

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

EL FACTOR DE CRECIMIENTO NEURONAL EN EL SÍNDROME METABÓLICO

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

NUTRIOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A:

DRA. DIANA TAMARA CASTAÑARES BOLAÑOS

TUTORES DE TESIS

DRA. MARCIA HIRIART URDANIVIA
DR. JOSE ANTONIO FONSECA LAZCANO

MÉXICO, D.F., a 20 DE AGOSTO 2010





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.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. JOSÉ ANTONIO FONSECA LAZCANO

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Nutriología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DRA. MARCIA HIRIART URDANIVIA

DIRECTORA DEL INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

A mi marido Rafa por su comprensión y entusiasmo siempre

A mis hijas Carmina y Verena por la sonrisa sincera que no permite rendirse

A Marcía por sus enseñanzas, su amistad y su ejemplo

A mi abuela Minis por su increíble fortaleza

A mi familia Carlos, Alicia y Carlos por todo

Gracias a todos los pacientes que hicieron esto posible

Gracias a Carmen Sánchez por toda su ayuda y enseñanzas

	Página
Resumen	2
Introducción	3
Resistencia a la Insulina y Diabetes	4
El factor de crecimiento neuronal y la célula β pancreática	6
Adipocinas	6
El Síndrome Metabólico	8
Planteamiento del Problema	10
Justificación	11
Hipótesis	11
Objetivos	11
Diseño del Estudio	12
Material y Métodos	13
Resultados y Análisis Estadístico	15
Conclusiones	18
Bibliografía	21

Resumen

El síndrome metabólico (SM) actualmente contribuye de manera importante a la morbimortalidad de la población en nuestro país. El factor de crecimiento neuronal (NGF) es un factor trófico para las células β pancreáticas, los adipocitos y otros tipos celulares, y se ha encontrado alterado en el tejido adiposo y suero de individuos con síndrome metabólico y diabetes. Establecer posibles relaciones con el desarrollo y progresión del SM resulta fundamental. Se estudió a una población adulta de individuos con y sin síndrome metabólico, según los criterios de ATPIII, a los que se les determinó el nivel sérico de NGF. Se analizaron las correlaciones entre los niveles de NGF y diversas variables como la edad, niveles de glucosa, insulina, índice de masa corporal y masa grasa.

No se encontraron diferencias significativas en los valores promedio, sin embargo la dispersión de los valores orienta a la presencia de subpoblaciones con mayores niveles de NGF sérico. La población de sujetos con secreción incrementada podría asociarse a la resistencia a la insulina e inicio de trastornos del síndrome metabólico. Será interesante incrementar el número de pacientes, así como discriminar con mayor precisión a los pacientes que ya tienen alguna determinante del síndrome para encontrar correlaciones más significativas. También sería interesante dar seguimiento a la población estudiada para evaluar sus niveles de NGF en distintas fases del desarrollo del síndrome a nivel individual.

Introducción

El principio del siglo XXI se ha visto marcado por una alta prevalencia del síndrome metabólico. Se estima que entre el 20 y 25% de la población lo padece. El síndrome metabólico (SM) comprende un conjunto de signos que aumentan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Las personas con SM presentan el triple de riesgo de tener enfermedad cardiovascular que los que no lo padecen. El riesgo aumenta cuando un mayor número de componentes del SM confluyen¹. El SM también aumenta en 5 veces el riesgo de padecer diabetes mellitus, en comparación con los que no lo tienen ². Se calcula que en países con alta prevalencia de diabetes, se gasta en estos pacientes hasta un 40% del presupuesto asignado a la salud.

Entre los signos más relevantes para distinguir el SM están los siguientes: obesidad central, hipertensión, HDL bajo (menor a 40 en hombres y menor a 50 en mujeres), glucemia elevada en ayunas (mayor a 100 mg/dL), resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia (mayor de 150 mg/dL).

Las causas del síndrome metabólico no se han definido enteramente a la fecha, pero es multifactorial, con componentes genéticos y ambientales, los últimos principalmente relacionados con la dieta, que conduce a sobrepeso.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado la existencia de una epidemia mundial de diabetes, con aproximadamente 150 millones de diabéticos actualmente. Este número podría duplicarse para el 2025. En los últimos 25 años se ha triplicado el número de obesos en los países subdesarrollados, principalmente asociado a la adquisición de un estilo de vida occidental, con

sedentarismo y consumo de alimentos energéticamente densos. La pobreza parece incrementar también los riesgos de sobrepeso y diabetes pues el retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer pueden dar lugar a un fenotipo cambiante que acompañado de un incremento de peso rápido en la infancia, conduce a resistencia a la insulina y síndrome metabólico³.

