

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

Factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) como marcador sérico del
metabolismo de glucosa, lípidos y obesidad, en pacientes con síndrome
metabólico.

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA

DR. DANIEL CUEVAS RAMOS

TUTOR: DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS

MEXICO, D.F., DICIEMBRE DE 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) como marcador sérico del metabolismo de glucosa, lípidos y obesidad, en pacientes con síndrome metabólico.

Autores:

Daniel Cuevas Ramos, Paloma Almeda Valdes, Francisco J Gómez Pérez, Clara Elena Meza Arana, Ivette Cruz Bautista, Olimpia Arellano Campos , Mariana Navarrete López, Carlos A Aguilar Salinas.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Resumen

Objetivo: El FGF21 es un potente regulador del metabolismo de glucosa y lípidos. Recientemente se demostraron niveles séricos más elevados en pacientes con síndrome metabólico. El estudio tiene el objetivo de investigar factores independientes asociados con los niveles séricos de FGF21 en mexicanos.

Material y Métodos: Estudio transversal con muestra basada en población mexicana. En los individuos que aceptaron participar en el estudio se realizó evaluación clínica y bioquímica para detectar síndrome metabólico. Un total de 210 individuos sin tratamiento para alteraciones metabólicas, fueron incluidos y se clasificaron con (n=81, 38.5%) y sin (n=129, 61.5%) síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la ATPIII. También se realizó medición de adipocitocinas como FGF21, proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4), leptina, adiponectina total y de alto peso molecular (HMW).

Resultados: Los sujetos con sobrepeso/obesidad, hipertensión, glucosa de ayuno elevada, circunferencia de cintura anormal y nivel de colesterol HDL disminuido tuvieron niveles significativamente más altos de FGF21 comparado con el grupo control. Los niveles de FGF21 correlacionaron positivamente con índice de masa corporal (IMC) ($r=0.33$, $p<0.001$) y edad ($r=0.17$, $p=0.01$). Después de ajustar para edad e IMC, FGF21 correlacionó positivamente con glucosa de ayuno ($r=0.15$, $p=0.04$), ácido úrico ($r=0.20$, $p=0.01$) y actividad física ($r=0.21$, $p=0.007$). En mujeres, el FGF21 correlacionó negativamente con RBP4 ($r=-0.48$, $p=0.003$), adiponectina total ($r=-0.39$) y de HMW ($r=-0.49$, $p=0.002$). El análisis de regresión logística identificó al IMC (OR=1.16 IC95% [1.06–1.27], $p=0.001$), insulina (1.10 [1.04–1.18], $p=0.001$) y al FGF21 (2.1 [1.26–3.4], $p=0.004$) como factores de riesgo independientes de síndrome metabólico. Los sujetos en el segundo (5.1 [1.4–17.7], $p=0.01$) y tercer (8.47 [2.1–32.8], $p=0.002$) tercil del nivel sérico de FGF21 tuvieron asociación progresiva con síndrome metabólico en comparación con aquellos en el primer tercil. El modelo de regresión lineal identificó que el IMC ($\beta=8.9$, $p=0.01$), la glucosa ($\beta=5.7$, $p=0.001$), el ácido úrico ($\beta=21.8$, $p=0.04$) y la actividad física (kcal/día) ($\beta=0.052$, $p=0.004$) son factores independientes con asociación positiva con los niveles séricos de FGF21 ($F=10.05$; $r^2=0.199$, $P<0.001$). Además, se observó un aumento progresivo en los niveles de FGF21 con mayor número de componentes de síndrome metabólico y mayor nivel de actividad física.

Conclusiones: Los niveles séricos de FGF21 correlacionan positivamente con glucosa y están asociados independientemente con síndrome metabólico en mexicanos. Además, FGF21 correlaciona negativamente con RBP4, adiponectina total y de HMW en mujeres. El IMC, glucosa de ayuno, ácido úrico y actividad física explican alrededor del 15% de la variación en los niveles séricos de FGF21.

Introducción

El factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) es un miembro reciente de la familia de FGFs. Se expresa principalmente en hígado (1) y tejido adiposo (4). Su principal acción es incrementar la captación de glucosa en adipocitos (2). Cuando se sobreexpresa en ratones transgénicos, protege a los animales de obesidad inducida con dieta y su administración a roedores (2) y monos diabéticos (3) disminuye los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre. Además, se ha demostrado incremento significativo en adiponectina total y reducción de leptina (3). Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que FGF21 es un importante modulador del metabolismo de insulina y glucosa. La administración subcutánea en ratones diabéticos produce reducción significativa de la insulina de ayuno (en 25 a 35%) y en los niveles de glucosa posprandial (2).

Los estudios clínicos en humanos han mostrado resultados inconsistentes. Se ha reportado una correlación positiva entre FGF21 y múltiples parámetros de obesidad como BMI, circunferencia de cintura, índice cintura/cadera y porcentaje de grasa (4,5). Sin embargo, correlaciones semejantes no han sido encontradas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano (6). Mientras algunos estudios sugieren un papel de FGF21 en la sensibilidad de la insulina (2,7), otros no confirman esta asociación utilizando una metodología más sólida (ej, clamp hiperglucémico) (5). Aunque la información actual apoya el papel de FGF21 como un regulador metabólico de la captación de glucosa (2), adiposidad y metabolismo de lípidos (8, 9), mayor investigación de su función, regulación y relevancia clínica es necesaria para identificar adecuadamente el papel fisiopatológico de la proteína en síndrome metabólico. Además, la relación entre FGF21 y otros parámetros metabólicos (como ácido úrico y actividad física), de resistencia a la insulina (como la proteína transportadora de retinol tipo 4, RBP4) y adiposidad (como adiponectina de alto peso molecular, HMW) no han sido investigados en humanos. RBP4 se secreta en adipocitos y contribuye con resistencia a la insulina en obesidad y diabetes tipo 2 (10). Los niveles de RBP4 están elevados en hombres comparados con mujeres y usualmente son mayores en sujetos con síndrome metabólico (10). La adiponectina modula múltiples procesos metabólicos, incluyendo regulación de glucosa y catabolismo de ácidos grasos (11). La adiponectina se agrega en estructuras mayores que forman multímeros en la sangre humana. La adiponectina de alto peso molecular (HMW) es la forma activa de la proteína (12). Los niveles tanto de la adiponectina total como la de HMW son menores cuando está presente el síndrome metabólico y usualmente son mayores en mujeres que en hombres. El estudio tiene el objetivo de investigar factores independientes asociados con los niveles séricos de FGF21 en mexicanos.

Definición del problema

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con una alta prevalencia nivel mundial y particularmente en nuestro país (30) y es una de las principales causas de muerte de la población adulta (31). La fisiopatología de esta enfermedad involucra factores genéticos y ambientales, dentro de los cuales, el síndrome metabólico reúne características clínicas y bioquímicas fundamentales para su desarrollo. La prevalencia de síndrome metabólico en México es alta. A partir de un estudio a nivel nacional que incluyó a más de 2,500 personas obtenidas por muestreo aleatorio (32), se obtuvo la encuesta del Instituto Nacional de Geografía y Estadística que proporcionó información de la prevalencia de síndrome metabólico en nuestro país. La prevalencia ajustada para edad fue de 26.6% utilizando los criterios del tercer reporte del Grupo Nacional de Educación en Colesterol III (NCEP III) (13). Estos criterios se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Definición del síndrome metabólico por los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol III (NCEP ATP III).

