de la apoB a la columna de sulfato de dextrana. Lamentablemente y como era de esperar las concentraciones de LDL y Lp(a) retornaron a sus valores basales a las 3 ó 4 semanas del último tratamiento de LDL-aféresis, por lo que para volver a disminuirlos se hace necesario repetir el procedimiento.

El método mas eficaz ha sido el de inmuoabsorción con columnas especiales de Lp(a) y aunque la concentración de Lp(a) puede disminuirse dramáticamente con el uso de éstas técnicas, la mejoría clínica con el uso de éste tipo procedimientos no ha sido clarificada aún<sup>83</sup>.

### **Fibratos**

Los fibratos se utilizan básicamente para el tratamiento de dislipidemias combinadas que tienen asociadas altos niveles de triglicéridos. Se han reportado disminuciones discretas de las concentraciones de Lp(a) con el uso de fibratos. Por su parte Jones y colaboradores<sup>84</sup> evaluaron el efecto de la terapia con

gemfibrozil sobre los niveles de Lp(a) en pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II. El tratamiento duró 12 semanas y consistió en administrar a los pacientes 600 mg de gemfibrozil dos veces al día. De los 34 pacientes tratados se observó un decremento de los niveles de Lp(a) en 21 (62 %), mientras que en los otros 13 (38 %) se observó un ligero aumento. Al separar los pacientes según el subtipo de hiperlipoproteinemia en IIa y IIb, observaron que entre los primeros los niveles de Lp(a) decrecieron significativamente con el tratamiento (- 17 %,  $p = 0.04$ ), mientras que en los IIb hubo un aumento discreto (+6 %), que no fue significativo. Este resultado es una alerta acerca del uso de medicamentos con la intención de disminuir los niveles de Lp(a). Se requiere de estudios previos de cada situación en particular, que permitan evidenciar la conveniencia o no del tratamiento.

### **Lifibrol**

El lifibrol es un derivado del ácido benzoico que fue evaluado como droga hipolipemiente y para la terapia hipocolesterolémica. El mecanismo de acción de este fármaco aun no está bien establecido pero se conoce que afecta el metabolismo de los ácidos biliares, aumenta la secreción de esteroides, reduce la absorción de colesterol y aumenta la síntesis o la sensibilidad de los receptores de LDL. En un estudio doble ciego que incluyó un grupo control con placebo, los referidos investigadores evaluaron dos esquemas de tratamiento en pacientes con hipercolesterolemia. El primer grupo de 155 pacientes fue sometido a tratamiento durante 4 semanas con lifibrol con una dosis diaria de 150, 300, 450, 600 ó 900 mg. Un segundo grupo de 336 pacientes fue sometido a tratamiento durante 12 semanas con dosis diarias de 150, 300 ó 600 mg. En ambos grupos, el tratamiento con 600 mg de lifibrol disminuyó significativamente (alrededor de un 30 %) los niveles basales de Lp(a). Esto se acompañó de una disminución significativa (de aproximadamente un 25 %) para los niveles de triglicéridos. A las dosis empleadas el lifibrol fue bien tolerado<sup>85</sup>.

### **Aspirina**

Por sus propiedades como antiagregante plaquetario la aspirina ha sido ampliamente empleada en el tratamiento anti trombótico de pacientes ateroscleróticos. Al respecto Akaike y colaboradores<sup>86</sup> evaluaron el efecto de la aspirina sobre las concentraciones séricas de Lp(a) en pacientes con enfermedad arterial coronaria o infarto cerebral. Encontraron que la aspirina, a una dosis de 81 mg/día, disminuyó un 20 % los niveles de Lp(a) en los pacientes que tuvieron concentraciones basales mayores a 30 mg/dL. Este efecto fue independiente del tipo de isoforma de apo(a) presente.

En otro estudio reciente con pacientes con enfermedad cerebrovascular conducido por Ranga y colaboradores<sup>87</sup>, y utilizando 130 mg/día de aspirina oral,

se encontró un descenso significativo ( $p \leq 0.001$ ) de un 46.24% en las concentraciones de Lp(a) con relación a los niveles basales al inicio del estudio (de 27.40 +/- 22.30 mg/dL a 14.73 +/- 10.47 mg/dL). Si se realizan estudios independientes que corroboren estos resultados, se podría contar con una herramienta terapéutica cuya eficacia para el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares ha sido demostrada desde hace mucho tiempo y que además podría ser útil para la disminución de los niveles elevados de Lp(a).

### **Raloxifeno, Tamoxifeno y Torimifeno**

El raloxifeno, un fármaco utilizado en el tratamiento del cáncer de mama posee un efecto general positivo sobre las lipoproteínas, el colesterol total disminuye un 6%, la LDL un 10% y la Lp (a) un 7%<sup>88</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado recientemente con 10.101 mujeres post-menopáusicas con o sin factores de riesgos asociados para enfermedad cardiovascular, el raloxifeno no modificó relevantemente los niveles de Lp(a) con respecto al grupo control<sup>89</sup> contrastando con los resultados encontrados por Kusama y colaboradores, donde una terapia de cuatro semanas con tamoxifeno y toremifeno, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, redujeron significativamente los niveles de Lp(a)<sup>90</sup>.

Esporádicamente se han reportado alteraciones sobre los niveles de Lp(a) con algunos otros fármacos que se emplean con distintos objetivos, de esta manera Bramswig y colaboradores<sup>91</sup> observaron que durante el tratamiento con carbamazepina aumentan significativamente los niveles de Lp(a).

### **Otros agentes**

Meinertz y colaboradores<sup>92</sup> estudiaron el efecto de la proteína de soya sobre la concentración de Lp(a), mostrando que la proteína de soya tratada con alcoholes, mas no la intacta, descendía considerablemente el nivel de Lp(a) en la población en estudio, describiendo que probablemente existan componentes extraíbles con alcoholes en la proteína de soya responsables de un leve incremento de la Lp(a). La administración de hormona adrenocorticotropa<sup>93</sup> y el IGF-1<sup>94</sup>, conllevan a descensos significativos en la concentración de Lp(a).

# D

ebido a sus características estructurales la Lp(a) puede representar un posible nexo entre las dos hipótesis más importantes sobre el origen de la aterosclerosis: la hipótesis lipídica de Virchow y la hipótesis de la deposición de fibrina de Rokitsansky.

Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre elevados niveles de Lp(a) y las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad aterosclerótica. La mayoría de los estudios prospectivos han demostrado que la Lp(a) resulta un indicador pronóstico del riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares y de muerte por infarto del miocardio. Su impacto como factor de riesgo cardiovascular es más relevante en individuos jóvenes o de mediana edad, lo que lo avala como un indicador de riesgo precoz. Su potencial aterogénico parece ser mayor cuando las altas concentraciones de Lp(a) se acompañan de otros trastornos del metabolismo lipídico, en particular de niveles elevados de colesterol de las LDL.

Junto a las elevadas concentraciones de Lp(a) el tipo de isoforma de apo(a) presente en estas partículas es otro elemento que debe ser valorado como un factor de riesgo adicional. Además de la reconocida correlación inversa entre los niveles de Lp(a) y el tamaño de la apo(a), las isoformas de menor talla parecen ser más trombo aterogénicas, como resultado de su posible mayor competencia con el plasminógeno por la fibrina y sus receptores celulares y extracelulares. El depósito de la Lp(a) en el endotelio vascular y su retención allí por componentes de la matriz extracelular conlleva modificaciones estructurales, principalmente de carácter oxidativo, que incrementan la aterogenicidad de estas partículas. Numerosos estudios han demostrado la presencia de Lp(a) en los sitios con lesiones de la pared arterial y ha sido posible reproducir en animales transgénicos que expresan apo(a) humana, lesiones similares a la aterosclerosis en humanos. Por todo lo anterior existe consenso en que la Lp(a) representa un importante factor de riesgo trombo aterogénico que debe ser tomado en cuenta.

Contar con una metodología bien estandarizada, asegurar una adecuada conservación de las muestras y disponer de un patrón de referencia internacional para la Lp(a), resultan de importancia primordial para poder comparar los resultados obtenidos por distintos laboratorios y disminuir con ello posibles fuentes de variabilidad.

Quedan aun por esclarecer muchas preguntas con relación a la Lp(a). ¿Cuál es su rol fisiológico?; ¿Por qué existen diferencias tan grandes para los niveles de Lp(a) en la población y cual sería su repercusión clínica?; ¿Porqué son tan diferentes las concentraciones de Lp(a) en individuos de distinto origen étnico y cuál es su importancia relativa como factor de riesgo en esas poblaciones?; ¿Cuál es el papel de la apo(a) libre y de sus fragmentos?; ¿Cuál o cuáles son sus vías catabólicas?; ¿Existen partículas de Lp(a) más trombo aterogénicas que otras? Las respuestas a estas preguntas serán avances considerables para conocer con mayor exactitud como la Lp(a) se vincula al inicio y progresión de la lesión aterosclerótica.

Finalmente, aunque aun no existen drogas que hayan sido diseñadas para disminuir específicamente los niveles de Lp(a), no debe estar lejano el día en que pueda contarse con un medicamento con estas características. Será entonces el momento de evaluar cual es el beneficio que se obtiene a largo plazo con una terapéutica orientada a estos fines.

## Referencias

- Berg K. A new serum type system in man—the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59:369-382.
- Berg K, Dahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre- $\beta$ -lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 1974; 6:230-235.
- Dirisamer A, Widhalm K. Lipoprotein(a) as a potent risk indicator for early cardiovascular disease. *Acta Paediatr* 2002; 91:1313-1317.
- Glowinska B, Urban M, Koput A. Cardiovascular risk factors in children with obesity, hypertension and diabetes: lipoprotein(a) levels and body mass index correlate with family history of cardiovascular disease. *Eur J Pediatr* 2002; 161:511-518.
- Mario von Depka, Ulrike Nowak-Go<sup>ttl</sup>, Roswith Eisert, Christian Dieterich, Monika Barthels, Inge Scharrer, Arnold Ganser, and Silke Ehrenforth. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood*, 15 November 2000. Vol. 96, N° 10.
- Ana Paula Carlos Candido, Sylvania Ferreira, Angélica Alves Lima, Roney Luiz de Carvalho Nicolato, Silvia Nascimento de Freitas, Paulo Brandão, Alexandre Pereira, José Eduardo Krieger, Raimundo Marques do Nascimento-Neto, George Luiz Lins Machado-Coelho. Lipoprotein(a) as a risk factor associated with ischemic heart disease: Ouro Preto Study. *Atherosclerosis* 191 (2007) 454–459.
- Toshihiko Iwamoto, Yi Feng, Kazushi Shinozaki, Shun-ichi Koyama, Tet-suo Oyama and Masaru Takasaki. Clinical significance of lipoprotein(a) in carotid plaque types and ischemic stroke in the elderly. *Geriatrics and Gerontology International* 2003; 3: 93–100.
- Jianglin F, Sun H, Unoki H, Shiomi M, Watanabe T. Enhanced atherosclerosis in Lp(a) WHHL transgenic rabbits. *Ann New York Acad Sci* 2001; 947:362-365
- Jianglin F, Shimoyamada H, Sun H, Marcovina S, Honda K, Watanabe T. Transgenic rabbits expressing human apolipoprotein(a) develop more extensive atherosclerotic lesions in response to a cholesterol-rich diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:88-94.
- Tomonaga I, Unoki H, Sun H, Shimoyamada H, Marcovina S, Shikama H, Watanabe T, Fan J. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and differentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. *Am J Pathol* 2002; 160:227-236.
- Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163:377-384.
- Glader CA, Dligander L, Stenlund H, Dahlen G. Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med.* 2002; 252:27-35.
- Francesco Dati, Jillian R. Tate, Santica M. Marcovina, and Armin Steinmetz, on behalf of the IFCC Working Group for Lipoprotein(a) Assay Standardization. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay – Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(6):670–676.
- Barre E. A more detailed fatty acid composition of human lipoprotein(a): a comparison with low density lipoprotein. *Chem Phys Lipids* 2003; 123:99-105.
- G. Lippi and G. Guidi. From ancestral benefit to modern pathogen?. *Q J Med* (2000) 93; 75-84.
- McLean JW, Tomlinson JE, Kuan WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. Human apolipoprotein(a): cDNA sequence of an apolipoprotein homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330:132-137.
- Enas A. Enas, MD, Vinod Chacko, MD, A. Senthilkumar, MD, Neal Puthumana, MD, and V. Mohan, MD, PhD. Elevated Lipoprotein(a)—A Genetic Risk Factor for Premature Vascular Disease in People With and Without Standard Risk Factors: A Review. *Dis Mon* (2006) ;52:5-50
- Haralampos J Milionis, Anthony F Winder and Dimitri P Mikhailidis. Lipoprotein (a) and stroke. 2000;53;487-496 *J. Clin. Pathol.*
- S. Frank, S. Durovic and G. M. Kostner. The Assembly of Lipoprotein(a). *European Journal of Clinical Investigation.* (1996). 26; 109-114
- Scanu A, Nakajima K, Edelstein C. Apolipoprotein(a): Structure and biology. *Frontiers in Bioscience* 2001; 6:546-554.
- Trieu V, McConathy W. A two-step model for lipoprotein(a) formation. *J Biol Chem* 1995; 270:15471-15474.
- Becker L, McLeod R, Marcovina S, Yao Z, Koschinsky M. Identification of a critical lysine residue in apolipoprotein B-100 that mediates non-covalent interaction with apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 2001; 276:36155-36162.
- Sharp R, Perugini M, Marcovina S, McCormick S. A synthetic peptide that inhibits lipoprotein(a) assembly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:502-507.
- R. W. C. Pang, and K. S. L. Lang. Hormonal influences on Lipoprotein(a) metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* (2002) 4; 156-165.
- Kostner K, Kostner G. The physiological role of lipoprotein(a). *Drugs New Perspect* 2002; 15:69-77.
- G.M. Kostner, A. Hrzenjak, S. Frank, T. Van Berkel, X. Wo, K.M. Kostner. The catabolism of lipoprotein(a). *International Congress Series* 1262 (2004) 554–557.
- Om Prakash Kalra, Ambar Khaira, Jasvinder Kaur, Gambhir, Sunil Agarwal, Satish Kumar Bhargava. Lipoprotein (a) in Chronic Renal Failure: Effect of Maintenance Hemodialysis. *Hemodialysis International*, Vol. 7, No. 4, 2003.
- Santica M. Marcovina, Marlys L. Koschinsky, John J. Albers, and Sonia Skarlatos. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions. *Clinical Chemistry* 49:11 1785–1796 (2003).
- Rosby O, Berg K. LPA gene: interaction between the apolipoprotein(a) size ("kringle IV repeat) polymorphism and a pentanucleotide repeat polymorphism influences Lp(a) lipoprotein level. *J Intern Med* 2000; 247:139-152.
- Holmer S, Hengstenberg C, Karft H, Mayer B, Poll M, Kurzinger S, Fischer M, Lowel H, Klein G, Riegger G, Schunkert H. Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:696-701.
- Puckey L, Knigh B. Sequence and functional changes in a putative enhancer region upstream of the apolipoprotein(a) gene. *Atherosclerosis* 2003; 166:119-127.
- Akita H, Matsubara M, Shibuya H, Chiba H. Effect of ageing on plasma lipoprotein(a) levels. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:237-240.
- Angelo M. Scanu, M.D. Lp(a) Lipoprotein — Coping with Heterogeneity. *n engl j med* 349;22. 2089-2090. Nov. 27, 2003.
- Abraham A. Ariyo, M.D., M.P.H., Chau Thach, Ph.D., and Russell Tracy, Ph.D., for the Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) Lipoprotein, Vascular Disease, and Mortality in the Elderly. *N Engl J Med* 2003;349:2108-15.
- Hulya Cicek, Sibel Bayil, Yasemin Zer, Ahmet Celik, and Iclal Geyikli. Comparison of Lipoprotein(a) Levels between Elderly and Middle-Aged Men with Coronary Artery Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1100: 179–184 (2007).
- Hanna Bukowska, Stanislaw Stanosz, Ewa Z<sup>ochowska</sup>, Barbara Millo, Krzysztof Sieja, Kornel Cheystowski, Marek Naruszewicz. Does the type