Resistencia a la Insulina y Diabetes

Las dos formas de diabetes mellitus (DM) más comunes son la tipo 1 y 2. La tipo 2 comprende el 90% de los pacientes con DM; se presenta, en general en personas obesas, que desarrollan primero SM, donde existe resistencia a la insulina y después se combina con una deficiencia de la secreción de esta hormona.

La insulina es producida exclusivamente en las células β de los islotes pancreáticos. Se secreta cuando incrementa la concentración plasmática de glucosa y es primordial en la homeostasis de los nutrientes en los mamíferos. Sus funciones consisten en aumentar la entrada de nutrientes a diversos tipos celulares, como músculo y tejido graso; así como promover el almacenamiento de los mismos e inhibir su degradación y liberación hacia la circulación en el hígado y otros blancos.

La secreción de insulina se da, principalmente, en respuesta a un aumento en las concentraciones extracelulares de glucosa así como ante la presencia de otras hormonas pancreáticas y por estimulación nerviosa⁴. Se lleva a cabo por exocitosis que depende de la entrada de calcio del medio extracelular por canales de calcio membranales.

El Factor de Crecimiento Neuronal en el Síndrome Metabólico

Es interesante la forma en que la resistencia a la insulina se va desarrollando en un individuo, pues existen varias fases del desarrollo del islote.

9

Normalmente, en el desarrollo posnatal, alrededor del destete se produce una reorganización de los islotes pancreáticos, momento en el cual se presenta una etapa corta de resistencia a la insulina fisiológica⁵. Ya en la DM2 podría existir un proceso de desdiferenciación de las células β pancreáticas, pues se encuentran en fases iniciales de la enfermedad islotes grandes pero con poca capacidad de secreción de insulina, y en fases posteriores alteraciones vasculares y depósito de amilina.

En la resistencia a la insulina, los tejidos periféricos demuestran un metabolismo y transporte alterado de la glucosa en el músculo esquelético, por fallas en la activación de la vía del IRS-1. Estos defectos pueden ser restaurados con agentes sensibilizadores a la insulina o incluso con cambios en el estilo de vida (pérdida de peso y dieta)⁶.

El Factor de Crecimiento Neuronal (NGF) y la Célula β pancreática:

Entre los factores tróficos de la célula β pancreática esta el NGF, que participa en el desarrollo del islote pancreático desde fases embrionarias. De su presencia también depende el desarrollo de terminales simpáticas en el islote, pues el NGF es un factor neurotrófico originado por el órgano blanco⁷.

La presencia de NGF en el medio de cultivo en células β neonatales, resulta en un incremento en la secreción de insulina, así como incremento en la sensibilidad de las células a glucosa⁸.

El Factor de Crecimiento Neuronal en el Síndrome Metabólico

El NGF, que es secretado también por las mismas células β pancreáticas⁹ se encuentra alterado en pacientes con síndrome metabólico y diabetes¹⁰.

10

En modelos experimentales de diabetes y neuropatía, el NGF disminuye conforme avanza el padecimiento¹¹. También se ha visto disminución del NGF circulante en pacientes con neuropatía diabética, siendo aún menor cuanto mayor es la afección clínica¹².

No se conoce cuál es la contribución que el islote pancreático hace al NGF circulante y si pudiera verse afectado de manera distinta en el proceso de transformación de los islotes desde la salud hasta la diabetes mellitus tipo 2, posiblemente relacionado al estado en que se encuentra el islote pancreático.

El NGF ha sido también utilizado como marcador de inflamación, ya que su síntesis es incrementada por $\text{TNF}\alpha$ ¹³ e IL1 y tiene efectos en el sistema inmune, como cambios en la morfología plaquetaria, incremento en el número de mastocitos y su degranulación, incremento en la síntesis de anticuerpos y proliferación de linfocitos B y T¹⁴. Por otra parte, se ha visto incremento en la síntesis de NGF en tejido adiposo subepicárdico (alrededor de arterias coronarias), lo cual sugiere que puede estar relacionado a la generación de lesiones ateroscleróticas¹⁵. Así también, su incremento en ciertas fases de la progresión del síndrome metabólico podría agregarse a la miríada de elementos que contribuyen a la inflamación crónica presente tanto en el síndrome metabólico como en la diabetes mellitus.