NCEP ATP III (13)

Al menos 3 de los siguientes criterios:

- Circunferencia de cintura > 102 cm. en hombres; > 88 cm. en mujeres
- Triglicéridos de 150 mg/dl o mayores
- Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres
- Presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg
- Glucosa de ayuno mayor o igual a 100 mg/dl

En los pacientes sin diabetes, la prevalencia de síndrome metabólico fue de 21.4% y 9.2%, respectivamente. El 35% de los casos afectados tenían menos de 40 años de edad. Además, independientemente de los criterios utilizados, el 90% de la población estudiada tenía sobrepeso u obesidad. Por ello, una gran proporción de casos afectados en nuestro país (~ 6 a 14 millones de personas), califican para recibir acciones (por ejemplo, disminución de peso, uso de medicamentos antihipertensivos o hipolipemiantes) que prevengan el desarrollo de complicaciones asociadas a síndrome metabólico. La definición de la NCEP ATP III considera exclusivamente la glucemia de ayuno. Al no incluirse la glucemia postprandial, el criterio de la NCEP pierde un número significativo de individuos en riesgo. Sin embargo, los autores consideramos que en México resulta más práctico utilizar los criterios de la NCEP III y por ellos sugerimos que éstos se utilicen para definir este síndrome en este trabajo, además, de que ello se apega a las recomendaciones realizadas en nuestro país para la definición de síndrome metabólico en la realización de estudios epidemiológicos y de investigación clínica (32).

Justificación del estudio

Recientemente se demostró el papel de FGF-21 como elemento clave que une las vías metabólicas del metabolismo de ácidos grasos vía PPAR-alfa con el control de la glucosa y lipoproteínas por vías independientes a la de insulina. El efecto de FGF21 en el metabolismo de la glucosa y lípidos, resistencia a la obesidad y balance de energía han hecho que se considere como un importante regulador del metabolismo corporal. En la población mexicana existe una alta prevalencia de síndrome metabólico (~30%) (32) y, en la actualidad, se desconoce si existe alguna diferencia entre los niveles de FGF-21 y los distintos parámetros clínicos y bioquímicos evaluados en el síndrome metabólico, así como con marcadores de inflamación crónica o adipocinas relacionadas con obesidad. También permanece desconocido si el género o edad producen diferencias en la concentración de FGF-21.

Hasta la fecha, los niveles circulantes de FGF-21 se han medido en humanos en tres estudios, uno de ellos en pacientes con diabetes tipo 2 (6), el segundo en pacientes con síndrome metabólico (4) y más recientemente en pacientes con anorexia nervosa (20). En los tres trabajos se encontró correlación entre los parámetros de síndrome metabólicos y mayor concentración en los niveles de FGF21. Dichos resultados sugieren que las diferencias de FGF21 pueden encontrarse desde estados tempranos de la enfermedad como lo es el síndrome metabólico. Por el papel sinérgico del FGF-21 con la insulina para incrementar la captación de glucosa en tejido adiposo, disminuir la concentración de colesterol total, c-LDL y triglicéridos, así como el importante incremento en c-HDL, consideramos justificable evaluar si existe alguna diferencia en los niveles circulantes de

FGF-21 en pacientes con y sin síndrome metabólico. En caso de encontrar diferencias significativas, este estudio podría contribuir a explicar el papel del FGF-21 en el metabolismo de glucosa, insulina y lípidos en humanos.

Objetivos del estudio

a. Objetivo primario

1. Comparar la concentración sérica de FGF-21 entre sujetos con y sin síndrome metabólico.

a. Objetivos secundarios

1. Determinar si existe alguna asociación entre los niveles circulantes de FGF-21, en ambos grupos de sujetos, con los siguientes parámetros:

- a) Parámetros clínicos: edad, género, actividad física
- b) Antropometría: IMC, circunferencia cintura y cadera, masa grasa
- c) Marcadores bioquímicos: glucosa, insulina, perfil de lípidos y lipoproteínas: colesterol, triglicéridos, c-LDL, c-HDL, Apo B-100; transaminasas hepáticas: AST, ALT; gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y ácido úrico.
- d) Marcadores de inflamación: proteína C reactiva altamente sensible,
- e) Marcadores del tejido adiposo: adiponectina de alto peso molecular, adiponectina total, leptina.
- f) Índices clínicos: índice de masa corporal (IMC), HOMA-IR, índice cintura/cadera

Material y Métodos

Hipótesis alterna (dos colas)

Los pacientes con síndrome metabólico tendrán niveles circulantes de FGF-21 más elevados que en aquellos pacientes sin el síndrome.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal y comparativo, con dos grupos conformados por:

Grupo 1: Casos: pacientes con síndrome metabólico definidos por criterios ATP III (Cuadro 1).

Grupo 2: Controles: Pacientes sin síndrome metabólico: con dos anormalidades o menos, dentro de los criterios de la NCEP ATP III (Cuadro 1).

Sujetos en estudio

Un total de 210 sujetos fueron reclutados para este estudio. La población consistió en trabajadores de ingreso medio sin evaluación reciente o tratamiento para anormalidades metabólicas. Se clasificaron en dos grupos, con (n=81) y sin (n=129) síndrome metabólico. Los sujetos se evaluaron en dependencias de la Secretaría de Salud (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud, INCMNSZ) así como en empresas gubernamentales (DICONSA, FONHAPO) o bien, privadas (LEVITON). Los sujetos eran citados en ayuno y evaluados en su lugar de trabajo. El equipo de investigadores se trasladó con personal de enfermería y nutriología y posteriormente se recolectaba la información de aquellos casos que cumplían con los criterios de inclusión como son: ambos géneros, edad de 18 a 69 años y consentimiento informado firmado. A su vez, se excluyeron sujetos con tratamiento previo para diabetes, dislipidemia, hipertensión, enfermedades tiroideas u obesidad, eliminando el posible efecto de los medicamentos en parámetros clínicos y bioquímicos. Además, se excluyeron sujetos con cualquier otro tipo de enfermedad crónica o condición que influye los resultados (ej, hipertrigliceridemia severa con suero lipémico). Una semana después de la evaluación clínica y bioquímica, los sujetos con alteraciones metabólicas fueron informados de sus resultados de laboratorio, su diagnóstico y recibieron el tratamiento pertinente.

Síndrome metabólico

El tercer reporte del panel de experto en la detección, evaluación y tratamiento de los niveles de colesterol en adultos (NCEP ATP III) proporcionan una definición de trabajo para el estudio de pacientes con síndrome metabólico. Los pacientes con tres o más criterios serán clasificados como afectados.

- a) Síndrome metabólico: para clasificar a cada paciente en los grupos de estudio se utilizará como variable categórica; considerando como afectados a los pacientes con tres o más criterios descritos en el Cuadro 1. Sin embargo, al analizar cada parámetro por separado serán considerados como variables cuantitativas continuas.
- b) La definición de cada variable incluida en síndrome metabólico se define en la Cuadro 1.