- of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women?. *Metabolism Clinical and Experimental* 54 (2005) 72–78.
37. Valmore Bermúdez Pirela, Mayela Cabrera de Bravo, Edgardo Mengual Moreno, Elliuz Leal Gonzalez, Clímaco Cano Ponce, Luis Sorell Gómez. Lipoproteína(a) en una población urbana de Venezuela: evidencia de que el incremento de la lipoproteína(a) por privación estrogénica es transitorio. *Medicina Clínica (España)*. En prensa.
  38. Ahmet Bayrak, Derya (Akaydın) Aldemir, Tulin Bayrak, Aydin Corakci and Polat Dursun. The effect of hormone replacement therapy on the levels of serum lipids, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* (2006) 274:289–296.
  39. Thomas O Obisesan, Muktar H Aliyu, Abayomi S Adediran, Vernon Bond, Celia J Maxwell and Charles N Rotimi. Correlates of serum lipoprotein (A) in children and adolescents in the United States. The third National Health Nutrition and Examination Survey (NHANES-III). *Lipids in Health and Disease*. 2004, 3:29.
  40. ME Vargas, C. Cano, V. Bermúdez, A. Souki, M. Medina, M. Núñez, A. Amell, E. Mengual, R. Cano, H. Restrepo, N. Reyna, I. Ramírez y L. Sorell. Elevados niveles séricos de lipoproteína (a) en una población afro-venezolana. *AVFT v.24 n.1 Caracas* 2005
  41. A. Tavidou, N. Unwin, R. Bhopal and M. F. Laker. Predictors of lipoprotein(a) levels in a European and South Asian population in the Newcastle Heart Project. *European Journal of Clinical Investigation* (2003). 33, 686–692.
  42. Morikawa W, Iki R, Terano T, Funatsu A, Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H. Measurement of Lp(a) with a two-step monoclonal competitive sandwich ELISA method. *Clin Biochem* 1995; 28:269-275.
  43. Stroop D, Glueck Ch, McCray C, Speirs J, Schumacher H. Measurement of lipoprotein(a): comparison of Macra and Imubind methods. *Annal Clin and Lab Sci* 1996; 26:329-339.
  44. Missler U, Walek T, Stange E. Time-resolved immunofluorometric assay for the quantification of lipoprotein(a) in serum. *Eur J Clin Chem Biochem* 1995; 33:805-812.
  45. Schmidt H, Genschel J, Wagner S, Manus M. Quantification of lipoprotein(a): comparison of an automated latex-enhanced nephelometric assay with an immunoenzymometric method. *Eur Clin Chem Biochem* 1996; 34:119-124.
  46. Tate J, Rifai N, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner G, Sakurabayashi I, Steinmetz A. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem* 1998; 44:1629-1640.
  47. Won-Ki Min, Jae Ok Lee and Jung Won Huh. Relation between lipoprotein(a) concentrations in patients with acute phase response and risk analysis for coronary heart disease. *Clinical Chemistry*. 1997, 43:10, 1891–1895.
  48. Giuseppe Lippi, Massimo Franchini, Gian Luca Salvagno, Gian Cesare Guidi. Lipoprotein[a] and cancer: Anti-neoplastic effect besides its cardiovascular potency. *Cancer Treatment Reviews* (2007) 33, 427–436.
  49. D J Byrne, I A Jagroop, H E Montgomery, M Thomas, D P Mikhailidis, N G Milton and A F Winder. Lipoprotein (a) does not participate in the early acute phase response to training or extreme physical activity and is unlikely to enhance any associated immediate cardiovascular risk. *J. Clin. Pathol.* 2002;55;280-285.
  50. H. J. Milionis, V. Mittari, G. Exarchakos, R. Kalaitzidis, A. T. Skevas and M. S. Elisaf. Lipoprotein (a) and acute-phase response in patients with vestibular neuronitis. *European Journal of Clinical Investigation* (2003) 33, 1045–1050.
  51. Angelo M. Scanu. Lipoprotein(a) and the Atherothrombotic Process: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Current Atherosclerosis Reports* 2003, 5:106–113.
  52. MARIA F. LOPES-VIRELLA, SUZANNE R. THORPE, M. BROOKS DERRICK, CHARLYNE CHASSEREAU, AND GABRIEL VIRELLA. The Immunogenicity of Modified Lipoproteins. *Annals of New York Academy of Sciences*. 1043: 367–378 (2005).
  53. Angles-Cano E, Rojas G. Apolipoprotein(a): structure-function relationship at the lysine-binding site and plasminogen activator cleavage site. *Biol Chem* 2002;383:93-99.
  54. Mark A. Hancock, Michael B. Boffa, Santica M. Marcovina, Michael E. Nesheim, and Marlys L. Koschinsky. Inhibition of Plasminogen Activation by Lipoprotein(a), CRITICAL DOMAINS IN APOLIPOPROTEIN(a) AND MECHANISM OF INHIBITION ON FIBRIN AND DEGRADED FIBRIN SURFACES. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 278, No. 26, Issue of June 27, pp. 23260–23269, (2003).
  55. Salobir B, Sabovic M, Peternel P, Stegnar S. Fibrinolytic parameters and lipoprotein(a) in young women with myocardial infarction. *Angiology* 2002; 53:157-163.
  56. Kang C, Dominguez M, Loyau S, Miyata T, Durlach V, Angles-Cano E. Lp(a) particles mold fibrin-binding properties of apo(a) in size dependent manner: a study with different-length recombinant apo(a), native Lp(a), and monoclonal antibody. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1232-1238.
  57. Komai N, Morishita R, Yamada S, Oishi M, Iguchi S, Aoki M, Sasaki M, Sakurabayashi I, Higaki J, Ogihara T. Mitogenic activity of oxidized lipoprotein(a) on human smooth muscle cells. *Hypertension* 2002; 40:310-314.
  58. Ioka T, Tasaki H, Yashiro A, Yamashita K, Ozumi K, Tsutsui M, Kouzuma R, Okazaki M, Nakashima Y. Association between plasma lipoprotein(a) and endothelial dysfunction in normocholesterolemic and non-diabetic patients with angiographically normal coronary arteries. *Circ J.* 2002; 66:267-271.
  59. Martin Schillinger, Wolfgang Mlekusch, Markus Haumer, Schila Sabeti, Thomas Maca, and Erich Minar. Relation of Small Artery Compliance and Lipoprotein (A) in Patients With Atherosclerosis. *American Journal of Hypertension* (2002); 15:980–985.
  60. Palumbo B, Lupattelli G, Siepi D, Bianchi A, Anniboletti P, Blandini V, Mannarino E, Palumbo R. Correlation of lipoprotein(a) levels and myocardial stress thallium scintigraphy pattern in different entities of CHD severity. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:987-991.
  61. Peltier M, Sarano M, Lesbre J, Colas J. Elevated serum lipoprotein(a) level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest* 2002; 121:1589-1594.
  62. C. Gazzaruso, A. Garzaniti, C. Falcone, D. Geroldi, G. Finardi, P. Fratino. Association of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary artery disease in Type 2 diabetic patients and in non-diabetic subjects. *Diabetic Medicine* 2001; 18 (7), 589–594.
  63. Nawawi A, Muhajir M, Kian Y, Mohamud W, Yusoff K, Khalid B. Type of diabetes and waist-hip ratio are important determinant of serum lipoprotein(a) levels in diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002; 56:221-227.
  64. Pérez A, Carreras G, Caixas A, Castellvi A, Caballero A, Bonet R, Ordoñez-Llanos J, DeLeiva A. Plasma lipoprotein(a) levels are not influenced by glycemic control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1517-1520.
  65. Suehiro M, Ohkubo K, Kato H, Kido Y, Anzai K, Oshima K, Ono J. Analyses of serum lipoprotein(a) and the relation to phenotypes and genotypes of apolipoprotein(a) in type 2 diabetic patients. 2002; 110:319-324.
  66. Trakun I, Cetinarlan B, Canturk Z. Lipoprotein(a) concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus without cardiovascular disease: relationship to metabolic parameters and diabetic complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12:127-131.
  67. Gruden G, Veglio M, Cavallo-Perin P, Olivetti C, Mormile A, Cassader M, Pagano G. Lipoprotein(a) in non-insulin-dependent diabetic patients with normo- and microalbuminuria. *Horm Metab Res* 1994; 26:489-490.
  68. Hiraga T, Kobayashi T, Okubo M, Nakanishi K, Sugimoto T, Ohashi Y,



- Murase T. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18:241-244.
69. Gazzaruso C, Garzaniti A, Giordanetti S, Falcone C, DeAmici E, Geroldi D, Fratino P. Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25:1418-1424.
  70. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco A, Capurso C, D'Introno A, Torres F, Baldassarre G, Capurso A. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoproteins cholesterol in patients > or = 65 years old age. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Am J Cardiol* 2002; 89:825-829.
  71. Otero A, Bianchi A, Dellepiane M, Pou R, Storch R, Pons E, Alonso J, Lens D, Attarian D, Mota N, Ceria B, Ferrari A. Prevalencia de altas concentraciones de lipoproteína (a) en embarazos complicados con restricción del crecimiento fetal intrauterino. *Rev Med Uruguay* 2005;21:236-241
  72. Basak Baksu, Alparslan Baksu, Inci Davas, Atif Akyol and Günay Gülbaba. Lipoprotein(a) levels in women with pre-eclampsia and in normotensive pregnant women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 31, No. 3: 277-282, June 2005.
  73. Wersch J, VanMackelenberg B, Ubachs J. Lipoprotein(a) in smoking and non-smoking pregnant women. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54:361-364.
  74. Boraita Araceli. La práctica deportiva mejora el perfil lipídico plasmático, pero ¿a cualquier intensidad? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 495 – 498
  75. Catena C, Novello M, Dotto L, DeMarchi S, Sechi L. Serum lipoprotein(a) concentrations and alcohol consumption in hypertension: possible relevance for cardiovascular damage. *J Hypertens* 2003; 21:281-288.
  76. Angelo M. Scanu. Lipoprotein(a): Looking ahead. *ELSEVIER. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2005) 15, 331-333.
  77. Scanu A, Hinman J. Issues concerning the monitoring of statins therapy in hypercholesterolemic subjects with high plasma lipoprotein(a) levels. *Lipids* 2002; 37:439-444.
  78. Gonbert S, Malinsky S, Sposito A, Laouenan H, Doucet C, Chapman M, Thillet J. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragments levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002; 164:305-311.
  79. Pan J, Lin M, Kesala R, Van J, Charles M. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4:255-261.
  80. Hernández M, Ichazo, Alvarado M, Zamora A, Cardoso J, Celestino, Romero C. Eficacia y seguridad de la niacina de liberación inmediata en pacientes con cardiopatía isquémica. *Arch. Inst. Cardiol. Méx;* 70(4):367-76, jul.-ago. 2000
  81. Henry G. Burger. Hormone therapy in the WHI era. Australian and New Zealand. Invited Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 46: 84-91.
  82. Lugones, Miguel y Navarro, Daysi A. Lipoproteína a, aterosclerosis y terapia hormonal de reemplazo. *Rev Cubana Med Gen Integr*, may.-ago. 2005, vol.21, no.3-4
  83. Parker T. Dextran-sulfate cellulose adsorption for lowering Lp(a). *Chemistry and Physics of Lipids* 1994; 67/68:331-338.
  84. Rolf Bambauer. Is Lipoprotein (a)—Apheresis Useful?. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 9(2):142-147. (2005) International Society for Apheresis.
  85. Jones P, Pownall H, Patsch W, Herd J, Farmer J, Payton-Ross C, Kimball K, Gotto A, Morrisett J. Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein(a) in type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1996; 37:1298-1308.
  86. Locker P, Jungbluth G, Francom S, Hughes G. Lofibrol: a novel lipid-lowering drug for therapy of hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:73-88.
  87. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, Matsumoto K, Hayashi I, Tamura K, Nishiuchi T, Iuchi T, Takamori N, Aihara K, Yoshida T, Kanagawa Y, Matsumoto T. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem* 2002; 48:1454-1459.
  88. Gajender Singh Ranga, Om Prakash Kalra, Himanshu Tandon, Jasvinder Kaur Gambhir, and Gopesh Mehrotra. Effect of Aspirin on Lipoprotein(a) in Patients With Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 16, No. 5 (September-October), 2007: pp 220-224.
  89. Marcelo Bianchi P. Terapias alternativas a los estrógenos en la post-menopausia. *Revista colombiana de menopausia* VOL. 6 No. 3 sep-dic 2000
  90. Barrett-Connor, Mosca L, Collins P, Geiger M, Grady D, Kornitzer M, McNabb M, Wenger N, Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *NEJM*- julio 2006 Volume 355:125-137.
  91. M. Kusama, K. Miyauchi, H. Aoyama, M. Sano, M. Kimura, S. Mitsuyama, K. Komaki, and H. Doihara. Effects of toremifene (TOR) and tamoxifen (TAM) on serum lipids in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 88: 1-8, 2004.
  92. Bramswig S, Sudhop T, Luers C, von Bergmann K, Berthold H. Lipoprotein(a) concentration increases during treatment with carbamazepine. *Epilepsia* 2003; 44:457-460.
  93. Hans Meinertz, Karin Nilausen, Jørgen Hilden. Alcohol-Extracted, but Not Intact, Dietary Soy Protein Lowers Lipoprotein(a) Markedly. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2002; 22:312-316. Copyright © 2002 American Heart Association.
  94. K.M. Kostner and G.M. Kostner. Therapy of Hyper-Lp(a). *HEP* (2005) 170:519-536.
  95. Mark F. McCarty. Estrogen agonists/antagonists may down-regulate growth hormone signaling in hepatocytes – An explanation for their impact on IGF-I, IGFBP-1, and lipoprotein(a). *Medical Hypotheses* (2003) 61(3), 335-339

# Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular

Joselyn Rojas; Valmore Bermúdez; Elliuz Leal; Fernando Bermúdez; Raquel Cano, Luis Acosta; Freddy Finol; Daniel Aparicio, Judith Faria, Naitet Arraiz, Netxibeth Rondón, Francia Reyes  
 Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez".  
 Facultad de Medicina.  
 La Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela  
 e-Mail: vbermudez@hotmail.com

Recibido: 01/08/2007

Aceptado: 29/09/2007

179

## Resumen

La insulinorresistencia se define como un estado metabólico en el cual los efectos periféricos titulares de la insulina se encuentran disminuidos. La resistencia a la acción de esta hormona se compensa mediante un aumento en su secreción por parte de la célula  $\beta$ , resultando en la llamada "hiperinsulinemia compensadora". Desde hace varios años se ha acumulado suficiente evidencia de que la insulinorresistencia y la hiperinsulinemia están involucradas en el desarrollo de hipertensión arterial, obesidad y diabetes. Igualmente, la hiperinsulinemia está altamente relacionada con el desarrollo de dislipidemia caracterizada por aumento de las VLDL y TAG y una disminución de las HDL favoreciendo la aparición de aterosclerosis. Otra de las patologías que se ha encontrado fuertemente relacionada con la hiperinsulinemia y la insulinorresistencia es la isquemia miocárdica, tanto en su génesis como en su evolución, ya que se ha demostrado que las posibilidades de supervivencia del miocito se ven reducidas por la disminución de la captación de glucosa durante el período isquémico.

