



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION
LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA
ESPECIALIDAD EN:
REUMATOLOGIA**

**“NIVELES SERICOS DE ADIPOQUINAS EN PACIENTES CON
OSTEOARTRITIS TEMPRANA DE RODILLA CON Y SIN SINDROME
METABÓLICO”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICO ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGIA**

P R E S E N T A:

DRA. ISTAR GUZMAN SANCHEZ

PROFESOR TITULAR:

**DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION**

ASESOR DE TESIS:

**DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION**



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.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACION EN SALUD

DRA. XOCHIQETZAL HERNANDEZ LOPEZ
SUBDIRECTORA DE EDUCACION MEDICA

DR. ALBERTO UGALDE REYES RENATA
JEFE DE SERVICIO DE EDUCACION MEDICA

DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN REUMATOLOGIA

DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES
ASESOR CLINICO Y METODOLOGICO

DEDICATORIA

A mi padre por su ejemplo, apoyo y sustento a lo largo de mi formación académica y por compartir su experiencia, sabiduría y brindarme enseñanzas en la vida diaria.

A mi madre por su comprensión, cariño y por estar presente en los momentos difíciles.

A mis amigos y hermanos por su amistad, paciencia y por ser un respaldo siempre.

Al Dr. Espinosa por brindarme la oportunidad de ser especialista, por creer en mi trabajo y desempeño y enseñarme que todo se obtiene a base de esfuerzo, constancia, responsabilidad y dedicación.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos al personal médico de la Jurisdicción de Tlalpan y de la jurisdicción de Iztapalapa de la Secretaría de Salud del Distrito federal por el envío de pacientes para poder realizar este proyecto

El proyecto fue financiado por Fondos federales de CONACyT. Número de proyecto
SALUD-2009-01-115275

PORTADA

DEDICATORIA

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación.....	12
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	14
Material y métodos.....	15
Diseño de estudio.....	15
Definición de variables.....	16
Tipo de muestreo.....	17
Procedimientos.....	17
Análisis estadístico.....	20
Cálculo del tamaño de muestra.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	26
Conclusiones.....	28
Referencias bibliográficas.....	28
Anexos	
Hoja de recolección de datos.....	31

RESUMEN

Introducción: La osteoartritis es una enfermedad crónica, inflamatoria, multifactorial. El síndrome metabólico (MS) se ha relacionado con esta enfermedad; niveles de adipoquinas han sido asociados en la patogénesis de la OA, varios estudios han descrito esta asociación en pacientes con OA tarde, sin embargo pocos estudios habían descrito el comportamiento en pacientes con OA temprana.

Objetivos: Evaluar los niveles de adipoquinas y citoquinas inflamatorias en tres grupos: 1. Las personas sanas, 2. OA Temprana SM y 3. OA temprana sin SM.

Métodos:

Un estudio transversal se realizó, que incluyó pacientes con artrosis de rodilla temprano que cumplieron los criterios de inclusión: pacientes con osteoartritis, según criterios de la ACR, la OA de rodilla temprano (Kellgren y Lawrence clasificación ≤ 2), el sobrepeso o la obesidad. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes, lesiones traumáticas, anomalías congénitas, cristal depósito artropatía, la fibromialgia, la historia de la cirugía de rodilla, reemplazo de articulaciones o artrocentesis o filtración con esteroides o viscosuplementación en los últimos dos meses. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y fueron divididos en dos grupos, con y sin síndrome metabólico (SM) de acuerdo con los criterios del ATP-III y se compararon con un grupo de pacientes control.

El análisis estadístico. Los datos demográficos fueron recogidos y adipocinas séricos y citocinas inflamatorias fueron evaluados por ELISA (R & D Systems). Estadística descriptiva y bivalente se aplicó utilizando pruebas no paramétricas, con 13® software STATA.

Resultados:

Se estudiaron 164 pacientes con OA y 42 controles sanos. La edad media fue de 48,9 en el OA osteoartritis y 44,5 para los controles sanos. Había 95,2% de mujeres en el grupo de OA y 87,1% en el grupo control. El IMC promedio fue de $29,6 \pm 4,4$ grupo OA, grupo $26,4 \pm 4,8$ control. Se observó la diferencia significativa cuando se comparó la OA con el síndrome metabólico (OASM) vs OA sin SM. Hubo un aumento en la historia de enfermedad crónica en el grupo OASM.

Resultados significativos se obtuvieron en pacientes con grupo OASM, en la que estos niveles de adipoquinas suero la adiponectina y resistina se encontró mayor en los pacientes con OASM, y la leptina fueron significativamente en el grupo OA sin SM.

Conclusiones: Se encontró una diferencia significativa entre los niveles de citoquinas y adipoquinas, esto apoya que en las primeras etapas de la OA, los niveles de adipoquinas son elevados, es probable que en el futuro, podemos estar estudiar pacientes con OA fenotipos de acuerdo con el suero niveles de adipoquinas. Es de destacar que toda nuestra población tenía sobrepeso, incluyendo el grupo de control. Un posible factor de confusión es que los tres grupos estudiados tenían sobrepeso, lo que puede influir en los niveles de adipoquinas.

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis is a chronic, inflammatory, multifactorial disease. The metabolic syndrome (MS) has been linked to this disease; adipokines levels have been associated in the pathogenesis of OA, several studies have described this association in patients with late OA, however few studies had described the behavior in patients with early OA.

Objectives: To assess the levels of adipokines and inflammatory cytokines in three groups: 1. Healthy people, 2. Early OA with MS and 3. Early OA without MS.

Methods:

A cross-sectional study was realized, which included patients with early knee OA who met the inclusion criteria: patients with osteoarthritis according ACR criteria, early knee OA (Kellgren and Lawrence classification ≤ 2), overweight or obesity. Exclusion criteria were: patients with inflammatory autoimmune diseases, traumatic injuries, congenital abnormalities, crystal deposit arthropathy, fibromyalgia, history of knee surgery, joint replacement or arthrocentesis or in-filtration with steroids or viscosupplementation in the past two months. Patients who met the inclusion criteria and were divided into two groups, with and without metabolic syndrome (MS) according with the criteria of the ATP-III and were compared with a group of control patients.

Statistical analysis. Demographic data were collected and serum adipokines and inflammatory cytokines were evaluated by ELISA (R & D Systems®). Descriptive statistics and bivariate applied using nonparametric tests, with 13® STATA software.

Results:

164 patients with OA and 42 healthy controls were studied. The mean age was 48.9 in the osteoarthritis OA and 44.5 for healthy controls. There were 95.2% women in the group of OA and 87.1% in the control group. The mean BMI was 29.6 ± 4.4 OA group, 26.4 ± 4.8 control group. The significance difference was observed when we compared OA with metabolic syndrome (OAMS) vs OA without MS. There were an increase in the history of chronic disease in OAMS group.

Significant results were obtained in patients with OAMS group, in which these serum adipokines levels were, adiponectin and resistin was found higher in patients with OAnMS, and leptin were significantly in the OAMS group.

Conclusions: We found a significant difference between the levels of cytokines and adipokines, this supports that in the early stages of OA, adipokines levels are elevated, it is likely that in the future, we can be study patients with OA phenotypes according to the serum levels of adipokines. It is noteworthy that our entire population was overweight, including the control group. A possible confounding factor is that the three groups studied were overweight, which can influence the levels of adipokines.