El síndrome metabólico se definió de acuerdo a los criterios del Programa Nacional de Educación en Colesterol de los Estados Unidos (NCEP) del Panel de Tratamiento para Adultos III (ATPIII) (13) y modificados acorde a las recomendaciones del último consenso de la Asociación Americana del Corazón/Instituto Científico Nacional de la Sangre, Pulmón y Corazón para el nivel de glucosa

de ayuno (14). El síndrome metabólico se definió como tres o más de los siguientes factores de riesgo: 1) obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres); 2) hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL); 3) colesterol HDL bajo (< 50 mg/dL en mujeres y < 40 mg/dL en hombres); 4) hipertensión arterial ($\geq 130/85$ mmHg). El Comité de Ética de nuestra Institución, aprobó el estudio y se solicitó firmar el consentimiento informado a todos los sujetos evaluados.

Antropometría

En la evaluación clínica se realizará medición de:

<i>Parámetro</i>	<i>Medición</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Definición</i>
Peso corporal	kg.	Cuantitativa continua	Medición en una báscula calibrada diariamente.
Talla adultos.	Metros	Cuantitativa continua	Medición con estadímetro certificado para adultos.
Presión arterial permanezca apropiadamente	mmHg	Cuantitativa continua	Después de 5 min. de que el paciente sentado, en reposo, brazo izquierdo, con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado y el brazalete de tamaño adecuado.
Cintura medición reborde	cm.	Cuantitativa continua	Cinta métrica ajustada milimétricamente. La será realizada por una licenciada en nutriología certificada. Circunferencia mínima entre costal y cresta iliaca.
Cadera medición cintura	cm.	Cuantitativa continua	Cinta métrica ajustada milimétricamente. La será realizada por una licenciada en nutriología certificada. Circunferencia máxima entre la y los muslos.
Masa grasa báscula ayuno		Cuantitativa continua	Impedancia bioléctrica con técnica pie-pie en tipo Tanita, con el paciente en bipedestación, en de al menos 8 horas y sin objetos metálicos

Con estos parámetros se calcularán los siguientes índices:

- a) Índice de masa corporal (IMC): $\text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2$
- b) Índice cintura/cadera (ICC): $\text{Cintura (cm.)} / \text{cadera (cm.)}$

Mediciones antropométricas y bioquímicas

El laboratorio del Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) realizó todas las mediciones bioquímicas utilizando procedimientos estandarizados. Las mediciones fueron desarrolladas con ensayos comerciales. La glucosa, el colesterol total y triglicéridos fueron determinados utilizando métodos enzimáticos (Boehringer Mannheim). Los niveles de colesterol de alta densidad (c-HDL) y colesterol de baja densidad (c-LDL) fueron cuantificados después de precipitación con ácido fosfotúngstico y Mg^{2+} (Boehringer Mannheim); la insulina plasmática fue determinada con un ensayo inmunoenzimático en micropartículas (MEIA, Abbott Laboratories). La apolipoproteína B100 (ApoB100) fue determinada por inmunorefractometría; mientras que la gamma-glutamyltransferasa (GGT), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), creatinina y ácido úrico fueron cuantificados con ensayos colorimétricos comerciales (Beckman Coulter, Inc). Todo el equipo estuvo calibrado con regularidad utilizando las muestras de referencia proporcionadas por el fabricante. La resistencia a la insulina se estimó por medio de la evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR) (15). Las mediciones antropométricas se realizaron después de que los participantes se retiraron sus zapatos y ropa superior. El peso y la grasa se cuantificó con báscula tipo Tanita UM-026 con analizador de composición corporal (Tanita, Tokio). Todos los sujetos fueron instruidos para pararse en el centro de la báscula durante la evaluación del peso. La talla se obtuvo utilizando el estadiómetro de pared a piso, nuevamente con el paciente de pie en el centro de la escala. La talla se midió al 0.5 cm más cercano. El IMC se calculó como peso (kg) dividido por talla elevada al cuadrado (m^2). La circunferencia de cintura se midió al 0.1 cm más cercano en el nivel de la mayor extensión frontal del abdomen entre el borde costal y la cresta iliaca. A todos los sujetos se les realizó exploración física y se citaron después de ayuno de 8 a 12 horas para las determinaciones bioquímicas.

Medición de adipocitocinas y FGF21 séricos

Con un ensayo de ELISA se realizó la medición de FGF21 sérico humano (BioVendor Laboratory Medicine, Modrice, Czech Republic) sin reacción cruzada con otros miembros de la familia de FGFs humanos, FGF básico y adipocinas como RBP4, adiponectina o leptina. La medición se realizó acorde al protocolo del fabricante. Se construyó una curva de calibración entre la absorbencia a 450 nm vs las concentraciones de los calibradores de FGF21 y las concentraciones desconocidas de las muestras. La variación intra e interensayo fue de 5.1 y 6.6%, respectivamente. La proteína C reactiva ultra sensible (hsPCR) se determinó por medio de un ensayo inmunoturbidimétrico incrementado por partículas (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Serum adiponectin, HMWA (Millipore, Mexico) y RBP4 (AdipoGen, Inc) fueron medidos con ensayo de ELISA por sándwich.

Actividad física

Los sujetos en estudio fueron instruidos para contestar un cuestionario de actividad física desarrollado en la Universidad de Laval (Quebec, Canadá) y validado en población mexicana (16). El cuestionario cuantifica el nivel de actividad física diaria en kcal/día (en kj si se multiplica por 4.1855) en tres días distribuidos en dos días hábiles y un día de fin de semana. El cuestionario tiene la sensibilidad de identificar cambios de al menos 460 kcal/día (1925 kj/día) o 4.7 kcal/kg (20 kj/kg). La reproducibilidad intra-individual ($r=0.88$, $p<0.001$) y el coeficiente de correlación

interclase (0.86; $p < 0.001$) son más altos cuando se compara con otros instrumentos semejantes (17, 18).

Cálculo tamaño de muestra

Muestra para FGF-21

Entre ambos grupos se calcula una diferencia de al menos 80 ng/L en los valores de FGF21. A su vez, la desviación estándar de los valores de FGF-21 ha sido calculada en 150 ng/L. Considerando un valor de alfa de 0.05 (dos colas) y beta de 0.10 con un poder de 80% se obtiene un total de individuos de 55, como se describe con la ecuación para estudios con análisis estadístico para variables cuantitativas continuas:

$$N = 2S^2 (Z\alpha + Z\beta)^2 / \Delta^2$$

$$N = 2(150)^2 (1.96 + 0.84)^2 / \Delta^2$$

$$N = 45,000 (7.84) / 80^2$$

$$N = 55 \text{ por grupo}$$

$$N \text{ total} = 110$$

Durante el desarrollo del estudio, la dispersión de los datos obligó a incrementar el tamaño de muestra a 210 sujetos para poder obtener el poder estadístico suficiente (80%).

