

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



“Niveles de adiponectina total y de alto peso molecular en población mexicana con y sin síndrome metabólico. Utilidad para el diagnóstico de alteraciones metabólicas”

T E S I S

Para obtener el grado de:
MAESTRO EN CIENCIAS

Presenta:

Dra. Paloma Almeda Valdés

Director de tesis:

Dr. Carlos Aguilar Salinas

México D.F, 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

	Página
1. Resumen	3
2. Antecedentes	5
3. Justificación	13
4. Definición del problema	14
5. Hipótesis	15
6. Objetivo	15
7. Pacientes y métodos	
a. Diseño	16
b. Población de estudio	16
c. Tamaño de muestra	17
d. Variables de interés	18
e. Análisis estadístico	19
8. Resultados	20
9. Discusión	22
10. Conclusiones	25
11. Bibliografía	26
12. Anexos	
a. Hoja de consentimiento informado	40
b. Hoja de recolección de datos	44
13. Lista de abreviaturas	45

Resumen

Antecedentes. La adiponectina está involucrada en la fisiopatología de las alteraciones metabólicas que caracterizan al síndrome metabólico (SM). Los niveles de adiponectina total y de alto peso molecular están disminuidos en individuos con hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y obesidad; su disminución se ha considerado un factor adicional de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no existe un valor en individuos mexicanos que permita identificar estos padecimientos.

Objetivo. Determinar y comparar la utilidad de la adiponectina total (AT) y de alto peso molecular (AAPM) como indicadores de la presencia de los componentes del SM.

Material y métodos. Estudio transversal de población abierta. Se evaluó la presencia de obesidad, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, resistencia a la insulina (definida como HOMA ≥ 2.5) y SM definido por los criterios del ATP-III (Adult Treatment Panel III) y de la IDF (International Diabetes Federation). Se midió la concentración de AT y AAPM mediante ELISA. Se calculó área bajo la curva (AUC) ROC de AT y AAPM para diagnóstico de las alteraciones metabólicas y se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud (EX) del mejor punto de corte de AT y AAPM para el diagnóstico de SM.

Resultados. Participaron 269 individuos, 101 hombres (36.8%) y 168 mujeres (63.2%). La concentración de AT y AAPM fue mayor en mujeres que en hombres (9.49 [5.31] vs. 6.85 [2.78] $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.001$ y 5.7 [4.25] vs. 3.5 $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.001$). La prevalencia SM fue 26.6% y 37.9% usando los criterios ATP-III e IDF respectivamente. La concentración de AT y AAPM fue menor en individuos con SM de acuerdo a ATP-III (7.26 [3.57] vs 8.91 [4.84], $P = 0.006$ y 4.10 [3.07] vs 5.05 [4.03] $\mu\text{g/mL}$, $P = 0.007$) e IDF (7.27 [3.39] vs 9.11 [4.98], $P < 0.001$ y 3.95 [2.48] vs. 5.40 [4.40] $\mu\text{g/mL}$, $P < 0.001$). El AUC ROC de AT para el diagnóstico de obesidad fue 0.592 (IC 95% 0.510 – 0.673), hipertrigliceridemia 0.661 (IC 95% 0.596 – 0.726), hipoalfalipoproteinemia 0.624 (IC 95% 0.555 – 0.692) y RI 0.664

(IC 95% 0.597 – 0.732). Para AAPM estos valores fueron 0.610 (IC 95% 0.531 – 0.690), 0.671 (IC 95% 0.607 – 0.736), 0.633 (IC 95% 0.564 – 0.702) y 0.669 (IC 95% 0.603 – 0.735) respectivamente. Los mejores puntos de corte de la AT y AAPM para identificar SM de acuerdo a IDF fueron 9.31 y 4.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente, mientras que de acuerdo a criterios de ATP-III fueron 9.31 y 5.05 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Considerando estos valores AT tuvo S 76.4%, E 49.1%, VPP 47.8%, VPN 77.3% y EX 59.4% y AAPM S 71.5%, E 57%, VPP 50.6%, VPN 76.8% y EX 62.8% para diagnóstico de SM de acuerdo a IDF. La S, E, VPP, VPN y EX de la AT para diagnóstico de SM de acuerdo a ATP-III fueron 75.3%, 45.3%, 35.5%, 82.0% y 53.9% y de AAPM 71.4%, 50%, 36.4%, 81.3% y 56.1%.

Conclusiones. La AT y AAPM tuvieron utilidad limítrofe semejante para el diagnóstico de alteraciones metabólicas en mexicanos. La exactitud de la AAPM fue discretamente mayor que la de la AT para el diagnóstico de SM tomando en cuenta los criterios de SM de ATP-III e IDF.

Antecedentes

La adiponectina es una hormona peptídica producida por el tejido adiposo. Su concentración en el plasma es relativamente elevada y está involucrada en procesos metabólicos importantes.

Fue descrita por primera vez en 1995 en forma independiente por varios grupos: Scherer y Lodish la llamaron “proteína de adipocitos de 30 kDa relacionada al complemento” (Acrp30), Spiegelman y colaboradores la denominaron AdipoQ [1]. Tomita y colaboradores la aislaron del plasma humano y le asignaron el nombre de “proteína de unión a gelatina de 28 kDa” (GBP28) por su alta afinidad a la gelatina que se utilizó en el método [2]. Fue clonada por primera vez a partir de tejido adiposo humano por el grupo de Matsuzawa, y la llamaron “transcrito más abundante del gen apM1 en tejido adiposo”.

Esta adipocitocina está codificada por un gen localizado en el cromosoma 3q27 llamado ACDC, APM1 o ADIPOQ, el cual contiene tres exones [3].

Estructura y efectos de la adiponectina

La adiponectina es una proteína de 28 kDa, cuenta con 247 aminoácidos y cuatro dominios: 1) un péptido señal amino-terminal que dirige a la hormona al retículo endoplásmico para su eventual secreción, 2) una región variable que difiere entre especies; 3) un dominio de 65 aminoácidos con similitud a la colágena (cAd), que contiene secuencias repetidas importantes para la formación de hélices triples y 4) un dominio globular en su extremo carboxilo terminal (gAd) que tiene homología con C1q, el dominio globular de las colágenas tipo VIII y X, así como con el factor de necrosis tumoral alfa. En la figura 1 se ilustran los dominios de la adiponectina [4].

Una vez sintetizada, la adiponectina sufre modificaciones (hidroxilaciones y glicosilaciones), se libera al torrente sanguíneo en donde circula en concentraciones de 5 a 30 µg/mL, representando 0.01% de todas las proteínas plasmáticas. En la circulación forma complejos y circula como trímeros y

hexámeros o adiponectina de bajo peso molecular y en una forma multimérica (adiponectina de alto peso molecular) [5].

La forma monomérica de adiponectina de 30 kDa sólo se encuentra en los adipocitos. En la circulación, automáticamente tres moléculas de adiponectina se unen mediante la asociación de los dominios globulares. Posteriormente, cuatro a seis trímeros se asocian a través de sus dominios parecidos a la colágena para formar complejos de alto peso molecular que circulan en plasma. Las interacciones entre los dominios globulares y parecidos a la colágena son importantes para la estabilidad y actividad de los multímeros de la adiponectina. En la figura 2 se observa un diagrama de la formación de complejos de alto peso molecular de adiponectina.

La principal forma circulante de la adiponectina es la proteína completa, pero su división proteolítica en el aminoácido 110, llevada a cabo por elastasa y otras proteasas, genera una forma globular, formada por el dominio del extremo carboxilo terminal que circula en menor cantidad.

Se han identificado dos receptores de adiponectina: AdipoR1 y AdipoR2, con homología del 67%. Estos receptores son proteínas de membrana con homología a los receptores acoplados a proteínas ligadoras de GTP (proteínas G). Los dos receptores de adiponectina contienen siete dominios transmembranales pero son estructuralmente distintos a los receptores acoplados a proteínas G, su extremo carboxilo terminal es extracelular, su extremo amino terminal es intracelular y no se acoplan con proteína G. AdipoR1 se une con alta afinidad a la adiponectina globular, mientras que AdipoR2 se une tanto a la forma completa como a la forma globular de la adiponectina. En ratones AdipoR1 se expresa en todos los tejidos, pero más abundantemente en músculo esquelético, mientras que AdipoR2 se expresa predominantemente en el hígado. La mayor parte de los efectos de la adiponectina en el músculo están mediados por la adiponectina globular, cuya afinidad con AdipoR1 es mayor. En humanos ambos receptores están expresados en forma abundante en el hígado [6, 7, 8].

Los mecanismos de señalización responsables de la acción de la adiponectina no son totalmente conocidos. APPL1 (Adaptor protein containing pleckstrin homology domain, phosphotyrosine domain, and leucine zipper motif) interactúa con AdipoR1 y AdipoR2 *in vitro* y se postula que funciona como una proteína adaptadora, mediando la transducción de la señal de adiponectina y la expresión de proteínas involucradas en la señalización de esta vía. APPL1 es una proteína adaptadora, contiene 709 aminoácidos y múltiples dominios funcionales, interactúa con alrededor de 14 proteínas incluyendo receptores de membrana y moléculas de señalización de varias vías para mediar apoptosis, proliferación celular, remodelamiento de la cromatina, localización endosomal de proteínas y supervivencia celular. El dominio PTB de APPL1 interactúa directamente con la región intracelular de los receptores de adiponectina y a través de esta interacción media la señalización de adiponectina y sus efectos en el metabolismo. La función general del dominio PTB es actuar como un adaptador o proteína de andamiaje para la unión de proteínas, principalmente aquellas en vías de señalización.

Por otra parte, Rab5 interactúa con APPL1 y la adiponectina estimula esta interacción. Rab5 es una proteína, miembro de la familia de las GTPasas pequeñas conocidas por facilitar la translocación de GLUT4 en adipocitos. La interacción de APPL1 con Rab5 parece ser necesaria para que APPL1 medie la señalización de adiponectina y tiene un papel en la traslocación a la membrana de GLUT4 mediada por adiponectina.

Finalmente, APPL1 también interactúa con moléculas de señalización en la vía de la insulina. Se ha demostrado que la disminución de la expresión de APPL1 reduce la activación de Akt dependiente de insulina. La comunicación cruzada entre la vía de señalización de adiponectina e insulina es uno de los mecanismos que explica el efecto de sensibilización a la insulina de adiponectina en las células musculares. APPL1 es indispensable para la señalización y el efecto sensibilizador de la insulina de adiponectina. En la figura 3 se muestra el papel de APPL1 en la vía de señalización de la adiponectina [9, 10].

La adiponectina efectúa sus acciones principalmente a través de la activación de la cinasa activada por adenosín-monofosfato (AMPK), la cinasa activada por el mitógeno p38 (MAPK) y a través del receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR- α) en el músculo esquelético y en el hígado.

La activación de AMPK por adiponectina es el paso clave en la mayoría de los efectos de la adiponectina. AMPK es un sensor del estatus energético celular y su activación disminuye los procesos que consumen ATP como la biosíntesis, crecimiento celular y proliferación y aumenta los procesos catabólicos que generan ATP. En general AMPK es activada por un aumento del índice AMP/ATP celular o por cinasas como LKB1 o la proteína cinasa cinasa dependiente de calmodulina. Se desconoce el mecanismo molecular de la activación de AMPK a través de APPL1.