INTRODUCCION

Marco teórico

SINDROME METABOLICO

El Síndrome metabólico (SM) se define como una constelación de la interconexión de factores fisiológicos, bioquímicos, metabólicos y clínicos, que aumenta directamente el riesgo de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular y diabetes mellitus (DM) causando mortalidad. Entre los diversos factores que incluye el síndrome metabólico se encuentran la resistencia a la insulina, adiposidad visceral, dislipidemia aterogénica, disfunción endotelial, susceptibilidad genética, presión arterial elevada, estado de hipercoagulabilidad, y el estrés crónico. (Kaur 2014)

El síndrome metabólico es uno de los principales retos clínicos y en salud pública como consecuencia de la urbanización, la ingesta de energía excedente, aumento de la obesidad y del sedentarismo. Los pacientes con síndrome metabólico tienen el doble de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los próximos 5 a 10 años contra los que no tiene el síndrome. El riesgo durante toda la vida, es aún mayor. Además confiere un incremento de 5 veces en el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2. (Alberti et al. 2009) . Se ha encontrado un incremento 2 a 4 veces mayor de presentar un evento vascular cerebral (EVC) y un aumento del riesgo en 3 a 4 veces de infarto al miocardio (IM), así como un incremento en el doble de mortalidad en comparación con aquellos que no tienen síndrome metabólico. (Anon 2004)

La definición del SM varía según los distintos consensos internacionales que influye en la epidemiología de este padecimiento en los diferentes estudios poblacionales. La tercera encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) de Estados Unidos informó que la prevalencia de síndrome metabólico era de 22.8 % en hombres y

22.6 % en mujeres, de acuerdo con los criterios NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III); con los mismos criterios, en Francia la prevalencia correspondiente fue 10 y 7 % para hombres y mujeres mayores de 30 años de edad; pero con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en esa misma población la prevalencia fue de 23 y 12 %, respectivamente. (Epidemiología & Wachter-rodarte 2009)

En México, Aguilar-Salinas informó una prevalencia ajustada por edad de 13.6 % con los criterios de la OMS y de 26.6 % con el criterio NCEP-ATPIII en personas de 20 a 69 años de edad, provenientes de la Encuesta ENSA-2000. (Aguilar-salinas et al. 2004). González-Villalpando en el Estudio de Diabetes de la ciudad de México informó prevalencias de 39.9 y 59.9 % para hombres y mujeres, respectivamente, con base en el criterio de la NCEP-ATPIII. En una comunicación subsecuente de ese mismo grupo, se informaron prevalencias de síndrome metabólico para la ciudad de México de 31.9 % con el criterio NCEP-ATPIII y de 54.4 % con el criterio de la Federación Internacional de Diabetes. Se atribuye esta diferencia a una definición más estricta de obesidad abdominal con el nuevo criterio de la última. (Lorenzo et al. 2006)

Existen varios criterios propuestos para el diagnóstico de síndrome metabólico, los cuales se engloban en la tabla 1.

Medida clínica	OMS	EGIR	NCEP ATP III	IDF
Resistencia a la insulina	DMT2, GAA, IGO o disminución de sensibilidad a la insulina más 2 de los siguientes	Insulina plasmática >75 más dos de los siguientes	Ninguno, pero al menos 3 de los 5 siguientes	Ninguno
Obesidad central	Razón cintura/cadera Hombres: >0,9 Mujeres: >0,85 o IMC >30	CA ≥94 cm en hombres ≥80 cm en mujeres	CA ≥102 cm en hombres ≥88 cm en mujeres	CA ≥90 cm en hombres ≥80 cm en mujeres más 2 de los siguientes criterios
Lípidos (mg/dl)	TG ≥150 o C-HDL <35 en hombres o <39 en mujeres	TG ≥150 o C-HDL <39 en hombres y mujeres	TG ≥150 o C-HDL <40 en hombres o <50 en mujeres	TG ≥150 o C-HDL <40 en hombres o <50 en mujeres
Presión arterial (mmHg)	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85
Glucosa	DMT2, GAA, IGO	GAA, IGO, pero no DMT2	>110 mg/dl (incluida DMT2)*	Glicemia en ayunas >100 mg/dl o DMT2 previamente diagnosticada

DMT2 indica diabetes mellitus tipo 2; GAA, glicemia de ayuno alterada; IGO, intolerancia a la glucosa oral; IMC, índice de masa corporal; TG, triglicéridos; CA, circunferencia abdominal

*Modificado posteriormente por AHA/NHLBI a >100 mg/dl

Nomenclatura clasificaciones:

OMS: Organización Mundial de la Salud

EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina

ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

IDF: Federación Internacional de Diabetes

Tomado de referencia:

Fisiopatología

El síndrome metabólico es un estado de inflamación crónica de bajo grado como consecuencia de la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Gonzálo Martínez y colaboradores considera a la obesidad como el eje central patogénico del Síndrome Metabólico y la resistencia a la insulina como una consecuencia de ésta. El adipocito como una célula inflamatoria contribuye directamente a la génesis del SM. Los ácidos grasos libres producidos por el tejido adiposo insulino resistente tienen un efecto directo en los órganos diana de la insulina, como hígado y músculo, mediante acciones específicas que bloquean la señalización intracelular del receptor de insulina lo que se conoce como lipotoxicidad. Estos ácidos grasos libres serían capaces de aumentar el estrés oxidativo, el ambiente proinflamatorio sistémico y disminuir la reactividad vascular. En los pacientes con SM el tejido adiposo es de predominio central, asociado a mayor cantidad de

grasa visceral comparado con la distribución periférica de ésta. Los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos, liberando mayor cantidad de AGL y citoquinas inflamatorias que drenan directamente al hígado a través de la circulación portal. (R et al. 2009)

El aumento de peso conduce a la acumulación de tejido adiposo por un aumento del volumen de los adipocitos (hipertrofia) o el número (hiperplasia). La expansión de este tejido influye significativamente en la biología de los adipocitos y posteriormente afecta la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. La hipertrofia de los adipocitos se considera un evento de clave asociado con una pérdida de sensibilidad a la insulina. Los individuos con adipocitos más grandes tienen típicamente factores pro-inflamatorios elevados incluyendo leptina, IL-6, IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), la reducción de los niveles de la sensibilidad a la insulina relacionada con adiponectina e IL-10 y aumento de la lipólisis basal y estimulada por catecolaminas. (Klötting & Blüher 2014)

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es un mediador paracrino en los adipocitos y parece actuar localmente para reducir la sensibilidad a la insulina de adipocitos. La evidencia sugiere el TNF- α induce apoptosis de los adipocitos y promueve la resistencia a la insulina mediante la inhibición \acute{v} ia de señalización del receptor de insulina sustrato 1. La acción paracrina tendería más a exacerbar la liberación de AGL, induciendo una dislipidemia aterogénica. El TNF- α se asoció positivamente con el peso corporal, triglicéridos (TGS), mientras que, una existe asociación negativa entre el TNF- α plasma y las lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDL-C). (Kaur 2014).

Síndrome metabólico y adipoquinas.

El tejido adiposo blanco (White adipose tissue WAT) está descrito como una órgano endócrino, el cual secreta una variedad de factores denominados adipoquinas, las cuales

son moléculas pleiotrópicas que contribuyen a estado llamado de bajo grado de inflamación de sujetos obesos, creando un conjunto de aberraciones que incluyendo enfermedad autoinmunes e inflamatorias que afectan las articulaciones. Se han propuesto a las adipoquinas como nuevos marcadores y reguladores de síndrome metabólico, debido a la asociación de los niveles con el SM. Diferentes adipoquinas, leptina, adiponectina fueron identificadas relevantes en la interacción de síndrome metabólico y enfermedad reumáticas. La leptina puede ser un puente entre la obesidad, el síndrome metabólico y los desórdenes cardiovasculares. También hay observaciones clínicas que apoyan la asociación entre los niveles de adiponectina y la disfunción metabólica relacionada con la obesidad. (Abella et al. 2014).