Análisis estadístico

Los datos con distribución normal, determinado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, fueron expresados como promedios y desviación estándar (\pm DE), mientras que las variables con distribución sesgada fueron reportadas con mediana (intervalo intercuartilar) y se realizó transformación logarítmica para aproximarse a la normalidad antes del análisis. Las variables categóricas fueron representadas por frecuencia y porcentaje. Se utilizó chi cuadrada, prueba t de Student de muestras independientes o U de Mann-Whitney, según corresponda, para la comparación entre variables de cada grupo. La homogeneidad de la varianza se evaluó con la prueba de Levene. Los coeficientes de correlación entre FGF21 y las variables metabólicas se realizaron con análisis de Spearman y análisis de correlación parcial cuando se ajustó para edad e IMC. Se realizó ANOVA de una vía para comparar entre los niveles séricos de FGF21 y el número de componentes de síndrome metabólico. Se realizó análisis de regresión logística para calcular las razones de momios (ORs) para la asociación entre el síndrome metabólico y sujetos con elevación del basal de FGF21 (segundo y tercer tercil) comparado con aquellos con el nivel más bajo (primer tercil como grupo de referencia), con ajuste adicional para cada componente de síndrome metabólico. El análisis también incluyó la edad, la cual, fue excluida en el modelo final. Se realizó análisis de regresión logística a pasos para evaluar la asociación entre FGF21 y los otros parámetros de síndrome metabólico utilizando a FGF21 como variable dependiente. Las variables seleccionadas para ingresar al modelo fueron aquellas con correlación significativa con FGF21. Los análisis que incluyeron RBP4, adiponectina total y HMW fueron separados por género por los niveles diferentes entre hombres y mujeres (10, 19). Los valores de p reportados se basan en análisis a dos colas considerando $p \leq 0.05$ como significativa. Se utilizó el programa de estadística SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL).

Resultados

El grupo con síndrome metabólico incluyó a 81 individuos mientras que el grupo control (sin síndrome metabólico) incluyó a 129 individuos. Las características clínicas de los sujetos estudiados se presentan en la Tabla 1. Los niveles séricos de FGF21 tuvieron un intervalo de 47 a 1839 ng/L. No existió diferencia en los niveles séricos de FGF21 (hombres (n=81), mediana 339.5 ng/L [intervalo intercuartilar 249-525] vs. mujeres (n=129), 328.3 ng/L [204-459.9], p=0.23). Los niveles séricos de FGF21 correlacionaron positivamente con IMC (r=0.34, p<0.001), glucosa (r=0.29, p<0.001) y edad (r=0.17, p=0.01) (Figura 1). Inicialmente, se encontró correlación con múltiples parámetros de adiposidad, además del IMC, se identificó asociación con circunferencia de cintura (r=0.29) y porcentaje de grasa (r=0.22); para parámetros relacionados con resistencia insulina como son insulina de ayuno (r=0.13) y HOMA-IR (r=0.16), además de correlación con AST (r=0.16), ALT (0.14), triglicéridos (r=0.15), c-HDL (r=-0.15), ácido úrico (r=0.17) y presión arterial sistólica (r=0.19, todos con p<0.05) (Tabla 2). Después de ajustar para edad e IMC, persistió correlación positiva significativa para glucosa de ayuno (r=0.15, p=0.04), ácido úrico (r=0.19, p=0.01) y actividad física (r=0.21, p=0.007) (Tabla 2). La correlación con glucosa fue aún más significativa en el grupo de pacientes con síndrome metabólico (n=81, r=0.30, p=0.006).

Niveles séricos de FGF21 y otras adipocitocinas

Se investigó la asociación entre los niveles séricos de FGF21 y leptina, RBP4, adiponectina total y de HMW. Después de ajustar para edad e IMC, se identificó asociación significativa para RBP4 (r=0.27, p=0.02), adiponectina total (r=0.26, p=0.03) y de HMW (r=0.30, p=0.01) en mujeres (Tabla 2). Esta asociación incrementó en el subgrupo de mujeres con obesidad central (n=106) tanto para RBP4 (r=-0.48, p=0.003), adiponectina total (r=-0.39, p=0.01) y de HMW (r=-0.49, p=0.002). Ninguna de estas asociaciones se identificaron en hombres.

FGF21 como factor independiente asociado con mayor riesgo de síndrome metabólico

Los sujetos con sobrepeso/obesidad, hipertensión, glucosa de ayuno anormal, obesidad central y colesterol HDL bajo tuvieron niveles séricos de FGF21 significativamente mayores en comparación con sus contrapartes sin la alteración (Tabla 3). No existió diferencia significativa (p=0.24) en los niveles séricos de FGF21 en los sujetos con triglicéridos normales versus elevados. El síndrome metabólico estuvo presente en el 38.6% (n=81) de la población estudiada. Los niveles de FGF21 fueron significativamente mayores (p=0.01) en sujetos con síndrome metabólico [339.5 ng/L (248.0-492.7)] en comparación con los pacientes sin el síndrome [276.4 ng/L (169.0-404.4)]. Existió incremento progresivo y significativo en los niveles séricos de FGF21 con mayor número de componentes de síndrome metabólico (Figura 2A). Los niveles séricos de FGF21 (con transformación logística) estuvieron independientemente asociados con síndrome metabólico (OR=2.1 [IC95% 1.26-3.4], p=0.004) junto con IMC (1.16 [1.06-1.27], p=0.001) e insulina (1.10 [1.04-1.18], p=0.001). En análisis de regresión logística, los sujetos en el segundo (5.1 [1.4-17.7], p=0.01) y tercer (8.47 [2.1-32.8]), p=0.002) tercil del nivel sérico de FGF21 tuvieron asociación progresiva con síndrome metabólico comparado con sujetos en el tercil más bajo. Estas razones de momios persistieron significativas aún y después de ajustar para cada componente de síndrome metabólico, excepto por triglicéridos y circunferencia de cintura en el segundo tercil del nivel sérico de FGF21 (Tabla 4).

La actividad física, glucosa, ácido úrico e IMC influyen en el nivel sérico de FGF21

La mediana (intervalo intercuartilar) del nivel de actividad física en ambos grupos se muestra en la Tabla 1. La actividad física se cuantificó en 167 (79.5%) de los 210 pacientes distribuidos en 56 pacientes con actividad física leve (primer tercil, 2765.8 kcal/día [2472.7–2978.4]), 56 con actividad moderada (segundo tercil, 3572.1 kcal/día [3422.2–3864.0]) y 55 sujetos con actividad física alta (tercer tercil, 4590.9 kcal/día [4311.4–5083.43]).

El modelo de regresión lineal por pasos identificó que el IMC ($\beta=8.9$, $p=0.01$), glucosa ($\beta=5.7$, $p=0.001$), ácido úrico ($\beta=21.8$, $p=0.04$) y actividad física ($\beta=0.052$, $p=0.004$) fueron factores independientes asociados con los niveles séricos de FGF21 ($F=10.05$; $r^2=0.199$, $P<0.001$) (Tabla 5). Adicionalmente, se identificó un incremento progresivo en el nivel sérico de FGF21 con niveles mayores de actividad física ($p=0.002$) (Figura 2B). Los resultados mostraron un incremento de 76.04 ng/L (tercil 2, $t=1.7$, $p=0.08$) y 132.7 ng/L (tercil 3, $t=3.02$, $p=0.001$) en los niveles séricos de FGF21 con mayor intensidad de actividad física diaria. De manera semejante, el nivel sérico de FGF21 es 230.8 ng/L mayor en pacientes con glucosa ≥ 100 mg/dL ($t=4.3$, $p<0.001$), y 75.02 ng/L mayor en pacientes con ácido úrico ≥ 5.5 mg/dL ($t=2.4$, $p=0.01$). También se evaluó el efecto combinado entre IMC, glucosa y ácido úrico en los niveles séricos de FGF21 de acuerdo al nivel de actividad física. Como se resume en la tabla 6, la hiperglucemia de ayuno, sobrepeso e hiperuricemia predicen mayores niveles de FGF21 sérico en comparación con los sujetos sin dichas alteraciones. Este incremento en el nivel de FGF21 es aún mayor cuando está presente mayor nivel de actividad física diaria.