En el hígado, la adiponectina disminuye el nivel de glucosa. Este efecto es principalmente a través del aumento en la oxidación de ácidos grasos, la captación de glucosa y la inhibición de la gluconeogénesis hepática, por disminución de la expresión de la enzima fosfoenolpiruvato carboxicinas y glucosa-6-fosfatasa. [6, 11].

En el músculo la adiponectina activa a AMPK, p38 MAPK PPAR- α , incrementando la captación y oxidación de ácidos grasos libres y la captación de glucosa.

La disminución de la adiponectina circulante se correlaciona con inflamación y aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular por engrosamiento de la íntima debido a proliferación de células de músculo liso en arterias dañadas. La adiponectina suprime la migración de células musculares mediante el aumento de la producción de óxido nítrico (NO) por activación de AMPK y la sintasa de NO endotelial (eNOS). Existe una relación directa entre la disminución de APPL1 y falta de vasodilatación, lo cual ocasiona disfunción endotelial. En los vasos sanguíneos, la adiponectina disminuye la expresión de moléculas de adhesión (molécula de adhesión intracelular-1, molécula de adhesión vascular celular-1 y E-selectina) [6].

En el tejido adiposo adiponectina promueve el almacenamiento de grasa, preferencialmente en el tejido adiposo e incrementa la sensibilidad a la insulina.

Finalmente, en macrófagos la adiponectina inhibe la expresión del receptor A-1, lo cual causa disminución de la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas e inhibición de la formación de células espumosas [12].

Es así como la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina mediante: 1) la disminución del contenido de triglicéridos en tejidos sensibles a la insulina, 2) incrementando la combustión de ácidos grasos y la utilización de energía mediante la activación de PPAR- α y 3) aumentando la oxidación de ácidos grasos y captación de glucosa mediante la activación de AMPK.

Factores asociados a la concentración de adiponectina

A pesar de que la adiponectina se produce en el tejido adiposo, su concentración es paradójicamente menor en individuos con obesidad, con mayor cantidad de tejido adiposo, al compararlos con individuos delgados y su concentración se incrementa con la disminución de peso [13, 14].

Spiegelman desde 1996 en su descripción original de adipoQ (adiponectina) demostró que la expresión de RNAm de adipoQ era menor en muestras de ratones y humanos con obesidad [1].

Por otra parte, la diabetes también ha sido asociada con cifras bajas de adiponectina. En diferentes estudios de individuos de diversos grupos étnicos, con diabetes se ha encontrado consistentemente disminución en la concentración de adiponectina.

En un estudio realizado en tres grupos de indios Pima: con tolerancia normal a la glucosa, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2, la concentración de adiponectina mostró una relación mayor con la sensibilidad a la insulina y con la hiperinsulinemia en ayuno en comparación que con la relación con la cantidad de tejido adiposo y la glucemia. Los autores sugieren que los principales

determinantes de la hipoadiponectinemia encontrada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia [15].

En otro estudio prospectivo también realizado en los indios Pima, los individuos con diabetes tuvieron menor concentración de adiponectina. Adicionalmente, las concentraciones de adiponectina mayores fueron asociadas con una disminución del 40% de riesgo para desarrollar diabetes [16].

En un estudio con monos Rhesus, que se caracterizan por el desarrollo de diabetes y obesidad en forma espontánea en una gran proporción de los casos, los niveles de adiponectina fueron menores en obesos que en delgados. Cuando los monos desarrollaron diabetes el peso disminuyó y la leptina disminuyó a niveles encontrados en los delgados, sin embargo, la adiponectina no se incrementó al disminuir de peso y permaneció menor que en monos delgados. Además, en este estudio se demostró un cambio longitudinal en los niveles de adiponectina durante el desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2 con disminución de la adiponectina desde las etapas más tempranas de obesidad, cuando existe resistencia a la insulina e hiperinsulinemia antes del desarrollo de diabetes tipo 2. La concentración de adiponectina tuvo alta correlación con la estimación de la sensibilidad a la insulina (valor M) durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica. Con estos hallazgos se concluye que la hipoadiponectinemia tiene una fuerte relación con la resistencia a la insulina [17].

En humanos, este mismo hallazgo fue confirmado en el estudio previamente mencionado en el que participaron indios Pima, en quienes la resistencia a la insulina se asoció con disminución de los niveles de adiponectina. Nuevamente la adiponectina se comportó como marcador de la sensibilidad a la insulina y disminuyó con cualquier grado de intolerancia a la glucosa [16].

Se ha demostrado que los hombres tienen concentraciones menores de adiponectina en plasma en comparación con mujeres, mientras que entre mujeres pre y post-menopáusicas no existe diferencia. Lo anterior sugiere que los andrógenos pudieran reducir la concentración de adiponectina y de hecho, en un

experimento la castración de ratones incrementó los niveles de adiponectina y el tratamiento con testosterona los disminuyó. En este mismo estudio, en adipocitos cultivados, la testosterona y la 5-dehidrotestosterona suprimieron la secreción de adiponectina. Los autores sugieren que los andrógenos disminuyen los niveles de adiponectina a través una disminución en su secreción a partir de los adipocitos [18]. En hombres y mujeres con enfermedad cardiovascular se demostraron niveles de adiponectina en plasma menores en comparación con los de un grupo sin enfermedad cardiovascular pareados por edad e índice de masa corporal. La disminución de adiponectina puede ser considerada como un factor adicional de riesgo cardiovascular. El mecanismo propuesto es que la adiponectina puede actuar como modulador de la función endotelial, ya que se ha demostrado que *in vitro* la adiponectina inhibe la adhesión de monocitos y la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1, E-selectina e ICAM-1 involucradas en el proceso de aterogénesis [19].

Un grupo particular de individuos son los que tienen insuficiencia renal crónica terminal, ya que presentan niveles elevados de adiponectina por disminución de su depuración. Sin embargo, aún dentro de este grupo de pacientes, la menor concentración de adiponectina es un predictor fuerte e independiente de desenlaces cardiovasculares, hallazgos comparables con los de la población sin insuficiencia renal [20].

Adiponectina de alto peso molecular

Recientemente se ha postulado y demostrado que los efectos en el metabolismo de la glucosa y función endotelial son dependientes de la concentración de la forma de adiponectina de alto peso molecular. La relación adiponectina de alto peso molecular/adiponectina total (índice S_A) refleja mejor la actividad biológica de la adiponectina [21].

En un estudio se examinó la distribución de los complejos de adiponectina en ratones obesos con resistencia a la insulina (ob/ob). En el análisis de las formas de adiponectina con sedimentación, se demostró que los niveles de adiponectina

total fueron semejantes en obesos (ob/ob) y delgados (ob/+), sin embargo, los ratones obesos tuvieron disminución del porcentaje de la adiponectina de alto peso molecular. Al administrar tratamiento con tiazolidinedionas, se observó aumento de adiponectina principalmente en su forma de alto peso molecular. En el mismo estudio se administró tratamiento con rosiglitazona a hombres no diabéticos, demostrándose un incremento (aproximadamente del 50%) en niveles totales de adiponectina, pero principalmente de la forma de alto peso molecular [22].

En otro estudio en el que se midió mediante ELISA la adiponectina de alto peso molecular y se calculó la relación adiponectina de alto peso molecular/adiponectina total los valores fueron significativamente menores en hombres en comparación con mujeres. Los autores postulan que este hallazgo pudiera tener relación con mayor riesgo de resistencia a la insulina y aterosclerosis en hombres [23].

Finalmente, en una cohorte de pacientes con diabetes el tratamiento con troglitazona durante 3 meses mejoró la sensibilidad a la insulina y tuvo correlación con la concentración de adiponectina de alto peso molecular y no así con la concentración de adiponectina total [24].

La forma de alto peso molecular de la adiponectina está reducida en hiperinsulinemia generalmente en relación a resistencia a la insulina. Se ha postulado que la hipoadiponectinemia pudiera ser no solo el efecto sino la causa de la resistencia a la insulina. En esta hipótesis se sugiere un círculo vicioso durante el cual la hiperinsulinemia ocasiona disminución de la adiponectina, lo cual disminuye más la sensibilidad a la insulina ocasionando mayor hiperinsulinemia que a su vez reduce los niveles de adiponectina de alto peso molecular [25, 26].

En un estudio prospectivo realizado en japoneses que emigraron a Estados Unidos, sin diabetes mellitus al inicio, se encontró una asociación entre niveles bajos de adiponectina total y adiponectina de alto peso molecular con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. La adiponectina de alto peso molecular medida por

ELISA y el índice S_A fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de diabetes tipo 2. La relación entre adiponectina de alto peso molecular y diabetes mellitus tipo 2 fue mayor en comparación con la relación con la adiponectina total [27].

La acumulación central de grasa se considera como una característica del síndrome metabólico. En un estudio se encontró una correlación negativa entre la adiponectina de alto peso molecular medida por Western blot y la distribución central de grasa estimada por el índice cintura/cadera. La asociación fue mayor que la encontrada con adiponectina total. Además, no existió correlación con los niveles de adiponectina y la cantidad de tejido adiposo total lo cual revela la asociación de la concentración de adiponectina con la cantidad del tejido adiposo abdominal más que con la cantidad total. En este mismo estudio, la concentración de adiponectina de alto peso molecular tuvo una correlación con niveles mayores de HDL grandes, disminución de VLDL grandes y LDL pequeñas. Nuevamente la asociación fue mayor con la adiponectina de alto peso molecular que con adiponectina total. Lo anterior sugiere que la adiponectina de alto peso molecular es un mejor marcador de la presencia de síndrome metabólico [28].

En otro estudio también en pacientes con diabetes, se concluyó que la adiponectina de alto peso molecular tiene una mejor asociación que la adiponectina total con la presencia de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes: se encontró que la forma de alto peso molecular y el índice S_A fue significativamente menor en hombres con enfermedad coronaria. Por otra parte, en las mujeres, aunque no alcanzó significancia estadística, el índice S_A también fue menor en las que tenían enfermedad coronaria [29].

El tratamiento con tiazolidinedionas aumenta la concentración de adiponectina de alto peso molecular selectivamente e incrementa el índice S_A . Aparentemente las tiazolidinedionas actúan directamente en adipocitos incrementando la secreción de adiponectina de alto peso molecular e inducen la expresión del receptor tipo 2 de adiponectina en adipocitos y macrófagos.

Hasta ahora es evidente que concentraciones bajas de adiponectina se asocian a un perfil metabólico desfavorable, caracterizado por resistencia a la insulina, obesidad y dislipidemia así como con los desenlaces de estas alteraciones como son diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.

Justificación

Un 26.6% y 13.6% de adultos mexicanos, de acuerdo a los criterios del ATP-III y los de la Organización Mundial de la Salud respectivamente, tienen síndrome metabólico. [30]

Los desenlaces asociados con el síndrome metabólico, como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, tienen alta morbilidad y mortalidad.