Adipocinas

El tejido adiposo es un órgano multifuncional, que además de tener la mayor reserva energética del cuerpo, funciona como órgano endócrino. Está formado por adipocitos, tejido conectivo, precursores de adipocitos, fibroblastos, células del sistema inmunitario y otros tipos celulares; su composición multifactorial hace de la grasa blanca un importante mediador del metabolismo y de inflamación¹⁶. En él se secretan diversas hormonas, entre ellas la lipoproteína lipasa, la leptina y adiponectina, que junto con otras sustancias, se les ha llamado adipocinas, por ser originadas en los adipocitos. Se clasifican por grupos funcionales en los que contribuyen al balance energético, inflamación, hemostasis, vía del complemento, regulación de la tensión arterial y notoriamente en la resistencia a la insulina¹⁷.

Una de las primeras adipocinas descritas fue la leptina, que entre algunos de sus efectos se encuentra que inhibe la secreción de insulina por medio de la reducción de las concentraciones de AMPc, que es un importante segundo mensajero que potencia la secreción de insulina a través de múltiples vías¹⁸. También se ha demostrado que la leptina inhibe la expresión del gen de la preproinsulina en islotes de rata, humano y en varias líneas celulares^{19,20}. La leptina tiene efectos anti-apoptóticos en las células β sin embargo, bajo las condiciones de resistencia a la insulina, las cuales son comunes en sujetos con obesidad y pacientes con diabetes tipo 2, pierde este efecto protector sobre las células β , lo cual incrementa la apoptosis relacionada con el óxido nítrico²¹.

La insulina estimula tanto la biosíntesis como la secreción de leptina en el tejido adiposo estableciendo una asa de retroalimentación denominada “eje adipo-insular”²².

Las adipocinas contribuyen al estado inflamatorio crónico que se establece en el síndrome metabólico, ya sea por ser directamente proinflamatorias, como a que promueven la síntesis de citocinas fuera del tejido adiposo.

El NGF es secretado también por el tejido adiposo, tanto blanco¹³ como pardo²³. Se reconoce como una adipocina.

Estudios recientes describen factores que podrían predecir la progresión en el deterioro de la tolerancia a la glucosa, como la proteína C reactiva, que presente en pacientes con sobrepeso, predice la progresión en la resistencia a la insulina y alteraciones en la glucosa²⁸.

El Síndrome Metabólico

Como ya se ha descrito, el síndrome metabólico incluye la presencia de varios padecimientos que de manera independiente constituyen factores de riesgo cardiovascular.

Los criterios para su diagnóstico se han ido modificando con los años, sin embargo es posible que deban ser considerados dependiendo de la población a la que se estudia y a quien se quiera intervenir. Esto se justifica debido a que poblaciones como la hispana y otras amerindias tienen factores genéticos que incrementan la susceptibilidad a presentar obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus, entre otras, por lo cual a nivel poblacional el umbral para diagnóstico e intervención debe ser más bajo, consiguiendo tratar a pacientes desde fases

tempranas de los padecimientos y así conseguir evitar la progresión y complicaciones asociadas.

Por todo esto, no existe un grupo de elementos completamente aceptados para hacer el diagnóstico del síndrome metabólico (Tabla 1). La mayoría de los grupos coinciden en elementos como los niveles de triglicéridos, sin embargo otros factores, como la definición de obesidad central, varían en los parámetros, pues si bien todos la incluyen, lo hacen con distintos valores. Hasta el momento, para fines de investigación se ha utilizado ampliamente la definición del Tercer reporte del Grupo Nacional de Educación en Colesterol (NCEP ATP III)²⁴, sin embargo es probable que por su definición de obesidad central, con medidas de cintura grandes para individuos de talla pequeña, subestime el número de individuos con síndrome metabólico en poblaciones como la nuestra. Una opción más conveniente sería utilizar las definiciones de la IDF, en las que se considera a aquellos hombres con cintura mayor de 94 cm y en mujeres con cintura mayor de 80 cm para la población europea, y recomienda considerar los límites de 90 cm para hombres y 80 cm para mujeres en asiáticos y americanos del centro y del sur. La Organización Mundial de la Salud (OMS) difiere, indicando que debe ser utilizado el índice de cintura cadera o IMC en vez de perímetro de cintura.

Todavía es necesario comparar de forma prospectiva los resultados obtenidos del empleo de estas definiciones. Su comparación permitirá detectar sus fortalezas y deficiencias e identificar cuál de ellas es un mejor instrumento pronóstico de las complicaciones del síndrome metabólico.