La hiperinsulinemia también se relaciona con la hipertrofia miocárdica, probablemente debido al efecto directo de la insulina sobre la elevación de la presión arterial, bien por incremento en la reabsorción de  $\text{Na}^+$  o por hiperactividad simpática.

Finalmente, la resistencia a la insulina es muy prevalente en pacientes no diabéticos que han padecido TIA o ACV sin secuelas. Este hallazgo tiene importantes implicaciones terapéuticas si el tratamiento de esta condición es capaz de reducir la prevalencia de enfermedad cerebro-vascular y enfermedad coronaria.

**Palabras clave:** insulinorresistencia, hiperinsulinemia, insulina, enfermedad cardiovascular

## Abstract

Insulin resistance is defined as a metabolic state in which insulin peripheral effects are diminished. This condition is compensated by an insulin secretion increase called "compensatory hyperinsulinemia". Several years ago several authors are agree with the fact that insulin resistance and hyperinsulinemia are involved in hypertension, obesity and diabetes. Equally, hyperinsulinemia is related with a plasmatic lipidic pattern characterized by a decrease in HDL cholesterol and increases in triglyceride and VLDL levels that in turn conduces to atherosclerosis development. In this sense, myocardial ischemia has been related with these conditions in both, genesis and further evolution because accelerated atherosclerosis and myocyte survival reduction by angiogenesis blockade at insulin-signalling level.

Hyperinsulinemia is related with myocardial hypertrophy. One hypothesis that has been designed to explain this association is that insulin may directly increase blood pressure and therefore left ventricular work. In support of this, insulin has been shown to activate the sympathetic nervous system in patients with essential hypertension.

Finally, impaired insulin sensitivity is highly prevalent among non-diabetic patients with a recent TIA or non-disabling ischemic stroke. This finding has important therapeutic implications if treatment to improve insulin sensitivity is shown to reduce risk for subsequent stroke and heart disease.

**Key words:** insulin resistance, hyperinsulinemia, insulin, cardiovascular disease.

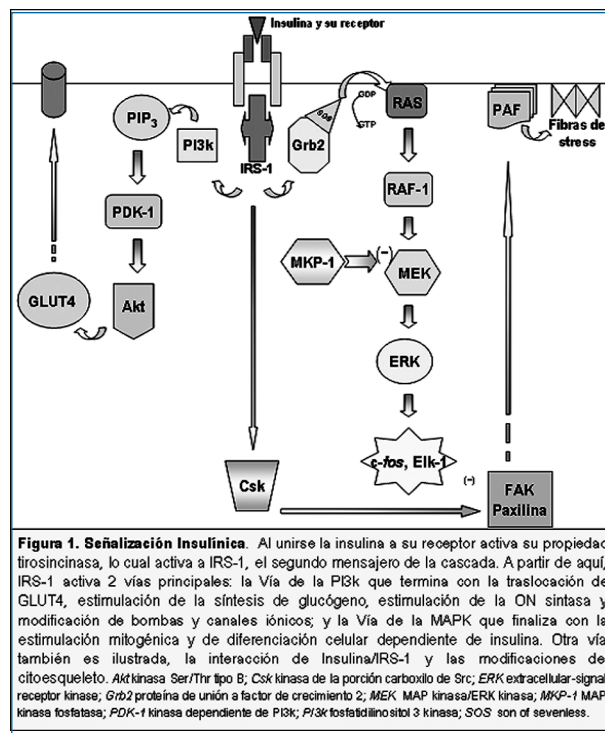
La insulinoresistencia<sup>1</sup> (IR) se define como el estado metabólico en el cual los efectos tisulares de la insulina se encuentran disminuidos. El término se aplica desde 1936, cuando Himsworth y colaboradores<sup>2</sup> describieron los diferentes rangos de sensibilidad para la acción de esta hormona. La insulinoresistencia incluye defectos en las acciones metabólicas y no metabólicas de la insulina, tales como la homeostasis de la glucosa, de los lípidos y de las proteínas, efectos mitógenos, diferenciación celular, las modificaciones electrofisiológicas cardíacas y la regulación del tono arterial. La resistencia a la acción de ésta hormona anabólica, se compensa con un aumento en su secreción por parte de la célula  $\beta$  pancreática, de lo cual resulta hiperinsulinemia, que prolonga el estado de IR fundamentalmente por regulación en bajada de sus receptores.

### La Insulina y su receptor

La insulina es una hormona proteica de 51 aminoácidos (aa), con un peso de 5.800 kDa, constituida por dos cadenas, una  $\alpha$  de 21aa y una  $\beta$  de 30aa. Ambas cadenas están unidas mediante dos puentes disulfuro (Cis<sup>7</sup> – Cis<sup>6</sup>; Cis<sup>19</sup> – Cis<sup>20</sup>), y un puente disulfuro intracatenario entre las cadena  $\alpha$  (Cis<sup>11</sup> – Cis<sup>6</sup>). El receptor de Insulina<sup>3</sup> (RI) es un complejo heterotetramérico, constituido por cuatro cadenas, 2  $\alpha$  y 2  $\beta$ , con un peso molecular total de 480 kDa. Las cadenas  $\alpha$  son totalmente extracelulares y sirven como anclaje a la insulina mediante regiones ricas en cisteína (Cis<sup>524</sup>, Cis<sup>682</sup>, Cis<sup>683</sup>, Cis<sup>685</sup>), que además son reguladoras de la función catalítica de las cadenas  $\beta$ , las cuales son extra, trans e intracelulares, y constan de cuatro dominios: 1) Un dominio transmembrana que sirve de anclaje, el cual contiene aa hidrofóbicos en forma de  $\alpha$  hélice. 2) Un dominio juxtamembrana, que sirve para la internalización del receptor. 3) Un dominio con capacidad catalítica tipo tirosincinasa, que presenta tres residuos tirosina (Tir<sup>1158</sup>, Tir<sup>1162</sup>, Tir<sup>1163</sup>), autofosforilables, más un residuo de lisina (Lis<sup>1018</sup>), capaz de unir al ATP. 4) Un dominio carboxilo terminal, el cual contiene los residuos de serina y treonina (Ser<sup>1294</sup>, Ser<sup>1315</sup> y Tre<sup>1336</sup>), que sirven de reguladores junto a dos residuos de tirosina (Tir<sup>1376</sup> y Tir<sup>1388</sup>), igualmente capaces de autofosforilarse.

Al unirse la insulina al receptor se activa su propiedad intrínseca de tirosincinasa de autofosforilación de los residuos de tirosina de las cadenas  $\beta$ , lo cual prepara al receptor para iniciar la cascada de fosforilación<sup>4-5</sup>. Para ello utiliza los residuos de tirosina

ya fosforilados como sitios de anclaje. Las primeras moléculas en interactuar con el receptor es el IRS-1 (insulin receptor substrate 1). Los IRS son moléculas que contienen múltiples residuos de tirosina y regiones reguladoras a base de sitios de serina y treonina (Ser/Tre), todos capaces de fosforilarse. Existen cuatro tipos IRS, de los cuales el 1 y 2 comparten un 80% de homología estructural, una de las cuales está representada por la región PTB (unión a Tir-fosfato), que sirve de unión al patrón NPXY (Asparagina-Prolina-X-Tirosina) de la región juxtamembrana del RI. La molécula de IRS contiene también varios sitios con residuos de tiososina (Tir), que funcionan como anclaje para otras proteínas, con regiones tipo Homólogo a Src-2 (SH2). Ejemplo de esto es la región p58 $\alpha$  de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3k), proteína de unión al receptor de crecimiento 2 (Grb2), entre otras, las cuales finalmente favorecen las funciones metabólicas y de crecimiento celular dependientes de la insulina. Los eventos de señalización postreceptor involucran dos vías principales: 1) La vía de la PI3k<sup>6</sup>. 2) La proteincinasa activada por mitógenos (MAPK)<sup>7</sup> (Ver Figura 1).



### La Vía de la PI3k

La vía de la PI3k se inicia con la asociación de esta enzima con el IRS-1 en la región SH2 del complejo p58 $\alpha$ /p110 de la PI3k, lo que da como resultado la activación de esta enzima (PI3k) y la producción de 3,4,5-fosfatidilinositol (PIP<sub>3</sub>). El PIP<sub>3</sub> activa a la cinasa dependiente de PI3k (PDK-1) mediante su unión con la región PH de dicha cinasa, la cual a su vez fosforila a la enzima Akt (una cinasa Ser/Tre tipo B). Se ha implicado a la Akt en la traslocación de los GLUT4 y en la estimulación de la síntesis de glucógeno me-

dante la modificación covalente por fosforilación de la glucógeno sintetasa cinasa 3, cuyo resultado final es su inactivación, por lo que la glucógeno sintetasa queda libre para iniciar la producción de glucógeno. Además, por intermedio de esta vía se incrementa la sensibilidad de los miofilamentos al  $Ca^{++}$ , se estimula la traslocación de la bomba de  $Na^+$  y los canales de  $K^+$  a la membrana y aumenta la síntesis de óxido nítrico (ON) por la inducción de la ON sintetasa<sup>9</sup>.

### **Vía de las mapquinasas (MAPK)**

La vía de las MAPK, también denominadas vía de las ERK, constituye una de las vías de la activación final de las proteincinasas activadas por mitógenos llamadas ERK (extracellular-signal receptor kinase) tipo 1 ó 2. Estas moléculas se encargan de la modificación de la expresión de ciertos genes (c-fos, Elk-1), implicados en varios procesos biológicos, como el crecimiento y la diferenciación celular.

La cascada se inicia con la unión del IRS-1 al dominio SH2 de la proteína Grb2, que se encuentra unida previamente al SOS (Son of Sevenless), una pequeña proteína de intercambio de nucleótidos que cataliza el intercambio de guanosindifosfato (GDP) por guanosintrifosfato (GTP) en la proteína Ras. Esta proteína es una GTPasa que se encuentra adosada a la cara interna de la membrana plasmática, unida en su extremo amino a Raf (Ras activating factor), favoreciendo la fosforilación de ésta última en sitios Ser/Tre, con activación de su función de cinasa (Raf-1). La molécula Raf-1 estimula a la MAPKcinasa, una enzima dual también conocida como MAPKcinasa/ERKcinasa por la fosforilación de dos sitios de serina reguladores. Estas enzimas tienen como función la activación de las ERK mediante la fosforilación de residuos de Tir y Tre. La regulación de ésta vía es probablemente realizada por la propia insulina, que estimula el funcionamiento de la MAPKfosfatasa (MKP-1)<sup>8</sup>, la cual desfosforila a la MAPK, deteniendo la cascada.

### **Otras Vías**

La cara interna de la membrana celular está en contacto con mallas de fibras derivadas del citoesqueleto, que se ensamblan como puntos de adhesión focal (PAF), los cuales además de controlar la forma celular son capaces de transmitir señales extracelulares hacia el citosol. La regulación de éstos PAF es relativamente sencilla, mediante dos proteínas principales la Paxilina y la FAK (cinasa de adhesión focal), que se activan cuando son fosforiladas por cascadas de receptores con propiedad de tirosincinasa. Al ser estimuladas ocurre un reordenamiento del citoesqueleto, que propicia el ensamblaje de los PAK, generando las fibras de estrés. La insulina es capaz de producir ruptura de las fibras de estrés mediante la desfosforilación de FAK y paxilina, por la unión del IRS-1 con la proteína Csk (cinasa de la porción carboxilo terminal de Src)<sup>10</sup>.

## **Bases moleculares y celulares de la insulinoresistencia**

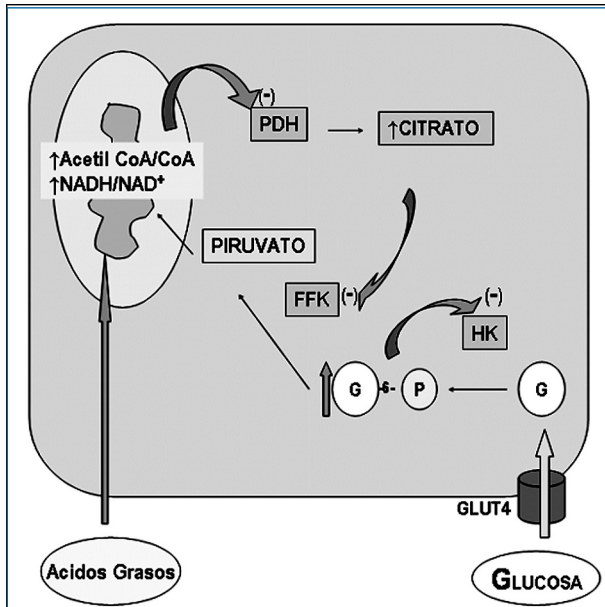
La IR es un fenómeno que se observa en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad, síndrome de ovario poliquístico, infección crónica y el síndrome metabólico<sup>1</sup>. Para explicar el origen de la insulinoresistencia se han postulados varias teorías, entre ellas tenemos:

### **Obesidad y Ácidos Grasos Libres**

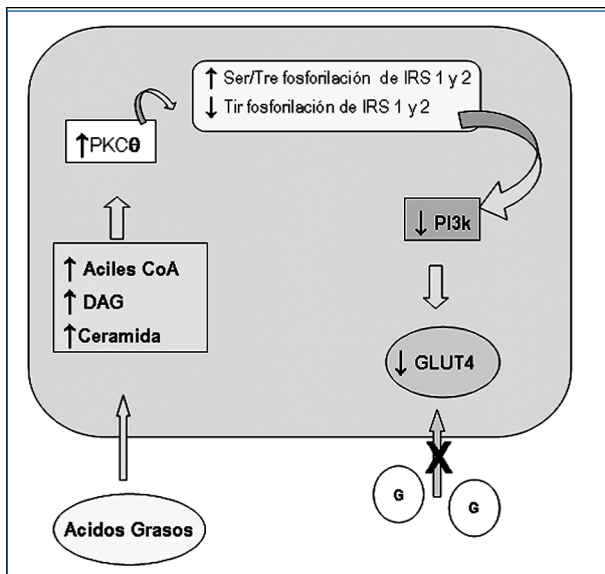
La obesidad es una enfermedad que se ha convertido en un problema de salud pública<sup>11</sup> tanto por su prevalencia como por su elevada relación con muchas enfermedades crónicas degenerativas (cáncer, DM2, hipertensión y aterosclerosis y sus complicaciones). Los estudios observacionales y clínicos que correlacionan estos aspectos<sup>12-15</sup> han demostrado que la obesidad androide se asocia con un flujo elevado de ácidos grasos libres (AGL) en el lecho esplácnico (portal), asociado a la disminución de la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo dependiente de la insulina. Se conoce que los AGL contribuyen tanto a la aparición como a la progresión de la IR e hiperinsulinemia en pacientes obesos<sup>16-17</sup>, lo cual se produce por varios mecanismos: disminución de la captación y utilización de glucosa, inhibición del ciclo de Krebs y alteración en el patrón de secreción de insulina.

En 1963, Randle y colaboradores<sup>18</sup> propusieron el ciclo glucosa-ácidos grasos para explicar la relación inversa entre la sensibilidad a la insulina y el nivel de AGL séricos en ayuno, postulando que los AGL compiten con la glucosa como sustrato energético en el músculo estriado (Ver Figura 2). Recientemente esta teoría ha sido cuestionada<sup>19-20</sup>, presentándose hipótesis alternativas como la postulada por Shulman y colaboradores<sup>21</sup>, en la cual el aumento de AGL conduce a un incremento de ciertos metabolitos intracelulares, como el diacilglicerol, Acil-Coa y ceramidas, que son capaces de activar Ser/Trecinasas (proteincinasa C $\theta$ ), que fosforila en sitios de Ser/Tre al IRS 1 y 2, lo que reduce la habilidad del receptor para iniciar la vía de la PI3k y de esta forma la disminución del transporte de la glucosa (ver figura 3).