La leptina es una adipoquina es una glicoproteína de 16-kda codificada en el cromosoma 7. Involucrada en la regulación de la saciedad e ingesta energética, los niveles de leptina se incrementan durante el desarrollo de la obesidad y declinan durante la pérdida de peso. Los receptores de leptina están localizados en el hipotálamo, el tallo cerebral cerebro y las señales a través de estos receptores controlan la saciedad, energía y la función neuroendócrina. (Hutley & Prins 2005). La concentración de leptina en plasma se correlaciona con la adiposidad y hiperleptinemia se considera de hecho un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular. (Considine et al. 1996).

La adiponectina es una proteína con 244 residuos, también conocida con GBP28, apM1, Acrp30 o AdipoQ. Tiene una estructura homóloga con el colágeno tipo VIII, colágeno X y el factor C1q del complemento. Tiene dos receptores AdipoR1 encontrado a nivel musculoesquelético y AdipoR2 a nivel de hígado. Las señales de transducción de la adiponectina por sus receptores involucran la activación de AMPK, PPAR- α , PPAR- γ y otras moléculas de señalización. La adiponectina se sintetiza principalmente en tejido adiposo en diferentes formas moleculares. Los niveles de adiponectina suelen estar bajos en los

pacientes obesos e incrementados en la pérdida de peso. La adiponectina incrementa de la oxidación de ácidos grasos y consumo de glucosa en el músculo y reduce la síntesis de glucosa en el hígado. (Kadowaki & Yamauchi 2005)(Oh et al. 2007).

Al contrario de otras adipoquinas, los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos en la obesidad, DM tipo 2 y en otras enfermedades cardiovasculares. Los niveles son inversamente proporcionales a la obesidad y la resistencia a la insulina, incrementando con la pérdida de peso y las drogas sensibilizadoras de insulina. Su secreción está inhibida por citocinas proinflamatorias, sugiriendo que la inflamación puede ser un factor contribuyente a la hipoadiponectinemia en estados de obesidad y resistencia a la insulina. La actividad física incrementa los niveles circulantes de adiponectina y la expresión de sus receptores. (Abella et al. 2014). La dislipidemia está asociada con los niveles bajos de adiponectina, aún en ausencia de otros factores de síndrome metabólico. (Trujillo & Scherer 2006). Estudios recientes han propuesto a la adiponectina como biomarcador de síndrome metabólico, encontrando una correlación negativa entre SM y los niveles séricos. En otros se ha propuesto que los niveles bajos están asociados con la incidencia de SM, se ha detectado a relación de leptina: adiponectina como un marcador útil en la detección de síndrome metabólico.

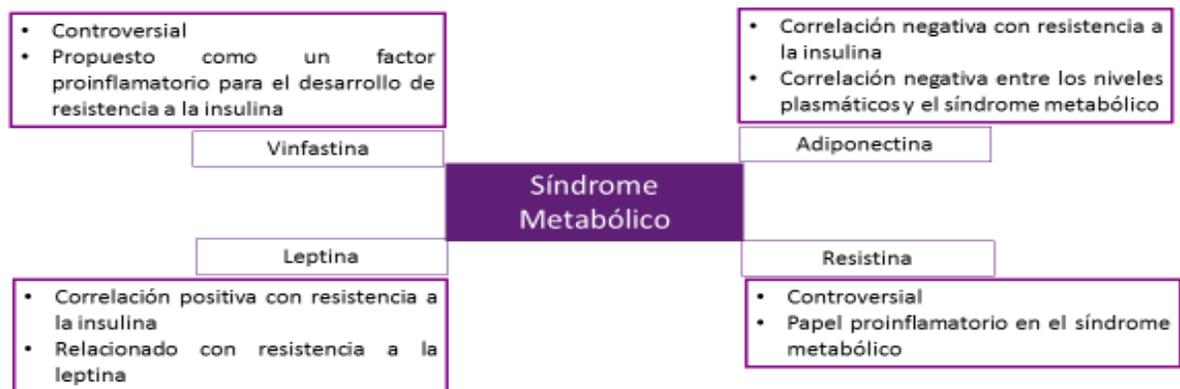
La resistina es una proteína dimérica de 12.5 KDa producida por los adipocitos y los macrófagos e induce resistencia a la insulina en ratones. Los niveles depende (en parte) de la actividad de la leptina, en deficiencia de la actividad de la leptina en modelos de ratones (ob/ob) los niveles de resistina están incrementados. En humanos la resistina parece jugar un papel importante en el proceso de inflamación más importante que el de la resistencia a la insulina. Los niveles de resistina se correlacionan con la inflamación subclínica. (de Boer et al. 2012).

Algunos estudios sugieren que los niveles incrementados de resistina están asociados con incremento en la obesidad y grasa visceral. Debido a que el síndrome metabólico está asociado a inflamación, es posible que la resistina esté asociada a marcadores de inflamación que pueden aparecer en diferentes estadios del SM y su correlación con otros parámetros metabólicos sea un efecto secundario. (Norata et al. 2007).

Los pacientes con enfermedad reumáticas crónicas tienen un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV) pero los mecanismos patógenos involucrados aún no se conocen por completo. El síndrome metabólico puede proveer un puente adicional entre la aterosclerosis acelerada e inflamación en estas enfermedades. (Sidiropoulos et al. 2008). La mayoría de estos estudios han demostrado que la prevalencia de síndrome metabólico es mayor en las enfermedades reumáticas que en la población control, sugiriendo que tanto la presencia o el tratamiento de estas enfermedad puede influir en el desarrollo de este síndrome. (Pereira et al. 2009).

En figura 1 se resumen los efectos de las adipoquinas en el síndrome metabólico.

Figura 1. Representación esquemática de la acción de las adipoquinas en el síndrome metabólico



Modificado y traducido de: Abella. Journal of Immunology Research 2014

Entre las enfermedades en las cuales se ha mostrado incremento de las adipocinas se encuentran la Artritis Reumatoide, Lupus Eritematosos Sistémico, Espondiloartritis y Osteoartritis.

Osteoartritis (OA)

Enfermedad crónica que resulta en daño al cartílago articular inducido por una interacción compleja de factores genéticos, metabólicos, bioquímicos y biomecánicos seguidos por activación de la respuesta inflamatoria que involucra cartílago, hueso subcondral y membrana sinovial. (Haseeb & Haqqi 2013)

La osteoartritis es considerada como la primera causa de discapacidad física en países industrializados, presenta un incremento en los servicios de salud. Afecta la calidad de vida de los pacientes y se considera la cuarta causa de años perdidos por la enfermedad. Aproximadamente el 10-12% de la población adulta presenta OA sintomática. El efecto sintomático de la calidad de vida de OA de rodilla es similar a cáncer metastásico de mama. Se atribuye que incrementa en el 1.5 de riesgo de mortalidad comparada con población general y se estima en el 2020 la población con OA será el doble. (Rao et al. 2012)

La etiología es complicada debido a que incluye factores genéticos y no genéticos. La Obesidad es considerada un problema de salud mundial un estado de inflamación de bajo grado. (Dillon et al. 2006). La coexistencia obesidad y la osteoartritis (OA) ha aumentado notablemente en la actualidad. Se ha reconocido como un factor importante en el para el inicio y la progresión de OA y debido a que la obesidad es modificable ha sido de gran interés en estudios clínicos. Se ha aceptado que el exceso de peso puede llevar a degeneración del cartílago mediante el incremento de fuerzas mecánicas sobre las articulaciones que soportan peso, sin embargo estudios han revelado la asociación entre obesidad y OA en articulaciones que no cargan peso como dedos y manos. Un estudio

reportó incremento de dos veces el riesgo de OA de mano en individuos obesos. (Yusuf et al. 2010). Datos reciente sugieren que los factores metabólicos adicionales liberados principalmente del tejido adiposo blanco (white adipose tissue WAT), así como puede ser responsable de la alta prevalencia de OA entre los individuos obesos. (Pottie et al. 2006).