	IDF*	OMS	NCEP ATP III °
Circunferencia Cintura	>94 cm ♂ >80 cm ♀ (varia por grupos étnicos)	Índice Cintura Cadera >0.9 en ♂ y >0.85 en ♀ o IMC >30 kg/m ²	> 102 cm ♂ > 88 cm ♀
Colesterol HDL	< 40 mg/dL ♂ < 50 mg/dL ♀	< 35 mg/dL ♂ < 39 mg/dL ♀	<40 mg/dL ♂ >50 mg/dL ♀
Triglicéridos	≥150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Tensión Arterial	≥130/85 mmHg	≥ 140/90 mm Hg	≥130/85 mmHg
Glucosa	≥100 mg/dL o DM2 diagnosticada	“Alteraciones de la regulación de la glucosa, diabetes o resistencia a la insulina”	≥ 110 mg/dL
Otros		Microalbuminuria	

Tabla 1 Elementos para la detección del Síndrome Metabólico Según los Distintos Grupos de Expertos. *IDF: Federación Internacional de Diabetes. °NCEP ATPIII: 3er Panel del Grupo Nacional de Educación en Colesterol

Estudios hechos en población mexicana, sugieren que se puede diagnosticar obesidad desde un IMC de 27 y sobrepeso desde un IMC de 23, como se define en la Norma Oficial Mexicana.

Para fines de este trabajo, se utilizaron los criterios de ATPIII por tratarse de un grupo de pacientes previamente estudiados con dichos estándares, además de ser los parámetros recomendados para la realización de estudios epidemiológicos y de investigación clínica en nuestro país²⁵.

Planteamiento del Problema

El síndrome metabólico es actualmente uno de los mayores problemas de salud de nuestro país, tanto en adultos como en niños. Su presencia incrementa los costos de la salud en general y constituye uno de los principales riesgos para padecimientos como la diabetes que es causa principal de muerte en nuestro país.

Justificación

En México hay cerca de ocho millones de personas que padecen DM y si se toma la diabetes con sus complicaciones, esta enfermedad constituye la primera causa de muerte en el país. Además hemos sido distinguidos con el 2do lugar de obesidad en adultos en el mundo y el primer lugar de obesidad en niños. Por esta razón es importante desarrollar estrategias de detección temprana e identificación de los pacientes en riesgo para síndrome metabólico y/o diabetes.

De esta manera resulta interesante conocer los niveles de NGF en pacientes con y sin síndrome metabólico así como la asociación que sus niveles pudieran tener con los componentes del síndrome, ya que esto pudiera ser un determinante más para el padecimiento, y no sólo ser otro elemento clave para el padecimiento sino también para su detección.

Hipótesis

El NGF incrementa en los pacientes con sobrepeso y obesidad.

Objetivos

Objetivo General

Determinar los valores de NGF presentes en pacientes con y sin síndrome metabólico

Objetivos Específicos

16

- a) Determinar si existe asociación entre el NGF y la presencia de síndrome metabólico
- b) Determinar si existe asociación entre el índice de masa corporal y la masa grasa con los niveles de NGF.
- c) Determinar si existen diferencias en los niveles de NGF entre hombres y mujeres
- d) Encontrar si los niveles de NGF tienen alguna relación con los niveles de insulina o glucosa.

Diseño del Estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal y comparativo, con 2 grupos de personas:

Grupo 1: Casos:

Pacientes con síndrome metabólico definido por los criterios de la NCEP ATP III.

Grupo 2: Controles:

Pacientes sin síndrome metabólico: con dos anormalidades o menos, dentro de los criterios de la NCEP ATP III

Material y Métodos

Obtención de Muestras

Se utilizaron muestras congeladas a -70°C , de una población de pacientes que fue utilizada para estudio de SM, por el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, amablemente donada para continuar con diversos proyectos de investigación. Esta población tenía las siguientes características:

Casos

Hombres y mujeres entre 20 y 69 años de edad con diagnóstico de síndrome metabólico según los criterios de ATPIII,

Controles

Hombres y mujeres entre 20 y 69 años de edad sin síndrome metabólico, con 2 o menos criterios de la ATPIII.

Estos pacientes cuentan con determinación basal de peso, talla, IMC, masa grasa (por bioimpedancia en báscula Tanita), glucosa, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos e insulina, que se utilizaron para hacer el diagnóstico de síndrome metabólico, como se indica en la Tabla 2. En ningún grupo se incluían pacientes con:

- Diabetes
- Insuficiencia Cardíaca o Cardiopatía Isquémica
- Insuficiencia Hepática o Renal (aguda o crónica)
- Enfermedades crónicas o debilitantes (e.g. VIH, lupus, hepatitis viral, cáncer)
- Proceso infeccioso en curso
- Consumo de medicamentos que influyen en el perfil metabólico
- Estado crítico en los últimos seis meses

- Cambios en el estilo de vida de menos de 3 meses de evolución (e.g. nueva dieta o inicio de ejercicio intenso)
- Embarazo o lactancia.

