



Acta Universitaria

ISSN: 0188-6266

actauniversitaria@ugto.mx

Universidad de Guanajuato

México

Malacara, Juan Manuel

El enigma de las causas de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Acta Universitaria, vol. 13, núm. 1, enero-abril, 2003, pp. 5-17

Universidad de Guanajuato

Guanajuato, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=41613101>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

RESUMEN / ABSTRACT

La causa de la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad metabólica más frecuente, no es bien conocida. Tiene un componente genético y otro ambiental, en éste destacan la obesidad y el sedentarismo. El conocimiento de las nuevas hormonas que controlan la alimentación: la leptina, la ghrelina y el péptido YY³⁻³⁶, es una esperanza para el control de la obesidad. No se han identificado los genes asociados con la enfermedad, lo que hace sospechar que bien se trata de una herencia compleja, o intervienen otros mecanismos. La teoría del *gen ahorrador* busca explicar el aumento de la obesidad y la diabetes en los grupos humanos en transición a la industrialización. Por otra parte la teoría de los *orígenes fetales de la enfermedad del adulto*, plantea una programación metabólica con un ahorro calórico en el feto, que se vuelve maladaptativa si no hay restricciones en la edad adulta. Los mecanismos de la resistencia a la insulina son complejos y actualmente se investigan varias moléculas candidatos para explicarla. La disminución de la secreción de insulina es otro componente importante en la enfermedad, en la que participan la glucotoxicidad y la lipotoxicidad entre otros fenómenos. Recientemente se han aportado evidencias de que tanto la diabetes como la aterosclerosis van precedidas por datos de inflamación. El conocimiento de la naturaleza del fenómeno y las vías involucradas son otra perspectiva importante para un mejor manejo de la enfermedad.

El Enigma de las Causas de la Diabetes Mellitus Tipo 2.*

Juan Manuel Malacara.**

LA DIABETES MELLITUS TIPO 2, UN PROBLEMA DE SALUD DE GRAVES PROPORCIONES

La diabetes mellitus tipo 2, generalmente aparece en adultos mayores de 40 años, obesos, y rara vez requiere de insulina para su control. En México y muchos países del mundo, esta enfermedad ha alcanzado proporciones de epidemia. En la actualidad una de cada cinco personas mayores de 40 años tiene diabetes (Méjico. Secretaría de Salud, 1993). La mayoría de la gente tiene al menos un familiar afectado por la enfermedad. Entre las personas diabéticas, cerca de la mitad no lo saben, pues se encuentran en las etapas iniciales de la enfermedad, cuando no hay todavía síntomas. El costo de la enfermedad, considerado tanto por los recursos que invierte la sociedad en su tratamiento, como por el sufrimiento, incapacidad y la disminución de la esperanza de la vida que sufren los afectados tiene una magnitud mayúscula (Rull, 1995). Lamentablemente no se conoce el origen de este problema tan serio. Un número importante de grupos de investigación en el mundo han obtenido información importante sobre el problema, pero aún faltan importantes elementos para integrar una explicación sobre las causas de la diabetes.

El problema fundamental de la diabetes es la deficiencia absoluta o relativa de insulina, que afecta la utilización y el metabolismo de la glucosa, o sea la fuente de energía más importante en los mamíferos. La carencia de insulina también afecta la utilización adecuada de las grasas y las proteínas lo que significa que las alteraciones metabólicas son profundas. Pero, las causas de esta falta de insulina, fuera de casos poco frecuentes, no son conocidas.

LA HERENCIA Y EL AMBIENTE INTERVIENEN EN LA APARICIÓN DE LA DIABETES

Las dos formas más frecuentes de diabetes mellitus son: la tipo 1, más frecuente en los jóvenes y que requiere obligadamente de insulina, y la de tipo 2. Ambas tienen un importante componente heredado, que se muestra con mayor intensidad en la de tipo 2

* Artículo por invitación.

** Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Guanajuato.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2; Genética; Inflamación; Metabolismo; Bajo peso al nacer.

KEYWORDS: Type 2 diabetes mellitus; Genetics; Inflammation; Metabolism; Low birth weight.

Type 2 diabetes mellitus the most frequent metabolic disease, is induced by factors so far largely unknown. Genetic and environmental causes are implicated, among the latter obesity and sedentary life are the most important. The discovery of new hormones controlling food intake such as leptin, ghrelin and the YY₃₋₃₆ peptide, are expected to provide new tools to reduce overfeeding. The genes associated with type 2 diabetes are intensively sought without success. It is possible that the genetic transmission is more complex than supposed. The theory of the *thrifty gene* proposes an explanation for the increased obesity and diabetes in ethnic groups in transition from pre-industrial to industrialized cultures. The theory of the *fetal origins of adult disease*, proposes that in the fetal life there is a window for metabolic programming under stress or caloric restriction. If the subject, however, at the adult life consumes excessive caloric intake, has a high risk for the metabolic syndrome. The mechanisms involved in insulin resistance are complex, and several molecules are under study as candidates to explain it. The diminution in insulin secretion is an other important factor for the initiation of type 2 diabetes. Glucotoxicity and lipotoxicity are factors that further reduce insulin secretion. Recent evidence indicates that inflammation is implicated in the onset of both diabetes and atherosclerosis. The elucidation of the nature of this process, as well as the pathways involved will be another important tool for a better management of this disease.

(Meigs, 2000). De la misma manera que en otras enfermedades crónicas y degenerativas, la carga genética interacciona con los factores ambientales. Aunque los afectados se agrupan en familias, es difícil separar la herencia del ambiente, pues las familias comparten no sólo los genes sino también actitudes, costumbres y "gustos". En forma especial, las costumbres de alimentación se adquieren en la familia, así como también en gran medida el gusto por el ejercicio o al contrario el sedentarismo.

La participación de la herencia en la aparición de las enfermedades tiene profundas implicaciones sociales. La familia de los afectados puede sentirse marcada con un atavismo que algunos sienten los coloca en desventaja en la sociedad. Pero, el contenido genético que favorece la aparición de la diabetes está lejos de ser establecido. Esto a pesar del descubrimiento del código genético el año de 2001, y de numerosos esfuerzos para identificar el gen de la diabetes por medio de análisis de enlace.