Las moléculas derivadas de los adipocitos “adipoquinas” han tomado importancia en la búsqueda de la fisiopatología de la OA en la última época debido al papel que juegan en el cartílago y la homeostasis del hueso. Se ha observado asociación de adipoquinas con la obesidad que junto con sus propiedades antiinflamatorias y proinflamatorias sugieren una factor crucial que liga a la obesidad con la osteoartritis. (Poonpet & Honsawek 2014).

Adipoquinas en Osteoartritis.

Las concentraciones de leptina en plasma se han correlacionado positivamente con IMC en pacientes sanos y con OA. Se ha reportado que las concentraciones elevadas de leptina en plasma se ha asociado con una razón de momios más alta de OA de rodilla, después de ajuste por edad, etnia e IMC. (Karvonen-Gutierrez et al. 2012). Se ha correlacionado a la leptina positivamente con la correnca de OA de rodilla radiográfica y con la progresión, la expresión de leptina se ha correlacionado con la severidad de OA. Se han encontrado niveles más elevados en plasma de pacientes con estadio final de OA de rodilla comparada con controles. (Ku et al. 2009).

La adiponectina circula a mayores concentraciones en sangre periférica comparada con los niveles de líquido sinovial. Se han encontrado niveles más incrementado en pacientes con estadio terminal de OA de rodilla comparado con controles, independientemente de IMC, edad y género, también se ha encontrado un asociación significativa entre índice de Lequesne. Filková y colaboradores encontraron niveles más elevados en OA erosiva comparada con la no erosiva. Una relación baja leptina/adiponectina en líquido sinovial se

propuso como predictor de dolor en OA de rodilla medido por la escala de dolor de McGill (MPQ-SF). (Gandhi et al. 2010).

Los niveles plasmáticos de resistina fueron significativamente más altos pareados con los niveles sinoviales e incrementan con individuos obesos sin asociación directa con IMC. En OA radiológica de mano los niveles fueron mayores que en la OA no radiológica y en controles. (Poonpet & Honsawek 2014). Gómez y colaboradores no encontraron asociación entre los niveles basales de resistina y la pérdida de volumen del cartílago. Las concentraciones plasmáticas de se asociaron positivamente con la prevalencia de OA de rodilla independientemente de IMC pero no se asoció con la progresión

Planteamiento del problema

Debido a que en los últimos años se ha incrementado el estudio de la influencia en la obesidad y el síndrome metabólico en la presencia, desarrollo o progresión de osteoartritis independientemente de la causa mecánica como se creía inicialmente. Ahora se sabe que el tejido adiposo blanco juega un papel endócrino en la producción de citoquinas inflamatorias y adipocinas las cuales se han visto incrementadas en pacientes con osteoartritis. Aún se sabe poco de la utilidad de estas como marcadores pronóstico o de progresión de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia entre los niveles séricos de adipocinas en pacientes con OA de rodilla comparado con controles y como influye el síndrome metabólico en la expresión de estas?

JUSTIFICACIÓN

La OA es una enfermedad crónica y degenerativa de etiología multifactorial caracterizada por la pérdida gradual del cartílago articular; es uno de los padecimientos músculoesqueléticos más comunes en la población, representa la causa más habitual de dolor y discapacidad en adultos y es la primera causa de cirugías de reemplazo articular. Se estima que la OA discapacita hasta un 10% de los adultos y compromete la calidad de vida. Tiene impacto económico mayor a los \$60 billones de dólares por año.

En los últimos años se han caracterizado diferentes factores de riesgo de la OA, siendo uno de estos factores la obesidad, la cual también es un problema de salud pública, e incluso la OMS le ha llamado a este problema "globesidad". Estudios han demostrado que los pacientes con obesidad cursan con SM además de tener alteraciones en un grupo de glicoproteínas llamada adipocinas, las cuales, no solo tienen papel patogénico para la génesis de la obesidad y el síndrome metabólico, si no que se les han implicado efectos proinflamatorios al aumentar la concentración de citocinas. Pocos artículos han asociado a las adipocinas con la OA temprana de rodilla radiológicamente grado <2 de Kellgren y Lawrence, al momento poco se puede concluir acerca de no se puede concluir si hay una asociación de las adipocinas con la progresión de la OA de rodilla. Por otro lado los artículos fueron realizados en poblaciones de países europeos, donde la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico es menor que en nuestra población. Debido a la alta frecuencia de síndrome metabólico, obesidad y osteoartritis en nuestro medio es importante saber si existe la asociación de estas patologías evaluando aspectos clínicos y bioquímicos de ambas enfermedades para optimizar el manejo de la OA, es importante incrementar nuestros conocimientos acerca de los predictores de progresión de la enfermedad, si algunos factores pronósticos son modificables, estos pueden aumentar nuestra capacidad para reducir la progresión de la OA. en caso de no ser modificables, pueden utilizarse para

identificar grupos de alto riesgo, lo que puede tener implicaciones en el tratamiento médico e influir en el estado funcional y calidad de vida de los pacientes

HIPÓTESIS

HIPOTESIS NULA

No existe diferencia entre los niveles séricos de adipocinas en pacientes con OA de rodilla comparado con controles, la presencia de síndrome metabólico no modifica la expresión de las mismas.

HIPOTESIS ALTERNA

Existe diferencia entre los niveles séricos de adipocinas en pacientes con OA de rodilla comparado con controles y síndrome metabólico modifica la expresión de estas

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar los niveles de adipocinas séricas en pacientes con diagnóstico temprano de Osteoartritis de rodilla del Instituto Nacional de Rehabilitación con y sin Síndrome Metabólico y compararla con un grupo control

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Estimar la prevalencia de OA de rodilla en pacientes con sobrepeso y síndrome metabólico

- Determinar el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico en la población estudiada.
- Determinar el porcentaje de obesidad o sobrepeso en el grupo de osteoartritis
- Establecer la asociación niveles de adipocinas con el funcional y calidad de vida en pacientes con AO

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

TIPO DE ESTUDIO

Cohorte prevalente longitudinal prospectiva

POBLACIÓN

Pacientes con diagnóstico temprano de Osteoartritis que acuden a consulta externa en el Instituto Nacional de Rehabilitación

TAMAÑO DE MUESTRA

Comparación de dos proporciones

110 pacientes con OA sin síndrome metabólico, 54 pacientes de OA con síndrome metabólico y 42 pacientes del grupo control

Criterios de inclusión:

- Pacientes que acudan a la consulta externa del INR que presenten dolor intermitente de rodillas en los últimos 3 meses del año en curso con edad de 35-55 años
- Que establezca el diagnóstico de OA primaria de rodillas grado II de la clasificación de Kellgren y Lawrence
- Que tengan criterios de sobre peso u obesidad según Criterios de la norma oficial mexicana

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades inflamatorias de origen autoinmune que puedan involucrar articulaciones,
- Pacientes con lesiones traumáticas y anormalidades congénitas que condicionen cambios biomecánicos de la articulación de la rodilla.
- Pacientes con diagnóstico de artropatía por depósito de cristales Pacientes con diagnóstico de fibromialgia.
- Pacientes con historia de cirugía de rodilla o reemplazo articular.
- Pacientes con historia de artrocentesis o infiltración con esteroides o viscosuplementación en los últimos dos meses
- Pacientes que vivan fuera del distrito federal y área conurbada.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no acudan a sus revisiones de manera regular
- Pacientes que cambien de domicilio permanente a otro estado de la república

Tipo de muestreo

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestro no probabilístico del tipo serie de casos consecutivos.