Discusión

FGF21 es un miembro recientemente descrito de la familia de FGFs. Está relacionado con metabolismo de lípidos y glucosa (2, 8, 9). Recientemente, estudios clínicos identificaron una asociación entre este factor y el metabolismo humano (4, 5, 20). Zhang y cols (4) reportaron una asociación independiente entre FGF21 y síndrome metabólico en población China. Reunieron una cohorte de pacientes con patologías diferentes relacionadas con obesidad, por ejemplo, dislipidemia, hipertensión y diabetes tipo 2. Su cohorte de pacientes se encontraba bajo diferentes tipos de tratamientos, incluyendo hipoglucemiantes orales y antihipertensivos. Los sujetos con tratamiento fueron excluidos del análisis de correlación, reduciendo la muestra analizada en cerca del 30%. Sus resultados mostraron una correlación significativa entre FGF21 con múltiples factores de adiposidad, parámetros indirectos de resistencia a la insulina y componentes del perfil de lípidos. Sin embargo, no se encontró asociación significativa con la glucosa de ayuno. Los reportes previos habían notificado que el FGF21 es un potente activador de la captación de glucosa en adipocitos 3T3-L1 y adipocitos humanos (2, 21) haciendo inesperada esta falta de asociación. En su trabajo también reportaron la interesante asociación negativa entre los niveles ajustado para edad de FGF21 y adiponectina total, sin embargo, la significancia se perdió después de ajustar para IMC. Actualmente no existe información relacionada con la posible conexión entre FGF21 sérico y adiponectina de HMW, la forma activa de la adiponectina total. Tampoco existe información entre la posible asociación entre FGF21 con otras adipocitocinas como leptina y RBP4. Tratando de evitar el efecto del tratamiento, se reunió una cohorte sin tratamiento previo los cuales se clasificaron con o sin síndrome metabólico después de su evaluación clínica y bioquímica. Aunque se confirmaron algunos de los resultados reportados previamente por Zhang et al (4), también se encontraron resultados discordantes. El principal hallazgo discordante fue la correlación significativa con glucosa de ayuno después de ajustar para edad e IMC. Como se mencionó previamente, este hallazgo tiene sentido dado que existe buena evidencia de que el FGF21 incrementa la captación de glucosa en el tejido adiposo (2, 14). Además, la asociación fue aún mayor ($r=0.30$, $p=0.006$) en el subgrupo de pacientes con síndrome metabólico. Es posible, que el incremento paradójico de FGF21 sea en respuesta al estrés metabólico impuesto por el síndrome. Aunque puede pensarse que esta asociación positiva (entre FGF21 y glucosa) se debe a un mecanismo compensatorio por el menor efecto de insulina en pacientes con síndrome metabólico, en este estudio no se confirmó la asociación reportada previamente entre FGF21 y parámetros indirectos de resistencia a la insulina (4). Además, utilizando metodología más sólida (ej., clamp hiperglucémico), FGF21 no correlacionó con sensibilidad a la insulina (5). De hecho, la débil asociación positiva inicial del nivel sérico de FGF21 con la insulina de ayuno y HOMA-IR en nuestro estudio, se hizo no significativa después de ajustar para IMC, sugiriendo que FGF21 no contribuye directamente con resistencia a la insulina y el efecto es secundario a los efectos del peso. En este estudio se reporta la asociación novedosa entre FGF21 y RBP4. Yang et al notaron que el tejido adiposo secreta RBP4 la cual produce resistencia a la insulina, y a su vez, la reducción de RBP4 la mejora (10). Además, los pacientes con niveles altos de RBP4 tienen mayor riesgo de síndrome metabólico (22). Interesantemente, FGF21 se expresa principalmente en hígado (1) y el tejido adiposo también es una importante fuente del factor (4). Con esto en mente, podemos suponer que FGF21 y RBP4 tienen una relación estrecha en el tejido adiposo, tal vez de una forma autócrina o parácrina. Los niveles más altos de FGF21 en pacientes con síndrome metabólico pudieran inhibir la secreción de RBP4 tratando de reducir la resistencia a la insulina. Es posible que la asociación

negativa entre RBP4 y FGF21 esté relacionada con la ausencia del efecto directo entre resistencia a la insulina y FGF21 (5).

En este estudio se confirmó la asociación negativa entre FGF21 sérico y adiponectina total reportada previamente (4) y además se reporta la asociación con la fracción de HMW. Sin embargo, se identificó esta asociación solo en mujeres (Tabla 2) y particularmente en aquellas con obesidad central. La adiponectina se ha relacionado con efectos anti-ateroescleróticos, reducción de glucosa y de mejoría en la sensibilidad de la insulina (23-25). Los pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico tienen niveles de adiponectina total y de HMW menores en comparación con sus controles sanos (12). Dado que se encontró mayor nivel de FGF21 en sujetos con síndrome metabólico, la asociación negativa entre estas dos proteínas también tiene sentido. Sin embargo, para identificar si la actividad de FGF21 está mediada de alguna forma por la adiponectina requiere mayor investigación. Basados en la correlación identificada, sugerimos que el incremento de FGF21 puede ser un marcador que refleja un peor estado glucémico y lipídico de la misma forma en que los niveles bajos de adiponectina se han considerado un biomarcador confiable de varias disfunciones metabólicas (26). El hallazgo de que el FGF21 está asociado de manera independiente con síndrome metabólico también apoya este punto. Los niveles séricos de FGF21 en sujetos con síndrome metabólico fueron mucho mayores en comparación con aquellos casos sin el síndrome. Además, un incremento progresivo de FGF21 se observó con mayor número de componentes de síndrome metabólico (Figura 2A). Estos resultados extienden la evidencia actual en humanos (4) y muestran que el FGF21 es un importante factor de riesgo para síndrome metabólico a pesar de diferentes grupos étnicos estudiados en éste y otros estudios (4).

Hasta ahora, no tenemos una explicación fisiológica clara de porque la asociación entre FGF21 y RBP4, adiponectina total y HMW se encontró únicamente en mujeres. Creemos que este hallazgo es consecuencia de: 1) falta de poder estadístico en la población de hombres (n=81); 2) la amplia variación de los niveles de estas adipocinas en la muestra; 3) la diferencia de adiponectina de HMW en hombres entre los dos grupos es mínima (Tabla 1). Para confirmar que esta asociación es exclusiva en mujeres es necesaria mayor investigación.

En este estudio se confirmó que los sujetos con sobrepeso/obesidad e hipertensión tienen niveles significativamente más altos de FGF21. Sin embargo, en nuestra cohorte también se identificaron niveles más altos del factor en sujetos con glucosa de ayuno anormal, obesidad central y nivel bajo de HDL (Tabla 3).