Se ha demostrado que la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular están disminuidas en pacientes con diabetes, resistencia a la insulina y obesidad. La disminución de la concentración de adiponectina probablemente pudiera ser documentada antes del diagnóstico de estas enfermedades. Sin embargo, actualmente no existe un valor mediante el cual se identifiquen estos padecimientos, lo cual limita el uso y la aplicación de la medición de adiponectina en la práctica clínica. Por otra parte, no se han realizado estudios en la población mexicana que hayan determinado la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular y su relación con la resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico. Existe una necesidad de herramientas que permitan realizar la detección del riesgo de padecimientos metabólicos en forma temprana, con la finalidad de aplicar medidas preventivas y evitar el desarrollo de las complicaciones asociadas a estos padecimientos. Es necesario ampliar el conocimiento acerca de las características particulares de la población mexicana, en este caso, sobre las concentraciones de adiponectina total y de alto peso molecular en nuestra población con la finalidad de identificar pacientes susceptibles en forma temprana y aplicar medidas terapéuticas preventivas.

Definición del problema

Hay evidencia suficiente que sustenta que la adiponectina es un determinante de la sensibilidad a la insulina. Concentraciones bajas se asocian a un riesgo mayor de diabetes y enfermedad cardiovascular. Su relevancia biológica ha sido probada en caucásicos, afroamericanos y en asiáticos. La información que existe en población latinoamericana o de origen mestizo [31]. No se ha determinado un nivel que permita diferenciar entre pacientes con y sin síndrome metabólico o estados de resistencia a la insulina, por lo que la medición de adiponectina actualmente no tiene una utilidad clínica. Los costos de su medición han disminuido en los años recientes; es factible que a mediano plazo deje de ser un parámetro limitado a estudios de investigación.

Por estos motivos es relevante describir la distribución de la concentración de adiponectina total y su variante de alto peso molecular en la población mexicana. Además, es necesario identificar un punto de corte que permita distinguir poblaciones que con herramientas clínicas básicas no es posible diferenciar (por ejemplo: distinguibles por la existencia de resistencia a la insulina).

Hipótesis

Hipótesis: La adiponectina de alto peso molecular tiene utilidad semejante para la identificación de alteraciones metabólicas.

Objetivo general

Identificar si la medición de la adiponectina de alto peso molecular proporciona información adicional a la adiponectina total para la identificación de alteraciones metabólicas en población mexicana.

Objetivos específicos

1. Determinar y comparar la utilidad de la adiponectina total y de alto peso molecular para el diagnóstico de alteraciones metabólicas en mexicanos:
 - 1.1. En el diagnóstico de obesidad
 - 1.2. En el diagnóstico de hipertrigliceridemia
 - 1.3. En el diagnóstico de hipoalfalipoproteinemia
 - 1.4. En el diagnóstico de resistencia a la insulina
2. Determinar y comparar la utilidad de la adiponectina total y de alto peso molecular para el diagnóstico de síndrome metabólico en población mexicana mediante el cálculo de:
 - 2.1. Sensibilidad
 - 2.2. Especificidad
 - 2.3. Valor predictivo positivo
 - 2.4. Valor predictivo negativo
 - 2.5. Exactitud

Pacientes y Métodos

Diseño

Estudio transversal y observacional.

Población de estudio

La población para este estudio consistió de adultos mexicanos. Los individuos participantes formaron parte del estudio de cohorte para el estudio del síndrome metabólico, el cual es un proyecto en desarrollo del Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Se invitó a participar en este estudio al personal de diversas dependencias: (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Secretaría de Salud Pública, Fondo Nacional de de Habitaciones Populares (Fonhapo), DICONSA y Leviton). Las personas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión participaron en este estudio.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres entre 20 y 69 años
- Mestizos mexicanos (padres y abuelos nacidos en México)

Criterios de exclusión

- Fiebre (38°C o más)
- Antecedente de haber permanecido en cama durante más de 48 horas en las dos semanas previas
- Embarazo
- Cardiopatía isquémica o equivalentes (enfermedad carotídea, enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta o la presencia de ondas Q en electrocardiograma)
- Historia de diabetes mellitus
- Historia de hipertensión arterial
- Historia de dislipidemia

- Uso de fármacos que alteren el perfil metabólico
- Enfermedad hepática activa
- Enfermedad renal
- Historia de neoplasia
- Abuso o dependencia de bebidas alcohólicas u otras drogas
- Depresión o psicosis
- Atletas de alto rendimiento

No se excluyeron los individuos que fueron diagnosticados con diabetes mellitus, dislipidemia o hipertensión arterial como resultado de las mediciones realizadas en el estudio.

Cálculo del tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de la muestra tomando en consideración la comparación de dos promedios de una variable continua, en este caso de adiponectina de alto peso molecular. Se consideró una hipótesis a dos colas y una diferencia de 25% en las concentraciones de adiponectina de alto peso molecular entre pacientes con y sin alteraciones metabólicas. Los datos sobre la media y desviación estándar de la adiponectina de alto peso molecular fueron tomados de un estudio previo [5] en el cual se realizó medición por ELISA en mujeres y hombres sanos. Para considerar la diferencia de 25% se tomó en consideración el mismo estudio, en el cual se menciona una diferencia de 40% (2.2 µg/ml) en los niveles de adiponectina de alto peso molecular entre personas con tolerancia normal a la glucosa y diabetes mellitus [5].

Mujeres

Tamaño del efecto:

$$6.4 \mu\text{g/mL} \times 0.25 = 1.6$$

Desviación estándar (S): 3 µg/ml

$$Z_{\alpha} = 1.96 \quad (\alpha = 0.05)$$

$$Z_{\beta} = 0.84 \quad (\beta = 1 - 0.80 = 0.20)$$

$$n = \frac{2s^2(Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

Tamaño de la muestra 55 mujeres en cada grupo = 110 mujeres en total

Hombres

Tamaño del efecto:

$$4.5 \mu\text{g/mL} \times 0.25 = 1.1$$

Desviación estándar (S): 2.7 $\mu\text{g/ml}$

$Z\alpha$ (dos colas) = 1.96 (para $\alpha = 0.05$)

$Z\beta = 0.84$ ($\beta = 1 - 0.80 = 0.20$)

Tamaño de la muestra 103 por grupo, 207 hombres en total

Se requerirán un total de 317 pacientes aproximadamente para detectar una diferencia de 25% en los niveles de adiponectina de alto peso molecular entre población con y sin síndrome metabólico, con un error alfa de 5% y un error beta de 20% (poder de 80%)

Variables de interés

Se determinó la presencia de alteraciones metabólicas de acuerdo a las siguientes definiciones:

- Obesidad: índice de masa corporal (peso/talla²) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Hipertrigliceridemia: nivel de triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dL}$.
- Hipoalfalipoproteinemia: colesterol de alta densidad (HDL) $< 40 \text{ mg/dL}$ en hombres o $< 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres.
- Resistencia a la insulina: HOMA (homeostasis model assessment) (insulina en ayuno ($\mu\text{U/mL}$) x glucosa en ayuno (mg/dL) / 405) ≥ 2.5 .
- Síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP-III (Adult Treatment Panel III) como tres o más de las siguientes alteraciones [32]:
 - o Circunferencia de cintura $\geq 88 \text{ cm}$ en mujeres ó $\geq 102 \text{ cm}$ en hombres
 - o Nivel de triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dL}$
 - o Nivel de HDL $< 40 \text{ mg/dL}$ en hombres o $< 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres
 - o Glucosa en ayuno $\geq 100 \text{ mg/dL}$

- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la IDF (International Diabetes Federation) definido como obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 80 cm en mujeres ó ≥ 90 cm en hombres más dos o más de los siguientes [33]):
 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
 - HDL ≤ 50 mg/dL en mujeres ó ≤ 40 mg/dL en hombres
 - Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL
 - Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg

La medición de las variables bioquímicas fue realizada en el laboratorio del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. El laboratorio está certificado para la estandarización de las pruebas de acuerdo al programa de evaluación de laboratorios del College of American Pathologists. Todas las muestras se tomaron después de un ayuno de 8 a 12 horas, con aplicación de torniquete con duración menor a 1 minuto y fueron mantenidas a temperatura de -80°C hasta su análisis. La medición de adiponectina de alto peso molecular se realizó con ELISA (EZHMWA-64K Millipore®), el cual tiene sensibilidad de 1.5 mg/mL, intervalo de medición de 1.5-100 ng/mL, coeficiente de variación inter-ensayo de 2.4-8.4% e intra-ensayo de 1-7.4%. La medición de adiponectina total se realizó con ELISA (EZHADP- 61K Millipore®), el cual tiene sensibilidad de 0.5 ng/mL, intervalo de medición de 1.56-200 ng/ml, coeficiente de variación inter-ensayo de 1.8 a 6.1% e intra-ensayo de 3 a 8.8%. La determinación de triglicéridos se realizó con método enzimático (Boehringer Mannheim®), el cual tiene coeficiente de variación intra-ensayo de 5%. El colesterol-HDL fue medido después de la precipitación de VLDL y LDL con el método fosfotungstato (Boehringer Mannheim®), el cual tiene coeficiente de variación intra-ensayo 5%. El colesterol-LDL fue estimado con la fórmula de Friedewald. La glucosa fue determinada con método glucosa-oxidasa (Boehringer Mannheim®). Finalmente la medición de insulina se realizó con inmunoensayo enzimático (MEIA) (Abbott®), que tiene sensibilidad de 1 $\mu\text{U/mL}$.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables se utilizó promedio y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar según fuera apropiado. Para realizar el análisis estadístico, se realizó comparación de promedios con estadística no-paramétrica (U-Mann Whitney). Después de transformación logarítmica de las variables con distribución no normal, calcularon coeficientes de correlación de Pearson entre adiponectina total y adiponectina de alto peso molecular y triglicéridos, colesterol HDL, glucosa, insulina, HOMA y peso corporal. Se calculó el área bajo la curva ROC de la adiponectina total y de alto peso molecular para el diagnóstico de obesidad, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y resistencia a la insulina. Se identificó el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de síndrome metabólico y se calculó su especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS versión 15.

Resultados

Se incluyeron 269 individuos, 101 hombres (36.8%) y 168 mujeres (63.2%). Las características de la población participante en el estudio se muestran en la tabla 1. De acuerdo a criterios de ATP-III la prevalencia de síndrome metabólico fue 28.6% mientras que considerando los criterios de la IDF la prevalencia fue de 37.9%.

La concentración de adiponectina total (6.85 [2.78] vs. 9.49 [5.31], $P < 0.001$) y de alto peso molecular (3.5 [2.65] vs. 5.7 [4.25] $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.001$) fue menor en hombres que en mujeres.

La concentración de adiponectina total y de alto peso molecular fue menor en individuos con síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de ATP-III (7.26 [3.57] vs. 8.91 [4.84] $\mu\text{g/mL}$, $P = 0.006$ y 4.10 [3.07] vs. 5.05 [4.03] $\mu\text{g/mL}$, $P = 0.007$) e IDF (7.27 [3.39] vs 9.11 [4.98] $\mu\text{g/mL}$ $P < 0.001$ y 3.95 [2.48] vs. 5.40 [4.40] $\mu\text{g/mL}$, $P = 0.001$). (Figura 4 A-D).