Procedimientos

1. Se incluyeron a los pacientes valorados por primera vez en los servicios de preconsulta tanto en el área de rehabilitación y ortopedia del INR y que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio.
2. Se invitaron a los pacientes al estudio explicándoles las características del mismo y aquellos que aceptaron firmaron la carta de consentimiento informado.
3. A los pacientes se les realizó un escrutinio para diagnóstico de síndrome metabólico, usando los criterios del Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP).
 - a. Obesidad abdominal. evualuada por el perímetro abdominal (cintura) >102 cm. en hombres y >88 cm. En mujeres
 - b. Niveles séricos de trigliceridos ≥ 150 mg/dl
 - c. Niveles séricos de hdl. hombres <40 y mujeres < 50
 - d. Presión arterial $\geq 135/85$ mg/dl
 - e. Niveles séricos de glucosa ≥ 110 mg/dl

Con estos datos se dividieron a los pacientes en tendremos dos grupos para el estudio de cohorte:

- a) Pacientes con SM con obesidad o sobre peso y OA rodilla de reciente diagnóstico
 - b) Pacientes sin SM, obesidad o sobre peso y OA rodilla de reciente diagnóstico.
 - c) Se tomó un grupo control integrado por personal del Instituto así como familiares y conocidos que no tuvieran sintomatología de OA, que no padecieran alguna enfermedad crónica, se les realizó también escrutinio y a los presentaron algún parámetro elevado dentro de los componentes del síndrome metabólico se les excluyo del estudio.
4. Se les realizó una evaluación clínica basal y un cuestionario pre elaborado recabado por personal de enfermería capacitado. Dentro del cuestionario se tomaron como importantes las variables sociodemográficas: sexo, edad, ocupación, escolaridad, antecedentes hereditarios y familiares, no patológicos y patológicos de importancia (anexo 1).
 5. Se realizó clinimetría: utilizando instrumentos que evalúan capacidad funcional de rodilla (WOMAC RODILLA, HAQ) y calidad de vida (EUROQOL Y SF-36), (anexo 2). Evaluación de rodillas en búsqueda de dolor, inflamación, crecimientos óseos, signos de lesión de mensico o ligamentos propios de la rodilla
 6. Estudios de imagenología en rodilla para estimar el grado radiológico usando radiografía simple postero-anterior en bipedestación con 30° de flexión (proyección de lyonschuss) y para la evaluación de la articulación patelofemoral, una radiografía en posición de merchant a 30 y 45°; las radiografías se graduaron acorde a la escala de K-L de grado cero a grado cuatro independiente del desconocimiento de datos

clínicos y resultados sonográficos (anexo 4). La progresión radiológica de la OA se define como aumento igual o mayor a un grado de acuerdo a la escala de k-l con relación a la determinación basal los 4 grados de la escala de K-L son: grados: I con presencia de osteofitos pequeños, II osteofitos pequeños con disminución leve del espacio articular, III osteofitos moderados con disminución del espacio articular, y IV osteofitos grandes y estrechamiento grave de la interlinea.

7. Estudios bioquímicas para determinar niveles de adipocinas (leptina, adiponectina y resistina)

- a. Se obtuvo 15 ml de sangre por medio de punción venosa periférica. Se centrifugó a 1000 xg durante 15 minutos, el suero obtenido fué congelado a -20 grados centígrados hasta su uso.
- b. La determinación de la concentración de adipocinas y marcadores de síntesis y degradación de cartílago se realizó por ELISA. Utilizando un kit comercial (R&D SYSTEMS ®).
- c. Las muestras de suero se descongelaron, se realizó dilución de acuerdo a las instrucciones del fabricante, se colocaron en los pozos de las placas y se incubaron por 2 hrs. a temperatura ambiente. se realizaron 4 lavados con solución buffer y se colocará el conjugado para una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente.
- d. Se realizaron 4 lavados con solución buffer y se aplicaron el sustrato con una incubación de 30 minutos. la reacción se detuvo aplicando la solución para parar y se obtienen las densidades ópticas a través de un lector de ELISA.

8. Cálculo de la muestra se estimó una muestra para la comparación de medias de 2 grupos de pacientes tomando como variable de desenlace el promedio de la pérdida de espacio articular evaluado por radiografía convencional.

Cálculo de muestra:

Asumiendo:

- $\alpha = 0.05$
- Poder estadístico del 0.90
- Máximo de pérdida de pacientes permitido será de hasta 15%

Análisis estadístico

- La captura de datos se realizó con en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel y el análisis se realizó con el programa STATA 13®
- Para el análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas se obtuvieron promedios y desviación estándar cuando las variables fueron continuas y con distribución normal semejante a la curva normal con medianas y percentiles cuando la distribución no fue normal.
- Medidas de frecuencia variables categóricas, se obtuvieron frecuencias y porcentajes.
- Medidas de asociación se calculará los riesgos relativos entre los grupos en estudio y las variables con plausibilidad biológica conocidas como factores de riesgo para producir progresión de la OA: género, índice de masa corporal
- Modelo de regresión bivariada para investigar factores de riesgo, donde la variable dependiente fue la pérdida de espacio articular para los grupos con

y sin SM las medidas independientes que serán incluidas en el análisis bivariado fueron: genero, edad, IMC, concentración de adipocinas y

- Para comparación de medias entre dos o más grupos se utilizó ANOVA
- Análisis de correlación utilizando la prueba de Pearson para estudiar la fuerza de asociación entre la perdida de espacio articular con los valores de los cuestionarios de función articular y calidad de vida.

RESULTADOS

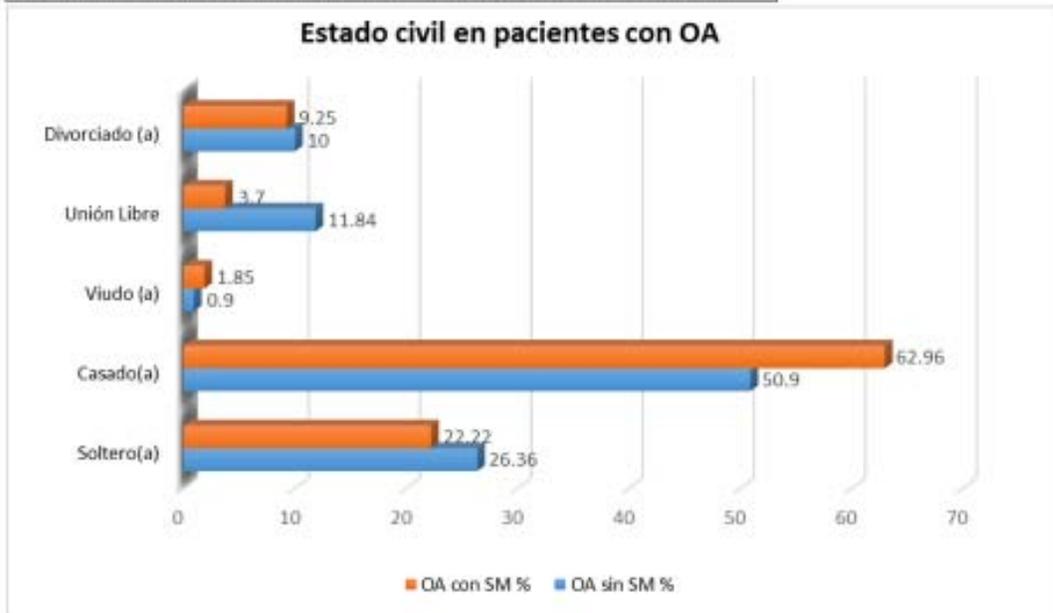
Se incluyeron en total 164 pacientes con Osteoartritis de rodilla y 42 controles. La media de edad fue de 44.5 para el grupo control y de 48.9 para el grupo de OA. En la tabla I se describen las características basales de los dos grupo. El 95.2 % fueron mujeres en el grupo control comparado con 87.2% en grupo de OA esta diferencia no fue significativa ($p=0.13$). Se observó que los pacientes del grupo control tuvieron menor IMC (26.4 ± 4.8) comprado con el grupo de OA (29.6 ± 4.4) siendo significativo con una $p<0.001$, también fueron significativos de peso y talla teniendo mayor talla el grupo control.