Otro resultado novedoso de este estudio es la asociación de ácido úrico y actividad física con FGF21. El análisis de regresión lineal ajustado para edad mostró que alrededor del 20% de la variación de los niveles de FGF21 sérico están determinados por cambios en glucosa de ayuno, IMC, ácido úrico y actividad física. Además, los niveles séricos de FGF21 incrementan de manera aditiva cuando se analizan la glucosa, IMC y ácido úrico en conjunto con mayor nivel de actividad física diaria (Tabla 6). Ha sido demostrado que la acumulación de actividad física diaria incrementa el consumo de glucosa y reduce la masa grasa (27). Es posible que la mayor demanda de glucosa relacionada con la mayor actividad física incremente el nivel de FGF21 tratando de promover la captación de glucosa. Como el cuestionario utilizado para la medición de actividad física ajusta el resultado en kcal al peso del paciente en kilogramos, es importante mencionar que el modelo de regresión mostró que el efecto de la actividad física diaria en FGF21 fue independiente de la asociación encontrada con IMC. Tanto en sujetos con sobrepeso u obesos, los niveles séricos de FGF21 fueron progresivamente mayores con mayor incremento de actividad física siendo máximo

en los sujetos con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ en conjunto con el tercil más alto de actividad física (Tabla 6). La asociación entre FGF21 y ácido úrico nunca se había investigado a pesar de que la hiperuricemia es un marcador de resistencia a la insulina y síndrome metabólico (28). Usualmente, la asociación de ácido úrico con parámetros metabólicos depende del grado de obesidad (29). No obstante, en este estudio se identificó una asociación independiente de IMC entre ácido úrico y FGF21. Dado que FGF21, pero no el ácido úrico, se identificó como factor de riesgo independiente de síndrome metabólico, posiblemente el ácido úrico participe de manera indirecta en la patogénesis de síndrome metabólico incrementando los niveles de FGF21. Otra posibilidad es que FGF21 regula de alguna manera la síntesis o excreción de ácido úrico, sin embargo, este punto requiere de mayor investigación.

La obesidad y la hiperuricemia comparten un factor común: mayor estado prooxidante. De la misma forma, durante el ejercicio y metabolismo de glucosa se puede presentar el mismo resultado. Existe la posibilidad de que el FGF21 se sobreexpresa en estados de mayor estrés oxidativo. Aunque interesante, esta hipótesis deberá evaluarse en trabajos posteriores.

Además de las limitantes mencionadas, creemos que otras limitantes son que la muestra es relativamente pequeña, se utilizaron estimadores indirectos de sensibilidad a la insulina y mediciones crudas de grasa corporal. La prevalencia de síndrome metabólico en nuestra cohorte fue relativamente alta y los resultados son aplicables en poblaciones semejantes a la nuestra. Además, el diseño del estudio es transversal y no aborda la relación causa-efecto entre FGF21 y síndrome metabólico por lo cual solo es posible establecer asociación.

En resumen, los niveles séricos de FGF21 correlacionan positivamente con glucosa de ayuno y están independientemente asociados con síndrome metabólico en mexicanos. Además, FGF21 correlaciona negativamente con RBP4, adiponectina total y de HMW en mujeres. El IMC, glucosa de ayuno, ácido úrico y actividad física explican alrededor del 15% de la variación en los niveles séricos de FGF21.

Referencias

1. **Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N.** 2000 Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 1492: 203–206
2. **Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB.** 2005 FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 115: 1627-1635
3. **Kharitonov A, Wroblewski WJ, Koester A, Chen YF, Clutinger CK, Tango XT, Hansen BC, Shanafelt AB, Etgen GJ.** 2007 The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by FGF21. *Endocrinology* 148: 774-781
4. **Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, Wong RL, Chow WS, Tso AW, Lam KS, Xu A.** 2008 Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 57: 1246-53
5. **Huating Li, Yuqian Bao, Aimin Xu, Xiaoping Pan, Junxi Lu, Haiya Wu, Huijuan Lu, Kunsan Xiang, and Weiping Jia.** 2009 Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipids profiles and γ -glutamyltransferase but not insulin sensitivity in chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 94;2151-2156
6. **Chen WW, Li L, Yang GY, Li K, Qi XY, Zhu W, Tang Y, Liu H, Boden G.** 2007 Circulating FGF21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116: 65-68
7. **Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, Dunbar JD, Kharitonov A, Rydén M.** 2008 FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes – a possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett* 582: 1725-1730
8. **Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E.** 2007 Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR- α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 5: 426-437
9. **Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SX, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA.** 2007 Endocrine regulation of the fasting response by PPAR- α -mediated induction of FGF21. *Cell Metab* 5: 415-425.
10. **Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB.** 2005 Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436:356-362
11. **Diez JJ, Iglesias P.** 2003 The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 148:293-300
12. **Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T.** 2006 Measurement of the high-molecular weight form adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 29:1357-1362
13. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** 2001 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497

14. **Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F.** 2005 Diagnosis and management of the metabolic syndrome: and American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752.
15. **Matthews DR, Hosker JO, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** 1985 Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 28:412-419
16. **Alvarenga-López JC, Reyes-Díaz S, Castillo-Martínez L, Dávalos-Ibáñez A, González-Barranco J.** 2001 Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. *Salud Pública de México* 43:306-312
17. **Baecke JA, Burema J, Frijters JE, Hautvast JG, Van der Wiel-Wetzels WA.** 1983 Obesity in young Dutch adults: II, Daily life style and body mass index. *Int J Obes* 7:13-24
18. **Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT.** 1978 Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 108:161-175
19. **Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJ, Lam KS.** 2005 Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 280:18073-18080
20. **Dostalova I, Kavaikova P, Haluzikova P, Lacinová Z, Mráz M, Papezová H, Haluzik M.** 2008 Plasma concentration of fibroblast growth factors 19 and 21 in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3627-3632
21. **Moyers JS, Shiyanova TL, Mehrbod F, Dunbar JD, Noblitt TW, Otto KA, Reifel-Miller A.** 2007 Molecular determinants of FGF-21 activity-synergy and cross-talk with PPAR γ signaling. *J Cell Physiol* 210:1-6
22. **Qi Q, Yu Z, Ye X, Zhao F, Huang P, Hu FB, Franco OH, Wang J, Li H, Liu Y, Lin X.** 2007 Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4827-4834
23. **Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE.** 2003 Structure-function studies of the adipocytes-secreted hormone ACRP30/adiponectin. *J Biol Chem* 278:9073-9085
24. **Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L.** 2001 Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 108:1875-1881
25. **Kadowaki T, Yamauchi T.** 2005 Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439-451
26. **Trujillo ME, Scherer PE.** 2005 Adiponectin – journey from adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Int Med* 257:167-175
27. **Balkau B, Mhamdi L, Oppert JM, et al.** 2008 Physical activity and insulin sensitivity. The RISC Study. *Diabetes*;57:2613-2618
28. **Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM.** 1998 Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 8:250-261
29. **Chou P, Lin KC, Lin HY, Tsai ST.** 2001 Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes. *J Rheumatol* 28:571-576

30. **Aguilar-Salinas CA, Vázquez-Chávez C, Gamboa-Marrufo R, et al.** 2001 Prevalence of obesity, diabetes, hypertension and tobacco consumption in an urban adult Mexican population. Arch Med Res 32; 446-453
31. **Resnik HE, Howard BV.** 2002 Diabetes and cardiovascular disease. Annu Rev Med 53; 245-267
32. **Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, et al.** 2004 High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. Arch Med Res 35; 76-81.
33. **Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Reza-Albarrán A, Hernández-Jiménez S, et al.** 2004 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 12:109-122.