Sin embargo, el papel de los AGL no sólo involucra el metabolismo oxidativo de la glucosa, sino también la modificación del patrón de secreción de la insulina. El equipo de Stein<sup>22</sup> analizó el papel de los ácidos grasos saturados e insaturados de cadena larga sobre el patrón de secreción de insulina durante una administración endovenosa rápida de glucosa, concluyendo que el papel insulínico de los AGL depende de la longitud de la cadena (positivamente) y del grado de insaturación (negativamente).



**Figura 2. Ciclo de Randle.** El ciclo plantea que el aumento de ácidos grasos altera el ratio Acetil CoA/CoA y el NADH/NAD<sup>+</sup>, lo cual inhibe a la PDH. Esto provoca acúmulo de citrato, inhibiendo a la FFK, provocando aumento de las concentraciones de glucosa-6-fosfato, lo que inhibe la acción de la hexokinasa, y por último, disminuye la toma celular de glucosa. FFK fosfofructokinasa; G-6-P glucosa 6 fosfato; HK hexokinasa; PDH piruvato deshidrogenasa.



**Figura 3. Ciclo propuesto por Shulman.** Este ciclo propone que el aumento de ácidos grasos intracelulares provoca un aumento de sus metabolitos, representado por aumento de aciles coA, DAG y ceramidas, los cuales son capaces de estimular a la PKCθ. Este subtipo de PKC produce fosforilación de residuos Ser/Tre e inhibe la fosforilación de los residuos TIR en IRS 1 y 2. Por lo tanto la activación de la vía de la PI3k y la final traslocación de GLUT4 se verá abolida, produciendo una disminución de la captación de glucosa. DAG diacilglicerol; PI3k fosfatidilinositol 3 quinasa; PKC proteína quinasa C.

## 2. Factor de Necrosis Tumoral-α

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es una proteína de 26 kDa, sintetizada por fagocitos, adipocitos y por el músculo cardíaco y esquelético, en pequeñas cantidades. Esta hormona tiene varias células blanco, formando así parte de los mecanismos de defensa inmunológica, del proceso inflamatorio, caquexia y de IR<sup>6,23</sup>. Como es producida abundantemente por los adipocitos, los niveles de TNF- $\alpha$  se correlacionan positivamente con el grado de obesidad y la concentración de insulina plasmática, disminuyendo

cuando mejora la sensibilidad a la insulina<sup>6</sup>. El TNF- $\alpha$  tiene 2 receptores (TNFR-1 y 2) pertenecientes a la superfamilia de receptores para citocinas<sup>24</sup> que incluye el factor de crecimiento neuronal (NGF) y el antígeno de superficie CD40. Se ha sugerido que el TNF- $\alpha$  interfiere tanto la señalización insulínica como la síntesis de los transportadores de glucosa<sup>23-24</sup> produciendo IR en los adipocitos, mediante la fosforilación de residuos Ser/Tre en el IRS-1, gracias a la activación de Ser/Treonincinas (subtipos de proteínas cinasas C).

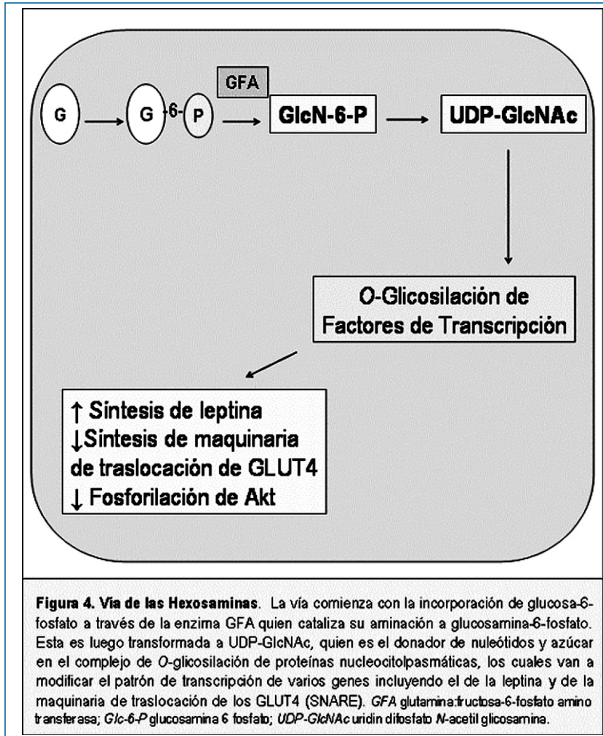
## 3. Leptina

La leptina es el producto del gen Ob/Ob sintetizadas por el tejido adiposo blanco. Dentro de su espectro de acciones fisiológicas<sup>25</sup> está la de inhibir la secreción de insulina por intermedio de su receptor ObRb, localizado en la célula  $\beta$  pancreática. También son capaces de disminuir el gasto energético y la ingesta de alimentos mediante la estimulación de sus receptores en el hipotálamo. La leptina reduce tanto la secreción como la síntesis de insulina mediante a través de tres mecanismos: A) El complejo JAK/STAT3-5 que actúa a nivel nuclear. B) La activación de la fosfodiesterasa 3B que reduce la disponibilidad de AMPc. C) Por la apertura de canales de K<sup>+</sup>ATP-sensibles, que impide la secreción de la insulina.

En el hígado, la leptina disminuye la capacidad de la insulina para inhibir la fosfoenolpiruvato carboxilasa<sup>26</sup> (PEPCK), enzima clave en la gluconeogénesis. Muchos autores sugieren que la obesidad es un estado de resistencia a la leptina, en el cual se crea un círculo vicioso hiperleptinemia-hiperinsulinemia/leptinoresistencia-insulinoreistencia, que precede y luego acompaña a la DM2).

## 4. Glucosa y vía de las hexosaminas

Es bien sabido que la hiperglicemia ejerce efectos adversos sobre la señalización insulínica, y uno de los mecanismos (y quizá el principal) es la derivación de la glucosa hacia la vía de las hexosaminas (Ver Figura 4). La enzima clave de esta vía es la glutamina: fructosa-6-fosfato aminotransferasa (GFA), y su producto final el Uridin Difosfato N-acetil-glucosamina (UDP-GlcNAc) es protagonista de la O-glicosilación de factores de transcripción en células  $\beta$  y adipocitos<sup>27</sup>. Estos productos estimulan la expresión y síntesis de leptina. Sin embargo, éste no es el único mecanismo ya que las reorganizaciones genéticas disminuyen la síntesis de las proteínas encargadas de la traslocación de los GLUT4<sup>28</sup> (superfamilia de transportadores SNARE). La glucosamina produce IR en el músculo estriado, cardíaco, hígado y tejido adiposo, así como hiperinsulinemia compensadora<sup>29</sup>. Finalmente, Vosseller y colaboradores<sup>30</sup> demostraron que un aumento de la O-glicosilación de la UDP-GlcNAc (O-GlcNAc) disminuye la fosforilación de Akt en el residuo de Tre<sup>308</sup>, lo cual detiene el paso final de la vía de la PI3k.

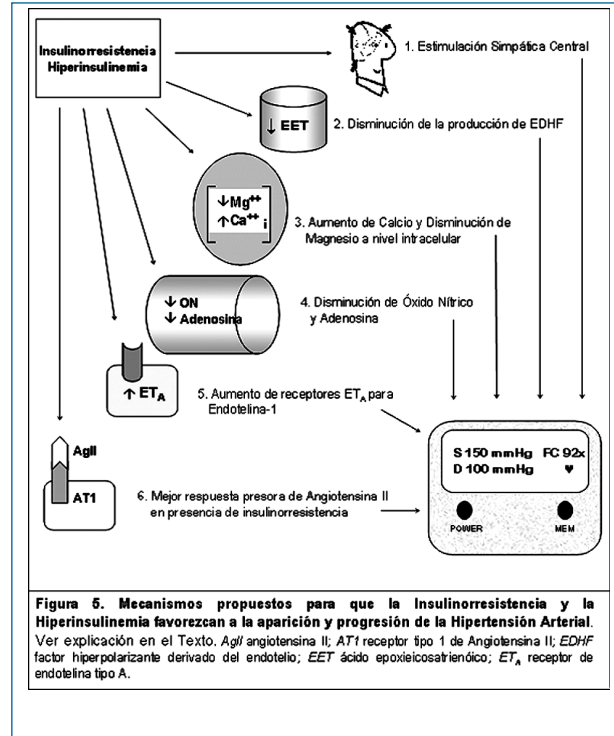


### Insulinorresistencia, hiperinsulinemia e hipertensión arterial

En 1987 Reaven y Hoffman<sup>31</sup> propusieron que la IR, y más específicamente, la hiperinsulinemia, podrían estar involucradas en el desarrollo de la hipertensión arterial. Esta correlación persiste, especialmente por la asociación de enfermedad hipertensiva esencial (EHE) con elevación de la insulina en ayunas y postprandial<sup>32</sup>, en comparación con sujetos normotensos sin importar su índice de masa corporal. Además, se ha observado que los modelos animales para hipertensión (ratas hipertensas Dahl<sup>33</sup>, la rata espontáneamente hipertensa<sup>34</sup> y la rata obesa e hipertensa Zucker<sup>35</sup>) presentan IR e hiperinsulinemia. Se ha propuesto la intervención de varios mecanismos para explicar esta relación (Ver Figura 5):

#### 1. Hiperactividad simpática

Se conoce que la infusión de insulina e ingestión de carbohidratos estimula la actividad nerviosa simpática y que este efecto simpaticoexcitatorio es mediado centralmente<sup>36,38</sup>, ya que la insulina atraviesa la barrera hematoencefálica activando sus receptores en el hipotálamo medial. En ratas, cuando la insulina se administra intraventricularmente (no hay acción sistémica), solo se detecta aumento de la actividad simpática nerviosa<sup>39</sup>. El efecto simpaticoexcitatorio de la insulina se ha observado en sujetos insulinorresistentes no obesos, mientras que en los obesos pareciera estar abolida<sup>40</sup>, pudiendo este fenómeno ser producido por un efecto excitatorio sostenido<sup>41-42</sup>, que no obstante, se ha observado en sujetos obesos hiperinsulinémicos. Por otra parte, en estos últimos pacientes, infusiones de corta duración no producen el mismo efecto que en sujetos no obesos.



#### 2. Defecto de Vasodilatación

Usando el modelo animal de ratas alimentadas con fructosa se ha documentado deterioro de la relajación dependiente del endotelio, definido como una respuesta disminuida a la acetilcolina y a la bradicinina. Este defecto en la relajación está relacionado con un factor que es independiente del ON y de la prostaciclina, sustancias ambas que inducen vasodilatación mediante la activación de canales de K<sup>+</sup> dependientes de Ca<sup>++</sup>, y que se ha denominado factor hiperpolarizante derivado del endotelio<sup>43</sup> (EDFH). La identidad de EDHF es desconocida pero se sospecha que es un metabolito del ácido araquidónico sintetizado por intermedio del citocromo P450 epoxigenasa, llamado ácido epoxieicosatrienoico<sup>44-45</sup> (EET). Se ha demostrado en estudios con arterias mesentéricas de ratas insulinorresistentes que éstas no se relajan cuando son expuestas al EET<sup>46</sup>, de hecho se encontró un pequeña vasoconstricción en las mismas. Para explicar este fenómeno se ha propuesto una alteración en los mecanismos regulatorios del canal de K<sup>+</sup> que impide su apertura, ya sea por disminución de la disponibilidad de Ca<sup>++</sup> o debido a que las arterias de las ratas insulinorresistentes producen otro metabolito del ácido araquidónico, el ácido 20-hidroecotretaenóico, el cual inactiva los canales de K<sup>+</sup> dependiente de Ca<sup>++</sup>, reportado en otros estudios con resultados semejantes<sup>47,48</sup>.

#### 3. Alteración del metabolismo de cationes bivalentes

**Calcio:** La insulina reduce el tono vascular mediante sus efectos en el metabolismo catiónico<sup>49</sup>, debido a: 1) Atenúa el influjo de Ca<sup>++</sup> en los miocitos lisos vasculares, disminuyendo los canales de Ca<sup>++</sup> operados por voltaje

y los mediados por receptor. II) Aumenta la actividad de la ATPasa de  $\text{Ca}^{++}$  en la membrana plasmática y organelos intracelulares; III) Activa los canales de  $\text{K}^+$  dependientes de  $\text{Ca}^{++}$  por intermedio del ON. IV) Estimula la bomba ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , tanto de forma transcripcional como posttranslacional. Así mismo, en estados de IR se observa aumento en la resistencia vascular y respuesta vasoconstrictora, lo cual se asocia a defectos en la corrientes de  $\text{Ca}^{++}$ , especialmente si además hay disminución de la actividad de la bomba ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . En las ratas espontáneamente hipertensas se ha observado una disminución de la subunidad  $\alpha$  catalítica de la bomba ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  junto a un aumento de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular<sup>50</sup>.

**Magnesio:** El  $\text{Mg}^{++}$  es el segundo catión más abundante a nivel intracelular, formando parte de todas las reacciones de transferencia del ATP. En la IR se observa depleción de  $\text{Mg}^{++}$  libre intracelular, hipertensión esencial y aumento de la resistencia vascular periférica<sup>49</sup>. Los eritrocitos y miocitos lisos vasculares de estos sujetos presentan niveles elevados intracelulares de  $\text{Ca}^{++}$  con bajos niveles de  $\text{Mg}^{++}$  más pH alterado<sup>51</sup>. Igualmente, la deficiencia de  $\text{Mg}^{++}$  demostrada en estos estados puede contribuir a deprimir y hasta suprimir el metabolismo de la glucosa y la acción insulínica<sup>52-53</sup>, la cual depende de varias transferencias de ATP.

#### 4. Oxido nítrico y adenosina

La insulina es capaz de activar la ON sintasa para producir ON<sup>54</sup>, el cual realiza su función vasodilatadora mediante la generación de GMPc y el secuestro de  $\text{Ca}^{++}$ . Estudios recientes demuestran que la insulina puede inducir a la producción de adenosina<sup>55</sup>, la cual, mediante sus receptores A1 y A2, produce hiperpolarización de la célula muscular lisa por activación de los canales de  $\text{K}^+$ , produciendo vasodilatación. Por lo tanto en estados de IR la acción de éstos dos poderosos vasodilatadores está comprometida, aumentando así la resistencia vascular periférica.

#### 5. Endotelina-1

Las endotelinas son potentes vasoconstrictoras de 21 aa codificadas por 3 genes en diferentes tejidos del cuerpo. Endotelina 1 (ET-1) es la principal generada por el endotelio, actuando de forma paracrina y autocrina sobre los receptores  $\text{ET}_A$  y  $\text{ET}_B$  y sus efectos dependen del lecho vascular donde se encuentren. En miocitos lisos vasculares ambos inducen contracción, proliferación e hipertrofia celular, mientras que en el endotelio el  $\text{ET}_B$  estimula la producción de ON y prostaciclina. En otros lechos, como en la circulación coronaria, el ET-1 actúa como vasoconstrictor<sup>56</sup> debido a la ausencia de  $\text{ET}_B$  en el mismo. Se ha establecido correlación entre los niveles de insulina, índice de masa corporal y ET-1<sup>57</sup>, por lo tanto en hiperinsulinemia la ET-1 se encuentra elevada, además en estados de IR los receptores

$\text{ET}_A$  se encuentran incrementados<sup>58</sup>, por ende la respuesta vasoconstrictora se encuentra aumentada en este cuadro clínico.