Tabla 1. Características basales			
VARIABLES	Control	Osteoartritis	Valor de p
Número total	54	Sin SM: 110/67.07 Con SM: 54/32.93	
Edad/mediana	44.5	48.9	
Género/ porcentaje	M: 40/95.2 H: 2/4.7	M: 43/87.20 H: 21/12.8	$p=0.13$
IMC \pm DS	26.4 ± 4.8	29.6 ± 4.4	$p<0.001$
Peso	67.2 ± 14.1	72.3 ± 11.9	$p=0.01$
Talla	$1.59\pm .074$	$1.56 \pm .068$	$p=0.02$

En la tabla 2 se describen las características basales del grupo de Osteoartritis. El grupo de osteoartritis se subdivide en pacientes con OA sin síndrome metabólico y OA con SM, se observan entre ellos diferencias significativas en el IMC en grupo de OS sin SM comparado con OA y SM (28.7 ± 4.3 vs 31.3 ± 4.08 $P < 0.001$), al igual en el peso observamos que es mayor en grupo de OA con SM (70.7 ± 12.01 vs 75.72 ± 11.2 $p = 0.01$). No hubo diferencias en cuanto al estado civil en ambos grupos, el mayor porcentaje eran casados (Figura 1)

Tabla 2. Características basales			
Variables	OA sin SM	OA con SM	Valor de p
Total	110	54	
IMC \pm DS	28.7 ± 4.3	31.3 ± 4.08	$p < 0.001$
Talla	$1.56 \pm .064$	$1.55 \pm .075$	$p = 0.32$
Peso	70.71 ± 12.01	75.72 ± 11.2	$p = 0.01$
Estado Civil (no.)			$P = 0.5649$
1. Soltero	29	12	
2. Casado	56	34	
3. Viudo	1	1	
4. Unión libre	13	2	
5. Divorciado	11	4	
6. Otro	0	1	
Escolaridad años			$p = 0.01$
• Primaria	18	15	
• Secundaria	24	11	
• Bachillerato	32	18	
• Licenciatura	19	8	
• Maestría, Espacialidad, doctorado.	17	2	
Antecedente de enfermedad crónica Número (%)	33(30)	29(53.7)	$p = 0.003$
Rodilla afectada (%)			
Derecha	57(51.8)	34(62.9)	
Izquierda	49(44.5)	20(37.4)	
Bilateral	4(3.6)	0(0)	
Actividad física (no. Pacientes)			
No	66	42	
Si	44	12	

Figura 1. Muestra los % del estado civil en los pacientes con OA



Hubo diferencias en cuanto al antecedente de enfermedades crónicas siendo mayor en el grupo de OA con SM 53.7%, dentro de estos pacientes la enfermedad más prevalente en ambos grupos fueron Hipertensión arterial sistémica, Diabetes e insuficiencia venosa periférica (figura 2).

Figura 2 .



Hubo diferencias significativas entre los tres grupos de estudios en cuanto a los valores séricos de adipoquinas, la leptina fue mayor en el grupo OA con en comparación con los demás grupos (1088.8, 490.5 y 756.1, $p < 0.001$). Los niveles de adiponectina estuvieron más incrementados en los pacientes con OA sin SM (66142.4) en comparación con el grupo de OA con SM y los controles (37391.09 y 53411.4) con una $p < 0.001$. Los niveles de resistina también estuvieron más elevado en el grupo de OA sin Sm con una diferencia significativa. (Tabla 3 y figuras 3,4, y 5).

Tabla 3. Niveles séricos de Adipoquinas				
Grupos	Control	OA sin SM	OA con SM	Valor p=
Leptina	490.5±339.9	756.1±1410.1	1088.8±1000.7	<0.001
Adiponectina	37391.09±32183.8	66142.4±81281.8	53411.4±53873.4	<0.001
Resisitina	11174.4 ±6889.8	31184.0± 23559.0	27199.6±20638.4	<0.001