ANEXOS

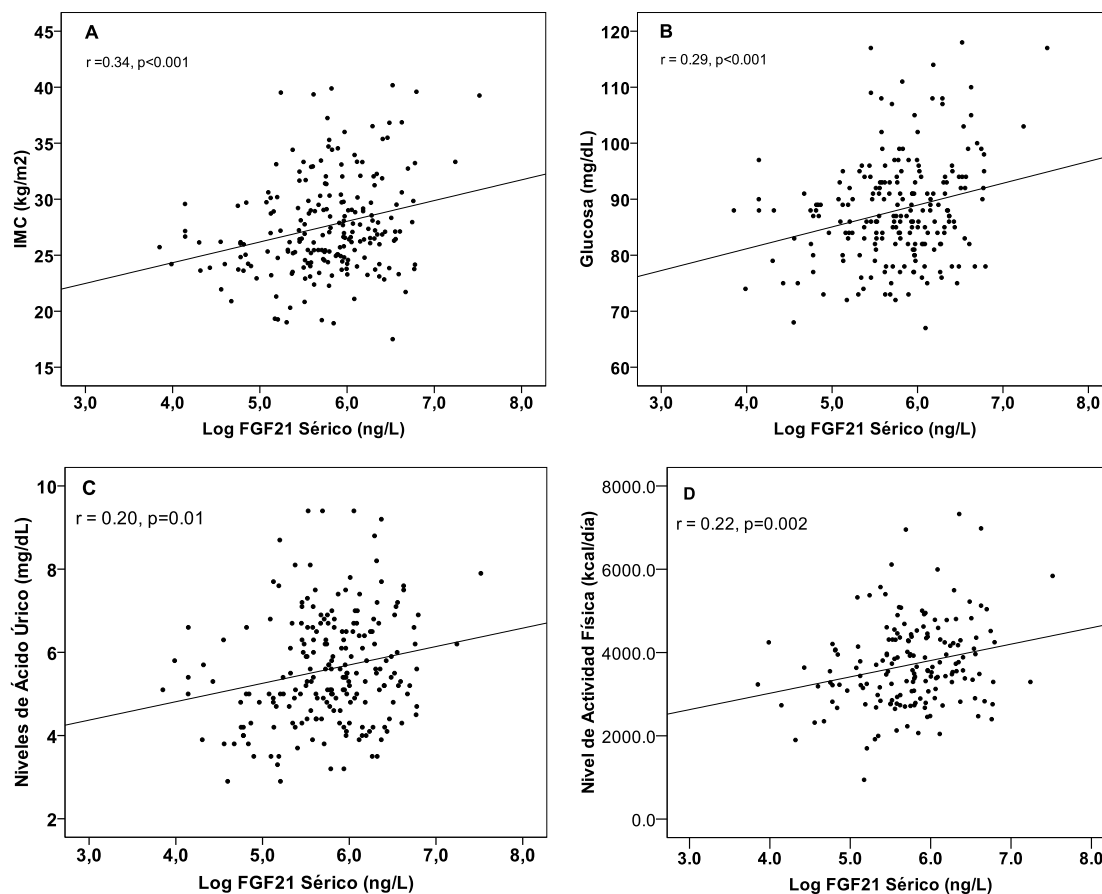


FIGURA 1. Correlación de los niveles séricos del logaritmo de FGF21 con IMC (A), glucosa (B), ácido úrico (C), y actividad física (D) en 210 mexicanos estudiados.

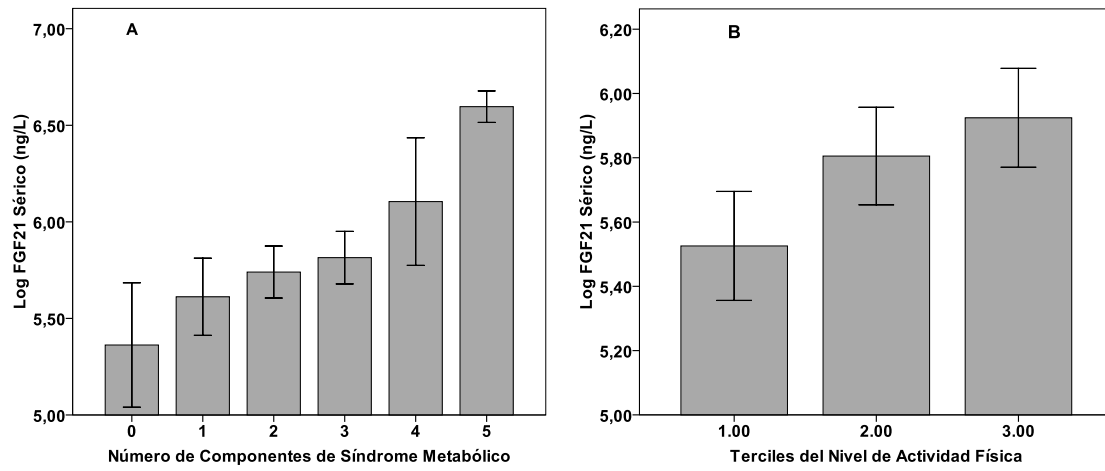


FIGURA 2. Logaritmo de los niveles séricos de FGF21 de acuerdo con el número de componentes de síndrome metabólico (A) y actividad física (B). Los datos se muestran como promedio \pm error estándar. ANOVA Síndrome metabólico: $F=4.5$, $p=0.001$. ANOVA actividad física: $F=6.6$, $p=0.002$.

TABLA 1. Características clínicas y bioquímicas de 210 mexicanos reclutados en este estudio.