#### 6. Sistema renina-angiotensina

Hay evidencia sobre las acciones hipertensinogénicas de la insulina y de la angiotensina II (All). Brands y colaboradores<sup>59</sup> reportaron que era necesario un sistema renina-angiotensina (RAS) intacto para que la insulina pudiese inducir hipertensión, ya que la All tiene mejor respuesta presora en presencia de hiperinsulinemia. Asimismo, Rocchini y colaboradores<sup>60</sup> reportaron que la insulina incrementa la respuesta de All en células mesangiales murinas y que las ratas Zucker presentan mayor sensibilidad a la All<sup>61</sup>. Existe un grupo especial de hipertensos denominado los "No Moduladores" caracterizados por un sistema RAS más sensible de lo normal con mayor sensibilidad a la sal; se cree que ésta modalidad tiene un fuerte componente genético<sup>62</sup> ya que los no moduladores son homocigotos para  $\text{Tre}^{235}$  en el gen de angiotensina. Los no moduladores se caracterizan por la conjunción: IR/hiperinsulinemia/anormalidades lipídicas/historia familiar de infarto del miocardio/incremento en la actividad del transportador  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  en el eritrocito<sup>63</sup>, por lo cual se ha postulado a la IR como marcador genético de dislipidemia familiar e hipertensión.

#### Insulinorresistencia, hiperinsulinemia y arritmias

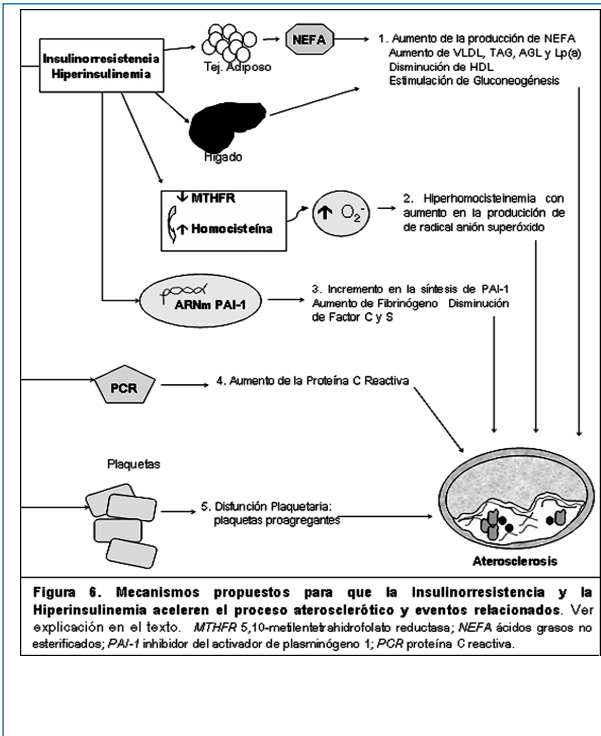
La IR ocurre en tejidos usualmente insulino sensibles, como el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético. Actualmente se sabe que el músculo cardíaco también exhibe IR en diferentes patologías como obesidad, hipertensión y enfermedad coronaria. Dentro de la esfera cardiovascular, se ha descubierto que la insulina es capaz de modular el flujo sanguíneo, el funcionamiento de la bomba cardíaca y ciertos canales iónicos, incluyendo el canal L de  $\text{Ca}^{++}$ .

En el ventrículo de ratón se han caracterizado 4 tipos de canales para el potasio<sup>64</sup>: 1) Los canales de  $\text{K}^+$  rectificadores hacia dentro ( $I_{K1}$ ). 2) Los canales de  $\text{K}^+$  independientes de calcio con dirección hacia fuera ( $I_{to}$ ). 3) Los canales rectificadores tardíos ultrarrápidos ( $I_{Kur}$ ). 4) Los canales de  $\text{K}^+$  steady-state ( $I_{ss}$ ) que actúa como una corriente sostenida del ión.

Shimoni y colaboradores<sup>65</sup> han determinado cambios en los  $I_{ss}$  en estados de hiperinsulinemia con una elevación crónica de las magnitudes de mismo, patrón que el metformin es capaz de revertir parcialmente. Este hallazgo es de particular importancia ya que la repolarización del cardiomiocito depende de un flujo iónico de  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  adecuados. Según Shimoni, el prolongamiento de la repolarización mediado por defectos en la modulación insulínica del canal, produciría un alargamiento del intervalo QT con modificación del patrón de dispersión del QT<sup>67</sup>.

**Insulinorresistencia, hiperinsulinemia y aterosclerosis**

La aterosclerosis es un proceso que involucra varios sistemas y procesos celulares, como son: inmunológico, inflamatorio, crecimiento y proliferación celular, metabolismo de lípidos y trombosis y coagulación, todos los cuales puede conducir a la oclusión progresiva o súbita de la luz de la arteria que padece de la placa aterosclerótica. Es un proceso que comienza desde la infancia (aunque muchos afirman desde la etapa prenatal) con la formación de la estría grasa y los sucesivos eventos (Ver Figura 6).



La base del proceso aterosclerótico es una injuria sostenida del endotelio gracias a un gran número de factores, entre los cuales se citan: cigarrillo, alcohol, hipercolesterolemia, complejos inmunes, estrés de la pared arterial por aumento de la presión arterial (sheer stress) y otros. El daño endotelial se manifiesta en un sin número de formas, sin embargo, lo más relevante es la pérdida de sus propiedades antiagregantes, la retención masiva de partículas lipídicas de tipo LDL en el subendotelio y el fallo de la maquinaria antioxidante. Con el tiempo, las LDL son oxidadas por radicales libres producidos por el propio endotelio (LDL-ox). Las LDL-ox son capaces de inactivar a la ON sintasa, inducir la quimiotaxis de los polimorfonucleares y de las células musculares lisas de la capa media, y producción de matriz extracelular. Por su parte, los macrófagos que se encuentran en la subíntima tienen en su membrana un receptor barrendero denominado "Scavenger", capaz de detectar y fagocitar a las LDL-ox, las cuales se van acumulando hasta que el macrófago se encuentra lleno de éstas (células espumosas) y muere por explosión. Al morir, el macrófago libera LDL-ox a medio digerir y material oxidativo derivado de su lisosomas, agravando el

escenario oxidativo subendotelial. A continuación, comienzan a depositarse detrito celular, LDL-ox, células inmunológicas y matriz extracelular en el lugar de la injuria, formándose la placa aterosclerótica.

Según la American Heart Association on Vascular Lesions, las placas pueden dividirse en 6 tipos<sup>69</sup>, donde la estría grasa es el tipo III, las placas vulnerables son tipo IV-Va, y la placa complicada es tipo VI. De particular interés son los tipos IV-Va, ya que ligeros cambios en su microambiente causarían lo que se denomina accidente de la placa (cambio de geometría más trombosis aguda) transformándolos en tipo VI. Este tipo de fenómeno es el primero de una serie de eventos trombóticos que llevarán al infarto del miocardio y a enfermedades cerebrovasculares de tipo isquémico-trombótico. Entre los factores implicados<sup>70</sup> en estos accidentes tenemos hipercolesterolemia, Lp(a), aumento de fibrinógeno y del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1).

Se ha sugerido que niveles elevados de insulina (o reflejados en elevados niveles de IR) se relacionan con el desarrollo de aterosclerosis<sup>71</sup>, tanto por efecto directo sobre la pared arterial, como indirectamente a través de sus efectos en lípidos y presión arterial. A continuación se presentan los principales efectos de la IR e hiperinsulinemia para el desarrollo acelerado de la aterosclerosis:

**1. Dislipidemia**

La insulina es la encargada de inhibir la maquinaria lipolítica en el tejido adiposo, lo cual indirectamente inhibe la secreción de VLDL/TAG a partir del hígado. Sin embargo, en estados de hiperinsulinemia aunque al principio existe la supresión, luego aparece una estimulación de la secreción de estas partículas lipoprotéicas. Se postula que este fenómeno de estimulación hiperinsulinémica se debe a la presencia de ácidos grasos no esterificados (NEFA) los cuales provienen de un tejido adiposo IR, capaces de estimular la gluconeogénesis, favorecer la secreción de VLDL a partir del hígado, favorecer a la acumulación de TAG en la célula β, lo cual produce una secreción inadecuada de insulina y por último, iniciar la apoptosis de la misma<sup>72</sup>.

La IR se caracteriza por un patrón lipídico<sup>73</sup> generalmente constante: niveles elevados de VLDL, LDL de pequeño tamaño y Lp(a) más una disminución de las HDL. El incremento de triacilglicéridos (TAG) en forma de VLDL puede entrar a la pared vascular acumulándose en las placas ateroscleróticas, además estas lipoproteínas pueden recibir ésteres de colesterol (EC) a través de la CETP (proteína de transferencia de ésteres de colesterol), capaz entonces de transportar más colesterol a la pared vascular. Bajos niveles de HDL y apo A-I reflejan la incapacidad de éstas para ejercer sus funciones antiaterogénicas, entre ellas, recolectar el colesterol de las paredes vasculares



hacia el hígado y actuar como antioxidante. Cuando la balanza se encuentra a favor de los VLDL, las HDL se empobrecen de EC por lo que su receptor scavenger B1 en el hígado, encargado de llevar el núcleo lipídico hacia el hepatocito sin necesidad de endocitosis ni degradación de la partícula completa, disminuye su capacidad de captación. Las partículas de LDL pequeñas y densas son más aterogénicas ya que son más propensas a oxidación y son más fáciles de adherirse a las células endoteliales de la pared, por lo tanto aceleran el proceso aterosclerótico. La dieta CAP (cronobiológica, antioxidante y polarizante) ha demostrado su utilidad al permitir que se complete el ciclo de eliminación hepático, que sucede, coincidentemente en el mismo horario del ritmo circadiano, el de mayor susceptibilidad cardíaca, de 4:00 AM a 12:00 M.

## 2. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aa que deriva de la metionina, la cual puede ser transformada a su aa de origen por acción de la metioninsintetasa<sup>74</sup>, pero ésta enzima depende de la producción de 5-metil tetrahidrofolato mediante la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El nivel de insulina influye en el metabolismo de la homocisteína<sup>75</sup>, probablemente por estimulación de la MTHFR ó de la cistation β-reductasa. Por ende, en estados de IR, la activación dada por la insulina se verá aplacada, favoreciendo a la hiperhomocisteinemia.

La homocisteína es capaz de producir disfunción endotelial, por inhibición de la relajación inducida por el endotelio<sup>76</sup>, que depende de la producción de ON, relacionada a su vez con la producción de radical anión superóxido ( $O_2^-$ ), el cual parece provenir de la propia molécula de homocisteína. Se sabe que el  $O_2^-$  se une al ON formando peroxinitrito, que además de favorecer a la disfunción endotelial es capaz de inducir apoptosis<sup>76</sup>.

## 3. Perfil de Coagulación

Se han observado ciertos disturbios en el sistema de la coagulación asociados a IR e hiperinsulinemia, entre ellos tenemos:

PAI-1: El PAI-1 es sintetizado por hepatocitos, adipocitos y células endoteliales. La insulina estimula la síntesis de ésta proteína mediante una correlación interesante entre la vía de la PI3k y la MAPK. En efecto, al unirse la insulina con su receptor fosforila a IRS-1, éste se une a PI3k, la cual activa a varios subtipos de proteincinasa C ( $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\lambda$ ,  $\epsilon$ ), todas capaces de fosforilar y activar a la MEK-1, que a su vez induce la actividad de ERK2. La ERK2 se une a la región Sp1<sup>77</sup>, complejo nuclear de factores de transcripción, estimulando así la síntesis de ARNm de PAI-1. Abbasi y colaboradores<sup>78</sup> determinaron de forma inequívoca que los niveles del PAI-1 eran más elevados en mujeres insulinoresistentes, sin considerar edad, status menopáusico, terapia de

reemplazo hormonal, obesidad (IMC), distribución del tejido adiposo ni presión arterial. Gracias a éste y otros estudios<sup>78-79</sup>, se considera que el grado de hiperinsulinemia se correlaciona con los niveles séricos de PAI-1.

El Sistema Fibrinogénico: Dentro del cuadro clínico de la IR se ha determinado que existe un estado de hipercoagulabilidad, caracterizado por niveles elevados de fibrinógeno<sup>80</sup> junto a una deficiencia de los factores C y S de la antitrombina III<sup>49</sup>, encargados de inhibir la formación del coágulo.

## 4. Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda la cual se une a vesículas que contienen isofosfatidilcolina y lipoproteínas. La PCR aparece en la enfermedad cardiovascular con daño a tejido miocárdico (isquemia y necrosis miocárdica) o sin él<sup>81</sup>, indicando la extensión y gravedad de la aterosclerosis. Se ha determinado que la PCR se asocia a IMC, TAG, HDL (inversamente) y presión arterial<sup>82</sup>. Aunque se ha establecido una relación entre los niveles de ésta proteína e IR/hiperinsulinemia, no se conocen muy bien los mecanismos. Sin embargo, se ha postulado varias hipótesis<sup>82</sup>: I) La inflamación crónica es el factor detonante del síndrome IR/hiperinsulinemia, lo que eventualmente llevará a diabetes mellitus 2. De acuerdo a ésta teoría la sobrenutrición produce una hipersecreción de citocinas (TNF- $\alpha$  IL-1 y IL-6) que interfieren el metabolismo intermediario y son capaces de estimular la síntesis de PCR. II) La disminución de la sensibilidad a la insulina aumenta la síntesis de PCR por falta de inhibición de la síntesis de proteínas de fase aguda. III) La inflamación tiene relación con los TAG y con el tejido adiposo corporal, porque la producción de TNF- $\alpha$  será mayor o menor de acuerdo al tipo de ácidos grasos que compongan los TAG.

## 5. Disfunción plaquetaria

La insulina sensibiliza las plaquetas a la acción antiagregante del ON y de la prostaciclina, a la vez que disminuye sus propiedades proagregantes. Se sabe que en éstas células existen receptores de insulina funcionantes, los cuales regulan en alta los receptores para prostaciclina, al mismo tiempo que regulan en baja los  $\alpha$ -adrenérgicos. Además la insulina impide la unión de las plaquetas al colágeno in vivo, efecto que se ve abolido en estado de IR<sup>83</sup>. Por lo tanto, las plaquetas en este ambiente presentan incremento del número de receptores para agonistas y para proteínas de adhesión, disminución de la fluidez de la membrana plasmática, alteración del recambio de fosfolípidos de membrana y respuestas defectuosas ante antagonistas, características que favorecen a los fenómenos trombóticos oclusivos a nivel de las placas ateromatosas.

### **Insulinorresistencia, hiperinsulinemia e isquemia miocárdica**

El metabolismo normal del miocardio involucra la oxidación de AGL durante el ayuno, y oxidación de la glucosa durante el estado postprandial. El primer paso del metabolismo de la glucosa en el cardiomiocito es su paso a través del sarcolema, el cual realiza mediante transportadores de glucosa tipo GLUT 1 y 4. El GLUT1 es el responsable del transporte basal de la glucosa en los cardiomiocitos, para luego ser trasladados velozmente al sarcolema en respuesta a la isquemia. Por otro lado, el GLUT4 se traslada a la membrana desde su pool intracelular gracias al estímulo de la insulina, mientras que durante la isquemia miocárdica<sup>84</sup> lo hace por otros mecanismos activados por la hipoxia.

La hibernación<sup>86-87</sup> es un proceso adaptativo que aparece cuando existe un desequilibrio entre la función contráctil miocárdica y el flujo sanguíneo, alcanzando un estado metabólico que previene la necrosis. Durante la isquemia el tejido cardíaco se caracteriza por:

- Disminución tanto en la producción como en el almacenamiento de ATP.
- Incremento de glucógeno
- Acidificación del citosol mediante el lactato producido por la glucólisis anaerobia
- Liberación de  $Ca^{++}$  por parte del retículo sarcoplásmico asociada a una mayor activación de los canales de  $K^+$  dependientes de ATP por estimulación de la adenosina y el aumento de lactato.
- Acumulo de Fosfato (Pi) el cual reduce la función contráctil del cardiomiocito mediante su unión a proteínas contráctiles e inhibición de la ATPasa miofibrilar.
- Activación de enzimas lisosómicas y producción de radicales libres.
- Reducción de más de 50% de la función contráctil del miocardio mientras se lleva a cabo un cambio en el metabolismo energético a base de glucosa, el cual consume menos energía y produce menos cantidad de especies reactivas de oxígeno.