Tener la "herencia" para la diabetes, tal vez no es suficiente para que aparezca la enfermedad. Se considera que además es necesario el medio ambiente metabólico adverso, que dan la obesidad, la sobrealimentación, especialmente por exceso de grasas y el sedentarismo, propios de la vida moderna e industrializada. En cuanto al medio ambiente, las personas afectadas suelen ser víctimas de la incomprendión por la sociedad, incluidos la familia y frecuentemente el médico. Se piensa injustamente que la diabetes es el castigo que paga el paciente por la glotonería y molicie en que ha vivido. Se pasa por alto, que los mecanismos que controlan la ingesta de alimentos y la actividad física son sumamente rígidos y con gran dificultad pueden ser vencidos por la voluntad.

Uno de los campos mas fructíferos en la investigación médica es la fisiología de la ingesta alimentaria. Las hormonas y mediadores originados en el hipotálamo (órgano situado en la base del cerebro) y que regulan las funciones apetito-saciedad son: el neuropéptido Y, la proteína Agouti, el receptor de melanocortina, la insulina hipotalámica, la serotonina y otros (Kalra, 1999). A esto se han agregado en los últimos años mensajeros de origen periférico como la leptina, que informa sobre la cantidad de tejido adiposo, la ghrelin producida en el estómago vacío (Casanueva, 2002) y el péptido YY₃₋₃₆ originado en el intestino (Batterham, 2002). Todos afectan profundamente el apetito y la saciedad. El mejor conocimiento de la regulación de la ingesta de alimentos podría darnos mejores instrumentos para corregir los trastornos de la alimentación. Por otra parte, los mecanismos que gobiernan la actividad física y el dispendio calórico son menos conocidos y requieren de más atención de los grupos de investigación.

LOS ELUSIVOS GENES DE LA DIABETES

La comunidad científica ha buscado con mucho interés el o los genes que determinan la aparición de la diabetes. Esto podría identificar a los individuos de mayor riesgo, y orientarlos hacia medidas que permitan retrasar o evitar su aparición. Existe una forma poco frecuente de diabetes, llamada MODY, por las siglas en inglés de “diabetes tipo adulto de aparición en el joven”, para la cual se han identificado varios genes causales como el de la hexocinasa, algunos genes mitocondriales, y los genes de los “factores hepáticos nucleares” (Aguilar, 2001). Pero para la forma de tipo 2, sin comparación la más frecuente, no se ha confirmado la identificación de gen alguno asociado con la aparición de la enfermedad. Esto, a pesar de muy importantes esfuerzos en diversos laboratorios en el mundo, utilizando las “técnicas de análisis de unión”.

Algunos estudios han reportado genes candidatos, que desafortunadamente no se han confirmado en estudios posteriores (Marx, 2002). Hay varias explicaciones para estos hallazgos negativos: 1) Podría ser que no ha habido suerte al elegir los marcadores de regiones del genoma adecuados para identificar el gen responsable, lo cual es extraño dado lo numeroso de los estudios. 2) El procesamiento postranscripcional de RNA mensajero de un gen puede producir más de una proteína a través de vías alternas, y es posible que en la diabetes este procesamiento esté alterado produciendo una proteína deficiente. 3) El defecto también puede resultar de la suma de pequeñas alteraciones (en un solo nucleótido), pero en muchos genes. Esto ya se explora en diversos laboratorios utilizando técnicas de “microchips”, analizando sustituciones de nucleótidos sencillos en un gran número de genes candidato. 4) También se considera que la enfermedad puede resultar de un ambiente “epigenético”, dado por el encendido o apagado de genes en ciertos tejidos. Este proceso puede ser el resultado de interacciones con factores prenatales. Ejemplo de esto es la *teoría de los*

origenes fetales de la enfermedad del adulto, que se examina mas adelante.

La descripción del genoma humano efectuada el 2001 dio la sorpresa de que “sólo” se codifican 37,000 genes. Este número considerado pequeño para el gran número de proteínas constitutivas y regulatorias del organismo, refuerza la idea de que tanto el procesamiento postranscripcional de la información, como la programación epigenética pueden ser determinantes para la aparición de muchas enfermedades crónicas (Kiberstis, 2002).

¿HAY UN GEN ‘AHORRADOR’?

La diabetes tipo 2 aparece con más frecuencia en las personas obesas. Sin embargo, decir que la obesidad y la propia diabetes, resultan de sobrealimentación es una generalización incorrecta. Algunos comedores frenéticos no llegan a ser ni diabéticos ni obesos. En forma paralela, algunos obesos, sean o no diabéticos, no se sobrealimentan claramente. Esto parece indicar que el metabolismo es injusto con algunas personas, visión apoyada por nuevas hipótesis sobre la regulación del gasto calórico. Algunos se quejan de que suben de peso sólo con oler los alimentos, y la experiencia muestra que en muchos casos esta exageración no es muy grave.

En el decenio de los setentas, la epidemiológica de la diabetes en el mundo mostró frecuencias muy dispares en los grupos étnicos. Los grupos nativos de algunas islas del pacífico asiático y los amerindios tienen las cifras más altas. Las cifras extremas se han encontrado en los indios Pima de Arizona en los Estados Unidos. En la actualidad, los indios Pima del Norte de Sonora, de la misma etnia que los de Arizona, siguen siendo colectores cazadores, y tienen una frecuencia de diabetes muy baja. En los caucásicos la frecuencia es menor, a pesar de que tienen el estilo de vida de las sociedades industrializadas. Comparando la evolución de la enfermedad dentro de algunos grupos étnicos, se encontró un aumento brusco en épocas re-

cientes. Por ejemplo, en los grupos nativos de las islas del Pacífico, ha habido un aumento brusco de la frecuencia de la diabetes en la última generación. Este aumento se ha relacionado con la industrialización y sus dos consecuencias para la salud: aumento del consumo de calorías y de grasas saturadas y la disminución de la actividad física.