VARIABLES	Controles (n=30)	Casos (n=23)
Mujeres	66%	54%
Edad	38.6 ± 10.9	44.8 ± 9.8
IMC (kg/m ²)	24.7 ± 2.8	31 ± 3.5
Glucosa (mg/dL)	86.2 ± 6.2	103.5 ± 51.2
Insulina (µg/ml)	8.7 ± 3.2	13.5 ± 6
Colesterol (mg/dL)	193 ± 46	217.8 ± 37
HDL (mg/dL)	46.2 ± 14.6	39.5 ± 8.1
Triglicéridos (mg/dL)	144.6 ± 106.8	264.8 ± 166.6

Tabla 2. Características de los grupos de Controles y Casos

ELISA para NGF

Se utilizó un kit comercial de ELISA para NGFβ de Rata (Duo Set ELISA Development System, RandD Systems Inc) para medir el NGF en el suero de los individuos. Los ensayos se realizaron en microplacas de 96 pozos, según las indicaciones del fabricante, utilizando anticuerpo de cabra anti NGF de rata, y anticuerpo biotinilado de cabra anti NGF de rata. La curva referencia se utilizó entre 500 y 8 pg/ml de NGF. Se utilizó un espectrofotómetro BioRad Microplate Reader 550. Se emplearon 100 µl de suero de cada paciente y se midieron las muestras por duplicado.

Los valores obtenidos se expresan en pg/ml.

Resultados y Análisis Estadístico

Relación del NGF con el Síndrome Metabólico

Se utilizó la prueba de U de Mann Whitney para comparar los niveles de NGF en los grupos con síndrome metabólico (218+/- 337) y sin síndrome (96.7 +/- 171) y no se observa diferencia (IC -102, 2.0 con p 0.115).

Relación del NGF con el IMC

Se estratificó a los pacientes dependiendo del IMC, según el grado de sobrepeso/obesidad en el que se encontraran, considerando como Normales a aquellos con IMC entre 18.5 y 24.9 (N=11), Sobrepeso entre 25 y 29.9 (N=27), Obesidad grado I entre 30 y 34.9 (N=12) y Obesidad grado II entre 35 y 39.9 (N=2). No se contó con pacientes con Obesidad grado III (IMC mayor de 40). En esta división se observaron diferencias entre los grupos, encontrando que los pacientes con peso normal y sobrepeso tienen mayores niveles de NGF que aquellos con obesidad grado I y tienen aún menos el grupo de pacientes con obesidad grado II, sin embargo no existieron diferencias significativas según el análisis de varianza (ANOVA de una vía):

Grupo	Valores de NGF
Normal	219.4 +/- 388.8
Sobrepeso	205.6 +/- 289.0
Obesidad I	46.5 +/- 61.9
Obesidad II	14 +/- 19.8