En estados de normoxia existe la degradación permanente dependiente de la ubiquitina del factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )<sup>87</sup>. Sin embargo, durante la hipoxia esta degradación es limitada, dejando "libre" a esta proteína, la cual forma un heterodímero con el llamado traslocador nuclear arilhidrocarbono (ARNT). Este complejo HIF-1 $\alpha$ /ARNT es el encargado de estimular la síntesis y traslocación de GLUT1, GLUT4, enzimas de la vía glicolítica y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) cuando el lecho isquémico se recupera. Todas estas inducciones van a permitir la regeneración de vasos sanguíneos que ayudarán a una revascularización efectiva y a poner en marcha la maquinaria glicolítica mientras se recupera la función contráctil.

Un mecanismo modulador del complejo HIF1 $\alpha$ /ARNT es producido por la insulina. Zelzer y colaboradores<sup>88</sup> comprobaron que la insulina es capaz de mediar parte de sus efectos angiogénicos mediante la activación del complejo HIF1 $\alpha$ /ARNT, aunque no se ha sido esclarecido su mecanismo. Por lo tanto, el éxito de la revascularización total y la supervivencia del cardiomiocito dependen de una cascada insulínica íntegra.

lozzo y colaboradores<sup>89</sup> demostraron que en la hiperinsulinemia hay una respuesta disminuida con respecto a la toma de glucosa, asociado a una disminución de ARNm para GLUT1 y GLUT4, por lo tanto se puede inferir que en los primeros minutos de hipoxia, la traslocación inicial de las vesículas con transportadores presintetizados se ve comprometida, reduciendo las posibilidades de supervivencia del miocito isquémico. Además, el estímulo angiogénico necesario para la formación de nuevos vasos que permitan restituir un flujo acorde a las demandas energéticas del músculo se ve disminuido porque la cascada insulínica no podrá estimular la formación y estabilización del complejo HIF1 $\alpha$ /ARNT. La radical importancia de un sistema insulínico intacto y mecanismos que permitan un aporte de glucosa se evidencian en los efectos beneficiosos de las perfusiones de glucosa-insulina-potasio (GIK)<sup>90</sup> en pacientes con infarto del miocardio, en el cual se observa una reducción del tamaño del infarto y mejoría de la función ventricular.

### **Insulinorresistencia, hiperinsulinemia y otras patologías cardiovasculares**

#### **1. Enfermedad Cerebrovascular**

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) son una de las principales causas de déficit neurológico y muerte en los últimos años a pesar de un gran avance en las técnicas de manejo agudo del cuadro. Las ECV puede ser de tipo isquémico (trombótico in situ o embólico cardíaco, carotídeo o aórtico) o hemorrágico. Los arteriales se originan en placas ateromatosas, mientras que los de origen cardíaco se relacionan con la formación de trombos murales en las paredes atriales o ventriculares (izquierdas) de sujetos que padecen trastornos cardíacos como arritmias, cardiomiopatías o infarto del miocardio. El infarto lacunar ("silencioso") es un subtipo de ECV isquémico el cual se caracteriza por lesiones pequeñas, menores de 5mm, que suceden en las arteriolas que irrigan los ganglios basales, tallo cerebral, cerebelo y materia blanca profunda. Este tipo de infarto se asocia a hipertensión de larga data, por degeneración hialínica y necrosis fibrilar de sus arteriolas. Entre los principales factores de riesgo para ECV<sup>91</sup> están: EHE, hiperlipidemia, DM2, hábito tabáquico, enfermedad cardíaca, SIDA, abuso de drogas, alcoholismo e historia familiar de ECV.

Si tomamos en cuenta los principales factores de riesgo mencionados anteriormente, la IR y la hiperinsulinemia prolongan y dificultan el tratamiento de dichos factores, por lo tanto, un estado insulinoresistente incrementaría indirectamente las posibilidades para ECV. Shinozaki y colaboradores<sup>92</sup> analizaron 34 pacientes con ECV de tipo trombótico, cardioembólico y lacunar, determinando que la hiperinsulinemia se correlacionaba con los ECV isquémicos y no con los lacunares. Además, establecieron que la contribución de la IR y la hiperinsulinemia en la aparición de estos cuadros era la de iniciar y mantener niveles elevados de TAG, aumento de la presión arterial y disminución de la HDL. Por su parte, Erdos y colaboradores<sup>93</sup> examinaron el sistema de canales iónicos de las arterias de mediano calibre a nivel cerebral y establecieron que la IR influye en el metabolismo de los canales de  $K^+_{ATP}$  y  $K^+_{Ca++}$ , por lo que la regulación del tono vascular se ve afectado. Por tanto, no es de sorprender que dentro de unos años, la IR y su hiperinsulinemia compensatoria sean factor de riesgo para ECV de tipo hemorrágico.

## 2. Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

El remodelamiento cardíaco<sup>94</sup> ocurre en respuesta a un reordenamiento de las estructuras ya presentes en el miocardio del ventrículo izquierdo, término que se ha relegado para hablar de enfermedad cardiovascular (ECV). El reordenamiento (mejor que remodelamiento) abarca tanto el miocardio como los vasos sanguíneos, estrés mecánico, isquemia, hormonas, péptidos vasoactivos, aumento de la precarga y cicatrices miocárdicas. La hipertrofia ventricular izquierda<sup>95</sup> también forma parte del espectro de ese reordenamiento cardíaco, caracterizado por una hipertrofia del cardiomiocito (reorganización sarcomérica) e hiperplasia de fibroblastos y células endoteliales. El aumento del número de fibroblastos produce fibrosis debido a un incremento en la producción de colágeno (sobre todo el Tipo I), lo que conduce a un aumento de la rigidez miocárdica (falsa hipertrofia), heterogeneidad eléctrica (dispersión del QT) y actividad arritmogénica, especialmente por ser una de las formas más comunes del mecanismo de la reentrada.

Se ha relacionado la IR e hiperinsulinemia como factores asociados a la hipertrofia ventricular. McNulty y colaboradores<sup>96</sup> demostraron que la hiperinsulinemia se correspondía con una disminución del metabolismo proteico miocárdico (medido por el balance de la fenilalanina), que conduce a un enlentecimiento del recambio de las fibras colágenas. Las colagenasas destinadas a degradar el colágeno son activadas principalmente por la plasmina, cuya acción depende del activador de plasminógeno tisular. Por otra parte, en IR la síntesis del PAI-1 está aumentada, que compromete el trabajo efectivo de las colagenasas. Por último, Abel y colaboradores<sup>97</sup> utilizando modelos animales knock-

out y heterocigotos para el gen de GLUT4 concluyeron que la hiperinsulinemia y el defecto de la bomba cardíaca inducen y agravan la hipertrofia ventricular de éstos animales. Hasta el presente muchos autores manifestaron predilección por la ecocardiografía para establecer el diagnóstico de HVI.

## Referencias

1. Williams, B. "Insulin resistance: the shape of things to come". *Lancet* 1994; 344:521-524.
2. Himsworth, H. "Diabetes Mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types". *Lancet* 1936; 1:127-130.
3. Luo R, et al. "Quaternary structure of the Insulin-Insulin Receptor Complex". *Science* 1999;283:1077-1080
4. White, M. "The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action". *Rescent Prog Horm Res* 1998; 53:119-138.
5. Cheatham B, Kahn C. "Insulin action and the insulin signaling network", *Endocr Rev* 1995; 16:117-142.
6. Le Roith, D, Zick Y. "Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance". *Diabetes Care* 2001; 24:588-597.
7. Pearson G, et al. "Mitogen Activated Proteins (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions". *Endocrin Rev* 2001;22(2):153-183.
8. Kusari A, et al. "Insulin-Induced Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase Phosphatase-1 (MKP-1) Attenuates Insulin-Stimulated MAP Kinase Activity: A Mechanism for the Feedback Inhibition of Insulin Signaling". *Mol Endocrinol* 1997;11(10):1532-1543.
9. Sadagurski M, Weingarten G, "Insulin Receptor Substrate 2 Plays Diverse Cell-specific Roles in the Regulation of Glucose Transport" *J Biol Chem* 2005; 280:14536-14544.
10. Wang Q, Bilan P, Klip A. "Opposite effects of insulin on focal adhesion proteins in 3T3-L1 adipocytes and in cells overexpressing the insulin receptor". *Mol Biol Cell* 1998;9(11):3057-3069.
11. WHO Nutrition Data Banks Global Database on Obesity and Body Mass Index (BMI) in Adults. [http://www.who.int/nut/db\\_bmi.htm](http://www.who.int/nut/db_bmi.htm)
12. Wajchenberg, B L. "Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: their relationship to the Metabolic Syndrome". *Endocrine Reviews* 2000;21(6):697-738.
13. Hill, J O; Peters, J C. "Environmental Contributions to the Obesity Epidemic". *Science* 1998; 280; 5368; 1371-1374
14. Bjorntorp, P. "The association between obesity, adipose tissue distribution and disease". *Acta Med Scand Suppl.* 1988; 723: 121-134.
15. Derpress, J P. "Abdominal obesity an important component of insulin resistance syndrome". *Nutrition* 1999; 9:452-459.
16. Koyama, K; Chen, G; Lee, Y; Unger, R. "Tissue Triglycerides, insulin resistance and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity". *Am J. Physiol Endocrinol Metab* 1997;273:E708-E713.
17. Kahn B B; Flier, J S. "Obesity and Insulin Resistance". *J Clin Invest* 2000;106(4):473-481.
18. Koska J, Ortega E. "The effect of insulin on net lipid oxidation predicts worsening of insulin resistance and development of type 2 diabetes mellitus". *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E264 - E269

19. Roden M, et al. "Mechanism of free fatty acids-induced insulin resistance in humans". *J Clin Invest* 1996; 97:2859-2865.
20. Griffin M, et al. "Free fatty induced insulin resistance is associated with activity of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade". *Diabetes* 1999; 48:1270-1274.
21. Shulman, G. "Cellular mechanism of insulin resistance". *J Clin Invest* 2000; 102(2):171-176.
22. Stein D, et al. "The Insulinotropic Potency of Fatty Acids Is Influenced Profoundly by Their Chain Length and Degree of Saturation". *J Clin Invest* 1997; 100(2):398-403.
23. Hotamisligil G, Spiegelman B. "Adipose expression of tumoral necrosis factor : direct role in obesity-linked insulin resistance". *Science* 1993; 259:87-91.
24. Qi C, Pekala P. "Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced insulin resistance in adipocytes". *P.S.E.B.M* 2000; 233:128-135.
25. Kieffer TJ; Habener, JF. The adipoinular axis; effects of leptin on pancreatic  $\beta$  cell. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:E1-E14.2000.
26. Taylor S, Barr V, Reitman M. "Does leptin contribute to diabetes caused by obesity?". *Science* 1996; 274(5290):1151-0.
27. Emilsson V, et al. "Hexosamines and Nutrient Excess Induce Leptin Production and Leptin Receptor Activation in Pancreatic Islets and Clonal  $\beta$ -Cells". *Endocrinology* 2001;142(10):4414-4419.
28. Hebert L, et al. "Overexpression of Glutamine:Fructose-6-Phosphate Aminotransferase in Transgenic Mice Leads to Insulin Resistance" *J Clin Invest* 1996;98(4):930-936.
29. Virkamäki A, et al. "Activation of the Hexosamine Pathway by Glucosamine in Vivo Induces Insulin Resistance in Multiple Insulin Sensitive Tissues" . *Endocrinology* 1997;138(6):2501-2507.
30. Vossler K, et al. "Elevated nucleocytoplasmic glycosylation by O-GlcNAc results in insulin resistance associated with defects in Akt activation in 3T3-L1 adipocytes". *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(8):5313-5318.
31. Reaven G, Hoffman B. "A role for insulin in the a etiology and course of hypertension?" *Lancet* 1987;11:435-37.
32. Saad M; Rewers M, et al. "Insulin Resistance and Hypertension". *Hypertension.* 2004;43:1324.
33. Kotchen TA, Zhang HY, Covelli M, Blehschmidt N. "Insulin resistance and blood pressure in Dahl rats and in one-kidney, one-clip hypertensive rats". *Am J Physiol* 1991;261:E692-E697.
34. Reaven GM, Chang H. "Relationship between blood pressure, plasma insulin and triglyceride concentration, and insulin action in SHR and WKY rats". *Am J Hypertens.* 1991;4:34-38
35. Standley PR, Ram JL, Sowers JR. "Insulin attenuation of vasopressin-induced calcium responses in arterial smooth muscle from Zucker rats". *Endocrinology.* 1993;133:1693-1699
36. P. L. Hofman, F. Regan, Et all. "Hypothalamic PI3K and MAPK differentially mediate regional sympathetic activation to insulin". *J. Clin. Invest.*, 2004; 114(5): 652 - 658.
37. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. "Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage". *Hypertension* 1999;34[part 2]:724-728.
38. Margolis RU, Altszuler N. "Insulin in the cerebrovascular fluid". *Nature.* 1967;215:1375-1376.
39. Muntzel MS, Morgan DA, Mark AL, Johnson AK. "Intracerebroventricular insulin produces nonuniform regional increases in sympathetic nerve activity". *Am J Physiol.* 1994;267:R1350-R1355.
40. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. "Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans". *J Clin Invest.* 1994;93:2365-2371.
41. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jéquier E, Nicod P. "Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects". *Circulation.* 1994;89:2634-2640.
42. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancia G. "Sympathetic activation in obese normotensive subjects". *Hypertension.* 1995;25[part 1]:560-563.
43. Verma S, Bhanot S, Yao L, McNeill J. "Defective endothelium-dependent relaxation in fructose-fed hypertensive rats". *Am J Hypertens* 1996;9:370-376.
44. Campbell W, et al. "Identification os epoxyeicosatrienoic acid as endothelium derived hyperpolarizing factors". *Circulation Research* 1996; 78:415-423
45. J. H. Capdevila, J. R. Falck, and R. C. Harris. "Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation: molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase". *J.Lipid Res.*2000;41:163 181.
46. Miller A, et al. "Epoxyeicosatrienoic acid-induced relaxation is impaired in insulin resistance". *AJP-Heart Cir Physiol.* 2001;281(4): H1524-H1531.
47. Katakam P, Ujhelyi M, Miller A. "EDHF mediated relaxation is impaired in fructose fed rats". *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:461-467.
48. Miller A, Hoenig M, Ujhelyi M. "mechanism of impaired endothelial function associated with insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;3:125-134.
49. McFarlane S, Banerji M, Sowers J. "Insulin resistance and cardiovascular disease". *J Ckin Endocrin & Metab.* 2001; 86(2):2713-2718.
50. Sowers J. "Insulin and IGF in normal and pathological cardiovascular physiology". *Hypertension* 1997; 29:691-699.
51. Sowers JR. "Effects of insulin and IGF-1 on vascular smooth muscle glucose and cation metabolism". *Diabetes.* 1996;45:47-51.
52. Chambers et al. "Serum Magnesium and Type-2 Diabetes in African Americans and Hispanics: A New York Cohort". *J. Am. Coll. Nutr.* 2006;25:509-513.
53. Dominguez L, Sowers J, Barbagallo M, Resnick L. "Magnesium responsiveness to insulin and IGF-1 in erythrocytes from normotensives and hypertensive subjects". *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83(12):4402-4407.
54. Zeng G, "Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide un human vascular endothelial cells". *Circulation* 2000;101:1539-1545.
55. McKay M, Hester R. "Role of nitric oxide, adenosine, and ATP sensitive potassium channels in insulin-induced vasodilation" *Hypertension.* 1996;28:202-208.
56. Schiffrin E. "Role of Endothelin-1 in hypertension". *Hypertension,* 1999; 34[part 2]:876-881.
57. Irving R, et al. "Activation of the endothelin system in insulin resistance". *Q J Med.* 2001;94:321-326.
58. Katakam P, Pollock J, Pollock D, Ujhelyi M, Miller A. "Enhanced endothelin-1 response and receptor expression in small mesenteric