La pregunta obligada es: ¿Por qué el estilo de vida occidental no afecta de igual manera a los pueblos caucásicos? Neel propuso en 1962 que la diferencia se debe a un proceso evolutivo de los genes del metabolismo (p. 353-362). Según ellos, la obesidad y sus complicaciones, entre ellas la diabetes, deriva de una transición evolutiva que ha vivido la humanidad. Los grupos cazadores colectores requieren una "maquinaria metabólica" muy eficiente, pues viven alternando períodos de abundancia (la captura de una presa mayor), con otros de hambruna, principalmente en las estaciones de sequía. Quienes tenían tales genes adaptados a los ciclos de *festín-hambruna* prevalecieron en las sociedades primitivas. Sin embargo, con la transición a la sociedad industrial disminuyeron las posibilidades de hambruna y con ello los poseedores de genes para adaptarse a ella se situaban en una *desventaja adaptativa*, porque permitieron la aparición de la obesidad permanente y sus complicaciones. Este proceso ocurrido en los países de Europa en el siglo XVIII, condujo a la selección preferente de genes alternos, menos ahorradores y por lo tanto mejor adaptados al estilo de vida con abundantes alimentos. Se propone que este proceso de adaptación y selección genética está ocurriendo en los países en proceso de industrialización.

¿DEFICIENCIA DE INSULINA O RESISTENCIA DE LOS ÓRGANOS PERIFÉRICOS?

Desde hace más de un siglo se sabe que la deficiencia de insulina es un fenómeno importante en la diabetes. Ello es muy evidente en los pacientes con diabetes tipo 1, en quienes su vida depende de manera inmediata de la aplicación

de insulina. La deficiencia de insulina es menos aparente en quienes padecen la enfermedad del tipo 2. Cuando al final del decenio de los sesentas fue posible medir la insulina en la sangre, se encontró que los pacientes diabéticos obesos tenían *exceso de insulina*, comparados con los normales delgados, aunque el nivel es *inferior* a la de los obesos no diabéticos. Por ello se rectificó el concepto de *deficiencia de insulina*. Se especificó que la deficiencia era *relativa*, pues los obesos requieren de mayor cantidad de la hormona que los delgados. El diabético obeso no puede cumplir con esta demanda aumentada.

De cualquier forma, aún no se explica de manera convincente por qué los diabéticos de tipo 2, a pesar de tener cantidades insuficientes de insulina para mantener los niveles adecuados de glucosa en sangre, continúan conservando un exceso de reservas de grasa, cuya conservación depende también de la insulina. Un avance para entender las alteraciones metabólicas de la diabetes fue el concepto de *resistencia a la insulina* planteado por Reaven en 1988 (p.1595). De acuerdo con esto, en su curso hacia la diabetes, inicialmente disminuye la sensibilidad a la insulina en diversos tejidos, entre ellos el adiposo. Esto obliga al páncreas, el órgano productor de insulina, a trabajar en exceso. Por ello la hiperinsulinemia (exceso de insulina en sangre) se considera un signo evidente de "resistencia a la insulina". Esta demanda excesiva de insulina, lleva con el tiempo a la *deficiencia relativa* de la hormona en quienes tienen un páncreas con reserva secretoria limitada. Este concepto fue llevado a mayores alcances por DeFronzo y cols (1991), quienes propusieron que la resistencia a la insulina es *la causa* no sólo de la obesidad, sino de otras alteraciones frecuentemente asociadas con ella, como la hipertensión arterial, las dislipidemias (principalmente por elevación del colesterol de baja densidad y/o disminución del de alta densidad) y la ateroesclerosis. Estas alteraciones conducen a la diabetes tipo 2 y finalmente al daño vascular que disminuyen la esperanza de vida del paciente. A este conglomerado de alteraciones se denominó *Síndrome X*, pero que ahora es mejor conocido como *Síndrome*

metabólico. No se ha identificado su naturaleza, pero expuesto en esta forma contundente, sería el principal responsable de la insuficiencia vascular, el infarto de corazón, los accidentes vasculares del cerebro (trombosis y hemorragia), la insuficiencia renal, la ceguera y las amputaciones, que son responsables de la mayoría de los sufrimientos del paciente diabético, de sus incapacidades y de la disminución de su esperanza de vida.

Sin embargo, la experiencia acumulada al final del siglo XX, indicó que no es posible atenuar la importancia de la deficiente secreción de insulina por la célula beta del páncreas. En la actualidad se acepta ampliamente que la resistencia a la insulina es un componente importante de la diabetes tipo 2 en ciertos individuos, y que predomina en ciertas poblaciones, pero *no en todas*. Se considera que aún en la formas severas de resistencia a la insulina, debe haber al menos cierto grado de disfunción secretora para que aparezca la diabetes.

¿QUÉ ES LA RESISTENCIA A LA INSULINA?

Desde los años 40s Albright describió el síndrome de *seudohipoparatiroidismo*, una enfermedad que manifiesta carencia de hormona paratiroidea, que no es real pues su producción es normal. Los cambios se deben a que hay “resistencia” de los tejidos a la hormona. Este fue un concepto innovador y visionario que con el tiempo se demostró también en otros sistemas hormonales. La alteración se localiza en el tejido “meta”, al cual está dirigido el mensaje hormonal y que no responde. La falta de respuesta puede atribuirse a *defectos en el receptor* (molécula que identifica y acepta el mensaje de la célula), sea en el número o calidad, o a defectos en algunos de los eslabones de la cadena de transmisión del mensaje dentro de la célula, lo que se denomina *defecto postreceptor*. La falta de respuesta al estímulo hormonal, obliga a los mecanismos de regulación de la glándula a producir mayor cantidad de hormona. Pero esta respuesta conduce a un

equilibrio precario, ya que puede ocurrir con el tiempo agotamiento de la reserva secretora de la glándula, y el establecimiento permanente de la deficiencia hormonal.

En el caso de la insulina, se demuestra “resistencia” en una proporción importante de pacientes con diabetes tipo 2, y en personas no diabéticas con alto riesgo de padecerla, por ejemplo en mujeres con el síndrome de ovarios poliquísticos. Para demostrar la resistencia a la insulina se utilizaron procedimientos complicados administrando tanto insulina como glucosa por vía venosa. Actualmente se acepta que es suficiente medir los niveles de insulina en el individuo no diabético, y si la cifra es elevada, se considera un indicio muy confiable de resistencia a la insulina, situación que puede llevar al agotamiento de la producción de insulina y a la diabetes.

Obesidad y resistencia a la insulina

Hay una alta relación entre obesidad y resistencia a la insulina. Aunque hay casos de resistencia a la insulina en algunas personas no obesas. No toda la grasa tiene la misma importancia, la relación del fenómeno con la *obesidad central*, es mucho mayor, es decir la grasa localizada en el *interior de la cavidad abdominal*, por ejemplo en el epiplón. Por ello se dice que la resistencia a la insulina se asocia con *obesidad central*. La razón de ello no es clara, se ha propuesto que la acumulación de grasa en depósitos centrales tiene relación con el estrés, la depresión, y la marginación social. Este proceso que se propone está mediado por la activación de las glándulas suprarrenales. Algunos autores han demostrado que la localización de grasas dentro del tejido de los músculos estriados también se asocia con la resistencia a la insulina (Kelly, 2001).

Mecanismos de resistencia a la insulina

En los últimos quince años se han desarrollado esfuerzos muy importantes para identificar la alteración molecular que causa la resistencia a la insulina. Se han identificado modificaciones

del receptor de la insulina, sólo en casos muy raros, en los cuales hay graves alteraciones metabólicas desde el nacimiento. Por tanto el defecto en la diabetes tipo 2 se supone localizado en un sitio posterior en la cadena de transmisión del mensaje para la regulación metabólica de la célula. Tal sitio no ha sido localizado, pues las moléculas mediadoras son numerosas y las interacciones complejas.

Se han estudiado extensamente candidatos muy diversos, uno de los más importantes, es la principal molécula que se asocia directamente con el receptor de la insulina, conocida como *sustrato del receptor de la insulina-1* (IRS-1, en inglés). En particular se ha estudiado la fosforilación de esta molécula. La fosforilación en una tirosina favorece la transmisión del mensaje, mientras que en serina la impide, provocando resistencia a la hormona (Birnbaum, 2001).

En los años recientes se han identificado otras proteínas *asociadas* a la resistencia a la insulina, como una cinasa, la JNK (c-Jun cinasa amino-terminal). Se estudia en especial la influencia del adipocito, la célula del tejido graso. El adipocito produce diversas hormonas que modifican la sensibilidad de la célula a la insulina, las más importantes son: la *leptina*, el *factor de necrosis tumoral- α* (TNF- α), un estimulante de la proliferación de los organillos llamados peroxisomas, conocido como *PPAR- γ* , las *resistinas* (Steppan, 2001) y la *adiponectina*. Es interesante que la adiponectina, tiene un balance opuesto a las demás, disminuye con la adiposidad, y aumenta al bajar de peso. Estudios muy recientes muestran que al aumentar la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina, lo cual le da perspectivas interesantes como una molécula clave en este fenómeno (Tschritter, 2003).

El número de moléculas supuestamente involucradas en la resistencia a la insulina es grande pero, para cada uno, las evidencias de su responsabilidad en este fenómeno son insuficientes. A pesar de este desconocimiento, puede ofrecerse a los pacientes diabéticos algunos medicamentos que disminuyen la resistencia a la

insulina, que se clasifican en dos grupos importantes: Las *biguanidas*, cuyo mecanismo de acción es múltiple, y las tiazolidinadionas, que actúan principalmente sobre las vías de acción de *PPAR- γ* . Estos medicamentos permiten no sólo tratar la diabetes, sino prevenirla en quienes tienen resistencia a la insulina.

LA DEFICIENTE SECRECIÓN DE INSULINA

El entusiasmo por conocer la resistencia a la insulina hizo por algún tiempo prestar poca importancia a la deficiente secreción de insulina en la diabetes. Esto parece revertirse con evidencias recientes (Pratley, 2001). Los mecanismos de secreción de insulina son complejos. La atención se ha dedicado recientemente al *canal de potasio sensible a ATP* (Henquin, 2000). Este sitio molecular es clave para la respuesta de la célula beta al estímulo de la glucosa, y es además el sitio principal de acción de las sulfonilureas, los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la diabetes. Un grupo ha propuesto que estos canales iónicos están alterados hasta en el 15% de los diabéticos tipo 2. Muy recientemente se ha mostrado la influencia de los ácidos grasos en la regulación de la secreción de insulina que actúa en un *receptor asociado a proteínas G*, conocido como *GPR40* (Itoh, 2003).

En un nivel posterior, se ha encontrado que en el proceso secretorio es necesaria la generación de ATP, y que éste es deficiente si se altera la *proteína desacopladora* (UCP-2). Este mecanismo también ofrece importantes perspectivas para explicar la falta de secreción de insulina.

El daño en la célula beta del páncreas puede ocurrir por distintos mecanismos, uno de ellos es el *daño oxidativo*, debido a acumulación intracelular de diferentes especies reactivas de oxígeno, productos del metabolismo. El efecto del daño oxidativo sobre las células beta es un importante tema de investigación en ésta área (Evans, 2003).

En las personas normales, pero en mayor cuantía en los diabéticos, la glucosa se combina con las proteínas, en las primeras etapas reversiblemente, pero después irreversiblemente generando los *productos finales de glicación avanzada* (AGEs, siglas en inglés). Este proceso altera en mayor o menor grado la función de las proteínas. Además, los AGEs acumulados en los diversos tejidos despiertan una reacción inflamatoria, lo que produce mayor daño (Garay, 2002). Muy recientemente se ha propuesto que los AGEs no sólo son productos del metabolismo, sino que también pueden ser ingeridos. En tal caso los AGEs se producen cuando los alimentos son cocinados extensa y rápidamente. Esta sorprendente propuesta de Vlassara y cols significa que, para la aparición de la diabetes y sus complicaciones importa no sólo el *tipo de alimentos*, sino *cómo se preparan* (Vlassara, 2002).

Factores que deterioran la secreción de insulina

Recientemente se reconoció que la *hiperglucemia* tiende a autoperpetuarse porque daña la secreción de insulina. La naturaleza de este fenómeno de *glucotoxicidad* no se conoce con precisión. El páncreas endocrino puede adaptarse a las demandas de insulina, aumentando la masa de células β , tanto por hiperplasia como la neogénesis celular. Sin embargo, este proceso tiene un límite. Tanto en animales de experimentación como en el humano en etapas avanzadas de la diabetes, ocurre una pérdida neta de células β . La pérdida celular es por apoptosis que resulta del estímulo directo de la glucosa sobre la expresión del receptor Fas, aumentando la interacción con su ligando, lo que inicia la muerte celular (Maedler, 2001).

Otra alteración concomitante a la diabetes, la *dislipidemia*, también puede aumentar el daño en la secreción de insulina. El concepto de *lipotoxicidad* se desarrolló al demostrarse depósitos de grasa en los islotes pancreáticos, dentro de las células beta y otras células diferentes de los adipocitos, como resultado de los niveles

elevados de ácidos grasos (Lee, 1994; Unger,). También los ácidos grasos inducen apoptosis en la célula β , y esto podría vincular la obesidad y el desarrollo de la diabetes (Simabukuro, 1998).

LA VIDA FETAL UN PERÍODO CRÍTICO

En 1986, Barker estudió los registros del peso al nacimiento de una gran cantidad de personas en el Reino Unido, y encontró que quienes pesaron menos de 2.5 kg tenían mayor riesgo de padecer, al llegar a la vida adulta, obesidad, hipertensión, ateroesclerosis, resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes. Inicialmente se prestó poca atención a este reporte, pero en años posteriores se acumularon resultados similares en muy diversos sitios en el mundo. Para expresar más claramente la explicación propuesta, se le denominó la teoría de *los orígenes fetales de la enfermedad del adulto*. Para mayor apoyo se ha demostrado experimentalmente que en la rata, las condiciones de nutrición adversas en la etapa prenatal y el estrés, inducen una *programación adaptativa* en diversos tejidos de su organismo. Éstos a su vez provocan alteraciones morfológicas importantes en diversos tejidos, por ejemplo el número de nefronas en el riñón está disminuido, también disminuye la celularidad en el páncreas y el hígado. Se propone que estas modificaciones representan la adaptación del organismo para un futuro en condiciones de restricción. Pero, si la sociedad en que vive el individuo afectado se encuentra en una etapa de transición, habrá abundancia de alimentos en la vida adulta y menor actividad física. En consecuencia, los cambios de programación resultarán *maladaptativos*, resultando obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemias (Gluckman, 2001).

Las implicaciones de la teoría de los orígenes fetales de las enfermedades del adulto son importantes. Por una parte explican la "epidemia" de diabetes en las poblaciones en transición, cuyos niños nacen bajo condiciones desventajoso

sas, pero que en la vida de adulto mejoran sus condiciones. Por otra parte la programación perinatal maladaptativa explicaría el fracaso en los esfuerzos por identificar el gen de la diabetes tipo 2. Es posible que uno o varios genes tengan sólo un papel “permisivo” para la aparición de la diabetes, que resultara principalmente de una programación perinatal maladaptativa.

Los mecanismos que desencadenan esta programación pueden ser de diversa índole. Los datos experimentales señalan la posible participación de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en la placenta. Esta enzima inactiva el cortisol convirtiéndolo en cortisona lo cual protege al feto del efecto dañino del exceso de cortisol producido por la madre bajo condiciones de estrés. La disminución de esta enzima está asociada con crecimiento fetal disminuido. Esto resulta maladaptativo bajo condiciones metabólicas de la edad adulta sin restricción. Es factible haya otros mecanismos involucrados. Por ejemplo, informes recientes muestran que el peso al nacer correlaciona inversamente con los niveles de PAI-1 en la vida adulta (Byberg, 2000).

LA INFLAMACIÓN Y EL DESARROLLO DE LA DIABETES

Recientemente encontró una importante relación entre la inflamación tanto con la diabetes mellitus como con sus complicaciones, en especial la ateroesclerosis. Stern propuso que ambas se generan en un “medio ambiente común” (1995). Hay informes repetidos de que los reactantes de fase aguda, marcadores de inflamación, se elevan antes del inicio de la diabetes. Estos marcadores incluyen la cuenta de glóbulos blancos, el fibrinógeno, la proteína C reactiva, la interleucina 6, el amiloide sérico A y el fibrinógeno (Kumon, 1994; Pickup, 1997; 1998; Ebeling, 1999; Arnalich, 2000; Pradhan, 2001). Otros marcadores de fase aguda son: el factor de coagulación VIII, y los compuestos de la cadena de la fibrinolisis, especialmente el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (siglas en inglés, PAI-1) (Duncan, 1999). El papel de la inflamación en la diabetogénesis recibió un apoyo im-

portante en un estudio prospectivo de más de 27,000 mujeres que corroboró la elevación de los reactantes de fase aguda antes del inicio de la diabetes (Pradhan, 2001). De manera independiente de la diabetes, la elevación de los reactantes de fase aguda también se han asociado al aumento de la mortalidad general y en particular la mortalidad cardiovascular (Rifai, 1999; Harris, 1999; Zimmermann, 1999; Danesh, 2000). Estos estudios sugieren, que tanto en la diabetes tipo 2 como en la ateroesclerosis hay un importante componente inflamatorio crónico, aunque no se ha definido si es intrínseco o extrínseco (Pickup, 1997; Rifai, 1999).

El *Insulin Resistance and Atherosclerosis Study* siguió 1,047 personas no diabéticas y al cabo de 4.5 a 6.6 años 144 habían adquirido la diabetes. En estas personas el inicio fue precedido por elevación del fibrinógeno y de proteína C reactiva. La intensidad de la asociación se atenuó al ajustar los datos para la resistencia a la insulina y la obesidad central. Pero además también se encontró que la elevación del PAI-1 predecía la diabetes de manera independiente (riesgo relativo de 1.61; intervalo de confianza al 95% de 1.20-2.16). Esto apunta a que la expresión del PAI-1 representa una vía fisiopatogénica distinta a la resistencia a la insulina en la generación de la diabetes (Festas, 2002).

Por tanto, la participación de la inflamación en la diabetogénesis puede estar relacionada tanto con la secreción de insulina, como con la resistencia a la insulina, a través de vías todavía no bien identificadas.

Inflamación y secreción de insulina

Se sugiere una relación de la inflamación con la secreción de la insulina, ya que hay evidencias de autoinmunidad celular en los islotes del páncreas de una naturaleza diferente a los mecanismos de la diabetes tipo 1. Un estudio mostró que la proteína C reactiva y el fibrinógeno se elevan simultáneamente, a los anticuerpos anti-GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) y IA-2 (anti-insulina) en pacientes diabéticos tipo 2 de mayor edad (Pietropaolo, 2000;

Temelkova-Kurktschiev, 2002). Por otra parte, Fyfe y cols (1997), no encontraron relación entre los reactantes de fase aguda y la primera fase de secreción de insulina. Pero, no se exploró la relación con la segunda fase de secreción de insulina, la más importante en la fisiopatología de la diabetes.

Inflamación y resistencia a la insulina

Los productos que se liberan durante la inflamación se asocian con la resistencia a la insulina. La mediación en este proceso se atribuye a las *citocinas proinflamatorias* (interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- α) del tejido adiposo, que disminuyen la acción de la insulina en el hígado. La forma de interacción entre los marcadores de la inflamación y la resistencia a la insulina ofrece posibilidades interesantes. Sin embargo, todas son especulaciones mientras no conozcamos la naturaleza del fenómeno. Esto se realizará si se concretan las expectativas generadas por las *resistinas* (Steppan, 2001), y otros factores como los *sustratos del receptor de insulina 1 y 2* (IRS-1 e IRS-2), así como los factores de fosforilación y defosforilación del propio receptor de insulina.

El amiloide sérico A

Otra proteína de fase aguda involucrada en la regulación metabólica es el *amiloide sérico A* que se sintetiza en el hígado y se incorpora a las partículas HDL para ser liberado a la circulación. Dado que esta partícula protege contra la aterogénesis, se propone que su alteración tendría un perfil pro-aterogénético (Fyfe, 1997; Shainkin-Kestenbaum, 1997). Recientemente se identificó el receptor del amiloide sérico A en las ratas de arena israelitas (*Psammomys obesus*), un modelo animal de la diabetes tipo 2 y del síndrome metabólico. Estas ratas son sanas en estado silvestre, pero en cautiverio se vuelven diabéticas, obesas y con dislipidemia (Walder, 2002). Este receptor denominado *Tanis*, se ex-

presta en el hígado en relación inversa a los niveles de glucosa e insulina, y en relación directa a los niveles de triglicéridos en el plasma. Esto es, parece estar desregulado por el estado diabético. En esta forma, este mecanismo de interacción amiloide sérico A – *Tanis*, podría ser un vínculo entre la inflamación y la diabetes.

¿Cuál es la naturaleza del proceso inflamatorio?

Como se ha visto, la evidencia de la participación de la inflamación en la instalación y progresión de la diabetes tipo 2 es sólida y abundante. Sin embargo, no está bien establecido cuáles son los tejidos afectados y las vías involucradas. Se ha especulado que en el trasfondo existe una respuesta anómala del sistema inmune (Pickup, 1997), posiblemente debida a una programación perinatal maladaptativa. Se ha sugerido también que algunos microorganismos como la *clamidia pneumoniae*, utilizan el curioso mecanismo de *mimetismo molecular*. Bajo la presión adaptativa del huésped, construyen moléculas similares a las del organismo. Pero si el huésped persiste en su respuesta inmune, el resultado sería una respuesta autoinmune, dañando, por tanto sus propios tejidos. También se propone que ciertas infecciones crónicas comunes, como las faringitis, periodontitis, infecciones urinarias, en un medio condicionado, inducen una respuesta anómala. Esto podría ser el resultado de condiciones genéticas, o de una programación particular establecida sea en el período perinatal o en la vida adulta.

La teoría de la inflamación en el desarrollo de la diabetes y de la aterogénesis será indudablemente una materia de estudio muy importante para los próximos años. Urge dilucidar si el proceso inflamatorio es primario o secundario. La precisión de los mecanismos de la inflamación es un segundo tema importante que, como el anterior podría tener implicaciones prácticas muy interesantes.

POSIBLES REPERCUSIONES DE LOS NUEVOS CONCEPTOS DEL ORIGEN DE LA DIABETES PARA EL MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO

Los nuevos conceptos sobre el origen de la diabetes, se espera fructifiquen con el diseño de instrumentos para el control de este azote de la humanidad. El pobre impacto que tienen los esfuerzos del médico para modificar el estilo de vida del paciente podría ser resuelto con medicación orientada directamente a la regulación del apetito, con el uso de análogos sintéticos de las hormonas de acción periféricas recientemente descubiertas. Por ejemplo un antagonista de ghrelina o un análogo agonista del péptido YY₃₋₃₆ podrían ser útiles para tal efecto.

Continúa la búsqueda de los genes de la diabetes mellitus tipo 2. Pero con el transcurso del tiempo, al acumularse los resultados negativos a pesar de emplear tecnología cada vez más avanzada, disminuyen la esperanza de identificar gen o genes directamente responsables de la aparición de la enfermedad. En tal caso deben buscarse mecanismos epigenéticos o de programación ontogenética.

En lo que se refiere al conocimiento de la resistencia a la insulina, sedimentada la polvareda de información sobre los múltiples elementos que se dice participan en el proceso, se podrá conocer el valor real de cada uno de ellos. De tal información podrían surgir agentes más efectivos que las tiazolidinadionas y las biguanidas. La posible solución de la disminución de la respuesta secretoria de insulina, sería también un recurso formidable para el manejo de la enfermedad. Pero la respuesta restaurada debe ajustarse al perfil preciso dentro de los rangos normales, y no excederse en momentos críticos, como actualmente se observa por ejemplo, con las sulfonilureas.

La posibilidad de un componente inflamatorio en el inicio y progresión de la diabetes tiene importantes consecuencias para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. En cuanto al diagnóstico, deben analizarse la utilidad de la

cuantificación de los reactantes de fase aguda para establecer criterios eficientes para definir el riesgo.

