

Obesidad y Enfermedad Arterial Coronaria: Papel de la Inflamación Vascular

Fernando Gomes, Daniela F. Telo, Heraldo P. Souza, José Carlos Nicolau, Alfredo Halpern, Carlos V. Serrano Jr.

Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo - São Paulo, SP - Brasil

Resumen

La obesidad se está tornando una epidemia global. Cerca de 1,1 billones de adultos y el 10% de los niños del mundo están considerados actualmente portadores de sobrepeso u obesos.

Clásicamente asociada a factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, como diabetes melitus e hipertensión arterial sistémica, la obesidad se está considerando cada vez más factor de riesgo independiente para enfermedad arterial coronaria (EAC).

La aterosclerosis coronaria comprende una serie de respuestas inflamatorias a nivel celular y molecular, cuyas reacciones se encuentran más exacerbadas en pacientes obesos.

Antes considerado mero depósito de grasa, el tejido adiposo está visto hoy en día como órgano endócrino y parácrino activo, productor de diversas citocinas inflamatorias, como las adipocinas.

Este artículo apunta a alertar sobre el grave problema de salud pública en que se convirtió la obesidad en las últimas décadas y correlacionar el proceso inflamatorio exacerbado en los individuos obesos con la mayor incidencia de EAC en esta población.

Obesidad como problema de salud pública

La obesidad es considerada actualmente una epidemia global, un importante problema de salud pública, principalmente en países occidentales¹. De acuerdo con los datos recién publicados en los Estados Unidos, el 67% de la población adulta padece sobrepeso, mientras que el 34% presenta obesidad, representando un aumento del 75% en relación a 1991 (Figura 1)². Por primera vez en la historia de la humanidad, el número de personas con exceso de peso sobrepasó al número de personas con desnutrición, pasando de un billón y cien millones de personas por encima del peso en todo el mundo.

Palabras clave

Obesidad, enfermedad arterial coronaria, inflamación, proteína C.

El exceso de peso está asociado a un aumento de morbilidad y mortalidad, y en los Estados Unidos se espera, por primera vez desde la Guerra Civil, una disminución de la expectativa de vida a causa de las enfermedades y trastornos relacionados a la obesidad - lo que incluye hipertensión, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer³.

En Brasil, datos de la Investigación de Presupuesto Familiar de 2003 revelaron que el exceso de peso afecta al 41,1% de los hombres y al 40% de las mujeres, de los cuales son considerados obesos el 8,9% de los hombres adultos y el 13,1% de las mujeres adultas⁴. Podemos, por lo tanto, considerar a la obesidad como el factor de riesgo más comúnmente encontrado en los países industrializados y en desarrollo (Figura 2).

Obesidad como factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria

La asociación con factores de riesgo clásicos para enfermedades cardiovasculares, como hipertensión arterial, diabetes melitus, dislipidemias y síndrome metabólico, se conoce hace bastante tiempo. Sin embargo, el conocimiento más reciente de que, aún después del control de esas enfermedades asociadas, el riesgo de eventos cardiovasculares permanece elevado, hace que hoy en día se considere la obesidad como factor de riesgo cardiovascular independiente⁵.

La asociación entre obesidad y enfermedad arterial coronaria clínicamente significativa es evidente en dos estudios prospectivos clásicos de largo seguimiento: el *Framingham Heart Study*⁶ y el *Nurses Health Study*⁷.

El riesgo relativo para enfermedad arterial coronaria (EAC), partiendo de adultos con índice de masa corporal (IMC) de 21 kg/m², aumentó de 1,19 para pacientes con IMC de 21 a 22,9 kg/m², a 3,56 en pacientes con IMC mayor que 29 kg/m² (Tabla 1).

El *Asia Pacific Cohort Collaboration Study*, estudio con seguimiento de más de siete 7 años y que involucró a 430.000 pacientes adultos, encontró un aumento del 9% en eventos cardíacos isquémicos para cada unidad de cambio en el IMC.