- arteries of insulin-resistance rats". *AJP - Heart Cir Physiol*. 2001; 280(2):H522-H527.
59. Brands M, et al. "Insulin-induced hypertension in rats depends on an intact rennin-angiotensin system". *Hypertension*. 1997;29:1014-1019.
  60. Rocchini AP, Moorehead C, DeRemer S, Goodfriend TL, Ball DL. "Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II". *Hypertension*. 1990;15:861-866.
  61. Zemel MB, Peuler JD, Sowers JR. "Hypertension in insulin-resistant Zucker obese rats is independent of sympathetic neural support". *Am J Physiol*. 1992;262:E368-E371.
  62. Ferri C, et al. "Relationship between insulin resistance and non-modulating hypertension. Linkage of metabolic abnormalities and cardiovascular risk". *Diabetes* 1999;48:1623-1630.
  63. Doria A, Fiotetto P, Avogaro A. "Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension". *Am J Physiol* 1991;261:E684-E691.
  64. Xu H, Gui W, Nerbonne J. "Four kinetically distinct depolarization-activated K<sup>+</sup> currents in adult mouse ventricular myocytes". *J Gen Physiol* 1999;113:661-677.
  65. Shimoni Y, Severson D, Ewart H. "Insulin resistance and the modulation of cardiac K<sup>+</sup> currents". *AJP- Heart Cir Physiol*. 2000; 279(2):H639-H649.
  66. Bermúdez-Arias, F. "Electrocardiografía diagnóstica". Editorial McGraw-Hill Interamericana de Venezuela. Caracas 2000, pp 64-36.
  67. Watanabe T, Ashikaga T, et al. "Association of insulin with QTc dispersion". *Lancet* 1997;350:1821-1822.
  68. Viskin S. "Long QT syndromes and torsade de pointes". *Lancet* 1999 ;354 :1625.
  69. Stary H, Chandler A, Sisimore R, et al. "A definition of advanced type of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. Classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesion of the Council on Atherosclerosis. AHA". *Circulation* 1995;92:1355-1374.
  70. Fuster V, Fayad Z, Badimon J. "Acute coronary syndromes: biology". *Lancet* 1999;353(suppl II):5-9.
  71. Howard G, et al. "Insulin Sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study". *Circulation*. 1996;93:1809-1817.
  72. Zammit V, Waterman I, Topping D, McKay G. "Insulin stimulating of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance". *J Nutr* 2001;131:2074-2077.
  73. Ginsberg H. "Insulin resistance and cardiovascular disease". *J Clin Invest*.2000; 106(4):453-458.
  74. Durand P, Prost M, Loreau N, et al. "Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease". *Lab Invest* 2001;81:645-672.
  75. Meigs J, et al. "Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study". *Diabetes Care*. 2001; 24:1403-1410.
  76. Lang D, et al. "Homocystein-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta". *Art Thromb Vasc Biol* 2000;20:422.
  77. Banfi C, et al. "Transcriptional regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gen by insulin". *Diabetes* 2001;50:1522-1530.
  78. Abbasi F, et al. "Comparison of Plasminogen Activator Inhibitor-1 concentration in insulin-resistant versus insulin-sensitive healthy women". *Arterios Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2818.
  79. Juhan-Vague I, Alessi M. "PAI-1, obesity, insulin resistance and cardiovascular events". *Thromb Haemost* 1997;78:656-660.
  80. Válek J, et al. "Increased fibrinogen levels in the offspring of hypertensive men. Relation with Hyperinsulinemia and the metabolic syndrome". *Art Thromb Vasc Biol* 1995;15:2229-2233.
  81. Lagrand W, et al. "C-Reactive protein as a cardiovascular factor. More than an epiphenomenon?". *Circulation* 1999;100:96-102.
  82. Festa A, et al. "Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study". *Circulation* 2000;102:42.
  83. Westerbacka J, et al. "Inhibition of platelet-collagen interaction. An in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity", *Art Thromb Vasc Biol* 2002;22:167.
  84. Russell R, et al. "Additive effects of hiperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo". *Circulation* 1999;98:2180-2186.
  85. Heusch G. "Hibernating myocardium". *Physiol rev* 1998;78(4):1055-1085
  86. Gamici P, et al. "Pathophysiological mechanisms of chronica reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium)". *Circulation* 1997;96:3205-3214
  87. transportadores de glucose.
  88. Zelzer E, Levy Y, et al. "Insulin induces transcription of target genes through the hypoxia-inducible factor HIF-1 /ARNT". *EMBO* 1998;17:5085-5094
  89. Iozzo P, et al. "Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance". *Diabetes*. 2002;51:3020-3024.
  90. Diaz R, Paolasso E, et al. "Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium pilot trial". *Circulation* 1998;98:2227-2234.
  91. Sacco R. "Identifying patient populations at high risk for stroke". *Neurology* 1998;51(Suppl 3):S27.
  92. Shinozaki K, et al. "Role of insulin resistance with compensatory hiperinsulinemia in ischemic stroke". *Stroke* 1997;27:37-43.
  93. Erdos B, et al. "Alterations in calcium-activated and ATP-dependent potassium channel function in cerebral arteries of insulin resistant rats". *AJP-Heart Cir Physiol* 2002;10:1152.
  94. Swynghedanw, B. "Molecular mechanisms of myocardial remodeling". *Physiol rev* 1999;79(1):215-262.
  95. Weber T, Brilla C, Janicki J. "Myocardial fibrosis : its functional significance and regulating factors". *Cardiovasc Res* 1993;27:341-348.
  96. McNulty P, et al. "Hyperinsulinemia inhibits myocardial protein degradation in patients with cardiovascular disease and insulin resistance". *Circulation* 1995;92:2151-2156.
  97. Abel ED, Kaulbach H, et al. "Cardiac hypertrophy with preserved contractile function after selective deletion of GLUT4 from the heart". *J Clin Invest* 1999;104:1703-714.

# Correlation between biochemical and hemodynamic parameters of endothelial dysfunction in hypertensive and diabetic type 2 subjects\*

Manuel Velasco, MD, FRCP Edin, Freddy Contreras, MD, Mary Lares, DSci and Christian Fouilloux, MD.  
Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, UCV., Caracas- Venezuela,  
E-mail: veloscom@cantv.net

Recibido: 20/09/2007

Aceptado: 25/10/2007

## Abstract

**L**eptin is a polypeptide hormone secreted by the adipose tissue. It works mainly in the hypothalamus acting on thirst but it has been also described that it may exert a regulatory control on the blood pressure, given its closed connections with the inflammatory and endothelial systems.

**Objective:** In this study serum Leptin, serum reactive C protein (RCP) and serum nitric oxide were measured in healthy, hypertensive and type 2 diabetic subjects under cold pressure test (CPT).

**Design and methods:** We examined forty three (43) subjects (males and females) with ages ranging between 25 and 60 years divided in three groups: 15 healthy, 13 hypertensive and 15 type 2 diabetic subjects. A complete history and physical exam with electrocardiogram was carried out in all subjects. Antihypertensive therapy was discontinued two weeks prior to the experimental study and antidiabetic therapy was continued in all diabetic subjects and this was only omitted the day of the study. During 30 min, 0.9% saline solution was infused intravenously. The cardiovascular parameters (systolic and diastolic BP, heart rate) were measured at the minute 0, 16 and 30. CPT was performed to assess the cardiovascular reactivity at the minute 15. In addition, serum parameters were measured at the beginning and at the end of the study and statistical analysis was performed.

**Results:** CPT caused in all subjects a significant increase in BP and heart rate. There were no significant differences to RCP and Leptin in all groups, although we observed significant differences for nitric oxide ( $P < 0.05$ ). RCP levels were directly associated with nitric oxide levels, and this association was strongest in subjects with CPT hyper reactivity.

**Conclusion:** Leptin could be considered as a complement achieving endothelial dysfunction diagnosis, given its inverse correlation with CPT hyper reactivity in all subjects.

**Key words:** hypertension, type 2 diabetic subjects, Leptin, nitric oxide, cold pressor test, reactive C protein.

## Introduction

**D**opamine (DA) is one of the main catecholamines in humans<sup>31</sup>. Its major role as a brain neurotransmitter and its contribution to the pathophysiology of arterial hypertension is well recognized. The DA receptors belong to a family with seven transmembranes domains coupled to G proteins, sharing most of their structural characteristics. The activation of the DA1 dopaminergic receptor induces arteriolar vasodilatation through the increased production of cyclic AMP at the smooth muscle level. The activation of the DA2 dopaminergic receptor induces arteriolar vasodilatation but by decrease of nor epinephrine secretion at the sympathetic level<sup>4,6,14,15,28</sup>.

Several authors have reported the favorable effect of DA in the treatment of high blood pressure, chronic cardiac failure and chronic kidney failure. We have also reported that DA is useful in the treatment of bronchial asthma by activating de bronco dilating dopaminergic receptor<sup>31</sup>.

In the present study we have correlated the findings of hemodynamic parameters (BP, HR) during cold pressure test and the biochemical parameters nitric oxide and serum leptin<sup>1,2,3,5,8,9,10</sup>.

## Materials, patients and methods

**W**e have studied 43 healthy, hypertensive and type 2 diabetic subjects under a placebo comparative design: saline infusion for 30 min, metoclopramide at 7.5 mcg/kg/min iv for 30 min and metoclopramide at the latter dose plus dopamine at 1-3 mcg/kg/min for an additional 30 min. Subjects gave an Informed consent for participation to the study. Declaration of Helsinki was carefully followed.

\*This paper was presented in the 36th Scientific Meeting of the American College of Clinical Pharmacology, San Francisco, CA, 8-12 sept 2007.

Blood pressure was measured by a mercury sphygmo-manometer; heart rate was measured from the EKG. Cold pressure test was performed by asking the Subjects to immerse the right hand until wrist on ice water (4oC)<sup>32</sup>.

All routine laboratory parameters were determined. Nitric oxide was measured by colorimetric method (Cayman Chemical Co, Ann Arbor, Mich, USA) and Leptin was measured by radioimmunoassay (Diagnostic systems Laboratories, Webster, Tx, USA). Reactive C protein was determined by colorimetric method with the Boehringer Mannheim/Hitachi 704)<sup>7,11,12,18,19,22</sup>.

The statistical analysis was performed by calculating means and standard deviations As well the comparison among times and groups was done by t student test and analysis of variance.

**D**opamine increased systolic blood pressure and heart rate in hypertensive patients but it did not occur in diabetic subjects. Metoclopramide decreased Systolic blood pressure especially in hypertensive subjects.

The majority of subjects reacted with increased blood pressure under cold pressor test; However the positive association was only seen in positive hyper reactors between nitric oxide and Leptin( See graphs). Leptin levels were increased in hypertensive and type II diabetic subjects.

Table 1. Age and BMI according to study group

	↓	↓	-	↓	
	-	+	-	+	

Figure 1. Sex distribution by study group

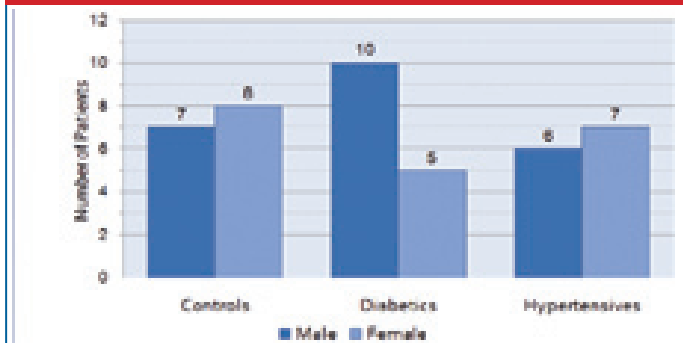
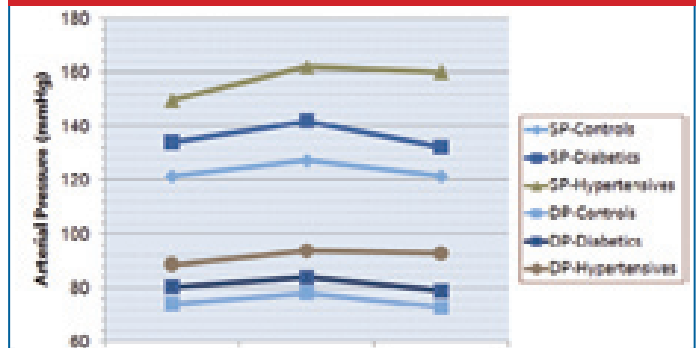


Figure 2. Diastolic and systolic pressure values by study group



DP: Diastolic pressure, SP: systolic pressure

Figure 3. Changes in arterial pressure after CPT by study group

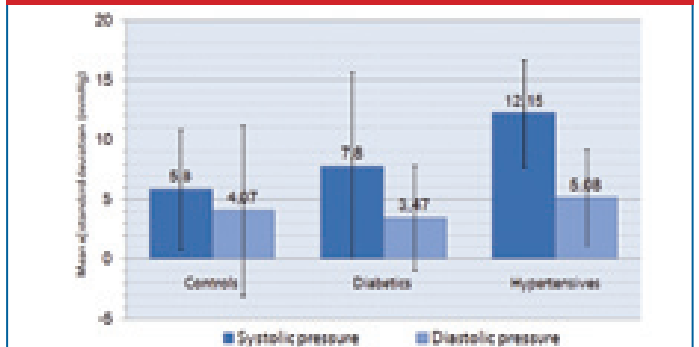


Figure 4. CPT reactivity by study group

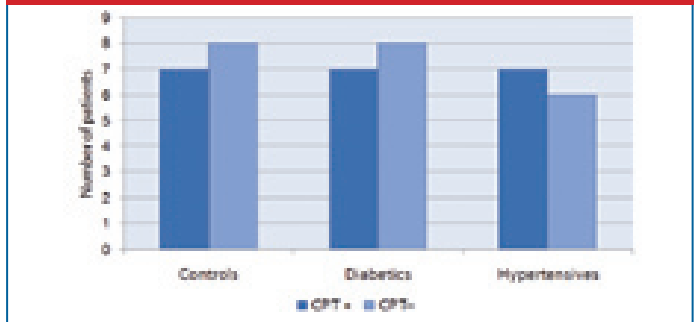


Figure 5. Leptin by reactivity to CPT and time

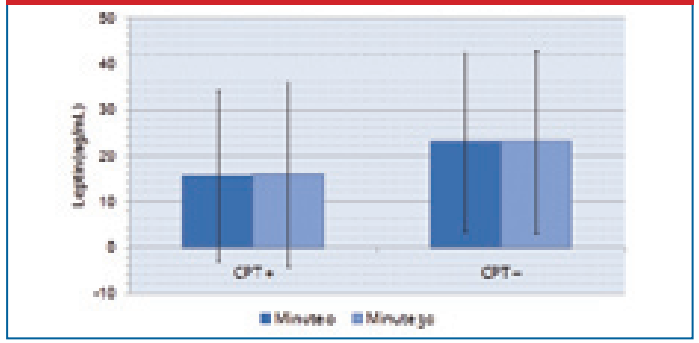


Figure 6. CRP by reactivity to CPT and time

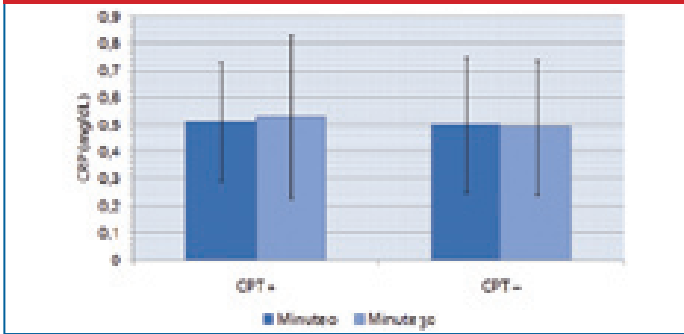
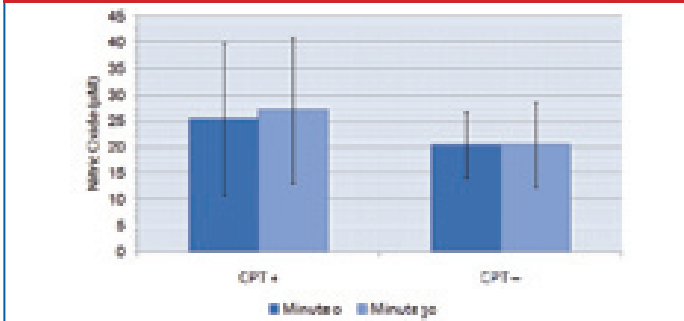


Figure 7. Nitric Oxide by reactivity to CPT and time



Discussion

**T**he standard method for the diagnosis of endothelial dysfunction is to measure the arterial diameters with ultrasound of brachial artery. However this tool is complex and the equipment is of high cost<sup>13,14,15,16</sup>.

In this study we used the nitric oxide, reactive C protein and serum Leptin as biochemical indicators of endothelial dysfunction in subjects with hypertension and diabetes mellitus. We also measured the cold pressor test as sympathetic reactivity test<sup>17,20,21</sup>.

We compared the biochemical indicators with hemodynamic parameters (blood pressure, heart rate). We calculated the relation between reactive C protein and nitric oxide. The association had greater power in the subjects with positive cold pressure test. Our findings indicate that there is a relation between biochemical indicators. We appreciated an inverse relation in subjects with negative cold pressure test and this relation is more marked when the subjects are separated among groups, for instance healthy and diabetic subjects presented negative correlation whereas hypertensive subjects had positive correlation. Another important aspect is that the positive reactivity to cold pressure test did not reflex endothelial dysfunction since this could be due to alterations in the ways to cold stress<sup>23,24,25,26,27,28,29,30</sup>.

Conclusions

In this study we demonstrated that there is an important relation between biochemical and hemodynamic parameters in the subjects studied. We found relations of concordance between nitric oxide and serum Leptin as indicators of endothelial dysfunction independent of factors such as body mass index or pre-existent pathology with high specificity but with unimportant sensitivity. Subsequent studies could give us further data to confirm this.

The cold pressure test has demonstrated to be a tool of high potential for the study of underlying mechanisms to the development of pathologies in cardiovascular and endocrine areas. In other investigations cold pressure test has been also used for the diagnosis. We recommend the use of this test for future research.

Acknowledgments

This study was supported by a grant from Fonacit (S12001000300 project). We appreciate the technical assistance of Ms. Maria Carrucci.

References

1. Auwerx. J. y Staels, B. (1998). Leptin. *Lancet*: 351(9104): 737-742.
2. Banks. W.A. Kastin, A.J. Huang W. Jaspen. J. B. y Maness. L. M. (1996). Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*: 17(2): 305-311
3. Bonetti. P. O. Lerman L. O. y Lerman A. (2003) Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriocler Thromb Vasc Biol*; 23(2): 168-175
4. Carlyle M. Jones. O.B. Kuo J. J. Y may J. E. (2002). Chronic cardiovascular and renal actions of Leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*: 39: 496-501.
5. Celemarjer D. S. Sorensen K. E. Gooch V. M, Miller Sullivan I. D. Lloyd J. K. Et al. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*; 340(8828): 1111-1115.
6. Feldt R. H. y Wenstrand. D. E. V. (19742). The cold-pressure test in subjects with normal blood pressure: Report of observations on 350 subjects, with special reference to the family history. *American Heart Journal*; 23(6):766-771.
7. Forrester R. L. Collinge W. Hashimoto P. y Worrall J. (1976). Evaluation of a discrete-sample computer-direct clinical analyzer. *Clin Chem*; 22(2): 211-216.
8. Friedman J. M. y Halaas J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*; 395(6704): 763-770.
9. Fruhbeck G. (1999). Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after Leptin administration. *Diabetes*; 48(4): 903-908.
10. Haynes W. G. Sivitz W. I. Morgan D. A. Walsh S. A. y Mark A. L.



- (1997). Sympathetic and cardio renal actions of leptin. *Hypertension*; 30(3 Pt 2): 619-623.
11. Kannel W. B. Brand N. Skinner J. J. Jr. Dawber T. R. y McNamara P. M. (1967). The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med*; 67(1): 48-59.
  12. Kjaer A. Meyer C. Nielsen F. S. Parving H. H. y Hesse B. (2003). Dipyridamole, cold pressor test and demonstration of endothelial dysfunction: a PET study of myocardial perfusion in diabetes. *J Nucl Med*; 44(1):19-23.
  13. Kowalczyk W. J. Evans S. M. Bisaga A.M. Sullivan M. A. y Comer S. D. (2006). Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans. *J. Pain*;7(3): 151-160.
  14. Lohmeier T. E. Hildebrandt D. A. Warren S May P.J. y Cunningham J. T. (2005). Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*;288(4): R828-836.
  15. Mark A. L. Rahmouni. K. Correia M. y Haynes W. G. (2003). A leptin-sympathetic-leptin feedback loop: potential implications for regulation of arterial pressure and body fat. *Acta Physiol Scand*; 177(3): 345-3419.
  16. Matsuda K. Teragawa H. Fukuda Y. Nakagawa K. Higashi Y. y Chayama K. (2003). Leptin causes nitric -oxide independent coronary artery vasodilatation in humans. *Hypertens Res*; 26(2): 147-152.
  17. McMurray G. y Jacques L. (1959). Capillary resistance and blood pressure changes associated with pain due to local cooling: cold pressor test. *J Appl Physiol*; 14: 813-816.
  18. Moran O. y Phillip M. (2003). Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects-a review. *Pediatr Diabetes*; 4(2): 101-109.
  19. Moshage H. (1997). Nitric Oxide Determinations: Much Ado About NO-Thing? *Clin Chem*;43(4): 553-556.
  20. Nitenberg A. Valensi P. Sachs R. Cosson E. Attali J. R. y Antony I. (2004). Prognostic value of epicardial coronary artery constriction to the cold pressor test in type 2 diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other major coronary risk factors. *Diabetes Care*; 27(1): 208-215.
  21. Roatta S. Micieli G. Bosone D. Losano G. Bini R. Cavallini A. Et al.(1998). Effect on generalized sympathetic activation by cold pressor test on cerebral haemodynamics in healthy humans. *J. Auton New Syst*; 71(2-3):159-166.
  22. Seneviratne B. I. Ton I. Wilkinson R. Rowe W. y Spice M. (1983). Cold pressor test in diagnosis of coronary artery disease: echophonocardiographic method. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 286(6382): 1924-1926.
  23. Shamsuzzaman A. S. Winnicki M. Wolk R. Svatikova A. Phillip B. G. Davison D. E. et al(2004). Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation*; 109(18): 2181-2185.
  24. Stenvinkel P. (200). Leptin and blood pressure—is there a link? *Nephrol Dial Transplant*; 15(8): 1115/1117.
  25. Sumpio B. E. Riley J. T. y Dardik A. (2002). Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*;34(12): 1508-1512.
  26. Sweeney G. (2002). Leptin signaling. *Cell Signal*; 14(8): 655-663. Szmítko P. E., Wang C. H., Weisel R. D. de Almeida, J. R. Anderson T. J. y Verma S. (2003). New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*; 108(16): 1917-1923.
  27. Thakur V. Richards R. y Reisen E. (2001). Obesity, hypertension and the heart. *Am J Med Sci*; 321(4): 242-248.
  28. Tousoulis D., Antoniadis C., Charakida M., Toutouzas K., Trikas A., Stefanadi E. et al (2006). Cold pressor test as a marker for the detection of early stage coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*; Artículo en Prensa.
  29. Vecchione C, Aretini A, Maffei A, Marino G, Selvetella G, Poulet R, et al (2003). Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone. *Hypertension*; 42(2): 166-170.
  30. Velasco M, Gómez J, Blanco M, y Rodríguez I (1997). The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects. *Am J Ther*; 4(1): 34-38.
  31. Velasco M, Urbina-Quintana A, Andrews -Figuerola P, Nieves D.,Hernández E, Guevara-Casado J, et al (1982). Effect on indoramin and propranolol on cardiovascular response to cold in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther*; 32(1): 7-11.
  32. Verlohren S, Dubrovska G, Tsang S. Y, Essin K, Luft F. C. Huang Y, et al (2004). Visceral periadventitial adipose tissue regulates arterial tone of vascular tone. *Hipertensión*; 42(2): 271-276.

# Índices acumulativos de autores

## Volumen 2 – 2007

- Acosta Alejandro;  
2007; 2(3): 84-88
- Acosta Karen;  
2007; 2(4): 128-134
- Acosta Luis;  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 165-178  
2007; 2(6): 179-190
- Acosta Guillermo;  
2007; 2(3): 84-88
- Andara Carla;  
2007; 2(3): 84-88
- Andrade Adayully;  
2007; 2(5): 158-164
- Añez Johnny;  
2007; 2(3): 84-88
- Aparicio Daniel;  
2007; 2(4): 128-134  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 165-178  
2007; 2(6): 179-190
- Arenas-Mantilla M.;  
2007; 2(3): 98-101
- Arraiz Naillet;  
2007; 2(4): 128-134  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 179-190
- Bermúdez Fernando;  
2007; 2(3): 84-88  
2007; 2(4): 128-134  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 165-178  
2007; 2(6): 179-190
- Bermúdez Valmore;  
2007; 2(3): 84-88  
2007; 2(4): 112-116  
2007; 2(4): 128-134  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 165-178  
2007; 2(6): 179-190
- Bolli Peter;  
2007; 2(3): 93-97
- Briceño Carlos;  
2007; 2(4): 128-134
- Briceño Soledad G.;  
2007; 2(2): 65-69
- Bustamante Magaly;  
2007; 2(4): 128-134
- Cabrera Mayela;  
2007; 2(4): 128-134
- Cammarata Rosalba;  
2007; 2(5): 141-146
- Canelón Roger;  
2007; 2(6): 165-178
- Cano Clímaco;  
2007; 2(3): 84-88  
2007; 2(4): 112-116  
2007; 2(4): 128-134
- Cano Raquel;  
2007; 2(4): 112-116  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 179-190
- Castillo V W;  
2007; 2(4): 102-111
- Chourio Andrea;  
2007; 2(6): 165-178
- Chuki Elias;  
2007; 2(1): 1-9
- Ciszek Ana;  
2007; 2(5): 151-157
- Contreras Freddy;  
2007; 2(1): 29-33  
2007; 2(6): 191-194
- Contreras Jesús;  
2007; 2 (1): 1-9
- De Acopian, Maia G;  
2007; 2(2): 33-43
- De La Parte Maria Antonia;  
2007; 2(1): 29-33
- Dorante Rafael;  
2007; 2(5): 158-164
- Durán A, Mosquera;  
2007; 2(4): 102-111
- Elliuiz Leal;  
2007; 2(3): 84-88
- Faria Judith;  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 165-178  
2007; 2(6): 179-190
- Feldstein Carlos A.;  
2007; 2(2): 33-43  
2007; 2(2): 49-58  
2007; 2(3): 70-77
- Finol Freddy;  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 165-178  
2007; 2(6): 179-190
- Fouilloux Christian;  
2007; 2(1): 29-33  
2007; 2(6): 191-194
- Gandica Elizabeth;  
2007; 2(5): 158-164
- García-Camacho Doris;  
2007; 2(4): 112-116
- Gómez Juan;  
2007; 2(4): 128-134

Gómez Mancebo José R.;  
2007; 2(1): 1-9

Hernández Rafael;  
2007; 2(1): 1-9  
2007; 2(3): 84-88  
2007; 2(4): 128-134  
Herrera J. A.;  
2007; 2(3): 98-101

Israili Zafar;  
2007; 2(3): 84-88  
2007; 2(4): 128-134

Jáuregui I.E.;  
2007; 2(3): 98-101

Lares Mary;  
2007; 2(1): 29-33,  
2007; 2(6): 191-194

Leal Elliuz;  
2007; 2(4): 128-134  
2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 179-190

Lenfant Claude;  
2007; 2(1): 10-14  
2007; 2(2): 44-48

López-Jaramillo Patricio;  
2007; 2(3): 98-101  
2007; 2(4): 102-111  
2007; 2(5): 135-140

López Mora José;  
2007; 2(4): 117-127  
López Rivera Jesús;  
2007; 2(1): 1-9  
2007; 2(5): 158-164

Maia Akopian;  
2007; 2(3): 70-77

Manglano Ximena;  
2007; 2(3): 70-77

Martínez Sandra;  
2007; 2(6): 165-178

Mendoza M. A.;  
2007; 2(3): 98-101

Mengual Edgardo;  
2007; 2(4): 112-116  
2007; 2(4): 128-134

Moor Igor;  
2007; 2(1): 24-28

2007; 2(2): 59-64  
2007; 2(3): 89-94

Morr Carlos;  
2007; 2(1): 24-28

2007; 2(2): 59-64  
2007; 2(3): 89-94

Octavio Seijas José A.;  
2007; 2(1): 1-9

Olivieri Antonio O;  
2007; 2(2): 33-43  
2007; 2(3): 70-77

Pereira Stella;  
2007; 2(5): 158-164  
Pires Brandão Ayrton;  
2007; 2(3): 78-83

Ramones Igor;  
2007; 2(5): 141-146  
2007; 2(5): 147-150

Raquel Cano;  
2007; 2(4): 128-134

Reyes Francia;  
2007; 2(5): 151-157

2007; 2(6): 179-190  
Rincón Melvin Y;

2007; 2(5): 135-140

Rodríguez Moisés;  
2007; 2(4): 128-134  
Rodríguez-Salamanca N;

2007; 2(4): 102-111  
Rojas Edward;

2007; 2(6): 165-178  
Rojas Joselyn;

2007; 2(6): 179-190  
Romero J. Carlos;

2007; 2(2): 49-58  
Rondón Netxibeth;

2007; 2(5): 151-157  
2007; 2(6): 179-190

Silva Eglé;  
2007; 2(2): 65-69

Silva Sandra;  
2007; 2(5): 135-140

Silva SY;  
2007; 2(4): 102-111

Sorell Gómez Luis;  
2007; 2(4): 112-116

2007; 2(6): 165-178  
Souki-Rincón Aída;

2007; 2(4): 112-116

Torres Diamira;  
2007; 2(4): 112-116

Urbina Oteiza Douglas;  
2007; 2(1): 15-19

2007; 2(1): 20-23  
Urdaneta Yaneth;

2007; 2(4): 112-116

Valdelamar Lysney;  
2007; 2(4): 128-134

Vega Ana María;  
2007; 2(1): 1-9

Velasco Manuel;  
2007; 2(1): 1-9

2007; 2(1): 29-33  
2007; 2(3): 84-88

2007; 2(4): 128-134  
2007; 2(6): 191-194

Zapata Castillo José R.;  
2007; 2(1): 1-9

2007; 2(5): 158-164