Se encontró una correlación negativa entre la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular con el peso corporal ($R = -0.383$, $P < 0.001$ y $R = -0.388$, $P < 0.001$), concentración de insulina ($R = -0.335$, $P < 0.001$ y $R = -0.322$, $P < 0.001$), HOMA (-0.336 , $P < 0.001$ y -0.323 , $P < 0.001$) y triglicéridos ($R = -0.362$, $P < 0.001$ y $R = -0.356$, $P < 0.001$) y positiva con la concentración de colesterol-HDL ($R = 0.494$, $P < 0.001$ y $R = 0.512$, $P < 0.001$). (Figuras 5 A-J).

El área bajo la curva ROC de la adiponectina total para el diagnóstico de obesidad fue 0.592 (IC 95% 0.510 a 0.673, $P = 0.028$), para hipertrigliceridemia de 0.661 (IC 95% 0.506 a 0.726, $P < 0.001$). El valor respectivo para diagnóstico de hipoalfalipoproteinemia fue 0.624 (IC 95% 0.555 a 0.692, $P = 0.001$) y para resistencia a la insulina 0.664 (IC 95% 0.597 a 0.732, $P < 0.001$).

El área bajo la curva ROC de la adiponectina de alto peso molecular para el diagnóstico de obesidad fue 0.610 (IC 95% 0.531 a 0.690, $P = 0.008$), para hipertrigliceridemia 0.671 (IC 95% 0.607 a 0.736, $P < 0.001$), hipoalfalipoproteinemia 0.633 (IC 95% 0.564 a 0.702, $P < 0.001$) y para resistencia a la insulina 0.669 (IC 95% 0.603 a 0.735, $P < 0.001$).

El área bajo la curva ROC del índice S_A para el diagnóstico de obesidad fue 0.613 (IC 95% 0.536 a 0.689, $P = 0.007$), para hipertrigliceridemia 0.616 (IC 95% 0.549 a

0.683, $P < 0.001$), hipoalfalipoproteinemia 0.606 (IC 95% 0.535 a 0.677, $P = 0.004$) y para resistencia a la insulina 0.622 (IC 95% 0.554 a 0.691, $P = 0.001$). (Figuras 6 A-D).

Los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad de la adiponectina total y de alto peso molecular para identificar el síndrome metabólico de acuerdo a la definición de la IDF fueron 9.31 $\mu\text{g/mL}$ y 4.85 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, mientras que de acuerdo a la definición de ATP-III fueron 9.31 $\mu\text{g/dL}$ y 5.05 $\mu\text{g/dL}$, respectivamente. Considerando estos valores la adiponectina total tuvo una sensibilidad de 76.4%, especificidad de 49.1%, valor predictivo positivo de 47.8%, valor predictivo negativo de 77.3% y exactitud de 59.4% y la de alto peso molecular 71.5%, 57%, 50.6%, 76.8% y 62.8%, respectivamente, para el diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo a la IDF. Para el diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo a ATP-III la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud de la adiponectina total fueron 75.3%, 45.3%, 35.5%, 82.0% y 53.9% y de la adiponectina de alto peso molecular 71.4%, 50%, 36.4%, 81.3% y 56.1%.

Discusión

Los niveles bajos de adiponectina se han asociado en forma significativa con alteraciones metabólicas, en especial con resistencia a la insulina. De acuerdo a la mayoría de las definiciones del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina es una parte central de su fisiopatología. Los individuos con resistencia a la insulina tienen un riesgo cardiovascular incrementado y la identificación de estos casos permitiría un tratamiento oportuno.

Es estudios que han incluido individuos con diabetes o enfermedad cardiovascular [5, 15, 29], la adiponectina de alto peso molecular mostrado una relación más fuerte con resistencia a la insulina en comparación con la adiponectina total. En este estudio se investigó la utilidad de la adiponectina total en comparación con la adiponectina de alto peso molecular para la identificación de síndrome metabólico y alteraciones relacionadas. Este estudio fue realizado en individuos adultos mexicanos de población abierta urbana, sin la presencia de factores que se conoce que modifican los niveles de adiponectina. La prevalencia encontrada de síndrome metabólico en nuestro estudio de acuerdo a los criterios de ATP-III (28.6%) es similar a la que se encontró en la población de la Encuesta Nacional de Salud 2000 (26.6%), indicando que la muestra incluida es representativa de la población mexicana [30].

La concentración de adiponectina total y de alto peso molecular fue 30% y 44% menor en hombres en comparación con mujeres, lo cual es semejante a lo que se ha reportado en otras poblaciones [18]. La concentración de adiponectina total y de alto peso molecular estuvo significativamente disminuida en presencia de síndrome metabólico tomando en cuenta tanto los criterios de ATP-III e IDF.

Los niveles disminuidos de adiponectina total y de alto peso molecular se asocian con un perfil metabólico desfavorable, lo cual fue indicado con la correlación negativa encontrada entre adiponectina total y de alto peso molecular con el peso corporal, triglicéridos, insulina y HOMA y positiva con los niveles de colesterol-HDL. Las correlaciones con los diferentes parámetros metabólicos fueron semejantes con adiponectina total y de alto peso molecular.

Como se ha comentado previamente se ha estudiado la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular en diferentes condiciones patológicas y en diversas poblaciones. En la tabla 2 se muestran los principales estudios que han reportado la concentración de adiponectina total y/o de alto peso molecular realizados en el período entre 1996 y 2008.

Los datos en población mexicana se limitan a la concentración de adiponectina total en niños con diabetes mellitus y hasta nuestro conocimiento no existen datos acerca de la concentración de adiponectina de alto peso molecular. Por otra parte, en este estudio la adiponectina total y de alto peso molecular mostraron una exactitud semejante para el diagnóstico de las alteraciones metabólicas en la población mexicana estudiada. El área bajo la curva calculada para las diferentes alteraciones metabólicas fue limítrofe, resultando su mejor desempeño para el diagnóstico de resistencia a la insulina (estimada por $HOMA \geq 2.5$) con un AUC de 0.662 de la adiponectina total y de 0.669 de la adiponectina de alto peso molecular.

Los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo a criterios de la IDF fue una concentración de 9.31 $\mu\text{g/mL}$ de adiponectina total y de 5.05 $\mu\text{g/mL}$ de adiponectina de alto peso molecular. Tomando en cuenta estos puntos de corte, la exactitud para el diagnóstico de síndrome metabólico de la adiponectina de alto peso molecular fue discretamente mayor que de la adiponectina total (62.8% y 59.4% respectivamente). En el caso del diagnóstico de síndrome metabólico tomando en cuenta los criterios de ATP-III, los puntos de corte fueron semejantes: para adiponectina total una concentración de 9.31 $\mu\text{g/mL}$ y de adiponectina de alto peso molecular de 5.05 $\mu\text{g/mL}$, nuevamente se demostró una exactitud un poco mayor de la adiponectina de alto peso molecular (56.1% vs 53.9%) para el diagnóstico de síndrome metabólico utilizando estos valores.

Con los resultados obtenidos no es posible proponer a la adiponectina total o de alto peso molecular como pruebas diagnósticas, sin embargo, los resultados mostrados permiten establecer un estimado de cuáles son los valores de corte en

la población mexicana que permiten identificar la presencia de un perfil metabólico desfavorable. Adicionalmente, los resultados obtenidos permiten establecer que en población adulta sin patologías relevantes la adiponectina de alto peso molecular tiene un desempeño semejante al de la adiponectina total y por lo menos como prueba diagnóstica, no proporciona información diferente de la proporcionada por la adiponectina total.

Debido al papel fisiopatológico propuesto de la adiponectina en el desarrollo de desenlaces como diabetes y enfermedad cardiovascular resulta de relevancia la realización de estudios futuros que permitan identificar los determinantes de su concentración en población mexicana.

Conclusiones

Los niveles de adiponectina total y de alto peso molecular son marcadores de alteraciones relacionadas con un perfil metabólico desfavorable. Aunque aún no es recomendable utilizarlas para el diagnóstico de estas alteraciones su concentración en niveles bajos permite identificar a sujetos con características del síndrome metabólico. La adiponectina de alto peso molecular tiene exactitud similar que la adiponectina total como prueba para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico en población mexicana.

Bibliografía

1. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996; 271:10697–703.
2. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996; 120:803-12.
3. Yang WS, Chuang LM. Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome. *J Mol Med.* 2006; 84:112-21.
4. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin. A key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8:264-80.
5. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes.* 2006; 55:249-59.
6. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005; 26:439-51.
7. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006; 116:1784-92.
8. Hosch SE, Olefsky JM, Kim JJ. APPLed mechanics: uncovering how adiponectin modulates insulin action. *Cell Metab.* 2006; 4:5-6.
9. Deepa SS, Dong LQ. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296:E22-36
10. Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, et. al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol.* 2006; 8:516-23.
11. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin. More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003; 26:2442-50.
12. Salmenniemi U, Zacharova J, Routsalainen E, et. al. Association of adiponectin level and variants in the adiponectin gene with glucose metabolism, energy

- expenditure, and cytokines in offspring of type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4216-23.
13. Hanley AJ, Bowden D, Wagenkhecht LE, et. al. Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2665-71.
 14. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et. al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257:79-83.
 15. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et. al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hiperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1930-5.
 16. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et. al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002; 360:57-58.
 17. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et. al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2002; 50:1126-33.
 18. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et. al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes.* 2002; 51:2734-41.
 19. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et. al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999; 100:2473-76.
 20. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et. al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:134-41.
 21. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:5113-16.

22. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, et. al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2002; 51:2968-74.
23. Nakano Y, Tajima S, Yoshimi A, Akiyama H, Tsushima M, Tanioka T, Negoro T, Tomita M, Tobe T. A novel enzyme-linked immunosorbent assay specific for high-molecular-weight adiponectin. *J. Lipid Res*. 2006; 47:1572–82.
24. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et. al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004; 279:12152-62.
25. Basu R, Pavani UB, Rizza RA, Scherer PE. Selective downregulation of the high molecular weight form of adiponectin in hyperinsulinemia and in type 2 diabetes. Differential regulation from nondiabetic subjects. *Diabetes*. 2007; 56:2174-7.
26. Vasseur F. Adiponectin and its receptors. Partners contributing to the vicious circle leading to the metabolic syndrome? *Pharmacol Res*. 2006; 53:478-81.
27. Nakashima R, Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Nakashima A, Kohno N. Decreased total and high molecular weight adiponectin are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese-Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 81:3873-7.
28. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ARCP 30/adiponectin. An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13:84-9.
29. Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, et. al. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes*. 2006; 55:1954-60.
30. Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez-Pérez F, et. al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res*. 2004; 35:76–81
31. Cruz M, García-Macedo R, García-Valerio Y, et. al. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care*. 2004; 27:1451-3

32. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association National, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2004;109:433-8
33. International Diabetes Federation. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.
http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
34. Blüher M, Brennan AM, Kelesidis T, et. al. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays. *Diabetes Care*. 2007; 30:280-5
35. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, et. al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006; 29:1357-62
36. Torigoe M, Matsui H, Ogawa Y. Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67:276-81