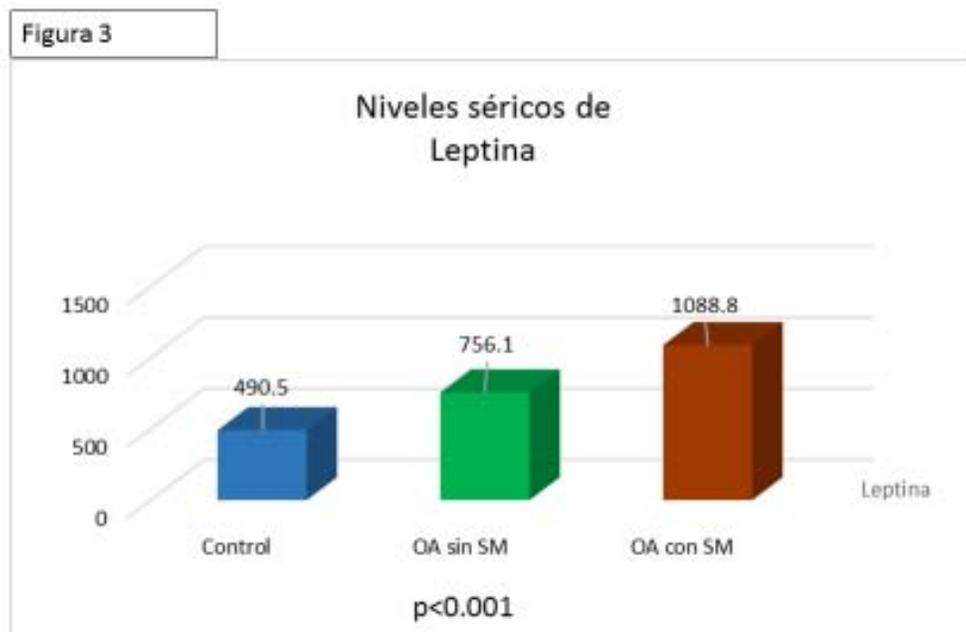


Figura 4

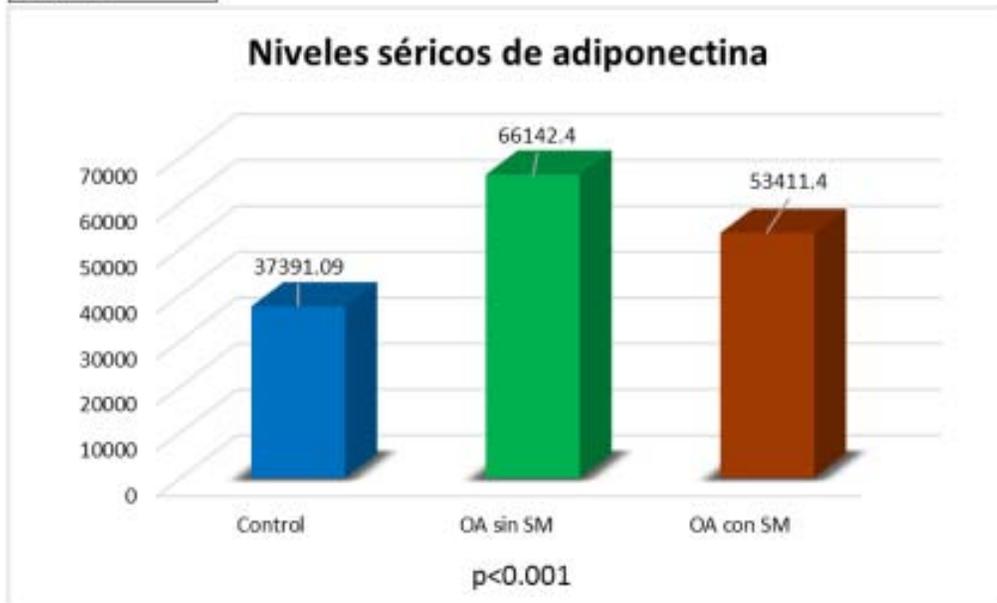


Figura 5



No hubo diferencias significativas entre cuanto al WOMAC dolor, rigidez y función física entre los grupos así como no se encontraron diferencias en el índice de Lequesne ni el EUROQUOL. (Tabla 4).

Tabla 4. Características basales			
Variables	OA sin SM	OA con SM	Valor de p
Lequesne	9.32 ± 3.67	9.29±3.72	0.967
EUROQUOL	0.62±0.15	0.60± 0.18	0.512
WOMAC Total	31.82± 17.23	33.46± 14.09	0.546
Dolor	6.89±3.64	6.83±2.76	0.91
Rigidez	2.78± 1.56	3.2±1.69	0.11
Función física	22.15±13.11	23.42±11.09	0.541

DISCUSIÓN

En el presente estuvo dirigido la descripción y determinación de los niveles de adipocinas y la comparación entre individuos sanos, pacientes con osteoartritis con síndrome y sin síndrome metabólico, analizando las variables basales podemos observar que no hubo diferencias entre el género en los grupos, si se observó que el grupo control era más joven sin embargo hay una tendencia clara de incremento de IMC en el grupo de osteoartritis y a su vez un incremento significativo en el grupo con SM y un incremento en cuanto al porcentaje de enfermedades crónicas diagnosticada, con esto podemos observar que si bien no todos cumplieron con los criterios de síndrome metabólico, si había individuos que ya tenían comorbilidades y con esto incremento del riesgo cardiovascular que se observa en los pacientes con enfermedades crónicas . Como se comentó previamente la obesidad

en la introducción se han descrito varios mecanismos por los cuales la obesidad puede estar asociado a Osteoartritis, el propuesto inicialmente es el efecto mecánico, sin embargo, estudios ya han demostrado que esta asociación se mantiene incluso en articulaciones que no soportan carga como manos, por lo que hay otros mecanismo de puente entre estas patologías. Uno de ellos es la liberación de citocinas inflamatorias y adipocinas por el tejido adiposo blanco. El comportamiento de estas en el SM ya se ha explicado, guardando una correlación directa de los niveles con el daño articular y en etapas finales de la OA de rodilla, tal es el caso de la leptina y la resistina, la adiponectina tiene propiedades tanto proinflamatorias y antiinflamatorias por lo que en comportamiento es distinto. En este estudio se observó que la leptina se asocia a la presencia de síndrome metabólico y su vez con el daño articular, por lo que el comportamiento de esta fue similar a lo que se reportan en la literatura, en este caso como se esperaba la adiponectina estuvo más baja en la población sana tiene niveles normales a altos de adiponectina, al contrario de los pacientes con SM que cursan con un estado de hipoadiponectinemia y osteoartritis este estado se revierte, presentando estos pacientes niveles incrementados de adiponectina que se ha demostrado en algunos estudios. En este estudio como se obtiene lo esperado mayor incremento de adiponectina en OA, que el grupo con SM probablemente esté enmascarado o contrarrestado con la hipoadiponectinemia con la que cursan. Por otro lado aún no se ha establecido bien el efecto de la resistina en la osteoartritis, sus efectos aún son controversiales, se cree que en Sm funciona como un factor proinflamatoria. Por último es importante comentar que algunos pacientes eran más sintomáticos con afección en la funcionalidad y calidad de vida, sin embargo estos resultados no resultaron significativos. Hubo algunas limitaciones en el estudios como completar que se tenía prevista para cada grupo, se espera completar el seguimiento de estudios pacientes y valorar la asociación se relaciona con la progresión, lo interesante de este estudio es que se tomaron a pacientes con diagnóstico temprano de rodilla grado radiológico II de K & L, pb,. Otros estudios podrán

relacionar la resonancia magnética y en la detección de OA temprana y los niveles de estas adipocinas.

CONCLUSIONES

Se encontró diferencias significativas entre los niveles séricos de adipocinas, siendo el grupo OA sin SM el que tuvo mayores niveles Adiponectina y resistina , la leptina estuvo más incrementada en el grupo de OA y síndrome metabólico. No hubo diferencias en cuanto a la función y calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abella, V. et al., 2014. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *Journal of Immunology Research*, 2014, p.343746. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3987880&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed November 23, 2014].
- Aguilar-salinas, C.A. et al., 2004. High Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico. , 35, pp.76–81.
- Alberti, K.G.M.M. et al., 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation*, 120(16), pp.1640–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654> [Accessed July 9, 2014].
- Anon, 2004. The metabolic syndrome — a new worldwide definition.
- De Boer, T.N. et al., 2012. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 20(8), pp.846–53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595228> [Accessed December 11, 2014].
- Considine, R. V et al., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*, 334, pp.292–295.

- Dillon, C.F. et al., 2006. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *The Journal of rheumatology*, 33, pp.2271–2279.
- Epidemiología, I.I. & Wachter-rodarte, N., 2009. II. Epidemiología del síndrome metabólico. , 145(5), pp.5–7.
- Gandhi, R. et al., 2010. The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, 29, pp.1223–1228.
- Haseeb, A. & Haqqi, T.M., 2013. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical Immunology*, 146(3), pp.185–196.
- Hutley, L. & Prins, J.B., 2005. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences*, 330, pp.280–289.
- Kadowaki, T. & Yamauchi, T., 2005. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26, pp.439–451.
- Karvonen-Gutierrez, C. a et al., 2012. Leptin levels are associated with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of mid-life women. *Arthritis care & research*, pp.734–764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281224>.
- Kaur, J., 2014. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice*, 2014, p.943162. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3966331&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Klötting, N. & Blüher, M., 2014. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, (October), pp.277–287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344447> [Accessed October 28, 2014].
- Ku, J.H. et al., 2009. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, 28, pp.1431–1435.
- Lorenzo, C. et al., 2006. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 29, pp.685–691.
- Norata, G.D. et al., 2007. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 156, pp.279–284.
- Oh, D.K., Ciaraldi, T. & Henry, R.R., 2007. Adiponectin in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9, pp.282–289.
- Pereira, R.M.R., de Carvalho, J.F. & Bonfá, E., 2009. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmunity Reviews*, 8, pp.415–419.
- Poonpet, T. & Honsawek, S., 2014. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World journal of orthopedics*, 5(3), pp.319–27. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4095025&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed November 26, 2014].