La relación entre obesidad y muerte por enfermedad cardiovascular es aún más evidente cuando se considera pacientes con obesidad abdominal. En el estudio TRACE (*Tandolapril Cardiac Evaluation*), un análisis de banco de datos mostró aumento de la mortalidad de alrededor del

Correspondencia: Carlos V. Serrano Jr. •

Instituto do Coração HCFMUSP - Av. Enéas C. de Aguiar 44 - Bloco II, 2º Andar, Sala 12 - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br

Artículo recibido el 09/01/09; revisado recibido el 18/05/09; aceptado el 08/06/09.

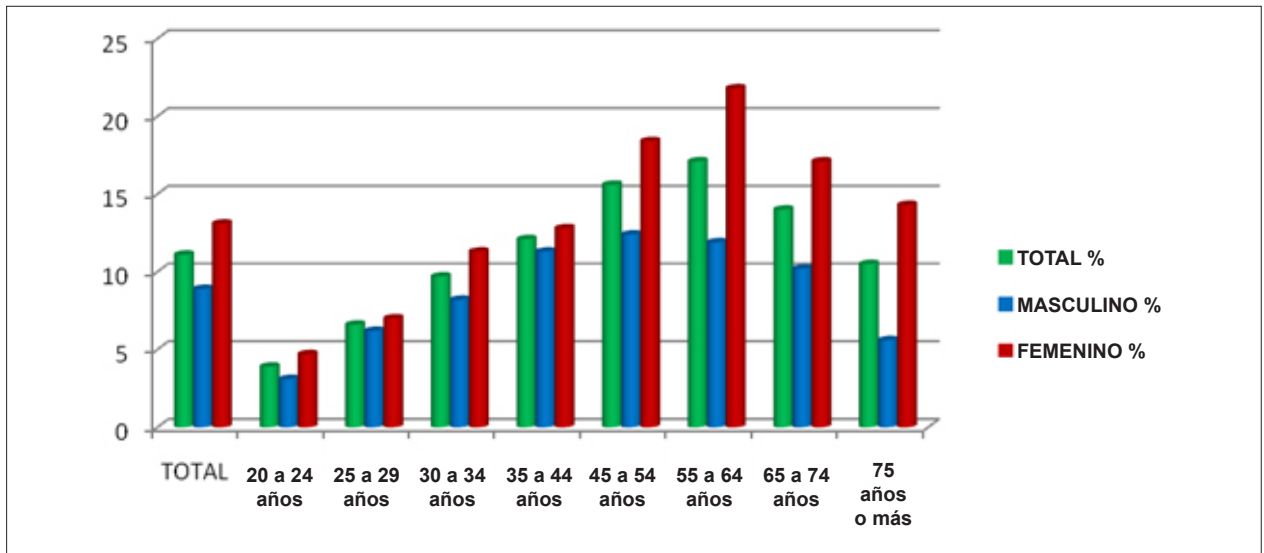


Fig. 1 - Prevalencia de obesidad, en la población con 20 años de edad o más, por sexo, según grupos etarios en Brasil en 2003 (%)¹.

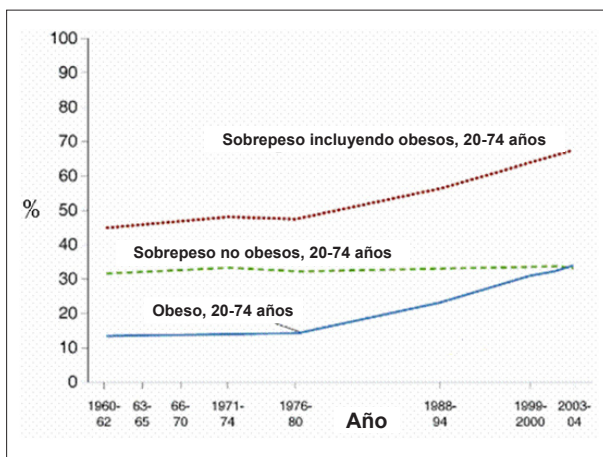


Fig. 2 - Sobrepeso y obesidad: aumento del 75% desde 1991 en los Estados Unidos².

Tabla 1 - El riesgo para enfermedades relacionadas a la obesidad aumenta a medida que aumenta el índice de masa corporal (IMC, kg/m²)⁴

Enfermedad	IMC<25	IMC 25-29,9	IMC 30-34,9	IMC≥35
Diabetes tipo 2	1,00	2,42	3,35	6,16
Cálculos biliares	1,00	1,97	3,30	5,48
Hipertensión	1,00	1,92	2,82	3,77
Artritis	1,00	1,56	1,87	2,39
ACV	1,00	1,53	1,59	1,75

23% en comparación con pacientes que no tenían obesidad abdominal, excluyendo ya la influencia de diabetes e hipertensión arterial⁹.

Cuando se analizan pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o tras un infarto agudo de miocardio, el aumento del IMC se correlaciona inversamente con el aumento de la mortalidad¹⁰.

El exceso de peso asociado a la acumulación de grasa en la región mesentérica es una obesidad de tipo central, visceral o androgénica¹¹. Es sabido que la llamada obesidad visceral está asociada a una mayor mortalidad que la obesidad periférica. La causa de esta diferencia se debe a que el tejido adiposo visceral es metabólicamente más activo que el tejido adiposo subcutáneo, causando, por ejemplo, una mayor producción de glucosa y, consiguientemente, diabetes melitus tipo 2 e hiperinsulinismo. Esta mayor secreción de insulina ocasiona retención de sodio, resultando en hipertensión arterial sistémica¹². Estas condiciones caracterizan al síndrome metabólico, actualmente considerado un desafío de la salud pública, pues representa una substancial elevación del riesgo de diabetes melitus (dos veces) y de enfermedad cardiovascular (dos a tres veces)¹³.

Obesidad, enfermedad arterial coronaria e inflamación vascular

Durante muchos años, la fisiopatología de la aterosclerosis era considerada meramente una acumulación de lípidos en la pared arterial. Sin embargo, en las últimas dos décadas, el creciente desarrollo en el campo de la biología vascular ha aclarado que las lesiones ateromatosas son, de hecho, una serie de respuestas celulares y moleculares altamente específicas y dinámicas, esencialmente inflamatorias por naturaleza^{14,15}.

En pacientes vulnerables, la aterosclerosis se desarrolla por la influencia de condiciones que traumatizan el endotelio, como envejecimiento, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo y la propia obesidad. Estos factores dañan el endotelio y estimulan una reacción inflamatoria/proliferativa en la pared vascular. Tal reacción aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias primarias, como la interleuquina (IL)-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa. Ellos son responsables de la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 y P-, E-, y L-selectinas, y del aumento de sustancias quimiotácticas (proteína quimiotáctica de monocitos [MCP]-1 y factor estimulador de colonia de macrófagos [M-CSF], ambas amplificadoras de la cascada inflamatoria)^{16,17} (Ver Tabla 2).

La obesidad se caracteriza por exceso de tejido adiposo, con consiguiente aumento de peso, y se asocia a diversas comorbilidades¹⁸. Antes considerado mero y pasivo depósito de triacilglicerol y ácidos grasos libres, el tejido adiposo es visto hoy como importante órgano endócrino y parácrino, productor de diversas sustancias proinflamatorias¹⁹.

En el proceso de diferenciación de los preadipocitos en adipocitos maduros, estos adquieren la capacidad de producción de centenas de proteínas: enzimas, citocinas, factores de crecimiento y hormonas comprometidas en diversos eventos metabólicos²⁰.

Los componentes involucrados en la adipogénesis incluyen la lipasa lipoproteica, angiotensinógeno, adiposina, adiponectina, IL-6, prostaglandinas, TNF-alfa y óxido nítrico. Estas moléculas poseen acción moduladora sobre los depósitos lipídicos y la distribución corporal de grasa²¹.

Más recientemente, el tejido adiposo ha comenzado a considerarse una fuente de mediadores proinflamatorios que contribuye a la injuria vascular, resistencia insulínica y aterogénesis. Las hoy en día llamadas adipocinas incluyen: TNF-alfa, IL-6, leptina, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1, angiotensinógeno, resistina y proteína C-reactiva (PCR). Algunas, entre las cuales figuran la adiponectina y el óxido nítrico¹⁸, poseen acción protectora contra la inflamación vascular y la resistencia insulínica.

Las adipocinas están elevadas en pacientes obesos y con resistencia insulínica, y se producen más en tejido adiposo abdominal que en otros lugares. La pérdida de peso está asociada a la disminución de los niveles de esas sustancias²².

Principales marcadores inflamatorios presentes en la obesidad

Proteína C-reactiva

La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado y regulada por los niveles circulantes de IL-6.

Tabla 2 – Efectos de las adipocinas en la homeostasis vascular

Adiponectina	Inhibe la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina. Inhibe la transformación de macrófagos en células espumosas.
Angiotensinógeno	Disminuye la proliferación y la migración de células musculares lisas vasculares. Disminuye la disponibilidad de óxido nítrico. Inhibe la angiogénesis. Estimula la expresión de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 y M-CSF.
Proteína C-reactiva	Disminuye la disponibilidad de óxido nítrico. Aumenta la liberación de IL-6. Estimula la expresión de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, selectinas en las células endoteliales. Inhibe la angiogénesis. Aumenta la captación de LDL-C en las células endoteliales. Estimula la apoptosis de las células endoteliales. Aumenta la proliferación y la migración de células musculares lisas y reestenosis.
IL-6	Estimula la expresión de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, E-selectina. Aumenta la proliferación y la migración de células musculares lisas.
Leptina	Aumenta la producción de óxido nítrico. Aumenta la proliferación y migración de células musculares lisas y células endoteliales. Aumenta la apoptosis de las células musculares lisas. Aumenta la angiogénesis. Aumenta la liberación de MCS-F. Aumenta la acumulación de colesterol en condiciones de hiperglucemia.
PAI-1	Aumenta la trombogénesis. Aumenta la reestenosis.
Resistina	Aumenta la liberación de endotelina-1. Aumenta la expresión de moléculas de adhesión.
TNF-alfa	Disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico. Disminuye la vasodilatación. Estimula la expresión de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, selectinas en las células endoteliales y células musculares lisas. Aumenta la apoptosis de células endoteliales.

PAI - inhibidor del activador de plasminógeno; TNF - factor de necrosis tumoral; ICAM - molécula de adhesión intercelular; VCAM - molécula de adhesión de células vasculares; MCP - proteína quimiotáctica de monocitos; M-CSF - factor estimulador de colonias de macrófagos; IL-interleucina; LDL-C - lipoproteína de baja densidad-colesterol²¹.

También la IL-1 y TNF-alfa pueden inducir expresión de RNA mensajero para producción de PCR. Recientemente, niveles elevados de PCR en plasma fueron considerados predictores independientes de enfermedad arterial coronaria²³. Los niveles plasmáticos circulantes de PCR son elevados en obesos y se relacionan directamente a la cantidad de grasa corporal, estimada por medio del índice de masa corporal, obesidad visceral, circunferencia abdominal, resistencia insulínica, síndrome metabólico y diabetes melitus²⁴.

La PCR no es un mero marcador de actividad inflamatoria: participa directamente en el proceso de aterogénesis y modula la función endotelial. También induce la expresión de varias moléculas (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 y selectinas). Actúa como regulador de la producción de óxido nítrico en el endotelio y coordina la producción y secreción de varias citocinas, aumentando la actividad proinflamatoria de diversas adipocinas²⁵.

Leptina

La leptina es una hormona específica del adipocito, que funciona como una molécula señalizadora en el cerebro para completar el *feedback* negativo de la teoría lipostática de control de peso²⁶. El conocimiento de que individuos obesos no son, en su mayoría, deficientes en leptina, sino, por el contrario, poseen altas concentraciones séricas de esta sustancia, propició la teoría de la resistencia a la leptina².

La resistencia a la leptina se explicaría por una baja sensibilidad a la acción de la hormona o por altos niveles séricos de leptina que llevarían a una respuesta inadecuada (deficiencia relativa de leptina).

La teoría de resistencia a la leptina ganó fuerza cuando un estudio de escalonamiento de dosis de leptina recombinante, randomizado y controlado con placebo, obtuvo resultados decepcionantes al intentar evaluar la pérdida de peso al inyectarse leptina recombinante. Fueron necesarias concentraciones séricas veinte a treinta veces mayores que lo normal para obtener una pérdida de peso²⁷. No está claro por qué en individuos obesos y con resistencia a la leptina se encuentran altas concentraciones séricas de leptina endógena. Se sabe, no obstante, que esos altos niveles y suplementos exógenos de leptina no son suficientes para mantener un peso saludable.

Son varias las teorías que explican este mecanismo, pero ninguna fue comprobada: mutación genética, autorregulación, acceso tisular limitado por la barrera hematoencefálica y la acción de moléculas a nivel celular y circulatorio.

Diversas son las posibles implicancias terapéuticas de combatir la resistencia a la leptina, toda vez que esta condición parece estar asociada a varios factores de riesgo para ECV y otros estados patológicos, como obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes melitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, aterotrombosis y enfermedad miocárdica.

TNF-alfa

Citocina inflamatoria secretada en gran cantidad por humanos obesos y pacientes con resistencia insulínica, que

no solamente inicia, sino también multiplica la formación de lesión aterosclerótica. La TNF-alfa participa de la aceleración de la aterogénesis por medio de la inducción de la expresión de VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 y E-selectina. También reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico en las células endoteliales y perjudica la vasodilatación endotelio-dependiente, promoviendo disfunción endotelial. Además, provoca la apoptosis en las células endoteliales, contribuyendo a la injuria endotelial²⁸.

Resistina

Es una hormona específica del tejido adiposo, recientemente descubierta, que induce directamente la resistencia insulínica en el músculo y en el hígado. La resistina induce la expresión de RNA-mensajero productor de endotelina-1 en las células endoteliales, contribuyendo así a la disfunción endotelial. También aumenta significativamente la expresión de la molécula de adhesión celular VCAM-1 y la MCP-1, factores clave en la formación de la lesión aterosclerótica inicial²⁹.

Recientemente se demostró la acción proinflamatoria de la resistina en las células musculares lisas: ella induce la proliferación de tales células, sugiriendo la acción de esta hormona en la reestenosis de lesiones coronarias en pacientes diabéticos³⁰.

Angiotensinógeno

Es un precursor de la angiotensina II, expresada y producida en los adipocitos. La angiotensina II estimula directamente la expresión de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 y M-CSF en las células vasculares. La producción aumentada de angiotensinógeno por el tejido adiposo está asociada a la hipertensión y angiogénesis, ambas relacionadas a la disfunción endotelial. Del mismo modo, la angiotensina II actúa en la formación de radicales libres de oxígeno, disminuyendo la disponibilidad de óxido nítrico y provocando daños al tejido vascular³¹.

Adiponectina

Contrariamente a las otras adipocinas aquí mencionadas, los niveles de adiponectina están disminuidos en los pacientes obesos, funcionando como inhibidora del proceso inflamatorio³². Estudios clínicos y experimentales sugieren que bajos niveles de adiponectina contribuyen al desarrollo de enfermedades relacionadas con obesidad, incluyendo las enfermedades cardiovasculares³³.

Los niveles de adiponectina en el plasma varían generalmente de 3 a 30 $\mu\text{g/ml}$ en humanos sanos. En obesos, estos niveles están significativamente reducidos, con correlación negativa entre IMC y niveles plasmáticos de adiponectina³⁴. La razón para la reducción de los niveles de adiponectina en obesos parece estar relacionada a las citocinas proinflamatorias, como la IL-6, que estando aumentada en los obesos, puede causar una reducción en la expresión de RNA-mensajero productor de adiponectina y su liberación por los adipocitos³⁵.

A nivel vascular, las acciones de la adiponectina comprenden reducción en la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina. Inhiben también la transformación de macrófagos en células espumosas y la proliferación y

migración de células musculares lisas³⁶.

Qasim et al, en un subanálisis del banco de datos del SIRCA (*Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis*), examinaron la asociación de leptina y adiponectina con factores de riesgo para ECV y calcificación arterial coronaria (CAC). La leptina plasmática se asoció positivamente a la CAC tras el ajuste por edad, género, factores de riesgo tradicionales y score de riesgo de Framingham (relación de regresión de Tobit de 2,42 [IC 95%: 1,48 - 3,95; p=0,002]). Los niveles de adiponectina plasmática no se asociaron a la CAC³⁷ (Figura 3).

Disfunción endotelial presente en la obesidad: agravante cardiovascular

La disfunción endotelial coronaria se considera un estadio precoz de aterosclerosis coronaria y puede aparecer en los vasos epicárdicos, vasos de resistencia o en ambos³⁸. Suwaidi et al³⁹ evaluaron el impacto de la obesidad en la función endotelial coronaria en pacientes con coronarias normales o levemente enfermas en la angiografía. Un total de 397 pacientes consecutivos con tales características fueron sometidos a la reactividad vascular coronaria usando adenosina intracoronaria, acetilcolina y nitroglicerina. Los pacientes fueron divididos en tres grupos, basándose en el índice de masa corporal (IMC), desde el considerado normal (IMC < 25 kg/m²), pasando por el grupo con sobrepeso (IMC 25 a 30 kg/m²) hasta los pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²). El aumento en el flujo coronario en respuesta a la acetilcolina fue significativamente menor en el grupo de pacientes obesos que en el grupo de pacientes con IMC normal (ver Figura 4). Por análisis multivariado, los grupos de pacientes con

sobrepeso y obesidad fueron independientemente asociados a la disfunción endotelial coronaria. El estudio demostró que la obesidad se asocia en forma independiente a la disfunción endotelial coronaria en pacientes con coronarias angiográficamente normales o con enfermedad arterial coronaria leve.

Implicancias terapéuticas

El exceso de peso no sólo lleva a cambios en el desarrollo de resistencia insulínica sino que también influencia el proceso de disfunción endotelial por medio de efectos proinflamatorios

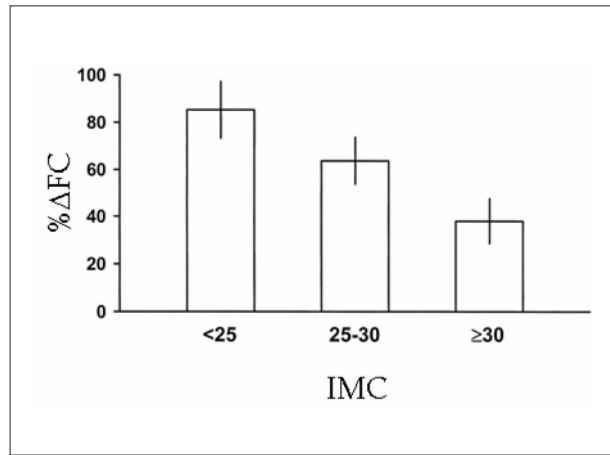


Fig. 4- Promedio (± DE) de las alteraciones porcentuales del flujo coronario (%ΔFC) en respuesta a la acetilcolina en los pacientes estudiados. IMC - índice de masa corporal (kg/m²)²⁹.

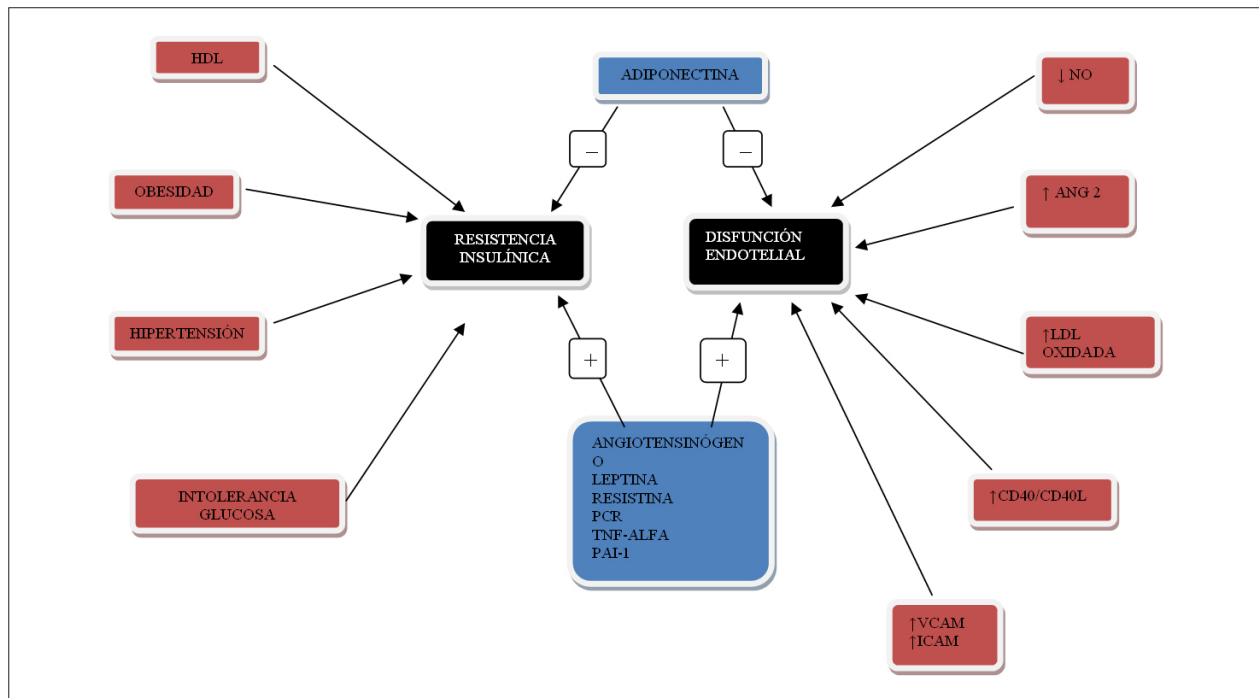


Fig. 3 - Papel de las adipocinas en la resistencia insulínica y disfunción endotelial²¹.

y protrombóticos de las adipocinas. El tratamiento que apunta a reducir el porcentaje de grasa corporal, así como de grasa visceral, tiende a reducir tales efectos⁴⁰.

La magnitud del efecto protector parece estar relacionada a la reducción del índice de masa corporal. En mujeres con sobrepeso, que experimentan pérdida moderada de peso (>10%), se halló hasta un 20% de reducción de la mortalidad prematura, también asociada al control de factores de riesgo, como diabetes melitus, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica⁴¹.

El conocimiento actual de que en estados de obesidad y resistencia insulínica la producción de adipocinas se encuentra aumentada, lleva a un nuevo frente de investigaciones tendientes al desarrollo de tratamientos que interfieran en esta situación.

Las medidas no farmacológicas de cambios de estilo de vida constituyen aún la base del tratamiento. Medicamentos como glitazonas, estatinas, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina están siendo probados y parecen tener acción en la disminución de las adipocinas antiinflamatorias² (Tabla 3).

Conclusiones

La obesidad es un trastorno metabólico crónico asociado a la EAC, con índices de morbilidad y mortalidad aumentados. El proceso inflamatorio no sólo causa disfunción endotelial sino que desencadena la proliferación y migración celulares, estrés oxidativo, apoptosis, trombosis y necrosis celular. Las adipocinas juegan un importante papel en este proceso,

Referencias

- Poirier P, Thomas D, Bray G, Hong Y, Stern J, Pi-Sunyer X, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113: 898-918.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2007 with chartbook on trends in the health of Americans. Hyattsville, MD; 2007. p. 567.
- Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005; 52: 1138-45.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamento familiar (POF) 2002/2003. [Acesso em 2008 set. 20]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197-209.
- Manson JE, Colditz GA. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990; 322: 882-9.
- Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995; 333: 677-85.
- Ni Mhurchu C, Rodgers A. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310,000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004; 33: 751-8.
- Kragelund C, Hassager C. TRACE study group. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005; 98: 123-31.
- Dagenais GR, Yi Q. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005; 149: 54-60.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (supl 1): 1-18.
- Sugerman H. The pathophysiology of severe obesity and the effects of surgically induced weight loss. *Surg Obes Relat Dis*. 2005; 1: 109-19.
- Zimmet P, Alberti G. The metabolic syndrome: progress towards one definition for an epidemic of our time. *Nature*. 2008; 4 (5): 239.
- Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6 (6): 399-409.
- Serrano CV Jr, Souza JA, Paiva MSMO. Fatores desencadeantes da instabilização da placa aterosclerótica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2001; 4: 724-32.
- Fernandes JL, Soeiro A, Ferreira CB, Serrano CV Jr. Síndromes coronárias agudas e inflamação. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006; 3: 178-87.
- Serrano CV Jr, Souza JA, Heinisch RH. A agressão vascular no desencadeamento das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. In: Nicolau JC, Marin JA. (eds.). Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 25-36.
- Bergman R, Mittelman S. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998; 9: 205-21.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003; 108: 2460-6.

Tabla 3 - Intervenciones terapéuticas que posiblemente interfieren en el metabolismo de las adipocinas²²

Dieta alimentaria
Ejercicio físico
Estatinas
Ácido acetilsalicílico
Inhibidores de la enzima de convertidora de la angiotensina
Antagonistas de los receptores de angiotensina

principalmente en la disfunción endotelial. La pérdida de peso, aún sin comprobación científica de la disminución de la mortalidad, parece reducir el riesgo de EAC y diabetes melitus, principalmente en obesos.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de posgrado.

20. Lau D, Dhillon B, Yan H, Szmítko P, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Heart Circ Physiol.* 2005; 288: 2031-41.
21. Reilly MP, Rohatgi A, McMahon K, Wolfe ML, Pinto SC, Rhodes T, et al. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. *J Invest Med.* 2007; 55: 26-35.
22. Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: S111.
23. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107: 363-9.
24. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-8.
25. Lemieux I, Pascot A, Prud'home D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 961-7.
26. Martin S, Qasim A, Reilly M. Leptin resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1201-10.
27. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA.* 1999; 282: 1568-75.
28. Hotamisligil G, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2409-15.
29. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409: 307-12.
30. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation.* 2004; 10: 3335-40.
31. Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, Wilson DW, Vergona R, Sullivan ME, et al. Angiotensin II is associated with activation of NF- κ B-associated genes and downregulation of PPARs. *Physiol Genomics.* 2002; 11: 21-30.
32. Hopkins T, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2007; 74: 11-8.
33. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 270: 79-83.
34. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14: 561-6.
35. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000; 102: 1296-301.
36. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103: 1057-63.
37. Qasim A, Mehta NN, Mahet G. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 231-6.
38. Egashira K, Inou T, Yamada A, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993; 91: 91-7.
39. Suwaidi JA, Higano ST, Holmes Jr DR, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1523-8.
40. Goldstein D. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes.* 1991; 16: 397-415.
41. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement after weight loss over one year. *Circulation.* 2002; 105: 804-9.