El valor de la p es 0.302 para esta comparación

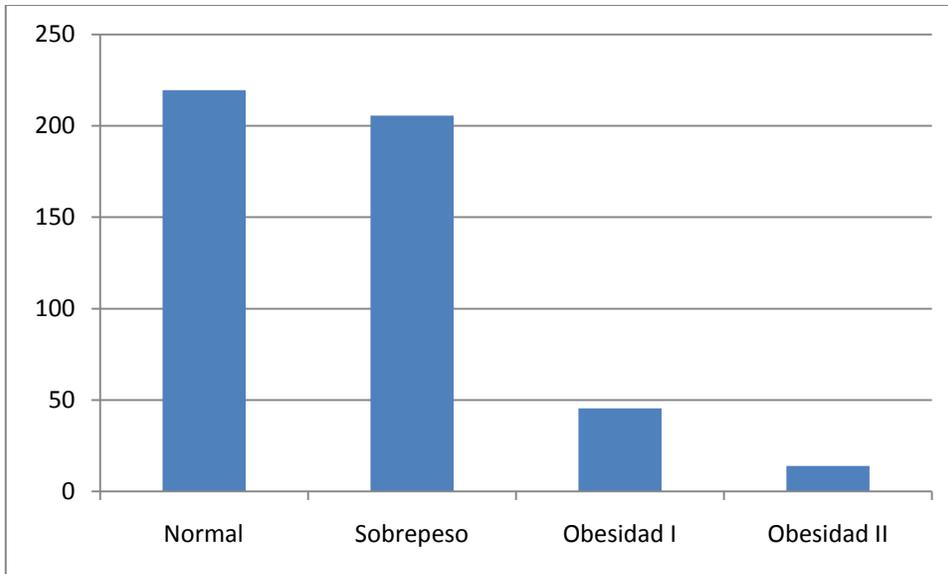


Figura 1. Medias de Valores de NGF en los Distintos Grupos según IMC

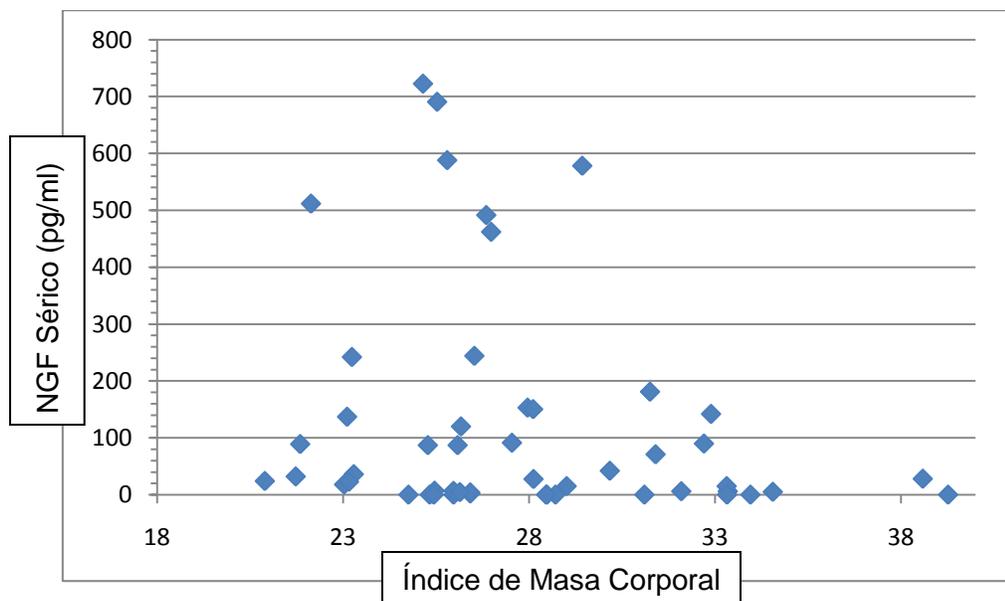


Figura 2 Correlación entre el IMC y los valores de NGF. Los valores de IMC están expresados en kg/m^2 y los valores de NGF en pg/ml

Relación del NGF entre hombres y mujeres

Para estudiar si existe alguna asociación con el sexo, se dividió al grupo en mujeres (N=31) y hombres (N=21) y se compararon dentro de cada grupo,

también por U de Mann Whitney, a los que tienen o no el síndrome metabólico y no se observó diferencia en los niveles de NGF:

Mujeres IC 95% (-21, 121.9) p 0.3204.

Hombres IC95% (-484, 15.2) p 0.2751.

Tampoco existieron diferencias entre hombres y mujeres con síndrome metabólico (IC95% -71,56, p 1) ni entre los hombres y mujeres sin síndrome metabólico (IC95% -83.9,181, p .836)

Relación del NGF y la Edad

Se observó muy baja correlación en prueba de Pearson: -0.185 (p 0.189) entre la edad y los valores del NGF. La dispersión puede observarse en el siguiente gráfico:

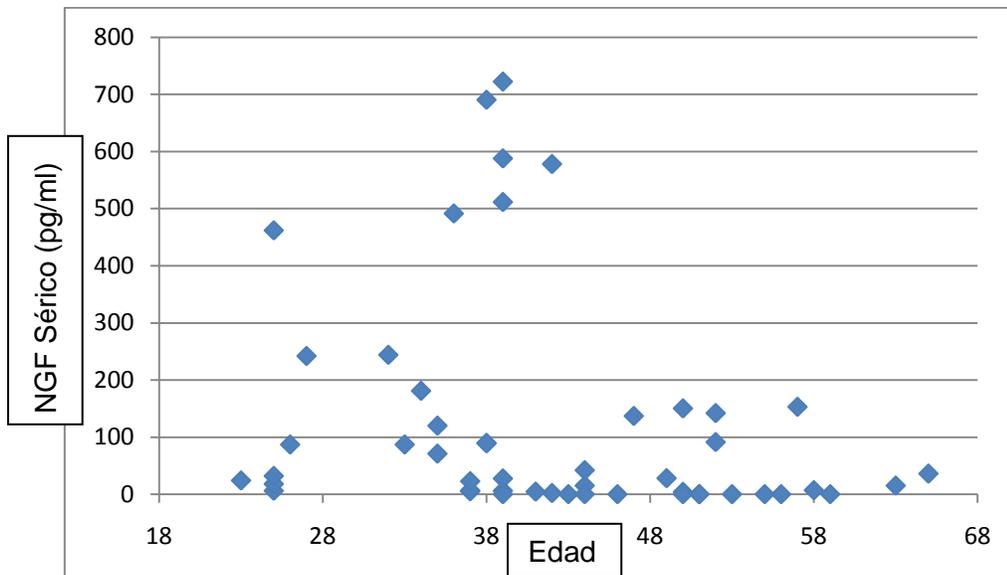


Figura 3 Correlación entre la Edad y los valores de NGF

Analisis Multivariado

En análisis de regresión logística múltiple, se utilizaron las variables de índice de masa corporal, masa magra, insulina y glucosa y no se observó correlación entre los niveles del NGF: Coeficiente de determinación de 3.0% p 0.84.

Variable	P
Indice de masa corporal	0.392
Glucosa	0.895
Insulina	0.831
Masa grasa	0.949

Conclusiones

Si bien los resultados indican una población con una secreción de NGF lejos de la curva normal, es posible que se trate de una secreción polimodal. Con un número mayor de pacientes se podrían definir con mayor precisión correlaciones o incluso la presencia de subpoblaciones que sugieren los resultados.

Las características de la población estudiada no nos permite tener suficientes individuos en todos los grupos de peso. Además, dentro del grupo de individuos sin síndrome metabólico existen muchos con sobrepeso.

También es importante notar que aún algunos de los pacientes sin sobrepeso presentan ya características del síndrome metabólico como pudiera ser dislipidemia o anormalidades de la glucosa, por lo que tampoco contamos con un

grupo control que pueda ser considerado completamente sano, ya que los individuos con factores de riesgo para diabetes o síndrome metabólico podrían estar alterando de manera importante los resultados.

Las diferencias que existen entre los valores del NGF entre los distintos grupos de IMC podría estar dada también por la existencia de subpoblaciones de personas, posiblemente relacionadas con el riesgo de presentar o no en el futuro resistencia a la insulina o diabetes, pues el NGF es un importante factor trófico para el páncreas y tejido adiposo, así su tanto su incremento podría explicar sucesos que ocurren en la resistencia a la insulina (hiperinsulinismo, incremento en la masa grasa) como al agotarse, podría ser factor para la disminución de la capacidad secretora del islote. El paso al que esto ocurre dependerá de diversos factores en cada individuo.

Sería interesante dar seguimiento a la población estudiada, e ir determinando sus valores de NGF mientras progresa o se detiene el síndrome metabólico, y así poder caracterizar a este factor de crecimiento durante el proceso.

El NGF ha sido también utilizado como marcador de inflamación, ya que su síntesis es incrementada por TNF α e IL1 y tiene efectos en el sistema inmune, como cambios en la morfología plaquetaria, incremento en mastocitos y su degranulación, incremento en la síntesis de anticuerpos, proliferación de linfocitos B y T²⁶. Se ha demostrado que también en los adipocitos humanos el TNF α induce la expresión y secreción de NGF²⁷. También se ha descrito que el NGF es expresado y secretado aún más por los preadipocitos por lo cual sería esperado que ocurriera un incremento en el NGF en el sobrepeso y posiblemente ya

establecido el sobrepeso puede estabilizarse el nivel con lo cual explicaría también lo que ocurre con las células β , que con el paso del tiempo termina por agotar la capacidad de secreción sobreviniendo la diabetes.

Es importante también considerar que el tiempo en almacenamiento pudiera interferir con el ensayo, por lo que valdría la pena realizar el estudio con muestras frescas.

De similar manera se han hecho estudios que intentan determinar factores predictores de deterioro de la tolerancia a la glucosa, entre los cuales se ha encontrado que niveles basales de proteína C reactiva bajos pueden predecir la no-progresión a diabetes²⁸. El NGF es un elemento más presente en la inflamación crónica que ocurre en el síndrome metabólico y en la diabetes, posiblemente incrementando y disminuyendo en diversas fases de la progresión, dependiendo de características individuales que se agregan a la etiología de la diabetes.

Referencias

- ¹ Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76
- ² The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME, 2005
- ³ Hossain, P., Kawar, B. y El Nahas, M.. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge, *N Engl J Med* 2007; 356:213-215
- ⁴ Kulkarni, R. N.. The islet B-cell. *Int. J. Biochem. And Cell Biol.* 2004, 36:365-367
- ⁵ Aguayo-Mazzucato C., Sanchez-Soto C, Godinez-Puig V, Gutiérrez-Ospina G e Hiriart M., Restructuring of Pancreatic Islets and Insulin Secretion in a Postnatal Critical Window *PLoS ONE* 1: e35, 2006.
- ⁶ Choi, KD. Y Kim, YB, Molecular Mechanism of Insulin resistance in obesity and type 2 DM, *The Korean Journal of Internal Medicine*,2010, 25 (2) 119-26
- ⁷ Rask, C.A., Biological Actions of Nerve Growth Factor in the Peripheral Nervous System, *Eur Neurol* 1999;41(suppl 1):14–19
- ⁸ Navarro-Tableros, V. , Fiordeliso, T., Hernandez-Cruz, A., e Hiriart, M., Nerve Growth Factor Promotes Development of Glucose Induced Insulin Secretion in Rat Neonate Pancreatic Beta Cells by Modulating Calcium Channels, *Channels*, 2007, 1(6), 408-16
- ⁹ Rosenbaum T, Vidaltamayo, R, Sanchez-Soto C, Hiriart M, Pancreatic b cells sintetize and secrete nerve growth factor, *PNAS*, 1998, 95(13), 7784-7788

- ¹⁰ Bullo, M., Peeraully, M., Trayhurn, P., J Folch y Salas-Salvado, J., Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women, *European Journal of Endocrinology*, 2007, 157 303–310
- ¹¹ Hellweg R, Hartung H D, Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy *J Neurosci Res* 1990, 26:258–267
- ¹² Faradji V, Sotelo J, Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy, *Acta Neurol Scand*, 1990, 81(5):402-6
- ¹³ Peeraully M R., Jenkins J.R., Trayhurn, P., NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004 287:331-339.
- ¹⁴ Otten, U., Gadiant, RA., Neurothopins and Cytokines-Intermediaries between the immune and nervous system, *Inl. J. Devl Neuroscience*, 1995, Vol. 13, No. 3/4, pp. 147-151
- ¹⁵ Chalidakov GN, Stankulov IS, Fiore M, Ghenev PI, y Aloe L. Nerve growth factor levels and mast cell distribution in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 159: 57–66, 2001
- ¹⁶ Juge-Aubry C. E., Henrichot E. y Meier CA. Adipose tissue a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005, 19(4):547–566
- ¹⁷ Trayhurn, P., Wood, I.S., Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue, *British Journal of Nutrition*, 2004, 92, 347–355
- ¹⁸ Zhao, A. Z., Bornfeldt, K. E., y Beavo, J. A. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *J. Clin. Invest.* 1998, 102: 869–873.

- ¹⁹ Pallett, A. L., Morton, N. M., Cawthorne, M. A., y Emilsson, V. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets, 1997, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 238: 267–270
- ²⁰ Kulkarni, R. N., Wang, Z. L., Wang, R. M., Hurley, J. D., Smith, D. M. y Ghatgei, M. A.. Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, in vivo, in mice. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2729–2736
- ²¹ Okuya, S., Tanabe, K., Tanizawa, Y., y Oka, Y.. Leptin increases the viability of isolated rat pancreatic islets by suppressing apoptosis. *Endocrinology*, 2001; 142: 4827–4830
- ²² Rabe K., Lehrke M., Parhofer K. G. y Broedl U. C.. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008, 14(11-12):741-51
- ²³ Nisoli E, Tonello C, Benarese M, Liberini P, y Carruba MO. Expression of nerve growth factor in brown adipose-tissue; implications for thermogenesis and obesity. *Endocrinology* 137: 495–503, 1996.
- ²⁴ Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- ²⁵ Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Reza-Albarrán A, Hernández-Jiménez S, et al. El síndrome metabólico. Características del síndrome metabólico en México. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12:109-122.

²⁶ Otten, U., Gadiant, RA., Neurothopins and Cytokines-Intermediaries between the immune and nervous system, *Inl. J. Devl Neuroscience*, 1995, Vol. 13, No. 3/4, pp. 147-151

²⁷ Wang, B., Jenkins, J.R., Trayhurn, P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF- α *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E731–E740, 2005

²⁸ Almeida-Pititto, B, Hirai, A.T., Sartorelli D.S., Harima H., Gimeno, S. , Ferreira, S.F, Predictive factors of non-deterioration of glucose tolerance following a 2-year behavioral intervention, *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2010, 2:52
doi:10.1186/1758-5996-2-52