Tabla 1. Características de la población

Parámetro	Población Total media (min – max)	Hombres media (min – max)	Mujeres media (min – max)	P
Edad (años)	40.1 (22 – 63)	40.5 (23 – 63)	39.9 (22 – 63)	0.582
TAS (mmHg)	111.1 (80 – 170)	115.2 (90 – 170)	108.5 (80 – 160)	0.001
TAD (mmHg)	74.5 (50 – 110)	77.7 (60 – 110)	72.6 (50 – 100)	< 0.001
IMC kg/m ²	27.7 (17.5 – 40.1)	27.7 (17.5 – 39.2)	27.7 (18.9 – 40.1)	0.465
Glucosa (mg/dl)	88.7 (67 – 339)	88.9 (67- 117)	88.6 (67 – 339)	0.088
Triglicéridos (mg/dl)	187 (23 – 868)	239 (44 – 715)	155.8 (23 – 868)	< 0.001
Colesterol (mg/dl)	208.1 (135 – 349)	208.3 (135 – 349)	207.9 (136 – 313)	0.987
C-HDL (mg/dl)	44.2 (17 – 85)	37.9 (17 – 60)	48 (25 – 85)	<0.001
C-LDL (mg/dl)	129.1 (68 – 223)	128.5 (103.5 – 130)	129.3 (68 – 223)	0.850
Insulina (μU/ml)	11.4 (0.7 – 64.2)	12.3 (0.7 – 41)	10.9 (1.6 – 64.2)	0.180
HOMA-IR	2.5 (.17 – 18.7)	2.7 (0.17 – 9.7)	2.4 (0.32 – 18.7)	0.159

Tabla 2. Niveles de adiponectina total y de alto peso molecular reportados en publicaciones seleccionadas

Autor	Población	Adiponectina total ($\mu\text{g/ml}$)	Adiponectina de alto peso molecular ($\mu\text{g/ml}$)
Blüher M. [34]	60 hombres y mujeres caucásicos (Alemania) 20 NTG 20 IGT 20 DM	NTG: 8.95 \pm 0.55 (L) 8.81 \pm 3.43 (M) 6.72 \pm 0.65 (A) ITG: 3.38 \pm 0.26 (L) 3.51 \pm 1.47 (M) 6.25 \pm 0.68 DM-2: 3.48 \pm 0.42 (L) 3.82 \pm 2.16 (M) 5.15 \pm 0.90 (A)	ELISA NTG: 2.88 \pm 0.32 ITG: 2.80 \pm 0.44 DM-2: 2.42 \pm 0.63
Basu R. [25]	Caucásicos (EUA) 7 no DM 11 DM	DM: 8.2 \pm 0.6 No DM: 14.4 \pm 2.8	DM: 3.1 \pm 0.2 No DM: 11.0 \pm 2
Nakashima R. [27]	321 hombres y 445 mujeres Japoneses-Americanos sin DM en el estado basal	Sin desarrollo de DM: 11.69 \pm 0.25 Con desarrollo de DM: 9.47 \pm 0.48	Sin desarrollo de DM: 7.6 \pm 0.2 Con desarrollo de DM: 5.38 \pm 0.35
Lara-Castro C. [5]	33 mujeres y 35 hombres caucásicos (EUA)	NGT: 8.3 \pm 4.3 Mujeres: 10.1 \pm 4.6 Hombres: 7 \pm 3.7 IGT: 6.8 \pm 2.6 Mujeres: 7.2 \pm 2.3 Hombres: 5.4 \pm 3.1 DM: 5.5 \pm 2.9 Mujeres: 6.3 \pm 3.2 Hombres: 4.8 \pm 2.3	NGT: 5.4 \pm 2.9 Mujeres: 6.4 \pm 3 Hombres: 4.5 \pm 2.7 IGT: 4.1 \pm 1.6 Mujeres: 4.7 \pm 1.4 Hombres: 3.2 \pm 1.7 DM: 3.2 \pm 2.0 Mujeres: 3.8 \pm 2.4 Hombres: 2.7 \pm 1.6
Hara K. [35]	298 Japoneses	Mujeres: 5.59 \pm 0.31 Hombres: 4.55 \pm 0.22	Mujeres: 2.19 \pm 0.14 Hombres: 1.54 \pm 0.11

Aso Y. [29]	280 Japoneses con DM (121 mujeres y 159 hombres) 52 Japoneses sin DM (23 mujeres y 29 hombres)	Mujeres: Sin CAD: 7.9 (5.4 – 11.7) Con CAD: 9.4 (8.2 – 14.9) Hombres Sin CAD: 6.0 (4.4 – 9.3) Con CAD: 5.6 (3.4 – 7.3)	Mujeres: Sin CAD: 4.3 (2.8 – 7.0) Con CAD: 5.3 (3.7 – 8) Hombres: Sin CI: 2.9 (1.8 – 5.0) Con CI: 2.2 (1.2 – 3.6)
Torigoe M. [36]	100 hombres Japoneses	7.34 ± 3.6	3.86 ± 2.47
Araki S. [21]	Niños japoneses obesos (38 hombres y 21 mujeres) y no obesos (15 hombres y 13 mujeres)	Obesos: 5.1 ± 0.2 No obesos: 8.8 ± 0.4	Obesos: 1.3 ± 0.1 No obesos: 4.8 ± 0.4
Nakano Y. [23]	246 Japoneses: 159 mujeres y 87 hombres	Mujeres: 9.7 ± 5.1 Hombres: 6.9 ± 4.1	Mujeres: 7.8 ± 4.9 Hombres: 4.8 +/- 3.7

NTG: tolerancia normal a la glucosa, IGT: intolerancia a la glucosa, DM: diabetes mellitus, L: RIA, M: ELISA, A: ELISA, CAD: enfermedad arterial coronaria

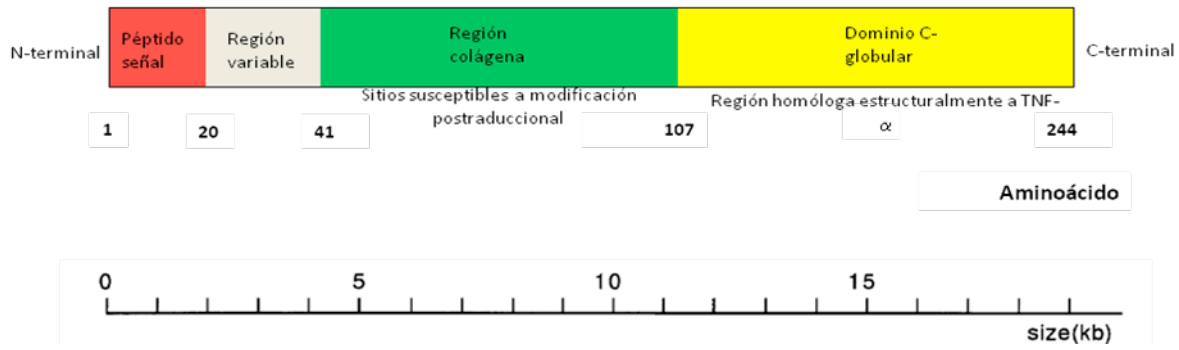


Figura 1. Estructura de la adiponectina. Se muestran la composición por un dominio señal en el extremo amino-terminal, una región variable entre especies seguida por una región con homología al colágeno y en el extremo carboxilo-terminal un dominio globular.

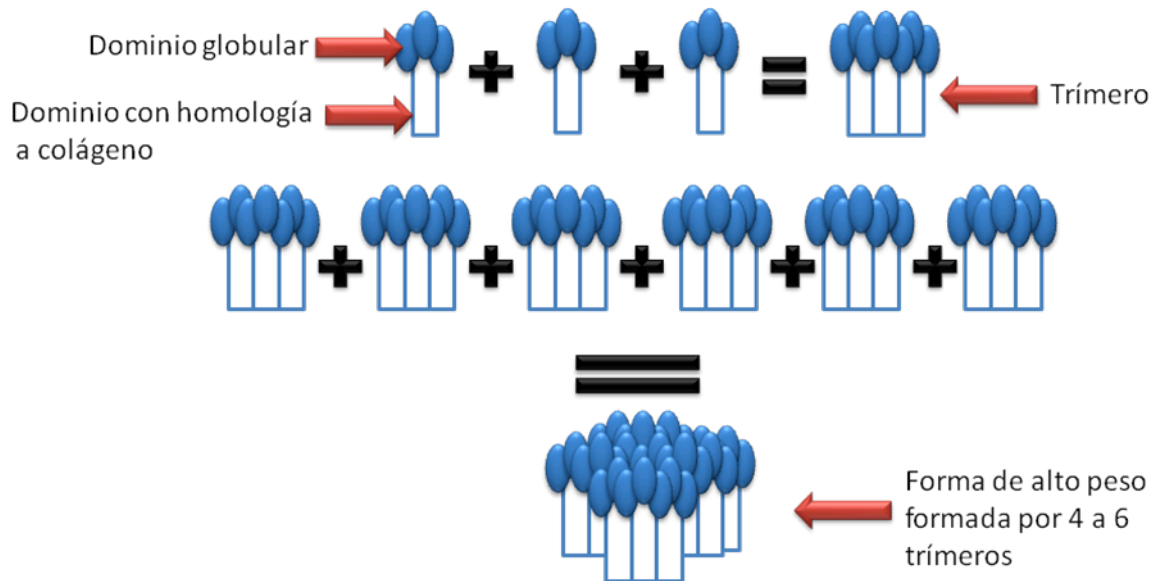


Figura 2. En la circulación, automáticamente tres moléculas de adiponectina se unen mediante la asociación de los dominios globulares. Posteriormente, cuatro a seis trímeros se asocian a través de sus dominios parecidos a colágeno para formar complejos de alto peso molecular que circulan en plasma. Las interacciones entre los dominios globulares y parecidos a colágeno son importantes para la estabilidad y actividad de los multímeros de la adiponectina.