- Pottie, P. et al., 2006. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Annals of the rheumatic diseases*, 65, pp.1403–1405.
- R, G.M., K, R.A. & A, V.N., 2009. Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. , pp.685–694.
- Rao, S., Riskowski, J.L. & Hannan, M.T., 2012. Musculoskeletal conditions of the foot and ankle: assessments and treatment options. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 26(3), pp.345–68. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3414868&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed November 12, 2014].
- Sidiropoulos, P.I., Karvounaris, S.A. & Boumpas, D.T., 2008. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis research & therapy*, 10, p.207.
- Trujillo, M.E. & Scherer, P.E., 2006. Adipose tissue-derived factors: Impact on health and disease. *Endocrine Reviews*, 27, pp.762–778.
- Yusuf, E. et al., 2010. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*, 69, pp.761–765.
- Filková M, Lisková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterová J, Pavelková A, Pavelka K, Gay S, Müller-Ladner U, Senolt L. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 295-296 [PMID: 19139213]

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

CUESTIONARIO DE RECOLECCION DE DATOS

Impacto del síndrome metabólico en la génesis y progresión de la osteoartritis (OA) de rodillas en adultos jóvenes. Un estudio en la Población Mexicana.

Instituto Nacional de Rehabilitación

ANEXO 1

No. Paciente _____ Fecha _____

I. Nombre _____

II. No. Historia Clínica

--	--	--	--	--	--	--	--

III. Dirección del hogar _____

IV. Lugar de residencia _____ V. Lugar de nacimiento _____

VI. Teléfono del paciente (especificar lada si es larga distancia) _____

VII. Nombre y Teléfono de dos familiares cercanos: 1. _____
2. _____

VIII. Fecha de Nacimiento (dd/mm/año)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

IX. Años cumplidos _____

X. Estado civil.
0. Soltero(a) _____ 1. Casado(a) _____ 2. Vido(a) _____ 3. Unión Libre _____ 4. Divorciado(a) _____

XI. Hijos 0.No _____ 1. Si _____ ¿Cuántos? 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 >10

XII. Años de educación formal 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 >17

XIII. Familiares con enfermedades músculo esqueléticas 0. No _____ 1. Si _____

1.AR. 2.Osteoartritis 3.Gota 4.Congénitas 5.Espondiloartropatías

1. Padre _____ 2. Madre _____ 3. Hermanos _____ 4. Hijos _____

XIV. ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

1. ACTIVIDAD FISICA

a) Realiza usted alguna actividad física al menos 3 veces por semana en sesiones como mínimo de 30 minutos? 0. NO _____ 1 SI _____

b) ¿Cuánto tiempo tiene practicando esta actividad? 1. Menos de 6 meses _____ 2. de 6 meses a 1 año _____ 3. más de 1 año _____ 4. más de 5 años _____

2. TABAQUISMO ¿Ha usted fumado en alguna ocasión? 0. NO _____ 1.SI _____
 ¿Actualmente usted fuma? 0 NO _____ 1 SI _____ ¿En que año inicio usted a fumar? _____
 ¿En que año dejó usted de fumar? _____ ¿En promedio cuantos cigarrillos fuma/fumaba al día? _____

3. OTRAS ADICCIONES ¿Usted consume alcohol? 0. NO _____ 1. SI _____ ¿A que edad inició a tomar alcohol? _____ ¿Cuántas veces por mes toma alcohol? _____ 3.4 ¿Cuántas copas? _____

XV. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

1. Padece usted de alguna enfermedad crónica 0. NO _____ 1. SI _____

¿Que tipo de enfermedad?

- 1. Diabetes mellitus _____
- 2. Hipertensión arterial sistémica _____
- 3. Dislipidemia _____
- 4. Insuficiencia venosa periférica _____
- 5. Cardiopatía isquémica _____
- 6. Gota/hiperuricemia _____
- 7. EPOC _____
- 8. Enfermedad ácido péptica _____
- 9. Hipotiroidismo _____
- 10. Otras _____

TIEMPO DE EVOLUCION: _____ Años _____ Meses

XVI. REFERENTE A LA OSTEOARTRITIS

1. FECHA DE INICIO DE LOS SINTOMAS

ARTICULACION	FECHA INICIO
Rodilla	
Derecha	
Izquierda	

2. ¿CUÁLES ARTICULACIONES HA TENIDO DOLOROSAS E INFLAMADAS EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES?

ARTICULACION	DOLOR		INFLAMACION	
	SI	NO	SI	NO
Mano				
Derecha				
Izquierda				
Hombro				
Derecho				
Izquierdo				
Rodilla				
Derecha				
Izquierda				
Cadera				
Derecha				
Izquierda				
Columna				
Cervical				
Dorsal				

Lumber				
--------	--	--	--	--

4. FECHA DE DX DE OSTEOARTRITIS: _____

Realizado por: 1. Médico General _____ 2. Internista _____ 3. Reumatólogo fuera INR _____ 4. Reumatólogo INR _____ 5. Rehabilitación _____ 6. Ortopedista _____ 7. Otros _____

XXIII. Tratamiento Actual de la OA de rodilla

1. ¿Qué AINE esta tomando actualmente el paciente?

TIPO	DOSIS	FECHA DE INICIO
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

2. Lista de otras drogas.

DROGA	FECHA
Ácido hialurónico	
Condroitin sulfato	
Diacereina	
Esteroides intra-articular	
Glucosamina	
Piaseledine 300	

Anexo 2

CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y ESTADO FUNCIONAL

1. RODILLA:

- 1. Dolor y
- 2 a. Crepitación y
- b. Rigidez matutina \leq 30 minutos y
- c. Edad \geq 38 años o
- 3 a. Crepitación y
- b. Rigidez matutina $>$ 30 minutos y
- c. Crecimiento óseo

(ACR sensibilidad 89%, especificidad 88%)

Índice de la OA de la Western Notario University y de la McMaster University (WOMAC)

	Ninguno	Leve	Moderado	Intenso	Muy intenso
A. Dolor Cuanto dolor tiene usted?					
1. Al caminar en una superficie llana					
2. Al subir o bajar escaleras					
3. Por la noche al estar acostado					
4. Cuando está en reposo					
5. Al estar de pie					
B. Rigidez: Cuánta rigidez tiene actualmente en las rodillas					
1. Que tan intensa es al levantarse por las mañanas					
2. Que tan intensa es después de estar sentado, descansando					
C. Funcionamiento físico ¿Qué grado de dificultad tiene usted para?					
1. Bajar escaleras					
2. Subir escaleras					
3. Levantarse estando sentado					
4. Permanecer de pie					
5. Agacharse hasta el suelo					
6. Caminar en terreno plano					
7. Entrar y salir del automóvil					
8. Ir de compras					
9. Ponerse calcetines o medias					
10. Levantarse de la cama					
11. Quitarse los calcetines o medias					
12. Acostarse en una cama?					
13. Entrar y salir de una tina de baño					
14. Sentarse en una silla					
15. Sentarse y levantarse del retrete					
16. Hacer trabajo doméstico pesado					
17. Hacer trabajo domestico ligero					

EUROQUOL

1. MOVILIDAD

- No tengo problemas para caminar
 Tengo algunos problemas para caminar
 Tengo que estar en la cama

2. CUIDADO PERSONAL

- No tengo problemas con el cuidado personal
 Tengo algunos problemas para levantarme o vestirme
 Soy incapaz de lavarme o vestirme

3. ACTIVIDADES COTIDIANAS

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
 Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
 Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

4. DOLOR, MALESTAR

- No tengo dolor ni malestar
 Tengo moderado dolor o malestar
 Tengo mucho dolor o malestar

5. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

- No estoy ansioso ni deprimido
 Estoy moderadamente ansioso o deprimido
 Estoy muy ansioso o deprimido

6. Comparando con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud HOY es:

- () MEJOR
() IGUAL
() PEOR

POR FAVOR PONGA UNA "X" EN EL PUNTO EN EL QUE USTED CONSIDERE SE ENCUENTRA SU ESTADO DE SALUD GENERAL ACTUAL AL DÍA DE HOY:

