

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CORRELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE FACTOR DE NECROSIS  
TUMORAL-ALFA Y FIBRINÓGENO, CON EL GRADO DE RESISTENCIA A  
LA INSULINA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO EN EL  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL C.M.N."20 DE NOVIEMBRE"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:**

**DR. ROLANDO ZAMARRIPA ESCOBEDO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUB-ESPECIALIDAD EN:**

**ENDOCRINOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ**

**NO. REGISTRO DE PROTOCOLO  
294.2007.**



**ISSSTE**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Dicen que un hombre sin fe, es un hombre sin confianza, sin seguridad pero sobre todo, es aquel que no conoce la verdad, por lo que iniciare con darle las gracias a **dios**.

A ti señor por ser la fuerza, el amor, el carácter que me ha acompañado, siempre en mi caminar por este mundo, gracias señor por ser el sostén y la alegría que me motiva día a día y por permitirme ser tus manos cuando hago esto, que tanto me apasiona, el ser "**Médico**".

Sin duda, dios escoge a sus siervos al nacer, o quizá, solo quizá, me escogiste antes de nacer.

Señor, se que veniste hace más de 2000 años y a pesar de nuestro egoísmo, indiferencia e incluso olvido, sigues entre nosotros, gracias, gracias, JESÚS, por ser mi amigo.

### **A mis padres**

Gracias Don Ángel, como yo siempre lo he llamado papá, porque en el nombre, va implícito lo bueno que ha sido conmigo, ha sido el padre, guía, consejero, amigo, ejemplo de vida y el motor que me ha impulsado, hacer lo que soy, gracias, papá, porque todo se lo debo a usted.

Gracias papá por enseñarme que la caída y el fracaso no son más, que la gran oportunidad que tengo de poder valorar y disfrutar el éxito. Gracias por ser mi superhéroe.

A mi madre, doña Rosario, como bien le digo yo. Gracias madre, por ser la llama que enciende este corazón a seguir luchando por sus ideales y anhelos. Gracias madre, por sus enseñanzas, su gran cariño, pero sobre todo por haberme dado la vida. La quiero mucho madre.

Les doy las gracias, padre y madre, porque aun cuando han tenido diferencias, son la sal y la pimienta, son el complemento perfecto y por enseñarme que hoy en día es posible, encontrar un verdadero amor, como el que ustedes se tienen. Gracias por haberme dado un hogar, con mucho pero con mucho amor.

### **A mis hermanos**

Gracias, por ser el hombro al que he ido a llorar cuando las cosas no han salido como las pensamos, por estar ahí siempre en los momentos buenos, pero sobre todo en los no tan buenos, gracias a todos, porque con su apoyo soy lo que soy.

## **A mis maestros**

Empezaré con una de las pocas personas, que puede ostentar el llamarse maestro, si, me refiero a usted Dr. Miguel Ángel Guillen González, dicen que dios, en nuestro peregrinar por este mundo, nos da la oportunidad de conocer a gente realmente extraordinaria, de la que podamos aprender, imitar, admirar, y ese es usted maestro. Sepa Dr. que, en donde quiera que me encuentre, siempre me acordaré, de ese cariño tan peculiar, con el que nos ve, a cada uno de sus alumnos, pronto ante las autoridades dejaré de ser el alumno, para ser su colega, para mi, usted siempre será mi maestro.

Como voy añorar, las clases de la mañana, el famoso, ya cállate Dr. siéntate, no sabes nada, lo estudias todo y lo vuelves a dar desde el principio. Eso Dr. no viene en los libros, eso, lo da la gente realmente grande como usted, gracias maestro.

Hoy le doy las gracias Dr. con la palabra que me ha caracterizado hacia su persona, con todo respeto, gracias, gracias, viejo.

Qué decir de la Dra. Alma Vergara López, nuestra famosa, coach, porque aunque los títulos nobiliarios no le gustan, usted sabe Dra. Que los tiene ganados a pulso. Gracias Dra. por ser la guía, maestra, amiga, pero sobre todo, porque cada vez que tengo la oportunidad de conocerla, veo a ese ser humano, tan equilibrado, lleno de principios, que lucha por sus ideales, pero incluso los antepone, por el bien a los demás. Gracias Dra. Porque aun, cuando ha sacrificado, un tiempo muy valiosos en el que podría estar, con esa gran familia que tiene (Emilio y su esposo Ricardo, alias el talibán), nos ha transmitido sus enseñanzas, su gusto y pasión, por esto que es la Endocrinología. No me canso de darle gracias, porque ha sido la parte aguas en mi vida, gracias por todo.

## **A mis amigos**

A todos ustedes que han puesto un granito de arena, en mi formación, gracias por aceptarme como soy, testarudo, engreído, pero con un gran corazón. Fue un verdadero placer haberlos conocido, no les digo adiós, porque a pesar de que no sabemos que nos depara el destino, muy probablemente yo estaré en mi tierra Durango, saben que ahí tendrán a un buen amigo.

## **Al personal de laboratorio**

Gracias a todas las químicas, luzma, evita, albinita, martina, joaquina, y demás del servicio de hormonas, que me apoyaron en la realización de mi tesis. Gracias, por los consejos, la orientación y también por los regaños, que aunque no fueron muchos, me sirvieron para ser una mejor persona.

Gracias a toda la gente, valiosa con la que me he topado en mi camino por el servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Gracias.

# ÍNDICE

	Página
1.- Introducción	5
2.- Resumen	8
3.- Abstract	9
4.- Justificación	10
5.- Planteamiento del problema	11
6.- Objetivos	12
Objetivo general	12
Objetivos particulares	12
7.- Hipótesis	13
8.- Material y métodos	14
Tipo de estudio	14
Grupo de estudio	14
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Hoja de recolección de datos	16
Medición y procesamiento de las muestras	17
9.- Análisis estadístico	18
10.- Resultados	19
11.- Discusión	26
12.- Conclusiones	28
13.- Bibliografía	29

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico, fue descrito por Reaven en 1988, como un grupo de alteraciones, que condicionaban mayor riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. Los factores de riesgo predominantes se encuentran relacionados con la obesidad de tipo abdominal (visceral) y la resistencia a la acción de la insulina<sup>3</sup>. Está constituido por tres, de los cinco criterios, sugeridos por el panel de expertos convocados por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (ATP III)<sup>3</sup>.

1.- Obesidad abdominal, definida como, un perímetro abdominal  $\geq 102$  cm en hombres y de  $\geq 88$  cm en mujeres.

2.- Hipertensión arterial, definida como tensión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg o con tratamiento antihipertensivo.

3.- Dislipidemia aterogénica; colesterol de alta densidad (HDL)  $< 40$  mg/dL en hombres o  $< 50$  mg/dL en mujeres.

4.- Triglicéridos (Tg)  $\geq 150$  mg/dL.

5.- Alteración en el metabolismo de los carbohidratos (glucosa de ayuno alterada), con niveles de glucosa  $\geq 100$  mg/dL. Valorando de forma indirecta, el grado de resistencia a la insulina.

La importancia del diagnóstico temprano de esta enfermedad, radica en el riesgo del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria<sup>4</sup>.

Este síndrome se ha definido como un estado crónico y de grado variable de inflamación<sup>6</sup>. Algunos estudios prospectivos han demostrado que existe un riesgo relativo 2 veces mayor de presentar enfermedad cardiovascular y hasta 5 veces de aumento en el riesgo relativo para el desarrollo de diabetes mellitus<sup>8</sup>.

Existen otros componentes cuya prevalencia es elevada, sin embargo no forman parte de sus criterios; se mencionan: los niveles elevados de proteína C reactiva, leptina, interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral-alfa, fibrinógeno e inhibidor activador de plasminógeno<sup>1</sup>.

Estos factores no tradicionales de síndrome metabólico se han asociado de manera independiente como riesgo cardiovascular. Dentro de los marcadores de inflamación y protrombóticos, se encuentra el fibrinógeno.

La resistencia a la insulina se define como la falla de un órgano para responder de manera normal a la acción de la insulina. Puede ser medida usando la pinza euglucémica-hiperinsulinémica, procedimiento descrito por DeFronzo y cols. Este método es caro, laborioso e inadecuado para estudios epidemiológicos<sup>17</sup>.

Se han tratado de utilizar otras formas para determinar el grado de resistencia a la insulina. La concentración de insulina plasmática en ayuno ha sido utilizada por algunos autores como índice de sensibilidad a la insulina, sin existir un consenso al respecto.

La medición del modelo homeostático de la sensibilidad a la insulina (HOMA) fue propuesto hace más de 10 años como una alternativa, barata y práctica. Este método estima, por medio de un modelo matemático, la relación entre la glucosa plasmática de ayuno y la concentración de insulina; se calcula con la siguiente fórmula: insulina sérica en ayuno ( $\mu\text{UI/mL}$ ) X glucosa plasmática en ayuno ( $\text{mmol/L}$ ) /22.5, tal como lo describió Matthews y cols<sup>19</sup>.

El valor de corte utilizado por algunos autores, es entre 2.5-3.0 (2.7), para considerar resistencia a la insulina.

El tejido adiposo sintetiza y secreta una serie de citocinas, dentro de las que destacan el factor de necrosis tumoral-alfa y la interleucina 6. La producción de estas adipocinas se encuentra aumentada en personas obesas<sup>24</sup>.

El factor de necrosis tumoral-alfa fue identificado, por Old y colaboradores, como una proteína, aislada del suero de conejos, la cual fue responsable de necrosis hemorrágica. En el mismo tiempo, Anthony Cerami identificó una proteína circulante, la cual era causante del desarrollo de caquexia, recibiendo el nombre de caquetina. Posteriormente demostraron, que estas dos proteínas contaban con la misma estructura, acuñando el nombre de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa). Algunos años después, se encontró que también era producida por los macrófagos, con un rol importante proinflamatorio e inmunoregulador<sup>27</sup>.

Estudios recientes demuestran que el aumento de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) por el músculo y tejido adiposo tiene implicaciones en la patogénesis de la resistencia a la insulina; son tres los mecanismos descritos:

- 1) Fosforilación de residuos de serina de la subunidad beta, en el receptor de insulina.
- 2) Activa y fosforila la fosfatasa de tirosina, la cual remueve, el fosfato del sustrato de receptor de insulina-1 (IRS-1) lo que evita la acción de la insulina.
- 3) Fosforila e inactiva la fosfatasa (PP-1), previniendo la activación de insulina y el almacenamiento de glucógeno.

El incremento en la resistencia a la insulina, inducida por el TNF-alfa, se cree que es el factor más importante para que un individuo desarrolle síndrome metabólico. El TNF-alfa, induce cambios metabólicos en la acción de la insulina, transporte de glucosa y el metabolismo de los lípidos, en pacientes con obesidad.

Esto fue demostrado por Hotamisligil, al mostrar que al bloquear el receptor del TNF-alfa en ratones, mejoraba la acción a la insulina y la tolerancia a la glucosa<sup>28</sup>. Existe una buena correlación entre el grado de obesidad y la secreción de TNF-alfa, sin embargo, en algunos estudios clínicos, no se han podido demostrar niveles séricos elevados de TNF-alfa en individuos obesos, en comparación con población sana. Para algunos autores existe controversia sobre el verdadero papel del TNF-alfa, con relación a la resistencia a la insulina<sup>29</sup>.

La obesidad, es uno de los problemas con mayor crecimiento en las últimas décadas en todos los países del mundo, este incremento es debido a dos factores principales: la abundante ingestión de alimentos y el sedentarismo<sup>33</sup>. La obesidad se define, como un exceso de grasa corporal. Una medida para poder determinar la cantidad de grasa corporal, es el índice de masa corporal (IMC), el cual se obtiene dividiendo el peso (kg), entre la estatura al cuadrado ( $m^2$ ). La clasificación basada en el IMC por la organización mundial de la salud (OMS) es: desnutrición (IMC < 18.5); normal (IMC de 18.5-24.9); sobrepeso (IMC de 25-29.9); y obesidad (IMC  $\geq 30$ )<sup>37</sup>.

Otro método que se ha empleado para evaluar la obesidad es la determinación del porcentaje de grasa corporal; para esto se han empleado varios métodos (bioimpedancia eléctrica, medición de pliegues cutáneos y peso bajo el agua). En términos de porcentaje, la obesidad se define como del 25% o más en hombres y del 35% o más en mujeres.

La mejor forma de poder estimar la obesidad en la práctica clínica, es con el perímetro abdominal (PA). En los Estados Unidos de Norteamérica, la obesidad abdominal se definió, como un PA  $\geq 102$  cm en hombres y de  $\geq 88$  cm en mujeres. Existen diferentes valores de corte, dependiendo del grupo étnico en estudio. En la Encuesta Nacional de Salud del 2000 se encontró que valores en el perímetro abdominal de 94 a 99 en hombres y de 93 a 98 en mujeres eran factores de riesgo para el desarrollo de diabetes.

La secretaría de salud (SSA) clasifica como circunferencia abdominal saludable  $\leq 80$  cm en mujeres y  $\leq 90$  cm en hombres. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, mostró que el 83.6 % de la mujeres en el ámbito nacional tuvieron una circunferencia de cintura de riesgo ( $\geq 80$  cm), mientras que en los hombres el porcentaje fue de 63.8 % ( $\geq 90$  cm).

La obesidad se acompaña de diversos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, principal causa de mortalidad en nuestro país. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006, se reportó una prevalencia de sobrepeso en hombres de 42.5% y en mujeres de 37.5%, no así de obesidad la cual fue, para hombres 24.2 % y mujeres de 34.5%; las edades con mayor prevalencia de obesidad fueron entre los 40-59 años de edad<sup>41</sup>.

## RESUMEN

### Introducción

El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) fue inicialmente descrito como el responsable de hipertrigliceridemia, en animales infectados con bacterias. El TNF-alfa, inhibe la utilización de glucosa dependiente de insulina en el tejido adiposo, por disminución de la fosforilación del receptor de insulina. El tejido adiposo produce y libera un número de citocinas y hormonas, como lo son el factor de necrosis tumoral-alfa, leptina, interleucina 1, 6, 8, adiponectina e inhibidor activador del plasminógeno 1 (IPAI-1). El TNF-alfa induce cambios metabólicos en la acción de la insulina, transporte de glucosa y metabolismo de los lípidos, condicionando resistencia a la acción de la insulina. El modelo homeostático ha sido utilizado como instrumento práctico para poder determinar el grado de resistencia a la insulina.

**Objetivo:** Determinar la correlación entre los niveles elevados de fibrinógeno y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), con el grado de resistencia a la insulina, calculado por el modelo homeostático (HOMA), en el paciente con síndrome metabólico.

**Material y métodos:** Se reclutaron 73 pacientes, que acudieron a la consulta externa del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", entre los meses de marzo-julio del 2007, se dividieron en 2 grupos, 43 pacientes cumplieron criterios para síndrome metabólico, terminando el estudio 31; 28 se incluyeron como controles. Se realizaron mediciones de peso, estatura, perímetro abdominal, se calculó el índice de masa corporal, así como se tomaron muestras para colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL), colesterol de baja densidad (LDL), triglicéridos, TNF-alfa, fibrinógeno, insulina y glucosa; se calculó con estas dos últimas variables el modelo homeostático (HOMA).

**Resultados:** Los niveles plasmáticos de TNF-alfa, fueron más altos en pacientes con síndrome metabólico ( $12.710 \pm 5.021$  pg/mL,  $P=0.027$ ) que en los controles. El TNF-alfa, se correlacionó con el índice de masa corporal, fibrinógeno y perímetro abdominal. No correlacionaron los niveles de insulina, colesterol, triglicéridos, glucosa de ayuno y HOMA con los niveles de TNF-alfa. Se observó un nivel de fibrinógeno en valores mayores de 350 mg/dL en el 67.8% del total de los grupos estudiados.

**Conclusiones:** En los resultados obtenidos se encuentra una importante correlación, entre el nivel plasmático de TNF-alfa con el grado de obesidad, esto valorado por el índice de masa corporal y la medición del perímetro abdominal.

## ABSTRACT

### Introduction

Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) was originally identified as the factor responsible for hypertriglyceridemia in bacterially infected animals. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , inhibit insulin-stimulated glucose uptake in adipocyte by decreasing phosphorylation of insulin receptor. The adipose tissue itself produces and releases a number of cytokines and hormones such as tumor necrosis factor- $\alpha$ , leptin, interleukin 1, 6, 8, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. The tumor necrosis factor- $\alpha$ , induce metabolic changes in insulin action, glucose transport and lipid metabolism, mimicking the insulin resistance. The homeostasis model assessment has been used as a simple instrument for determinate the insulin resistance grade.

**Objective:** To determinate the correlation between the fibrinogen elevation and tumor necrosis factor- $\alpha$ , with the insulin resistance, HOMA score; HOMA was calculated in the metabolic syndrome patients.

**Subjects:** We recruited 73 patients, from the endocrinology service of Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" between March and July of 2007. The patients were divided in two groups, 43 patients had metabolic syndrome criteria and 31 finished the study. Twenty- eight were included with controls. We have been measured weight, height, waist circumferences and it was calculated body mass index. We took sample of glucose, total cholesterol, high density cholesterol, low density cholesterol, triglyceride, insulin, tumor necrosis factor- $\alpha$ , fibrinogen and it was assessment HOMA score.

**Results:** The plasmatic concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  was higher in metabolic syndrome patients ( $12.710 \pm 5.021$  pg/mL,  $P=0.027$ ) than in controls. The TNF- $\alpha$  has correlation with body mass index, the waist circumference and fibrinogen. Nevertheless has not correlation with insulin, cholesterol, triglycerides, glucose and HOMA. The fibrinogen value was higher of 350 mg/dL and we observe it in the 67.8 % of study complete group.

**Conclusions:** The means have a good correlation between TNF- $\alpha$  levels and the obesity, measured for body mass index and waist circumference.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Estudios recientes demuestran que el aumento de TNF-alfa por el músculo y tejido adiposo, tiene implicaciones en la patogénesis de la resistencia a la insulina, debido a que inhibe la utilización de glucosa estimulado por la insulina, en el tejido adiposo, por disminución de la autofosforilación del receptor de insulina.

Este incremento en la resistencia a la insulina, se cree que es el factor más importante para que un individuo desarrolle síndrome metabólico.

Existe una correlación directa, entre el grado de resistencia a la acción de la insulina y los valores de factor de necrosis tumoral-alfa, lo cual se ha demostrado en diversos estudios, sin embargo, no se han encontrado dicha correlación entre los niveles séricos y el grado de obesidad.

¿Los niveles elevados de TNF-alfa y fibrinógeno se relacionan de forma directa con el grado de resistencia a la insulina, determinada por medición del modelo homeostático (HOMA), en el paciente con síndrome metabólico?

# OBJETIVOS

## Objetivo General

1.-Determinar la correlación entre los niveles elevados de fibrinógeno y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa), con el grado de resistencia a la insulina, calculado por el modelo homeostático (HOMA), en el paciente con síndrome metabólico.

## Objetivos Particulares

- a) Medir los niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y fibrinógeno en pacientes con síndrome metabólico.
- b) Medir los niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa y fibrinógeno en pacientes sin síndrome metabólico.
- c) Calcular el HOMA en sujetos con síndrome metabólico.
- d) Comparar los niveles de TNF- alfa y fibrinógeno, con los valores del HOMA en pacientes con síndrome metabólico.
- e) Correlacionar los niveles de TNF-alfa y fibrinógeno, en los pacientes con síndrome metabólico y sin él.
- f) Correlacionar los niveles de TNF-alfa y fibrinógeno, con el grado de perímetro abdominal, en los pacientes con síndrome metabólico y sin él.
- g) Correlacionar los niveles de TNF-alfa y fibrinógeno, con el grado de obesidad general, determinado por índice de masa corporal (IMC), en los pacientes con síndrome metabólico y sin él.
- h) Correlacionar los niveles de TNF-alfa y fibrinógeno, con el nivel de insulina plasmática en los pacientes con síndrome metabólico y sin él.
- i) Correlacionar los niveles de TNF-alfa y fibrinógeno, con el nivel de glucosa plasmática de ayuno, en los pacientes con síndrome metabólico y sin él.
- j) Correlacionar los niveles de TNF-alfa y fibrinógeno, con el nivel de colesterol de alta densidad (HDL), en pacientes con síndrome metabólico y sin él.
- k) Correlacionar los niveles de TNF-alfa y fibrinógeno, con el nivel de triglicéridos en pacientes con síndrome metabólico y sin él.

## **HIPOTESIS**

La hiperfibrinogenemia y elevación del TNF-alfa tienen una buena correlación, con el grado de resistencia a la insulina, valorado por medio del modelo homeostático (HOMA), en los pacientes con síndrome metabólico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de estudio.

Este es un estudio de casos y controles, transversal, prospectivo y comparativo.

### Grupo de estudio.

Se incluyeron un total de 73 pacientes, que acudieron a la consulta externa de endocrinología del Centro Médico Nacional "20 De Noviembre", entre los meses de marzo-julio del 2007.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos, los cuales fueron a su vez divididos por género, grupo etario, así como en casos y controles.

Del total de pacientes que se ingresaron al estudio, 43 pacientes cumplieron los criterios de síndrome metabólico propuestos por el Panel de Expertos convocado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (ATPIII).

Se excluyeron 12 pacientes; 6 por no contar con los exámenes de forma completa, 3 presentaron criterios de diabetes mellitus, cuando se les realizó curva de tolerancia a la glucosa; 2 fueron diagnosticados con enfermedad reumatológica y 1 no se encontraron las muestras.

Del grupo control, se incluyeron 30 pacientes, de los cuales se excluyeron 2 pacientes por no contar con estudios de laboratorio completos.

El índice de masa corporal (IMC), fue calculado con la formula;  $\frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ m}}$

### **Criterios de inclusión.**

Contar con tres o más de los cinco, criterios para síndrome metabólico, de acuerdo al ATP III.

- 1.-Perimetro abdominal, hombres  $\geq 102$  cm, mujeres  $\geq 88$  cm.
- 2.-Triglicéridos  $> 150$  mg/dL.
- 3.-Colesterol de alta densidad (HDL), hombres  $< 40$ , mujeres  $< 50$  mg/dL.
- 4.-Tensión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg o tratamiento antihipertensivo.
- 5.- Glucosa plasmática de ayuno  $\geq 100$  mg/dL.
  - Edad mayor de 18 y menor de 70 años.

### **Criterios de exclusión.**

- a) Diabetes mellitus tipo 1,2 o secundaria.
- b) Ingesta de metformina, un mes previo al estudio.
- c) Ingesta de tiazolidinedionas, un mes previo al estudio.
- d) Ingesta de estatina, un mes previo al estudio.
- e) Paciente hospitalizado.
- f) Proceso infeccioso agudo o antecedente del mismo, dos semanas previas al estudio.
- g) Cardiopatía isquémica aguda, un mes previo al estudio.
- h) Insuficiencia cardiaca, renal o hepática.
- i) Antecedente de cáncer.
- j) Terapia con inmunosupresores.
- k) Antecedente de enfermedad reumatológica.
- l) No querer participar en el estudio.
- m) Edad menor de 18 y mayor de 70 años.

## JUSTIFICACIÓN

La obesidad y sus fenotipos relacionados, se encuentran entre las condiciones médicas de mayor importancia en el mundo, afectando aproximadamente 1,400 millones de individuos, por lo que actualmente esta patología es uno de los principales problemas de salud que enfrenta la humanidad.

Debido al gran aumento de esta patología en la población mexicana, se ha establecido la función del adipocito, encontrando que el exceso de adipocinas, pueden condicionar alteración en la acción de la insulina (resistencia a la insulina) y esto a su vez, un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica, dos enfermedades que representan las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro país y en nuestro instituto.

Al demostrar que existe una correlación directa entre los niveles elevados de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) y fibrinógeno con el grado de resistencia a la insulina, calculado por el modelo homeostático (HOMA), podríamos utilizar este último como un buen indicador, del grado de resistencia a la insulina en población mexicana, por ser más sencillo, barato y más fácil de poderse realizar en la mayoría de los centros hospitalarios de nuestro país, sin la necesidad de hospitalizar al paciente, con los costos que conlleva el día-cama, en vez de tener que realizar la pinza eugluémica-hiperinsulinémica, que es una prueba estandarizada para medir el grado de resistencia a la insulina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Tipo de estudio.**

Este es un estudio de casos y controles, transversal, prospectivo y comparativo.

### **Grupo de estudio.**

Se incluyeron un total de 73 pacientes, que acudieron a la consulta externa de endocrinología del Centro Médico Nacional "20 De Noviembre", entre los meses de marzo-julio del 2007.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos, los cuales fueron a su vez divididos por género, grupo etario, así como en casos y controles.

Del total de pacientes que se ingresaron al estudio, 43 pacientes cumplieron los criterios de síndrome metabólico propuestos por el Panel de Expertos convocado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (ATPIII).

Se excluyeron 12 pacientes; 6 por no contar con los exámenes de forma completa, 3 presentaron criterios de diabetes mellitus, cuando se les realizó curva de tolerancia a la glucosa; 2 fueron diagnosticados con enfermedad reumatológica y 1 no se encontraron las muestras.

Del grupo control, se incluyeron 30 pacientes, de los cuales se excluyeron 2 pacientes por no contar con estudios de laboratorio completos.

El índice de masa corporal (IMC), fue calculado con la formula;  $\frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ m}}$

### **Criterios de inclusión.**

Contar con tres o más de los cinco, criterios para síndrome metabólico, de acuerdo al ATP III.

- 1.-Perimetro abdominal, hombres  $\geq 102$  cm, mujeres  $\geq 88$  cm.
- 2.-Triglicéridos  $>150$  mg/dL.
- 3.-Colesterol de alta densidad (HDL), hombres  $<40$ , mujeres  $<50$  mg/dL.
- 4.-Tensión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg o tratamiento antihipertensivo.
- 5.- Glucosa plasmática de ayuno  $\geq 100$  mg/dL.
  - Edad mayor de 18 y menor de 70 años.

### **Criterios de exclusión.**

- a) Diabetes mellitus tipo 1,2 o secundaria.
- b) Ingesta de metformina, un mes previo al estudio.
- c) Ingesta de tiazolidinedionas, un mes previo al estudio.
- d) Ingesta de estatina, un mes previo al estudio.
- e) Paciente hospitalizado.
- f) Proceso infeccioso agudo o antecedente del mismo, dos semanas previas al estudio.
- g) Cardiopatía isquémica aguda, un mes previo al estudio.
- h) Insuficiencia cardiaca, renal o hepática.
- i) Antecedente de cáncer.
- j) Terapia con inmunosupresores.
- k) Antecedente de enfermedad reumatológica.
- l) No querer participar en el estudio.
- m) Edad menor de 18 y mayor de 70 años.

### Hoja de recolección de datos

Fecha: \_\_\_\_\_  
Nombre del paciente \_\_\_\_\_  
Registro: \_\_\_\_\_  
Iniciales: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_  
Índice de masa corporal: \_\_\_\_\_ Perímetro abdominal: \_\_\_\_\_

#### CRITERIOS DE INCLUSION

Síndrome metabólico, por criterios modificados del NCEP: ATP III. Tres o más de los siguientes:

Glucosa de ayuno alterada $\geq 100$ mg/dL	SI	NO
Circunferencia de la cintura ( $\geq 102$ cm hombres, $\geq 88$ cm mujeres)	SI	NO
Triglicéridos $> 150$ mg/dL	SI	NO
Colesterol de alta densidad ( $< 40$ mg/dL hombres, $< 50$ mg/dL mujeres)	SI	NO
Hipertensión arterial sistémica ( $> 135/85$ o tratamiento antihipertensivo)	SI	NO
Edad entre 18 y 70 años	SI	NO

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diabetes mellitus tipo 1,2 o secundaria.
- Ingesta de metformina, un mes previo al estudio.
- Ingesta de tiazolidinedionas, un mes previo al estudio.
- Ingesta de estatina un mes previo al estudio.
- Paciente hospitalizado.
- Proceso infeccioso agudo o antecedente del mismo, 2 semanas previas al estudio.
- Cardiopatía isquémica un mes previo al estudio.
- Insuficiencia cardíaca, renal o hepática.
- Antecedente de cáncer.
- Terapia con inmunosupresores.
- Antecedente de enfermedad reumatológica.
- No querer participar en el estudio.
- Edad menor de 18 y mayor de 70 años.

#### EXAMENES DE LABORATORIO

Glucosa: \_\_\_\_\_ Fibrinógeno: \_\_\_\_\_ Insulina: \_\_\_\_\_  
TNF-alfa: \_\_\_\_\_ Colesterol Total: \_\_\_\_\_ Triglicéridos: \_\_\_\_\_  
Colesterol de alta densidad: \_\_\_\_\_ Colesterol de baja densidad: \_\_\_\_\_  
HOMA \_\_\_\_\_

### **Medición y procesamiento de las muestras.**

El estudio se inició, a las 7:00 am, posterior a un ayuno de 9-12 hrs, realizando mediciones de peso expresado en kilogramos, estatura en metros y perímetro abdominal. Posteriormente los pacientes permanecían en reposo, sentados y a los 5 minutos, se realizaba la medición de la tensión arterial, con un esfigmomanómetro de mercurio para paciente adulto. La medición del perímetro abdominal se realizó con cinta métrica por la misma persona al nivel de la cicatriz umbilical.

Se recolectaban los datos generales de los pacientes en la hoja correspondiente. Se obtuvieron muestras de sangre, puncionando la vena antecubital, introduciéndose en tubos de geles de barrera (SST), para la muestras que requerían de medición en plasma y heparinizado con citrato de sodio en el caso del fibrinógeno.

#### ***a) Sensibilidad a la insulina***

La glucosa plasmática fue medida por el método de la glucosa-deshidrogenasa (Gluc-DH, Merck), previa centrifugación, por 15 minutos, reportándose en mg/dL. La determinación de insulina fue por el método de quimioluminiscencia, en un aparato IMMULITE 1000, Diagnostic Product Corporation (DPC). Reportando los valores de 2-400  $\mu$ UI/mL. Se calculo el modelo homeostático (HOMA), por la formula descrita por Matthews y cols. Insulina sérica en ayuno ( $\mu$ UI/mL) X glucosa plasmática en ayuno (mmol/L) /22.5.

#### ***b) Lípidos y lipoproteínas***

La medición de las concentraciones de colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL) y triglicéridos, fue hecha por técnica espectrofotometría (Beckman-Coulter), Synchron Cx4, Clinical system. El colesterol de alta densidad (HDL) fue separado por precipitación con  $Mg/Cl_2$ /Fosfato-tugsteno y medido por espectrofotometría.

#### ***c) Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa)***

Los niveles de factor de necrosis tumoral-alfa, fueron medidos por la técnica de quimioluminiscencia, en un aparato IMMULITE 1000, Diagnostic Product Corporation (DPC). El cual cuenta con un intervalo de calibración de hasta 1400 pg/mL, con una sensibilidad analítica de 0.2, los valores fueron reportados en pg/mL.

#### ***d) Fibrinógeno***

La medición del fibrinógeno se realizó, por la técnica de turbidimetría y absorbancia, en un aparato BCS, Dade Boering. La muestra se obtiene, en tubo con anticoagulante del tipo citrato de sodio al 3.2%, posteriormente se centrifuga a 3000 rpm por espacio de 10 minutos.

## **ANALISIS ESTADISTICO.**

Se utilizó la estadística descriptiva, para la determinación de las medias, mediana y moda, como medidas de resumen estadístico y medidas de dispersión, como la desviación estándar.

Se utilizaron tablas de contingencia y de frecuencia.

Se utilizaron estudios no paramétricos, como ANOVA, con determinación de prueba de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis.

El coeficiente de correlación de Pearson fue calculado, para estimar la relación entre las diferentes variables.

Se calculó el poder estadístico de la muestra el cual fue de 0.85.

El umbral para que las variables fueras estadísticamente significativas fue de  $<0.05$ .

## RESULTADOS

Los pacientes que se incluyeron en el estudio se distribuyeron en dos grupos: los que cumplían criterios para SM y el grupo control. El grupo con SM quedó conformado por 31 pacientes, de los cuales, 27 fueron mujeres y 4 hombres, con edades que oscilaron entre los 18-70 años y una media de  $44.516 \pm 14.198$ . En el grupo control (C) se incluyeron 28 pacientes, 25 fueron mujeres y 3 hombres, con edades entre 26-66 años y una media de  $40.464 \pm 9.605$ .

Los grupos fueron de características similares de acuerdo a la edad, con edades entre 18-70 años en el grupo de SM y de 26-66 años en el grupo C. El género, perímetro abdominal, colesterol total, colesterol de alta y baja densidad, triglicéridos, insulina, glucosa, fibrinógeno y factor de necrosis tumoral-alfa, se encontraron de características similares, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas principales de los pacientes bajo estudio.

	SM (n=31)	C (n=28)	Valor P
Edad (años)	$44.516 \pm 14.198$	$40.464 \pm 9.605$	0.1554
Género (M/F)	27/4	25/3	0.7994
Peso (kg)	$81.387 \pm 17.665$	$69.571 \pm 15.098$	0.0036
Perímetro abdominal (cm)	$100.548 \pm 13.40$	$86.429 \pm 12.435$	0.0001
Tensión sistólica (mm Hg)	$120.645 \pm 15.47$	$110.286 \pm 9.929$	0.0070
Tensión diastólica (mm Hg)	$78.065 \pm 9.805$	$73.857 \pm 7.710$	0.1154
Índice de masa corporal ( $\text{kg/m}^2$ )	$33.194 \pm 6.60$	$28.750 \pm 4.656$	0.0079
Colesterol total (mg/dL)	$200.742 \pm 47.26$	$194.429 \pm 36.0$	0.8376
Colesterol HDL (mg/dL)	$42.742 \pm 7.474$	$47.750 \pm 11.721$	0.0693
Colesterol LDL (mg/dL)	$127.516 \pm 39.74$	$123.393 \pm 29.55$	0.8913
Triglicéridos (mg/dL)	$191.226 \pm 86.71$	$182.107 \pm 103.3$	0.3237
Factor de necrosis tumoral-alfa (pg/mL)	$12.710 \pm 5.021$	$9.821 \pm 3.732$	0.0270
Fibrinógeno (mg/dL)	$430.484 \pm 108.3$	$388.036 \pm 111.0$	0.1143
Insulina ( $\mu\text{UI/mL}$ )	$14.129 \pm 6.114$	$12.679 \pm 7.318$	0.3694
Glucosa (mg/dL)	$97.355 \pm 13.761$	$90 \pm 7.369$	0.0171
HOMA	$3.452 \pm 1.630$	$2.857 \pm 1.779$	0.1498

De los resultados obtenidos se observa que, a pesar de que los grupos en algunas variables eran homogéneos, los pacientes con síndrome metabólico se encuentran con diferencias estadísticamente significativas en los parámetros que son criterios para esta enfermedad.

El grado de obesidad, valorado por el índice de masa corporal, así como por grasa visceral (perímetro abdominal), presentó rangos en el grupo con SM, de 74 a 136 cm y para el grupo control de 60 a 119 cm.

Los pacientes se clasificaron en 5 grupos de acuerdo a su perímetro abdominal de la siguiente forma:

- 1.- 57-77 cm
- 2.- 78-87 cm
- 3.- 88-97 cm
- 4.- 98-107 cm
- 5.- 108 o > cm

Como podemos observar en la tabla 2, un mayor número de pacientes se encuentra en el grupo 3, es decir con un perímetro abdominal de 88 a 97 cm.

#### CORRELACIÓN ENTRE GRUPOS Y NIVELES DE PERIMETRO ABDOMINAL

**Tabla 2**

<i>Grupos</i>	<i>Controles</i>	<i>Síndrome metabólico</i>	<i>Total</i>
1	4 (14.3 %)	1 (3.2%)	5 (8.5 %)
2	10 (35.7 %)	3 (9.7%)	13 (22 %)
3	11 (39.3 %)	9 (29 %)	20 (33.9 %)
4	2 (7.1 %)	9 (29 %)	12 (20.3 %)
5	1 (3.6 %)	8 (25.8%)	8 (25.8 %)
			59 (100 %)

Cuando se analizó a los pacientes de acuerdo a su índice de masa corporal, se dividieron en 5 grupos:

- 1.- < 18.5
- 2.- 18.5-24.9
- 3.- 25-29.9
- 4.- 30-39.9
- 5.- 40 o >

De acuerdo al índice de masa corporal se observaron rangos de 19-39 kg/m<sup>2</sup> para el grupo control y de 24-53 kg/m<sup>2</sup> para el grupo con síndrome metabólico.

En la tabla 3 se observa la distribución de los grupos de acuerdo al IMC.

#### CORRELACIÓN ENTRE GRUPOS E INDICE DE MASA CORPORAL (IMC).

**Tabla 3**

<i>Grupos</i>	<i>Controles</i>	<i>Síndrome metabólico</i>	<i>Total</i>
1	0	0	0
2	5	2	7 (11.9 %)
3	12	8	20 (33.9 %)
4	11	18	20 (49.2 %)
5	0	3	29 (5.1 %)
			59 (100 %)

El factor de necrosis tumoral-alfa se observó en rangos entre 4-22 pg/ml en el grupo con SM vs 4-19 pg/ml del grupo C. Cuando se distribuyeron de acuerdo a la concentración de esta hormona, se encontró, que el 16.9 % de los pacientes presentaron niveles de 17 pg/mL o más.

En la tabla 4, se observa la distribución del factor de necrosis tumoral-alfa, de acuerdo a su concentración plasmática.

#### CORRELACIÓN ENTRE GRUPOS Y NIVELES DE TNF-ALFA

**Tabla 3**

<i>Grupo</i>	<i>(pg/ml)</i>	<i>Controles</i>	<i>Síndrome metabólico</i>	<i>Total</i>
1	(1-4)	2	1	3 (5.1%)
2	(5-8)	12	7	21 (35.6%)
3	(9-12)	10	6	17 (28.8 %)
4	(13-16)	2	8	8 (13.6 %)
5	(17 o >)	2	31	10 (16.9 %)
				59 (100 %)

Con relación a los niveles de fibrinógeno, los rangos, en el grupo de síndrome metabólico se encontraron entre 220-635 mg/ml vs los controles que oscilaron entre 231-654 mg/ml.

La distribución de acuerdo al nivel de fibrinógeno se observa en la tabla 4.

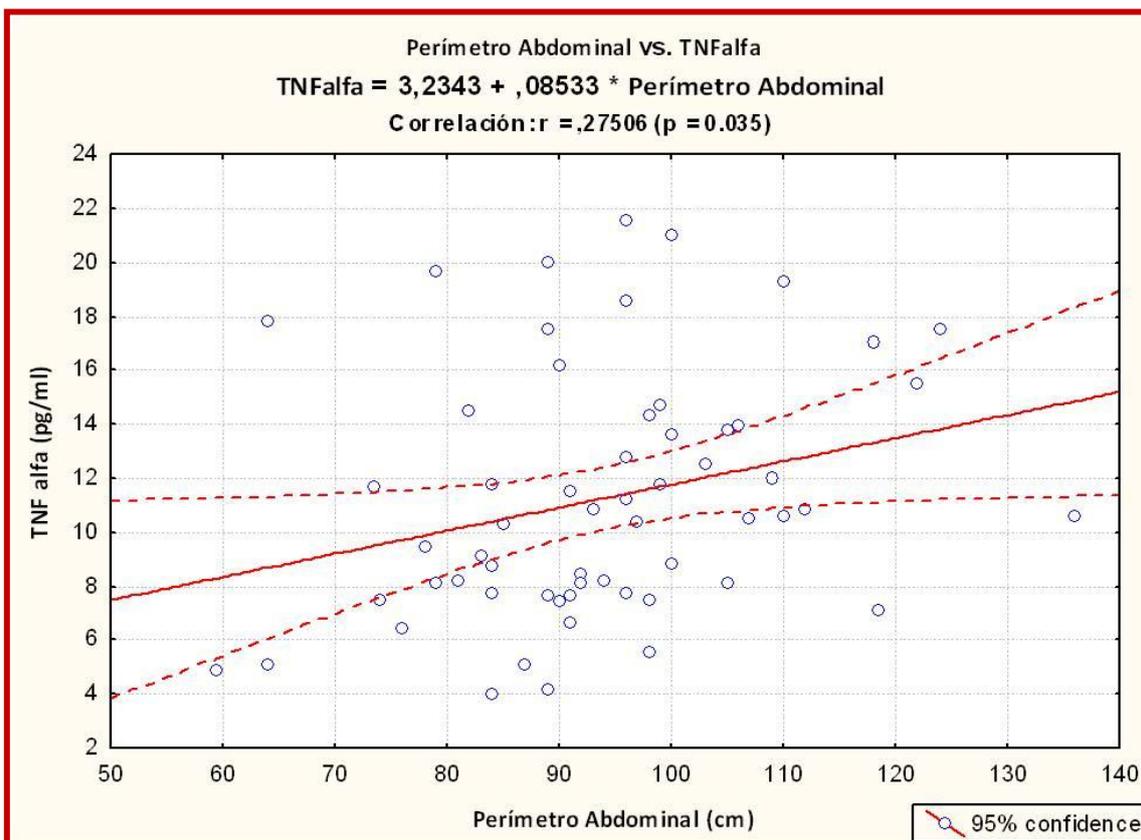
#### CORRELACIÓN ENTRE GRUPOS Y LOS NIVELES DE FIBRINÓGENO

**Tabla 4**

<i>Grupo</i>	<i>rangos</i>	<i>Controles</i>	<i>Síndrome metabólico</i>	<i>Total</i>
<b>1</b>	<b>(150-249)</b>	2 (7.1%)	1 (3.2 %)	3 (5.1 %)
<b>2</b>	<b>(250-349)</b>	9 (32.1%)	7 (22.6 %)	16 (27.1 %)
<b>3</b>	<b>(350 o &gt;)</b>	17 (42.5 %)	23 (74.2 %)	40 (67.8 %)
		28 (100 %)	31 (100)	59 (100 %)

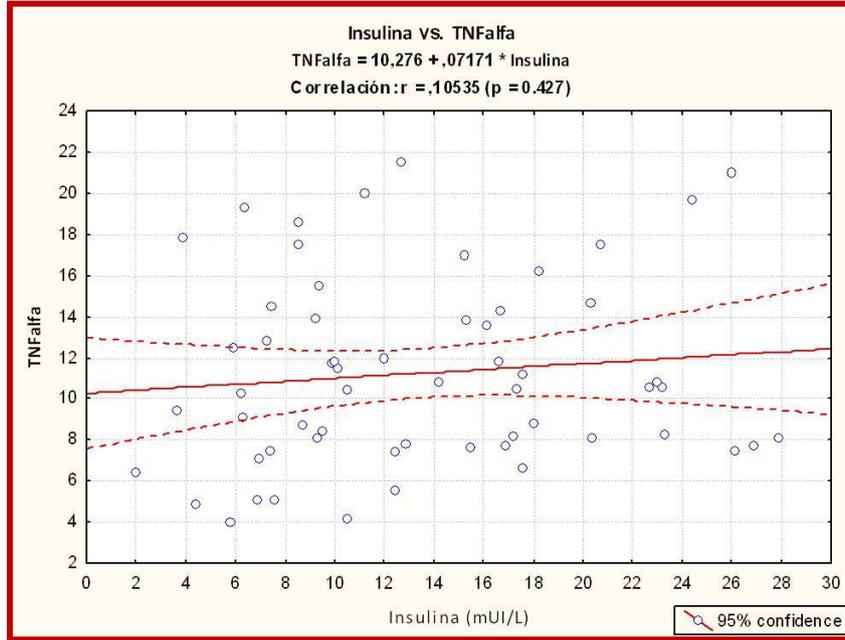
Cuando hacemos una correlación de variables, independientemente del grupo al que pertenecen, se encontró que al comparar el factor de necrosis tumoral-alfa con el perímetro abdominal, por cada cm que aumente el PA, se incrementa 0.085 el TNF-alfa. Estos datos los podemos observar, en la gráfica de dispersión.

**Grafica 1**



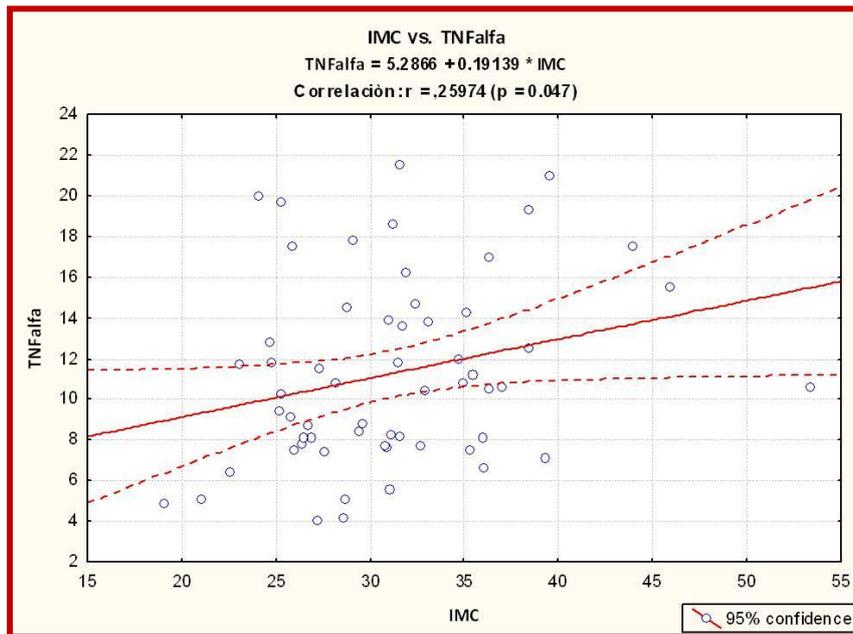
Cuando correlacionamos los valores de TNF-alfa e insulina plasmática, podemos observar, la tendencia hacia la alta, por cada miliunidad, que aumenta la insulina plasmática, se incrementará el factor de necrosis tumoral-alfa en 0.071. Esto se observa en la grafica 2.

**Grafica 2**



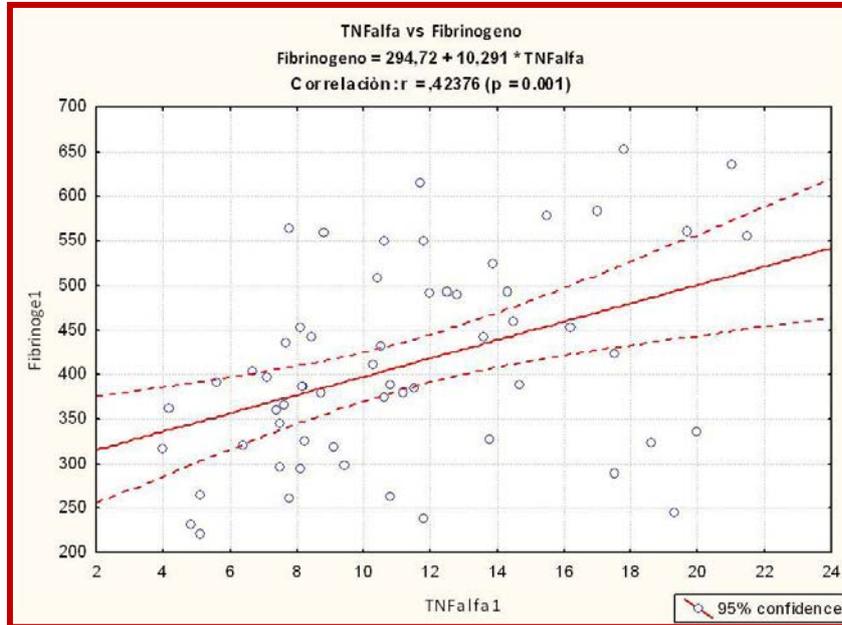
Otro de los valores que correlaciona con los niveles elevados de TNF-alfa, es el grado de obesidad, valorado por IMC. Se observa en la gráfica 3.

**Gráfica 3**



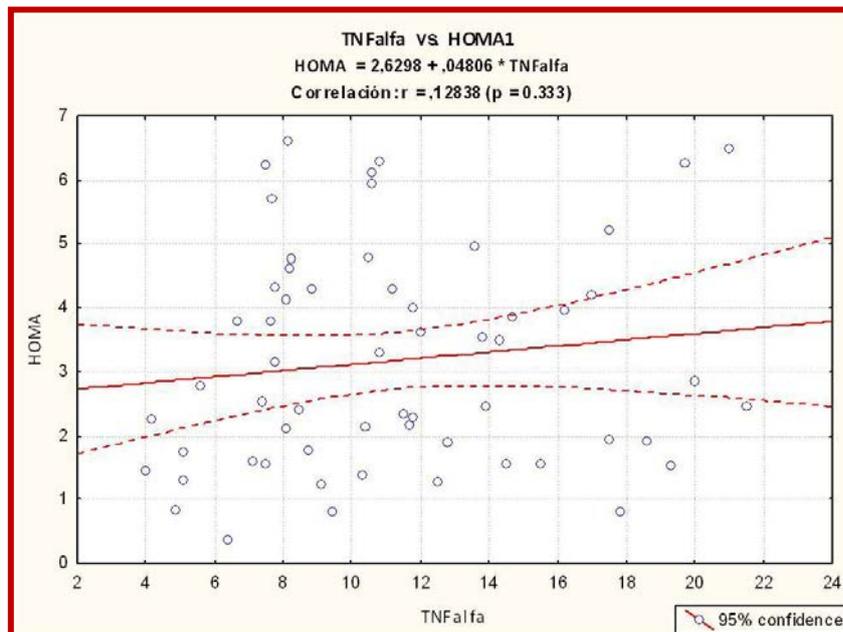
Como puede observarse en la gráfica 4, por Una elevación importante, se observa en esta grafica, en la cual, por cada pg/mL de aumento en el factor de necrosis tumoral-alfa, se incrementa el fibrinógeno a 10.29.mg/dL.

**Gráfica 4**



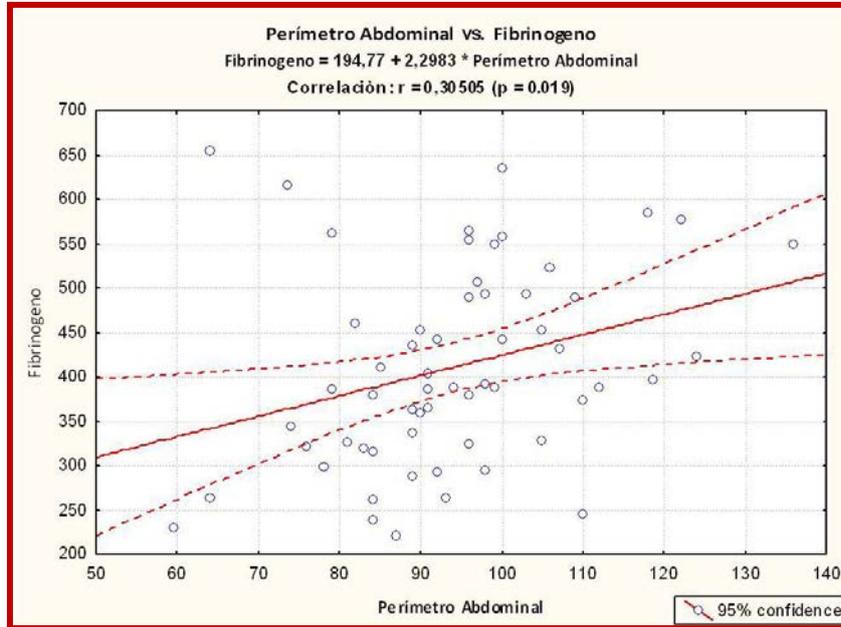
A pesar de que existe una tendencia hacia el alta, cuando se correlacionan los valores de factor de necrosis tumoral-alfa con la resistencia a la insulina calculada por medio del HOMA, no se encontró que esta diferencia fuera significativa. Se ejemplifica en el gráfica 5.

**Gráfica 5**



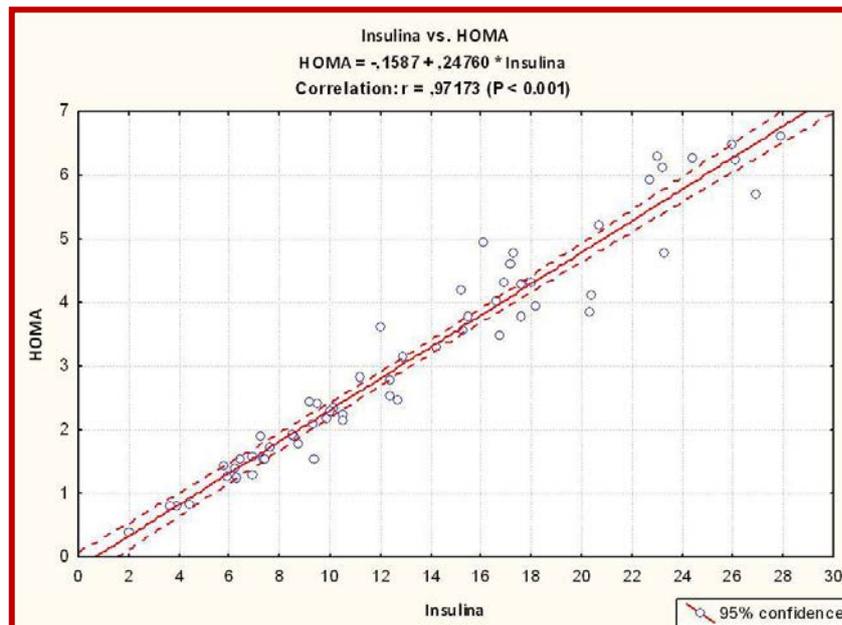
Al correlacionar los niveles de fibrinógeno con las diferentes variables podemos encontrar una buena correlación con el grado de obesidad, evaluada por perímetro abdominal en cm, como se observa en la gráfica 6, en la que se aprecia que por cada cm, que aumenta el PA, existe una elevación del fibrinógeno en 2.29.

**Gráfica 6**



Existe una correlación de forma directa entre el nivel de insulina plasmática y el grado de resistencia a la insulina valorado por HOMA. Se ilustra en la gráfica 7.

**Gráfica 7**



## DISCUSIÓN.

Se ha demostrado ya, en muchos estudios, la capacidad del tejido adiposo en producir y secretar citocinas, como el factor de necrosis tumoral-alfa, sin embargo, debido a que este tipo de citocinas se produce en el sistema monocítico-macrofago, existen algunos autores que han reportado que no existe una correlación directa entre los valores plasmáticos de TNF-alfa y el grado de obesidad.

En el estudio que llevamos acabo con una muestra de 59 pacientes, pudimos corroborar que existe una mayor producción de TNF-alfa, en el grupo de pacientes con síndrome metabólico vs controles. Se observó una correlación directa entre el nivel de perímetro abdominal y los valores de dicha hormona, lo que corrobora lo ya descrito por varios autores en sus diferentes estudios.

Un mayor grado de obesidad visceral, valorada de forma indirecta por el perímetro abdominal, se asocia con una estado proinflamatorio. A pesar de que existe una relación estadísticamente significativa entre el valor de factor de necrosis tumoral-alfa y el grado de obesidad, valorado por el índice de masa corporal y el perímetro abdominal, no se encontró diferencia entre estos marcadores de obesidad, como mejor parámetro de correlación con el TNF-alfa.

Cualquiera de los dos parámetros utilizados para valorar obesidad (IMC vs PA), cuentan con una relación directa con el nivel de TNF-alfa.

Dentro de los parámetros que se utilizaron para tratar de valorar resistencia a la acción de la insulina, tanto HOMA, insulina plasmática y glucosa de ayuno, no se pudo concluir con este estudio, la asociación entre estas variables y el nivel de factor de necrosis tumoral-alfa.

Esto podría ser explicado, por la falta de asociación que han encontrado algunos autores entre el nivel de TNF-alfa plasmático y el directamente medido en el tejido adiposo.

Se encuentra bien estudiado el mecanismo por el cual el factor de necrosis tumoral-alfa, condiciona resistencia a la acción de la insulina y por otro lado está bien establecido que el método estándar de oro para valorar el grado de resistencia a la insulina, es la pinza euglucémica-hiperinsulinémica.

En estudios previos, se ha podido establecer la correlación entre el modelo homeostático con la pinza euglucémica como parámetros de valoración de resistencia a la insulina; sin embargo estos estudios se han realizado en grupos pequeños de pacientes, por lo cual el HOMA como marcador de resistencia a la insulina tiene sus limitantes.

La resistencia a la acción de la insulina tiene un papel muy importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2 y en la aterosclerosis acelerada propia de esta enfermedad.

Se ha tratado de incluir a los factores protrombóticos como criterios del síndrome metabólico. En nuestro estudio se determinaron los niveles de fibrinógeno, considerándolo como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. No encontramos diferencia significativa en los niveles de fibrinógeno cuando se compararon los valores del grupo con SM con los del grupo control, sin embargo se pudo observar que la hiperfibrinogenemia cuenta con una relación directa con el grado de obesidad, determinada tanto por perímetro abdominal, como por el índice de masa corporal.

Este hecho corrobora que los pacientes con obesidad presentan mayor riesgo de cardiopatía isquémica y que se encuentran en un estado protrombótico de forma crónica.

También se pudo observar que el factor de necrosis tumoral-alfa juega un rol directo en la producción de fibrinógeno al estimular en el tejido adiposo la producción de factor inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI 1), lo que evita que existan niveles adecuados de plasminógeno y que éste induzca la conversión del fibrinógeno en fibrina.

En nuestro estudio pudimos encontrar que la presencia de hiperfibrinogenemia en ambos grupos fue elevada, de 67.8 %, y se definió hiperfibrinogenemia como igual o mayor de 350 mg/dL. Estos datos sugieren que la frecuencia de esta alteración es muy elevada en nuestra población, tanto en el grupo control, como en el síndrome metabólico, lo que explicaría la razón por la que no se ha incluido la hiperfibrinogenemia como parte de los criterios de esta patología.

Cuando valoramos la variable del colesterol de alta densidad, se encontró, que si bien es criterio para el síndrome metabólico, no encontró diferencia significativa, con el grupo control. Esto podría deberse a que este tipo de dislipidemia (hipoalfalipoproteinemia) es la más frecuente en población mexicana, encontrándose en 48.4 % de la población entre 20 a 69 años de edad y probablemente no debería de ser utilizada como criterio para nuestra población.

Con relación al resto de variables estudiadas, triglicéridos, colesterol total, colesterol de baja densidad, no se encontró diferencia significativa entre los grupos estudiados.

## CONCLUSIONES

El factor de necrosis tumoral-alfa, cuenta con una buena correlación con el grado de obesidad de los pacientes.

Los pacientes con obesidad deberán de recibir, independientemente del si presentan síndrome metabólico o no, tratamiento antiagregante plaquetario, como parte de la prevención primaria, para tratar de disminuir el riesgo cardiovascular.

En nuestro estudio no se observó correlación entre los niveles del factor de necrosis tumoral-alfa y el grado de resistencia a la insulina, calculada por HOMA. Esta correlación se ha demostrado cuando la resistencia a la insulina se mide con la pinza euglucémica-hiperinsulinémica, por lo que se sugiere la realización de estudios que empleen este método para establecer esta correlación en nuestra población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595–1600.
2. **Scott M Grundy, MD, PhD; H. Bryan Brewer, Jr, MD; James I. Cleeman, MD; Sidney C. Smith, Jr, MD; Claude Lenfant, MD.** Definition of Metabolic Syndrome, Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues related to Definition. *Circulation* 2004; 109:433-438.
3. **Stephan Matthaei, Michael Stumvoll, Monika Kellerer, and Hans-Ulrich Haring.** Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 585-618.
4. **Scott M. Grundy.** Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2595-2600.
5. **Carlos A. Aguilar-Salinas, Rosalba Rojas, Francisco J. Gómez-Pérez, Victoria Valles, Juan Manuel Ríos-Torres, Aurora Franco, Gustavo Olaiz, Juan A. Rull and Jaime Sepúlveda.** High Prevalence of Metabolic Syndrome in México. *Archives of Medical Research* 2004; 35: 76-81.
6. **Gerald Reaven, MD.** Metabolic Syndrome. Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2002; 106:286-288.
7. **Jerrilynn D. Burrowes, PhD, RD, CDN.** Metabolic Syndrome Controversy and Consensus. *Nutr Today*. 2006; 41(3):131-137.
8. **Lionel H Opie, MD, DPhil, FRCP.** Metabolic Syndrome. *Circulation* 2007; 115: e32-e35.
9. **Sonia S. Anand, MD, PhD; Qilong Yi, MSc; Hertzell Gerstein, MD; Eva Lonn, MD; Ruby Jacobs, RN; Vlad Vuksan, PhD; Koon Teo, MBBS; Bonnie Davis, RN; Patty Montague, MSc; Salim Yusuf, DPhil;** for the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE) and Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples (SHARE-AP) Investigators. Relationship of Metabolic Syndrome and Fibrinolytic Dysfunction to Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 108: 420-425.
10. **Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R. Daniels, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin, David J. Gordon, Ronald M. Krauss, Peter J. Savage, Sidney C. Smith Jr, John A. Spertus and Fernando Costa.** Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement Current Opinion in Cardiology 2006; 21:1–6.
11. **Dr. Antonio G. Chavez, Elvira G. Alexánder R, Ricardo A. Ruiz, Ana B. Pérez, Jaime C. Aguilera, Fabiana C. Solís, Ernesto C. Muñoz et. al.** Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13 (1): 4-30.
12. **Chidum E. Ezenwaka and Risha Kallo.** Indices of Obesity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance in Apparently Healthy Caribbean Subjects. *J. Clin. Lab. Anal.* 2003; 17: 6-11

13. **Barrett L. Chapin, MD, Sheryl Medina, MD, Dzung Le, MD, Norman Bussell, Do Phd, Kathy Bussell, Pa.** Prevalence of undiagnosed Diabetes and Abnormalities of Carbohydrate Metabolism in a U.S. Army Population. *Diabetes Care* 1999; 22: 426-429.
14. **Gerald M. Reaven, MD, Hans Lithell, MD and Lewis Landsberg, MD.** Hypertesion and Associated Metabolic Abnormalities-The Role of Insulin Resistance and The Sympathoadrenal System. *N England J Med* 1996; 334 (6): 374-381.
15. **Peter W. F. Wilson, MD, Scott M. Grundy, MD, PhD.** The Metabolic Syndrome. Practical Guide to Origins and Treatment: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1422-1425.
16. **Bo Isomaa, MD, Peter Almgren, MD, Tiinamaija Tuomi, MD, Kaj Lahti, MD, Michael Nissen, MD, Marja-Riita Taskinen, MD.** Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With The Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
17. **Enzo Bonora, MD, PhD, Giovanni Targher, MD, Riccardo C. Bonadonna, MD, Francesca Saggiani, MD, Marina B. Zenere, MD et. al.** Homeostasis Model Assesment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in thr Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
18. **American College of Endocrinology.** Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocrine Practice* 2003; 9 (1): 7-19.
19. **Cynthia M. Ferrara, PhD, Andrew P. Goldberg, MD.** Limited Value of the Homeostasis Model Assessment to Predict Insulin Resistance in Older Men With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 245-249.
20. **Jiri Hrebicek, Vladimir Janout, Jana Malincikova, Dagmar horakova, Ludek Cizek.** Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin. Endocrinol Metab* 2002; 87 (1): 144-147.
21. **I Mertens, A Verrijken, JJ Michiels, et.al.** Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. *International Journal of Obesity.* 2006; 30:1308–1314.
22. **David J. Schneider.** Abnormalities of coagulation, platelet function, and fibrinolysis associated with syndromes of insulin resistance. *Coron Artery Dis* 16:473–476.
23. **S. Anand, Qilong Yi.** Relationship of Metabolic Syndrome and Fibrinolytic Dysfunction to Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2003; 108:420-425.
24. **Steven Haffner, MD, Heinrich Taegtmeier, MD, Dphil.** Epidemic obesity and Metabolic Syndrome. *Circulation* 2003; 108: 1541-1545.
25. **Claudia P. Sánchez-Castillo, Oscar Velázquez-Monroy, Arturo berber, Agustín Lara-Esqueda, Roberto Tapia-Conyer, W. Philip T. James, and the Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000 Working Group.** Anthropometric Cutoff Points for Predicting Chronic Diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res.* 2003; 11: 442-451.
26. **Gerald M. Reaven, MD.** Importance of Identifying the Overweight Patient Who Will Benefit Most by losing Weight. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 420-423.
27. **Ruan H, Lodish HF.** Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14:447-455.

28. **Hotamisligil GS.** Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:S53-S55.
29. **Stephan Goetze, Ulrich Kintscher, Hiroaki Kawano, Yasuko Kawano, Shu Wakino, Eckart Fleck, Willa A. Hsueh, Ronald E. Law.** Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Inhibits Insulin-induced Mitogenic Signaling in Vascular Smooth Muscle Cells. *J. Biol. Chem.* 2000;24; 18279-18283.
30. **Irina Kowalska, Marek Straczkowski, Agnieszka Nikolajuk, Agnieszka Krukowska, Ida Kinalska and maria Gorska.** Plasma adiponectin concentration and tumor necrosis factor system activity in lean non-diabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 319-324.
31. **Jens M Bruun, Camilla verdich, Soren Toubro, Arne Astrup and Bjorn Richelsen.** Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Effect of weight loss in obese men. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 535-542.
32. **Anastassios G. Pittas, Nandini A. Joseph, and Andrew S: Greenberg.** Adipocytokines and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 447-452.
33. **Panagiotis Kokkorus, MD, F. Xavier Pi-Sunyer, MD, MPH.** Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 895-914.
34. **Cristina de Alvaro, Teresa Teruel, Rosario Hernández and Margarita Lorenzo.** Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Produces Insulin Resistance in Skeletal Muscle by Activation of Inhibitor  $\kappa$ B Kinase in a p38 MAPK-dependent Manner. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279 (17): 17070-17078.
35. **Chen Qi and Phillip H. Pekala.** Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Insulin Resistance in Adipocytes *MINIREVIE. P.S.E.B.M.* 2000; 223: 128-135.
36. **Gerald I. Shulman.** Cellular mechanisms of insulin resistance. *Journal Clin Investigation* 2000; 106 (2): 171-176.
37. **Erin E. Kershaw and Jeffrey S. Flier.** Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
38. **Fahumiya Samad, K. Teoman Uysal, Sarah M. Wiesbrock, Manjula Pandey, Gokhan S. Hotamisligil, and David J. Loskutoff.** Tumor necrosis factor  $\alpha$  is a key component in the obesity-linked elevation of plasminógeno inhibitor 1. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 6902-6907.
39. **Stephen E. Borst, Youngil Lee, Christine F. Conover, Eugene W. Shek and Gregory J. Bagby.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: 934-938.
40. **Philip A. Kern, Subramanian Ranganathan, Chunling li, Linda Wood, and Gouri Ranganathan.** Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 280: E745-E751.
41. **Gustavo Olaiz, jaun Rivera, Teresa Shamah, Rosalba Rojas, Salvador Villalpando, Mauricio Hernández, Jaime Sepúlveda.** Encuesta Nacional de salud y nutrición 2006. Instituto Nacional de Salud Pública. 1-131.
42. **Henry C. McGill, Jr, MD, C. Alex McMahan, PhD, Edward E. Herderick, BS. Arthur W. Zieske, MD, Gray T. Malcom, PhD, Richard E. Tracy et. al.** Obesity Accelerates the Progression of Coronary Atherosclerosis in Young Men. *Circulation* 2002; 105: 2712-2718.