

Aterosclerosis: sospechosa habitual en diabetes

Elisenda Climent Biescas, David Benaiges Boix, Juan Pedro-Botet Montoya

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona

Palabras clave: aterosclerosis, colesterol, diabetes, riesgo cardiovascular.

RESUMEN

Los sujetos con diabetes mellitus (DM) presentan un elevado riesgo cardiovascular, y se ve acelerada la aterosclerosis. En ese sentido, la hiperglucemia mantenida puede afectar a la homeostasis vascular del organismo, con la consiguiente disfunción endotelial y estado proinflamatorio. Del mismo modo, la calcificación vascular y el estrés oxidativo también se han descrito como factores relacionados con la aterogénesis acelerada de los pacientes con DM.

Por otro lado, la relación entre la DM y la aterosclerosis también podría estar mediada por procesos epigenéticos. En este caso, el ácido ribonucleico pequeño no codificante (miRNA) podría desempeñar un papel principal y ser un marcador de estados tanto de prediabetes como de DM y de complicaciones cardiovasculares.

Finalmente, desde el punto de vista terapéutico, la aparición de nuevas dianas terapéuticas y de ciertos miRNA han abierto un campo de posibilidades en el control de la aterosclerosis en estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por unos niveles elevados de glucosa plasmática, debido a la presencia de anticuerpos que dificultan la producción de insulina en el páncreas o a una situación de resistencia a la insulina. Existen otros tipos de DM, como la que aparece exclusivamente en la gestación, las formas monogénicas o las secundarias a patología pancreática, entre otras.

Es imprescindible destacar que la DM representa la mayor causa de pérdida de productividad y mortalidad prematura en Europa. Este hecho se puede explicar, al menos en parte, por la elevada incidencia de complicaciones vasculares en cualquiera de los territorios coronario, cerebral y arterial periférico, por lo que en determinados foros científicos la DM se considera una enfermedad vascular¹.

La DM está fuertemente asociada con la enfermedad cardiovascular; es la responsable de al menos el 50 % de la mor-

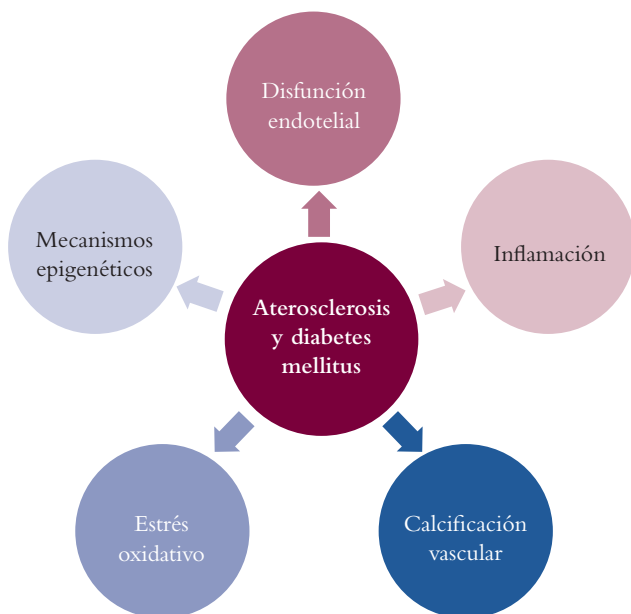
talidad en esta población específica. El riesgo cardiovascular se eleva progresivamente con el aumento de los niveles de glucosa plasmática, incluso antes de que alcance niveles diagnósticos de DM. En este sentido, es importante repasar los resultados de los estudios United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)² y Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)³. Estos estudios seminales en el campo de la DM demostraron que un control glucémico estricto podía reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque con efectos deletéreos en relación con el número de episodios hipoglucémicos.

Por lo tanto, uno de los principales objetivos del control de la DM es la detección temprana y la reducción del riesgo cardiovascular en estos pacientes⁴. Sin embargo, es necesario comprender los mecanismos de esta relación para prevenir eficazmente sus complicaciones. En el presente editorial se expone el papel de la aterosclerosis en los pacientes con DM y en el mayor riesgo cardiovascular que presentan, los posibles mecanismos fisiopatológicos y, finalmente, las herramientas o novedades terapéuticas descritas en este campo.

ATEROSCLEROSIS Y DIABETES

La relación entre la DM y la aterosclerosis ha sido ampliamente sustentada por sólidas evidencias científicas, pero ¿qué mecanismos fisiopatológicos intervienen en este binomio (figura 1)?

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos asociados a la presencia de aterosclerosis en los sujetos con diabetes mellitus



La hiperglucemia mantenida de manera crónica afecta a la homeostasis vascular del organismo. Numerosos estudios observacionales han descrito la presencia de niveles aumentados de mediadores inflamatorios, incluyendo la proteína C reactiva o la interleucina 6, como factores principales en la estrecha relación entre la DM y la aterosclerosis⁵. Siguiendo esta misma línea, el Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) señaló una asociación entre la presencia de aterosclerosis en la carótida interna y la DM y demostró que el grado de progresión de la aterosclerosis era mayor en los pacientes con diagnóstico *de novo* de DM en comparación con aquellos con un metabolismo hidrocarbonado normal⁶.

Disfunción endotelial e inflamación

La inflamación vascular con la consiguiente disfunción endotelial es el punto de partida de la aterogénesis; esta situación está más acentuada en los pacientes con DM, dado que *per se* ya presentan niveles aumentados de marcadores inflamatorios⁷. En primer lugar, las células endoteliales muestran un incremento de la permeabilidad vascular. Los factores

responsables son tanto factores genéticos, de transcripción y moléculas como los productos de glucación avanzada (PGA), todos ellos capaces de modificar la matriz extracelular. De hecho, la activación vascular de los receptores de los PGA en los pacientes con DM se considera uno de los principales pilares de la aterogénesis⁸.

Por otro lado, también se inicia el reclutamiento de otros grupos celulares como los monocitos/macrófagos y mastocitos, capaces de detectar la presencia de una agresión al organismo, como podrían ser las partículas lipoproteicas de baja densidad oxidadas. Todos estos cambios comportan una cascada de citocinas y de mediadores vasoactivos, lo que crea un estado proinflamatorio.

Finalmente, la hiperglucemia en los pacientes con DM, así como la presencia de lipoproteínas modificadas o ácidos grasos saturados, son también factores contribuyentes a la respuesta inflamatoria. Estudios *in vitro* han mostrado que los monocitos cultivados en estados de hiperglucemia presentan una mayor expresión de citocinas e interleucinas inflamatorias. Los monocitos adheridos al endotelio se transforman en células espumosas con la acumulación de lípidos, de forma que participan, por tanto, en el inicio y progresión de la placa de ateroma.

Calcificación vascular y estrés oxidativo

La calcificación vascular y el estrés oxidativo son otros de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la aterogénesis acelerada en la DM. Por un lado, existe una pérdida de elasticidad de las fibras musculares lisas, junto con un aumento de la fibrosis y rigidez arterial. En este contexto, la combinación de la hiperglucemia y el depósito de cristales de hidroxapatita, los productos de degradación de la elastina y, finalmente, la participación del factor de crecimiento transformante β y otros marcadores osteogénicos en las células vasculares desencadenan el proceso de mineralización. Por otro lado, el estrés oxidativo secundario a la hiperglucemia es otro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las complicaciones diabéticas. Las diferentes vías afectadas incluyen la sobreactivación de la proteína cinasa C con la consiguiente reducción de óxido nítrico, el aumento de factor de crecimiento endotelial vascular y, por último, la formación de PGA⁹.

Mecanismos epigenéticos

El impacto de la exposición durante toda la vida a factores de riesgo causales tanto genéticos como ambientales y de es-

tilo de vida determinan el desarrollo y curso clínico de la enfermedad cardiovascular. En este sentido, no debemos olvidar que la genética es un factor clave que determina la adaptación del organismo a las condiciones ambientales. Por otro lado, el entorno interno y externo modela la forma en que reacciona el organismo, contribuyendo a la variabilidad y plasticidad fenotípica, incluida la de los ejes endocrinos y el funcionamiento cardiovascular. Las modificaciones epigenéticas se definen como cambios hereditarios potencialmente reversibles en la función de los genes que ocurren sin una diferencia en la secuencia de nucleótidos. De este modo, las epimutaciones hereditarias o esporádicas o la disregulación del epigenoma podrían causar una enfermedad. Se reconocen varios mecanismos epigenéticos celulares diferentes: bucles metabólicos autosostenidos, metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas de unión al ADN, modificaciones de histonas y ácido ribonucleico (ARN) no codificantes.

La epigenética también parece desempeñar un papel fundamental en la estrecha relación entre DM, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, dada la importante interrelación con factores ambientales y modificaciones del estilo de vida. En este caso, la metilación del ADN, la modificación de histonas y otros mecanismos relacionados con el ARN serían las piezas fundamentales. De hecho, el ARN pequeño no codificante, conocido como micro-RNA en inglés (miRNA) parece estar involucrado en la modulación de la expresión genética en diversas enfermedades, incluyendo la DM y la aterosclerosis. Así pues, se ha propuesto el miRNA como posible marcador de estados de prediabetes, DM y complicaciones cardiovasculares¹⁰, de modo que es posible detectarlo tanto en una muestra sanguínea como en otros fluidos biológicos.

Se han descrito varios miRNA relacionados con el proceso aterosclerótico en la DM. El miRNA-126 endotelial, por ejemplo, podría ser uno de los causantes de la disfunción vascular e inflamación. Por otro lado, el miRNA-21 parece que cumple un papel en la activación endotelial, con la consiguiente formación de células espumosas, la adhesión de monocitos circulantes, la apoptosis de macrófagos y la capacidad de eliminación de los fagocitos¹¹. Por último, la hiperglucemia causa un descenso de los niveles de miRNA-146a-5p, lo que favorece el estado inflamatorio. De este modo, el miRNA-146a-5p modula negativamente la interleucina 6, lo que contribuye al crecimiento y la desestabilización de la placa de ateroma¹².

DIANAS TERAPÉUTICAS

En la tabla 1 se detallan diferentes estrategias farmacológicas para frenar la progresión de la enfermedad aterosclerosa en los sujetos con DM.

Tabla 1. Estrategias farmacológicas utilizadas en la diabetes mellitus con beneficios cardiovasculares

Tipo de fármaco	Efecto
Inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina)	Inhibición de la síntesis de colesterol, reducción del c-LDL, discreto aumento del c-HDL, reducción de episodios cardiovasculares
Inhibidor de la absorción del colesterol intestinal	Inhibición selectiva de la absorción intestinal del colesterol, reducción del c-LDL y de episodios cardiovasculares
Secuestrante de ácidos biliares	Unión de ácidos biliares en el catabolismo del colesterol, reducción del c-LDL y de episodios cardiovasculares
Ácido nicotínico	Lipólisis y movilización de ácidos grasos, aumento del c-HDL y de la apolipoproteína A-I, reducción del c-LDL y de triglicéridos
Fibratos	Agonistas PPAR- α , reducción de la proteína C reactiva, ácido úrico, fibrinógeno y triglicéridos. Aumento discreto del c-HDL, reducción de episodios cardiovasculares
Inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9	Potente reducción del c-LDL y disminución de episodios cardiovasculares
Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2	Lipólisis, efecto antiinflamatorio, reducción de la resistencia a insulina y de episodios cardiovasculares
Agonista del péptido similar al glucagón tipo 1	Efecto incretínico, reducción de episodios cardiovasculares

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad;
c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad;
HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa;
PPAR- α : receptores activados por proliferadores de peroxisoma α .

En primer lugar, las estatinas tienen un efecto protector debido fundamentalmente al descenso de las concentraciones del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, con un efecto marginal en la trigliceridemia y en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Sin embargo, también parecen desempeñar un papel debido a sus efectos pleiotrópicos o vasculoprotectores¹³. De esta manera, el efecto de las estatinas en la reducción del riesgo y consecuente mortalidad cardiovascular se ha demostrado ampliamente¹⁴, de modo que forma parte del tratamiento de los sujetos con DM para reducir el riesgo de aterosclerosis.

En los últimos años, la aparición de nuevos fármacos como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/

kexina tipo 9, con su potente efecto reductor del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, con su efecto antiinflamatorio y en la disminución de la resistencia a la insulina, han ampliado las posibilidades terapéuticas de control de los pacientes con DM y aterosclerosis.

Más recientemente, se ha especulado sobre el posible papel de los miRNA como diana terapéutica de la aterosclerosis en esta población específica. Así, en modelos animales *in vitro*, se han utilizado diversos modelos con tecnología anti-miRNA como estrategia terapéutica frente a la aterosclerosis con resultados muy prometedores¹⁵. Sin embargo, es necesaria una mayor investigación en este campo para poder incorporar estas nuevas terapéuticas al tratamiento convencional de este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pedro-Botet J, Chillarón JJ, Benaiges D, Flores-Le Roux JA. La prevención cardiovascular en la diabetes mellitus: un reto multifactorial. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:154-63.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
4. Chillarón JJ, Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Subclinical cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: to screen or not to screen. *World J Clin Cases*. 2014;2:415-21.
5. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*. 2000;43:632-41.
6. Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, Karter AJ, O'Leary DH, Haffner SM. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1035-41.
7. Mazzone T, Chait A and Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371:1800-9.
8. Soro-Paavonen A, Watson AM, Li J, Paavonen K, Koitka A, Calkin AC, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes*. 2008;57:2461-9.

CONCLUSIONES

Los sujetos con DM presentan un elevado riesgo cardiovascular y, por lo tanto, de desarrollar enfermedad cardiovascular de origen ateroscleroso. El estado hiperglucémico condiciona un escenario proinflamatorio con la consiguiente disfunción endotelial, calcificación de las paredes vasculares y estrés oxidativo. Además, existen procesos relacionados tanto con la DM como con la aterosclerosis que, a su vez, están regulados por mecanismos epigenéticos. En los últimos años, la aparición de nuevas dianas terapéuticas ha abierto un campo de posibilidades en el control y prevención de la aterosclerosis en los pacientes con DM. Por otro lado, el posible rol de miRNA también se ha estudiado como diana terapéutica, aunque aún habrá que esperar para ver si realmente pueden ejercer un papel principal en el tratamiento diario de estos pacientes con el fin de frenar el proceso de aterosclerosis.

9. La Sala L, Micheloni S, De Nigris V, Prattichizzo F, Ceriello AC. Novel insights into the regulation of miRNA transcriptional control: implications for T2D and related complications. *Acta Diabetol*. 2018;55:989-98.
10. La Sala L, Mrakic-Spota S, Tagliabue E, Prattichizzo F, Micheloni S, Sangalli E, et al. Circulating microRNA-21 is an early predictor of ROS mediated damage in subjects with high risk of developing diabetes and in drug-naïve T2D. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:18.
11. Staszal T, Zapala B, Polus A, Sadakierska-Chudy A, Kieć-Wilk B, Stępień E, et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121:361-6.
12. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CDA; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005;48:370-8.
13. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481-7.
14. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, et al. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:844-53.
15. Rayner KJ, Esau CC, Hussain FN, et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides. *Nature*. 2011;478:404-7.