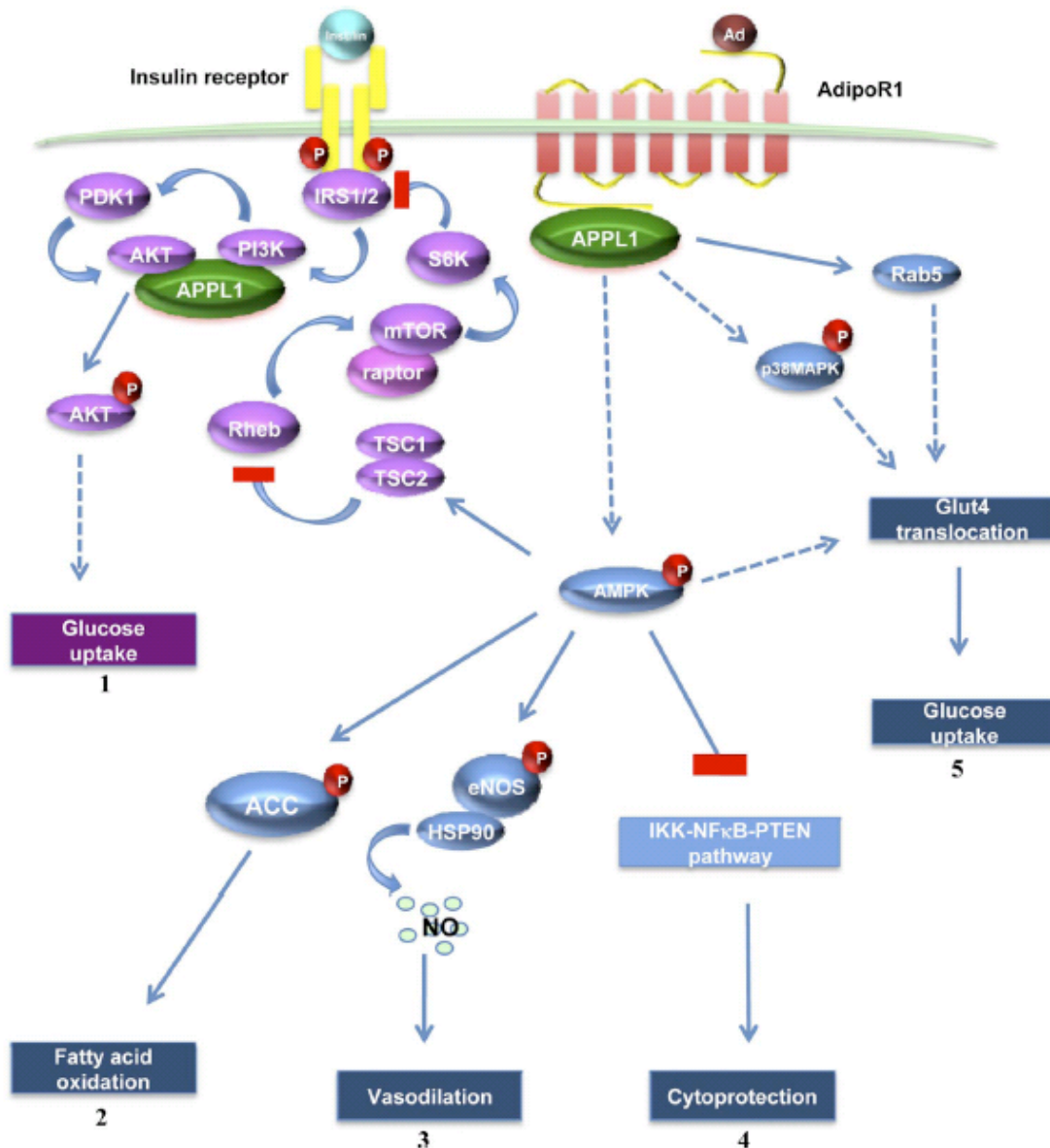


Figura 3. Modelo que ilustra la vía de señalización de adiponectina mediada por APPL1. Adiponectina (Ad) se une al extremo carboxilo terminal del receptor AdipoR1 y activa a AMPK, p38, MAPK y Rab5. 1. La activación de AMPK reduce la fosforilación del sustrato del receptor de insulina en serina por mTOR (mammalian target of rapamycin), lo cual aumenta la fosforilación de tirosina y la señalización de insulina para activar Akt, ocasionando captación de glucosa. 2. AMPK fosforila e inactiva a la acetil CoA carboxilasa (ACC) ocasionando oxidación de ácidos grasos. 3. AMPK fosforila la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), formando el complejo de la proteína de choque Hsp90 y óxido nítrico (NO) para ocasionar vasodilatación. 4. AMPK inhibe la vía IKK-NF- κ B-PTEN (phosphatase and tensin homolog) mediando el efecto citoprotector de la adiponectina. 5. La unión de AdipoR1 estimula la traslocación del transportador GLUT4 y la captación de glucosa a través de AMPK, MAPK p 38 y Rab5.

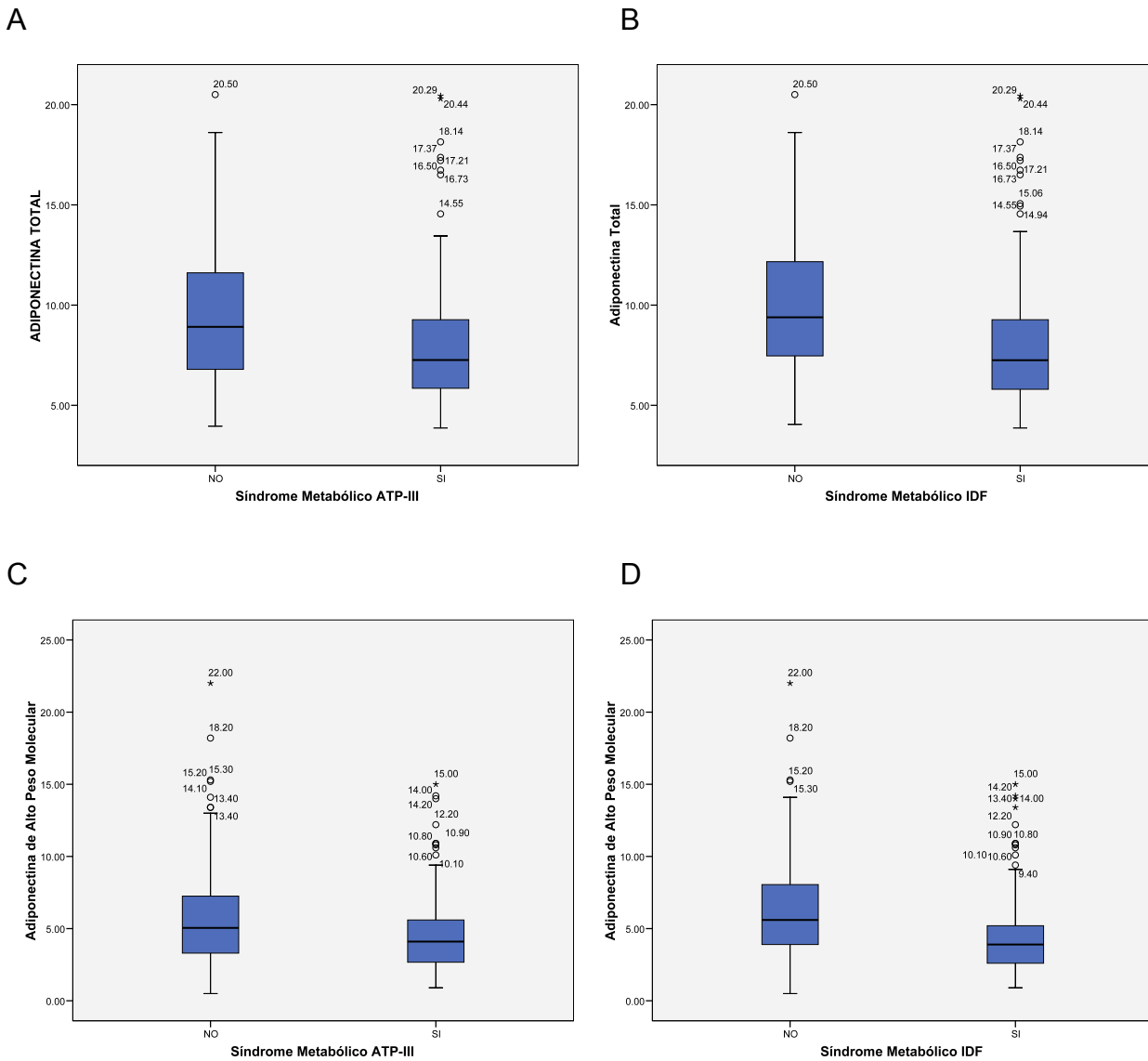
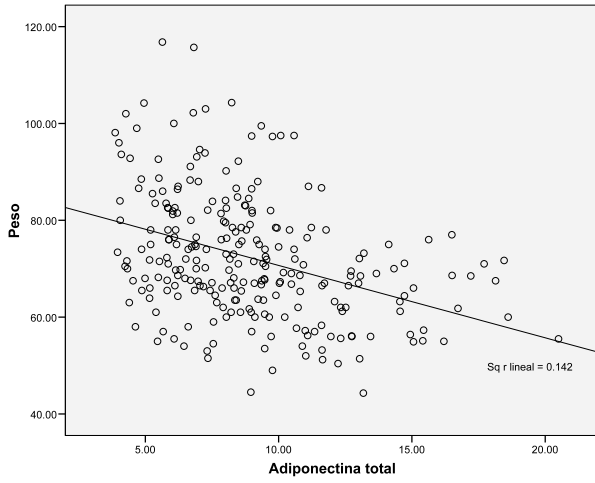
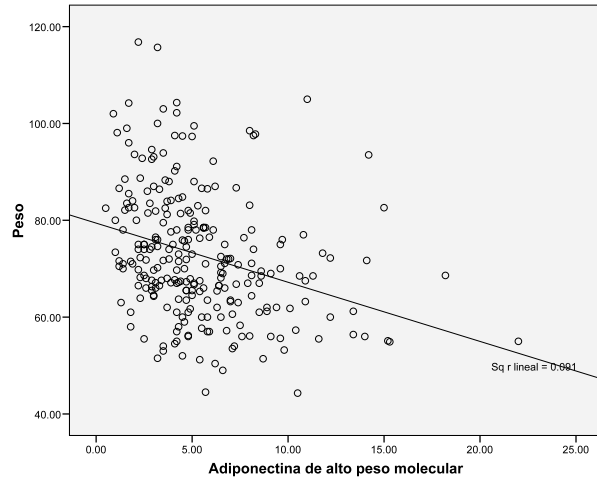
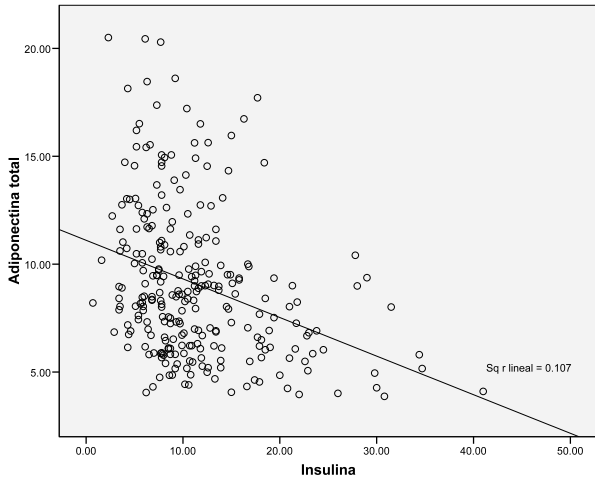
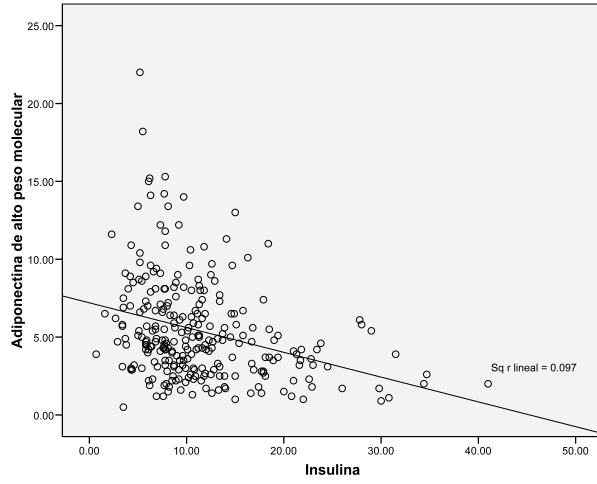
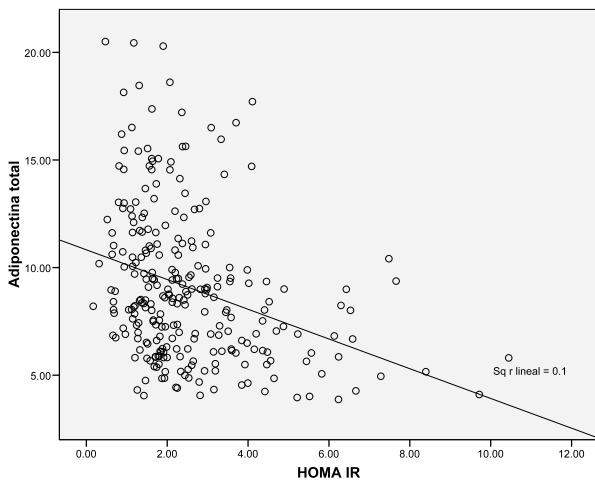
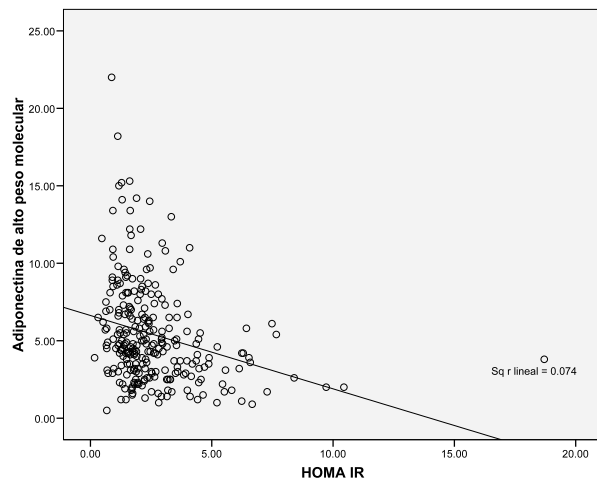


Figura 4 A – D. Concentración de adiponectina total en individuos con (7.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IIC 3.5) y sin síndrome metabólico (8.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$, IIC 4.8) de acuerdo a los criterios de ATP-III, $p=0.006$ (A). Concentración de adiponectina total en individuos con (7.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IIC 3.3) y sin síndrome metabólico (9.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$, IIC 4.9) de acuerdo a los criterios de IDF, $p<0.001$ (B). Concentración de adiponectina de alto peso molecular en individuos con (4.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IIC 4.0) y sin síndrome metabólico (4.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$, IIC 3.0) de acuerdo con los criterios de ATP-III, $p=0.007$ (C). Concentración de adiponectina de alto peso molecular en individuos con (3.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IIC 2.4) y sin síndrome metabólico (5.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$, IIC 4.4) de acuerdo con los criterios de IDF, $p<0.001$ (D).

A**B****C****D****E****F**

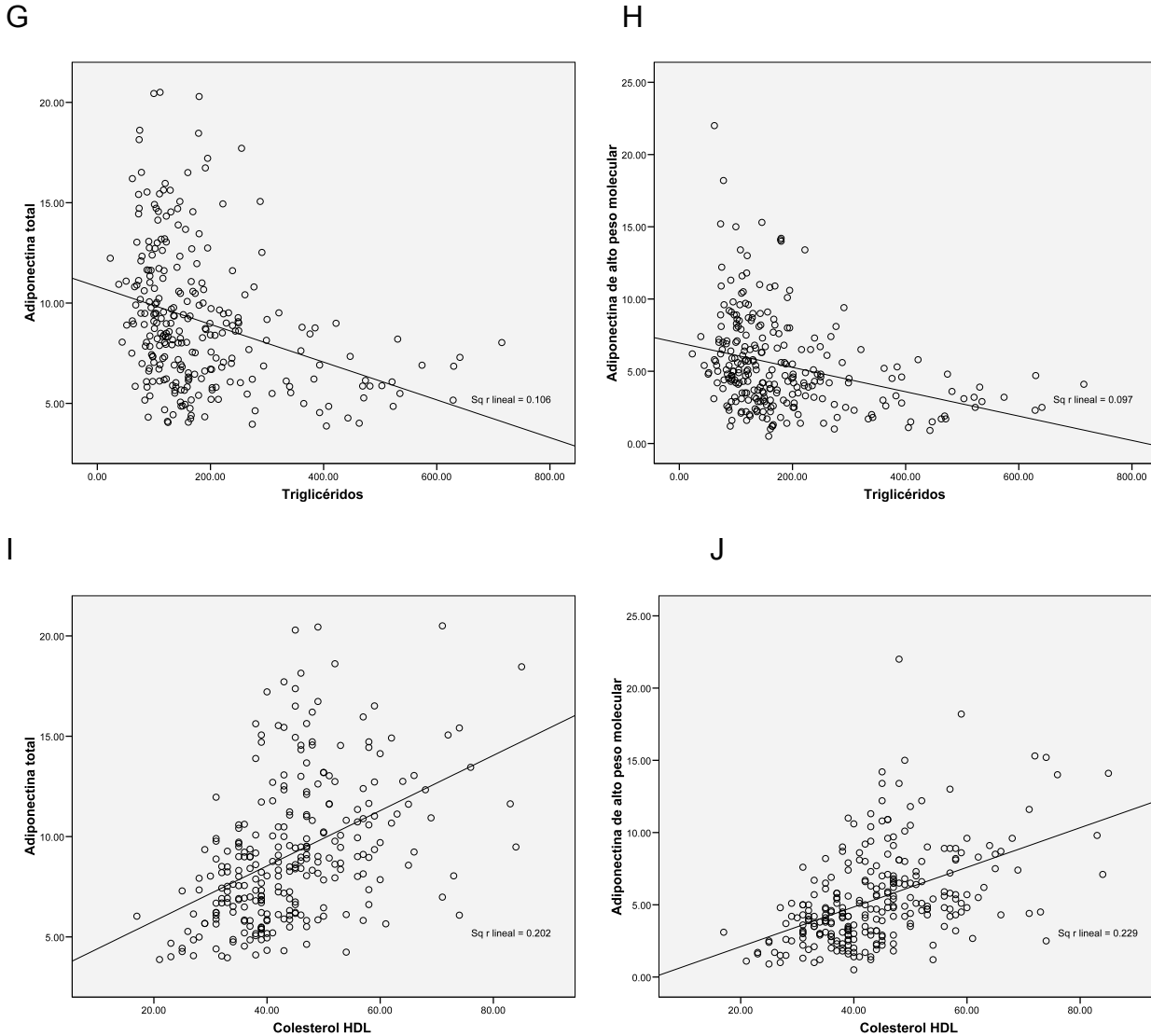
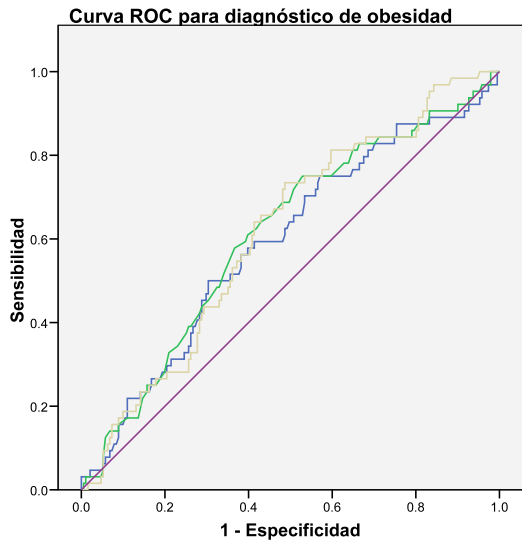
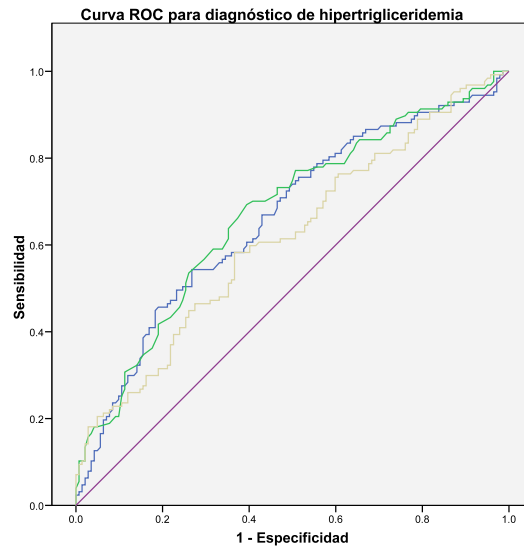
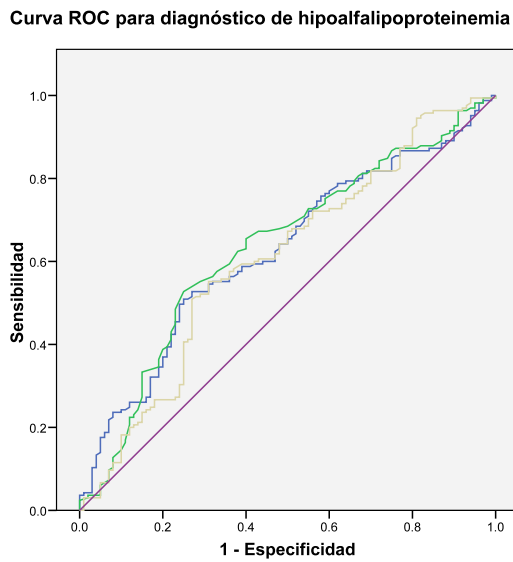
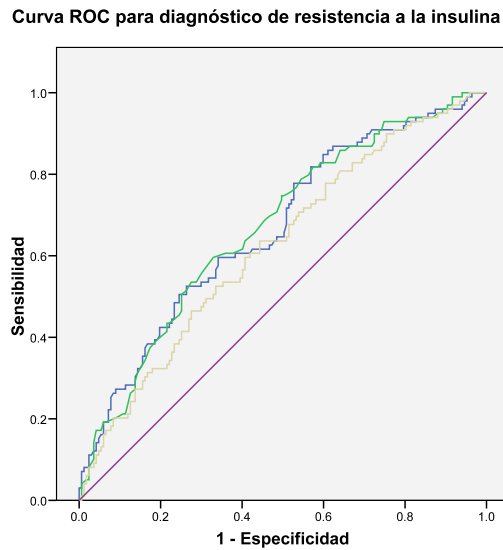


Figura 5 (A – J). Correlación entre adiponectina total y peso corporal ($R=-0.383$, $p<0.001$) (A), correlación entre adiponectina de alto peso molecular y peso corporal ($R=-0.388$, $p<0.001$) (B), correlación entre adiponectina total y concentración de insulina ($R=-0.335$, $p<0.001$) (C), correlación entre adiponectina de alto peso molecular y concentración de insulina ($R=-0.322$, $p<0.001$) (D), correlación entre adiponectina total y HOMA ($R=-0.336$, $p<0.001$) (E), correlación entre adiponectina de alto peso molecular y HOMA ($R=-0.323$, $p<0.001$) (F), correlación entre adiponectina total y triglicéridos ($R=-0.362$, $p<0.001$) (G), correlación entre adiponectina de alto peso molecular y triglicéridos ($R=-0.356$, $p<0.001$) (H), correlación entre adiponectina total y colesterol-HDL ($R=0.494$, $P<0.001$) (I), correlación entre adiponectina de alto peso molecular y colesterol-HDL ($R=0.512$, $p<0.001$) (J).

A**B****C****D**

Fuente de la curva

- Adiponectina total
- Adiponectina de alto peso molecular
- Índice SA
- Línea de referencia

Figura 6 A - D. Exactitud de la adiponectina total, adiponectina de alto peso molecular e índice S_A para el diagnóstico de obesidad AUC= 0.592, 0.613 y 0.613, respectivamente (A), hipertrigliceridemia AUC=0.661, 0.671 y 0.616 (B), hipoalfalipoproteinemia AUC= 0.624, 0.633 y

0.606 (C) y resistencia a la insulina AUC= 0.664, 0.622 y 0.622 (D). Un área bajo la curva de 1 representa una prueba perfecta y un área de 0.5 representa una prueba sin utilidad.

Anexo 1. Formato de consentimiento informado

FORMATO DE CONSENTIMIENTO

Nombre del estudio:	Niveles de adiponectina total y de alto peso molecular en población mexicana con y sin síndrome metabólico
Patrocinador del Estudio:	Departamento de Endocrinología. INCMNSZ
Médico del Estudio:	Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas

Se le invita a participar en un estudio de investigación. El presente formato de consentimiento contiene información que le ayudará a decidir si desea participar en el estudio. Tome el tiempo que requiera para decidirse, lea cuidadosamente este formato y formule las preguntas que tenga al médico o personal del estudio.

Acerca de este estudio

El propósito de este estudio es:

Medir la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular en pacientes mexicanos y determinar variantes genéticas que puedan relacionarse con la concentración de adiponectina.

La adiponectina es una proteína que circula en sangre cuyos niveles están relacionados con resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2

Este es un estudio de investigación para evaluar los niveles de esta proteína en la población mexicana.

Puede haber razones por las cuales es posible que a usted no se le permita participar en este estudio. Algunas de estas razones incluyen:

- Usted es menor de 20 o mayor de 69 años de edad.
- Si sus padres o abuelos no son mexicanos
- Usted ha perdido o ganado más de 5 kilogramos de peso en los últimos 3 meses
- Usted presenta alguna de las siguientes condiciones médicas:
 - Diabetes mellitus tipo 2
 - Antecedentes de derrame cerebral, ataque al corazón, cirugía de bypass coronario, angioplastia o procedimientos similares cardíacos y arteriales
 - Enfermedad activa del riñón o hígado.
 - VIH positivo.
 - Cáncer (salvo el cáncer a la piel exitosamente tratado).

El médico o personal del estudio le hablará de éstas y algunas otras razones por las cuales usted no puede ingresar al estudio. Alrededor de 280 personas participarán en el estudio.

¿Qué se le pedirá que haga?

Si usted participa en el estudio, deberá hacer lo siguiente:

- Ayunar por 12 horas antes de la visita del estudio.

¿Qué sucederá durante las visitas del estudio?

Cuando usted acuda a la visita del estudio, el médico o el personal del realizarán las siguientes acciones:

- Historia médica
- Llevar a cabo un examen médico
- Obtener sus signos vitales que incluyen presión arterial y frecuencia cardiaca.
- Medir su estatura, peso y tamaño de la cintura
- Obtener muestras de sangre
 - Una parte de la sangre recolectada durante el estudio se reservará y almacenará (archivará). Estas muestras se utilizarán sólo para pruebas adicionales relacionadas al estudio incluyendo pruebas para estudios genéticos relacionados con la adiponectina.

¿Qué efectos le podrían ocasionar estas pruebas?

Probablemente usted sienta molestias durante algunas de estas pruebas y también puede estar expuesto a algunos riesgos, tales como los que se mencionan a continuación:

- Muestras de sangre: La extracción de sangre de su brazo puede causar dolor, moretones, mareos y, raras veces, infección.
- Permanecer en ayunas puede causar mareo, dolores de cabeza, malestar estomacal o desmayos.

¿Qué beneficio podría esperar por participar en el estudio?

La información obtenida ayudará a generar mayor conocimiento sobre enfermedades como diabetes y obesidad que puede beneficiar a otras personas en el futuro.

¿De qué manera se protegerá su privacidad?

Si usted decide participar en este estudio, el médico y el equipo de investigación del estudio utilizarán la información de su salud para conducir el presente estudio. Esta información puede incluir su nombre, dirección, número de teléfono, historia médica e información recopilada de sus visitas del estudio. Esta información sobre su salud puede ser obtenida de su médico de cabecera u otros profesionales de la salud. En este estudio, el equipo de investigación compartirá la información sobre su salud con agencias gubernamentales y comités de ética que supervisan la investigación. Cuando el estudio concluya, usted puede escribir al médico del estudio para solicitarle el acceso a la información sobre su salud que se recopiló durante el estudio.

¿Tendrá que pagar algo?

No se le cobrará por su participación en este protocolo. El Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición absorberá los gastos de los procedimientos, exámenes de laboratorio y gabinete descritos en el protocolo, así como los costos de la consulta médica a las que tenga que acudir, por lo tanto usted no tendrá que pagar nada de lo indicado en éste proyecto de investigación.

¿A quién debe llamar si tengo preguntas acerca de...?

- El estudio: **Dr. Carlos Aguilar Salinas** al tel. **55-13-38-91** al tel. **55-13-38-91** ó a la **Dra. Paloma Almeda Valdés** al tel. **54870900Extensión 2405, 2407**
- Una lesión relacionada con el estudio: **Dr. Carlos Aguilar Salinas** al tel. **55-13-38-91** ó a la **Dra. Paloma Almeda Valdés** al tel. **54870900Extensión 2405, 2407**
- Mis derechos como participante en el estudio: **Dr. Patricio Santillán Doherty** al tel. **54-87-09-00 (Coordinador del Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos)**

Al firmar a continuación, acepta que:

- Ha leído este formato de consentimiento.
- Ha tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiende que su participación en este estudio es voluntaria.
- Da su permiso para que se use y comparta la información referente a su salud, tal como se describe en este formato.
- Puede elegir no participar en el estudio comunicándose al médico del estudio. No se le sancionará ni perderá ningún beneficio que, de otra manera, le corresponde.
- Recibirá un original en duplicado firmado de este formato de consentimiento.

A quien corresponda:

Por medio de la presente, Yo _____
acepto que he sido informado sobre el proyecto **“Niveles de adiponectina total y de alto peso molecular en población mexicana con y sin síndrome metabólico”**. Se me han mencionado los fines de la investigación, los beneficios y riesgos potenciales para mi persona en caso de participar y la posibilidad de incluirme libremente en dicho estudio o de retirarme en caso de convenir a mis intereses, sin que esto afecte mi atención en el Instituto. Además, toda esta información se me ha proporcionado por escrito y la he leído.

De acuerdo con todo lo anterior, acepto participar en dicho estudio.

Atentamente,

Nombre y firma del voluntario

Fecha

Nombre y firma del investigador

Fecha

Nombre y firma del testigo

Fecha

Nombre y firma del testigo

Fecha

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

DATOS GENERALES					TELÉFONO:			ETNIA:		PACIENTE #					
NOMBRE:					REGISTRO:			EDAD:		GÉNERO:					
CRITERIOS DE INCLUSIÓN															
CIRCUNFERENCIA CINTURA (CM)			TGS (MG/DL)		HDL (MG/DL)		TAS (mmHg)		TAD (mmHg)		HIPERTENSO				
GLUCOSA DE AYUNO (MG/DL)			GLU 2 HORAS		ICHOS		PESO (KG)		TALLA (M)		IMC (KG/M ²)				
NÚMERO DE CRITERIOS ATP III			IMC > 30 Kg/M ²		CASO (con Sx M)		CONTROL		CADERA (CM)		WHR				
MEDICAMENTOS E HISTORIA FAMILIAR						CRITERIOS EXCLUSIÓN									
MEDICAMENTO		SI	NO	MEDICAMENTO		SI	NO	HISTORIA FAMILIAR		SI	NO	ANTECEDENTES PERSONALES		SI	NO
Metformina				Sibutramina				Infarto miocárdico				Enfermedad Arterial Coronaria			
Insulina				Orlistat				Evento vascular cerebral				Evento vascular cerebral			
Aspirina				Rimonabant				Diabetes mellitus tipo 2				Enfermedad vascular periférica			
Fibrato				Tiazolidinedionas				Hipertensión				Diabetes mellitus tipo 2			
Estatinas				Sulfonilurea				Dislipidemia primaria				Insuficiencia renal (Ag o Crón)			
IECAS				Acarbosa								Insuficiencia hepática o cirrosis			
ARBs				Glinidas								Enfermedad crónica (VIH, LEG)			
Esteroides				Furosemida				ANTECEDENTES PERSONALES				Proceso infeccioso (Ag o Crón)			
Clortalidona				Alopurinol				Menopausia				Estado crítico últimos 6 meses			
Ácido Nicotínico				Levotiroxina				Diabetes gestacional				Enfermedad terminal			
AINES				Espironolactona								Nueva dieta o ejercicio intenso			
Progestágenos				Hidroclorotiazida								Embarazo o Lactancia			
Beta bloqueadores				Amilorida								Cambio de peso (\pm 5 kg) <3 mo			
Amlodipino				Nifedipino											
LABORATORIOS											Hrs de Ayuno:				
HMW-ADIPONECTINA			FGF-21 (NG/ML)		INSULINA (μ U/ml)		COL TOTAL		HOMA IR		ADIPO TOTAL				
PROTEÍNA C REACTIVA (HS)			TNF-ALFA		LEPTINA		C-LDL		HOMA IS						
GGT			CREATININA		COCKCROFT		Col No-HDL		APO-B 100						
AC. ÚRICO			TSH		ALT		AST								
COMPOSICIÓN CORPORAL, ACTIVIDAD FÍSICA, TABAQUISMO Y CONSUMO ALCOHOL															
FM			TABAQUISMO		NUNCA		PASADO		ACTUALMENTE		1-14	15-24	25 ó más		
FFM			EJERCICIO		KCal/DÍA		Kcal/SEMANA		CIGARROS/DÍA:		1-14	15-24	25 ó más		
ALCOHOL (GRAMOS/DÍA)			ESTRÓGENOS		NUNCA		PASADO		ACTUALMENTE						

Lista de abreviaturas

SM: síndrome metabólico

AT: adiponectina total

APPM: adiponectina de alto peso molecular

ATP: Adult Treatment Panel III

IDF: International Diabetes Federation

AUC: área bajo la curva

S: sensibilidad

E: especificidad

VPP: valor predictive positive

VPN: valor predictivo negativo

E: exactitud

PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxicinasasa

VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1

ICAM-1: inter-cellular adhesion molecule-1

Índice S_A : relación adiponectina de alto peso molecular/adiponectina total

HOMA: homeostasis model assessment