Con respecto al manejo, debe explorarse la posibilidad de retrasar tanto la instalación de la diabetes como la ateroesclerosis, combatiendo la inflamación de una manera inespecífica, o bien la elevación de algunas de las sustancias propias del proceso, o los reactantes de fase aguda. En este último sentido, Festas y Cols (2002) proponen que para el futuro, una meta del tratamiento sería disminuir el PAI-1. Se ha reportado que el metformín, reduce tanto la resistencia a la insulina como los niveles de PAI-1 (Nagi, 1993). También es interesante que un inhibidor de la enzima convertasa, además de disminuir niveles de PAI-1 (Vaughan, 1997) y la enfermedad cardiovascular (The Hearth Outcomes, 2000), según dos estudios aleatorizados, disminuyó la incidencia de la diabetes tipo 2 (Festas, 2002; Hansson, 1999). Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que en ambos diseños la incidencia de diabetes fue una meta secundaria de observación. Por tal motivo deben ser repetidos en estudios que exploren intencionadamente el efecto protector contra la diabetes.

Es obvio plantear la posibilidad de que los antiinflamatorios tenga algún valor preventivo. Por ejemplo, a principios del siglo XX se reportó que los salicilatos mejoran el control glucémico en la diabetes mellitus. Esto no se confirmó, y permaneció en el olvido en decenios posteriores. Pero estudios efectuados con metodología moderna demostraron que los salicilatos revierten la hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipidemia de los roedores obesos, sensibilizándolos a la acción de la insulina. Este proceso está mediado por la atenuación de una de las vías de señalamiento de la inflamación: la inhibición del factor nuclear kappa (NF-κB), y su activador, la IκB cinasa, que es una vía inflamatoria alterna a las vías de las ciclooxygenasas (Yuan, 2001). Recientemente se corroboró un efecto similar en los humanos, ya que en 9 pacientes con diabetes tipo 2 tratados durante dos semanas con 7 gms de aspirina,

disminuyó la glucosa de ayuno, el colesterol y la proteína C reactiva, además mejoró la utilización de glucosa (Hundal, 2002). El uso de dosis altas de salicilatos no es práctico por sus efectos indeseables. Por tal motivo sería interesante disponer de bloqueadores de la vía NF- κ B potentes y efectivos, pero sin efecto en las vías de las ciclooxygenasas, para prevenir el desarrollo de la diabetes y la ateroesclerosis en las personas con alto riesgo, sin efectos indeseables.

CONCLUSIONES

Sólo con el tiempo se confirmará o rechazará la visión que actualmente se conforma sobre los orígenes de la diabetes mellitus tipo 2: Una enfermedad con fuerte contenido genético, en la que participan diversas vías con varios sitios de convergencia; un “condicionamiento” o “programación” perinatal para condiciones metabólicas restrictivas, que estará en conflicto con una vida adulta en que prevalezcan la sobrealimentación y el sedentarismo; mecanismos de defensa inflamatorios iniciados por infecciones y estrés que dañan la producción y la acción de la insulina; el exceso de carbohidratos y grasas en la alimentación, y la disminución de la actividad física, que también conducen al deterioro de la regulación metabólica orquestada por la insulina.

REFERENCIAS

- Aguilar-Salinas CA, E Reyes-Rodríguez, ML Ordóñez-Sánchez, M Arellano Torres, S Ramírez-Jiménez, A Domínguez-López, JR Martínez-Francois, ML Velasco-Pérez, M Alízar, E García-García, F Gómez-Pérez, J Rull, MT Tussie-Luna. (2001) Early onset type 2 diabetes, metabolic and genetic characterization in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 220-226.
- Arnalich, F, A Hernanz, D Lopez-Maderuelo, JM Pena, J Camacho, R Madero, JJ Vazquez, C Montiel. (2000) Enhanced acute-phase response and oxidative stress in older adults with type II diabetes. *Horm Metab Res*; 32:407 -412.
- Batterham RL, MA Cowley, CJ Small, H Herzog, MA Cohen, CL Dakin, AM Wren, AE Brynes, MJ Low, MA Ghatei, RD Cone & SR Bloom. (2002) Gut hormone PYY₃₋₃₆ physiologically inhibits food intake. *Nature*; 418: 650-654.
- Birnbaum, MJ. (2001) Turning down insulin signaling. *J Clin Invest*; 108: 655-659.
- Byberg, L, PM McKeige, B Zethelius, HO Lithell. (2000) Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia*; 43:54-60.
- Casanueva, FF and C Dieguez. Ghrelin: (2002) The Link Connecting Growth with Metabolism and Energy Homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord*; 3:325-38.
- Danesh, J, P Whincup, M Walker, L Lennon, A Thomson, P Appleby, JR Gallimore, MB Pepys. (2000) Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J*; 321:199 -204.
- DeFronzo RA, E Ferranini. (1991) Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic vascular disease. *Diabetes Care*, 14: 173-194.
- Duncan, BB, MI Schmit, S Offenbacher, KK Wu, PJ Savage, G Heiss. (1999) For the ARIC investigators. Factor VIII and other homeostasis variables are related to incident diabetes in adults. *Diabetes Care*; 22: 767-772.
- Ebeling, P, AM Teppo, HA Koistinen, J Viikari, T Ronnemaa, M Nissen, S Bergkulla, P Salmela, J Saltevo, VA Koivisto. (1999) Troglitazone reduces hyperglycaemia and selectively acute-phase serum proteins in patients with type II diabetes. *Diabetologia*; 42:1433 -1438.
- Evans JL. (2003) Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Diabetes*; 52: 1-8.
- Festas, A, Jr R D'Agostino, RP Tracy, SM Haffner. (2002) Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes*; 51: 1131-1137.
- Fyfe, AI, LS Rothenberg, FC DeBeer, RM Cantor, JI Rotter, AJ Lusis. Association between serum amyloid. (1997) A proteins and coronary artery disease: evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation*; 96:2914 -2919.
- Garay-Sevilla ME, LE Nava, J M Malacara, K Wróbel, K Wróbel, U Pérez. (2000) Advanced glycosylation end products (AGEs), insulin-like growth factor-1 (IGF-

- 1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). *Diabetes Metab Res Rev.*; 16: 106-113.
- Gluckman, PD. (2001) Editorial: Nutrition, glucocorticoids, birth size, and adult disease. *Endocrinology*; 142: 1689-1691.
- Hansson, L, LH Lindholm, L Niskanen, J Lanke, T Hedner, A Niklason, K Loumanmäki, B Dahlöf, U de Faire, C Mörlin, BE Karlberg, PO Wester, JE Björck. (1999) Effect of angiotensin converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The captopril prevention project (CAPP) randomised trial. *Lancet*; 353: 611-616.
- Harris, TB, L Ferrucci, RP Tracy, MC Corti, S Wacholder, WH Ettinger, H Heimovitz, HJ Cohen, R Wallace. (1999) Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*; 106:506 -512.
- Henquin J-C. (2000) Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion. *Diabetes*; 49: 1751-1760.
- Hundal, RS, KF Petersen, AB Mayerson, PS Randhawa, S Inzuchi, SE Shoelson, GI Shulman. (2002) Mechanisms by which high doses aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*; 109: 1321-1326.
- Itoh Y, Y Kawamata, M Harada, M Kobayashi, R Fujii, S Fukusumi, K Ogi, M Hosoya, Y Tanaka, H Uejima, H Tanaka, M Maruyama, R Satoh, S Okubo, H Kizawa, H Komatsu, F Matsumura, Y Noguchi, T Shinohara, S Hinuma, Y Fujisawa & M Fujino. (2003) Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic α cells through GPR40. *Nature* 422, 173 - 176
- Kalra, SP, MG Dube, S Pu, B Xu, TL Horvath, and PS Kalra. (1999) Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. *Endocr. Rev.* 20: 68-100.
- Kelly DE and BH Goodpaster. (2001) Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care*; 24: 933.
- Kiberstis P, L Roberts. (2002) It's not just the genes. *Science*; 296: 685.
- Kumon, Y, T Suehiro, T Itahara, Y Ikeda, K. Hashimoto. (1994) Serum amyloid A protein in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Biochem* 27; 1994:469 -473.
- Lee, Y, H Hirose, M Ohneda, JH Johnson, JD McGarry, RH Unger. (1994) β -Cell Lipotoxicity in the Pathogenesis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus of Obese Rats: Impairment in Adipocyte- β -Cell Relationships. *Proc Natl Acad Sci USA*; 91: 10878-10882
- Maedler K, GA Sponas, R Lehmann, P Sergeev, M Weber, A Fontana, N Kaiser, MY Donath. (2001) Glucose induces b-cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes*; 50: 1683-1690.
- Marx, J. (2002) Unraveling the causes of diabetes. *Science*; 296: 686-689.
- Meigs, JB, A Cupples, and PWF Wilson. (2000) Parental transmission of type 2 Diabetes, The Framingham Offspring study. *Diabetes*; 49: 2201-2207.
- Méjico. Secretaría de Salud. (1993) *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección Nacional de Epidemiología*. SSA, Méjico.
- Nagi, DK, JS Yudkin. (1993) Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. *Diabetes Care*; 16: 621-629.
- Neel JV. (1962) Diabetes mellitus: "A thrifty" genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genetics*; 14: 353-62.
- Pickup, JC, MA Crook. (1998) Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*; 41:1241 -1248.
- Pickup, JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. (1997) NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 40; 1997:1286 -1292.
- Pickup, JC, MB Mattock, GD Chusney, D Burt. (1997) NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*; 40 :1286 -1292.
- Pietropaolo, M, E Barinas-Michell, SL Pietropaolo, LH Kuller, M Trucco. (2000) Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes*; 49: 32-38.
- Pradhan, AD, JE Manson, N Rifai, JE Buring, PM Ridker. (2001) C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*; 286:327 -334.

- Pratley RE, C Weyer. (2001) The role of impaired insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetología*; 44: 929-45.
- Reaven, GM. (1988) Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595-1607.
- Rifai, N, R Joubran, H Yu, M Asmi, M Jouma. (1999) Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem*; 45:1967 -1973,
- Rull, JA, JM Rios, FJ Gómez-Pérez FJ. (1995) The impact of Diabetes Mellitus on public health in Mexico. In CJ Schwartz , G Born (Eds). *New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease*. Current Science; 64:74.
- Shainkin-Kestenbaum, R, S Zimlichman, M Lis, C Lidor, M Pomerantz, A Knyszynski, L Preciado-Pratt, M Fridkin. (1997) Effect of serum amyloid A, HDL-apolipoprotein, on endothelial cell proliferation: implication of an enigmatic protein to atherosclerosis. *Biomed Peptide Protein Nucleic Acids*; 2:79 -84,
- Simabukuro, M, Y-T Zhuo, M Levi, RH Unger. (1998) Fatty acid induced b cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*; 95: 2498-2502.
- Steppan CM, EJ Brown, CM Wright, S Bhat, RR Banerjee, CY Dai, GH Enders, DG Silberg, X Wen, GD Wu, MA Lazar. (2001) A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98: 502-506.
- Stern, MP. (1995) Diabetes and cardiovascular disease: The common soil hypothesis. *Diabetes*; 44: 369-374.
- Temelkova-Kurttschiew, T, G Siegert, S Bergmann, E Henkel, C Koehler, W Jaross, M Hanefeld. (2002) Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism*; 51:743-9.
- The Hearth Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. (2000) Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 342: 145-153.
- Tschritter O, A Fritzsche, C Thamer, M Haap, F Shirkavand, S Rahe, H Staiger, E Maerker, H Häring, M Stumvoll. (2003) Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity to both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*; 52: 239-243.
- Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 44: 863-870
- Vaughan, DE, JL Rouleau , PM Ridker, JMO Arnold, FJ Menapace, MA Pfeffer. (1997) Effects of ramipril in plasma fibrinolytic balance in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*; 96: 442-447.
- Vlassara H, W Cai, J Crandall, T Goldberg, R Oberstein, V Dardaine, M Peppa, EJ Rayfield. (2002) Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci*, 99: 15596-15601.
- Walder, K, L Kantham, JS McMillan, J Trevaskis, L Kerr, A de Silva, T Sunderland, N Godde, Y Gao, N Bishara, K Windmill, J Tenne-Brown, G Augert, PZ Zimmet, GR Collier. (2002) Tanis: A Link Between Type 2 Diabetes and Inflammation? *Diabetes*; 51: 1859-1866
- Yuan, M, N Konstantopoulos, J Lee, L Hansen, Li Z-W, M Karin, SE Shoelson. (2001) Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates and targeted disruption of ikk- β . *Science*; 2093: 1673-1677.
- Zimmermann, J, S Herrlinger, A Pruy, T Metzger, C Wanner. (1999) Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*; 55:648 -658.