Variable	Controles (n = 129)	Síndrome Metabólico (n = 81)	Valor de P
Edad (años)	36.2 ± 10.3	41.5 ± 9.1	0.001
Sexo (masculino/femenino)	44 / 85	37 / 44	0.116
IMC (kg/m²)	22.8 ± 1.8	29.0 ± 3.8	<0.001
FGF21 sérico* (ng/L)	276.4 (169.0 – 404.4)	339.5 (248.0 – 492.7)	0.01
RBP4 sérica* (ng/ml)	M: 70.7 (50.1 – 83.5)	M: 53.3 (31.9 – 74.0)	0.04
	F: 47.8 (33.4 – 70.4)	F: 46.1 (38.5 – 67.3)	0.77
Adiponectin sérica* (ng/ml)	M: 7.8 (5.8 – 10.2)	M: 6.8 (5.4 – 8.4)	0.02
	F: 11.0 (8.4 – 13.0)	F: 9.3 (7.0 – 12.3)	0.12
HMWA sérica* (ng/ml)	M: 3.5 (2.0 – 4.9)	M: 3.5 (2.2 – 5.1)	0.76
	F: 5.8 (4.5 – 9.1)	F: 5.4 (3.7 – 8.1)	0.08
Leptina* (ng/ml)	14.1 (7.3 – 18.8)	18.8 (10.6 – 30.5)	<0.001
hsCRP* (mg/L)	1.1 (0.6 – 2.0)	2.2 (1.4 – 4.7)	<0.001
Circunferencia cintura (cm)	M: 89.7 ± 4.7	M: 97.7 ± 9.0	<0.001
	F: 79.8 ± 5.9	F: 93.6 ± 9.7	<0.001
Índice cintura/cadera	M: 0.90 ± 0.03	M: 0.93 ± 0.04	0.01
	F: 0.83 ± 0.1	F: 0.86 ± 0.05	0.13
Porcentaje grasa (%)[†]	M: 21.5 ± 2.7	M: 29.8 ± 5.4	<0.001
	F: 27.5 ± 4.3	F: 37.5 ± 6.1	<0.001
Presión arterial sistólica (mmHg)	103.6 ± 12.4	111.5 ± 14.5	0.001
Presión arterial diastólica (mmHg)	69.47 ± 9.9	74.9 ± 11.2	0.002
Colesterol (mg/dL)	202.0 ± 40.2	209.0 ± 41.8	0.29
Triglicéridos* (mg/dL)	113.0 (92 – 148.0)	161 (116 – 247)	<0.001
LDL-colesterol (mg/dL)	122.8 ± 32.3	130.8 ± 30.6	0.13
Apolipoproteína B (mg/dL)	100.3 (77.9 – 115.0)	107.0 (96.2 – 122.0)	0.04
HDL-colesterol (mg/dL)	M: 43 ± 5.8	M: 37.9 ± 9.2	0.009
	F: 53.5 ± 12.7	F: 45.0 ± 10.5	<0.001
Insulina ayuno* (mIU/L)	6.5 (4.5 – 7.8)	10.8 (8.0 – 15.5)	<0.001
HOMA-IR*	1.26 (0.91 – 1.6)	2.3 (1.7 – 3.5)	<0.001
Glucosa (mg/dL)	84.6 ± 8.2	89.0 ± 9.4	0.003
Actividad física (kcal/día)	2894.5 (2349–3378)	3905.2 (3312.8–4502)	<0.001

Ácido úrico (mg/dL)	M: 6.2 ± 1.3 F: 4.6 ± 0.93	M: 6.6 ± 1.19 F: 5.1 ± 0.90	0.22 0.001
Creatinina (mg/dL)	0.89 ± 0.15	0.90 ± 0.15	0.85
AST (mg/dL)	21.0 (19 – 24)	25.0 (21 – 32)	0.002
ALT (mg/dL)	19.0 (14 – 24)	25.0 (18 – 38)	<0.001
GGT (mg/dL)	17.0 (13 – 33)	24.5 (18 – 36)	0.001

*Transformación logarítmica antes del análisis; † Incluyeron 160 sujetos con datos disponibles (63 hombres y 97 mujeres). HMWA: adiponectina de alto peso molecular. RBP4: proteína transportadora de retinol 4. M: masculino; F: femenino. Los datos se expresan como promedio ± DE o mediana (intervalo intercuartilar).

TABLA 2. Correlaciones de FGF21 sérico con factores de riesgo cardiometabólico.

	FGF21 sérico*		FGF21 sérico (ajustado-edad)		FGF21 sérico (ajustado edad-IMC)	
	r	p	r	p	r	p
Edad	0.171	0.012	-	-	-	-
IMC	0.233	0.001	0.336	<0.001	-	-
Circunferencia cintura	0.199	0.004	0.295	<0.001	0.061	0.451
Índice cintura-cadera	0.122	0.077	0.112	0.164	0.036	0.656
Porcentaje de grasa	0.195	0.013	0.222	0.005	0.008	0.925
Glucosa de ayuno	0.292	<0.001	0.288	<0.001	0.155	0.049
Insulina de ayuno	0.130	0.055	0.052	0.648	-0.077	0.499
HOMA-IR*	0.160	0.018	0.041	0.719	-0.091	0.420
Triglicéridos*	0.155	0.021	0.052	0.642	0.038	0.740
Colesterol LDL	-0.008	0.915	-0.099	0.206	-0.079	0.317
Colesterol HDL	-0.157	0.02	-0.179	0.021	-0.073	0.359
Colesterol No-HDL	-0.017	0.797	-0.064	0.41	-0.047	0.550
Presión sistólica	0.190	0.006	0.224	0.004	0.117	0.140
Presión diastólica	0.086	0.218	0.119	0.127	-0.009	0.912
hsPCR sérica*	-0.015	0.871	0.051	0.651	-0.207	0.066
Adiponectina Hombres	0.169	0.13	0.045	0.76	0.08	0.59
Total* Mujeres	-0.124	0.04	-0.268	0.02	-0.262	0.03
Adiponectina Hombres	0.08	0.48	-0.006	0.96	0.03	0.84
HMW * Mujeres	-0.157	0.03	-0.327	0.006	-0.307	0.01
RBP4* Hombres	0.041	0.77	-0.034	0.81	0.095	0.528
Mujeres	-0.249	0.03	-0.294	0.01	-0.274	0.025
Leptina*	0.041	0.548	0.074	0.514	-0.088	0.437
Creatinina	0.115	0.088	0.062	0.426	0.064	0.421
AST*	0.161	0.017	0.179	0.110	0.135	0.233
ALT*	0.140	0.038	0.139	0.214	0.106	0.352
GGT*	0.127	0.059	0.130	0.248	0.153	0.176
Ácido úrico	0.179	0.008	0.243	0.002	0.197	0.012
Actividad física	0.236	0.002	0.232	0.003	0.210	0.007

*Transformación logarítmica antes del análisis.

TABLA 3. Mediana e intervalo intercuartilar (IIC) de los niveles séricos de FGF21 clasificados por los componentes del síndrome metabólico.

Variable	n A / NA	Mediana (IIC) FGF21(ng/L)		P Value
		Afectados (A)	No Afectados (NA)	
Síndrome Metabólico	81 / 129	339.5 (248 – 492.7)	276.4 (169 - 404.4)	0.01
Sobrepeso/Obesidad	149 / 61	369 (274.6 – 566.9)	316.5 (212.1 – 441.3)	0.001
Hipertensión*	39 / 167	354.2 (257.2 – 654.0)	328.6 (204.5 – 480.4)	0.05
Hipertrigliceridemia	98 / 112	329.4 (249.0 – 469.8)	328.0 (204.5 – 480.4)	0.24
Glucosa anormal	19 / 191	485 (363.4 – 723.3)	320.5 (217.1 – 441.3)	0.002
Obesidad central**	167 / 42	333.8 (249.3 – 525.6)	295.9 (192 – 399)	0.03
c-HDL bajo	130 / 80	367.4 (249.3 – 525.6)	311.0 (179 – 401)	0.009

Comparaciones hechas con U de Mann-Whitney (afectados vs no afectados); * n = 206; ** n = 209.

TABLA 4. Razones de momios del análisis de regresión logística de los niveles séricos de FGF21 en asociación los componentes individuales de síndrome metabólico.

Variable(s) en el modelo	-2LLR	FGF21 sérico*					
		Tercil 2			Tercil 3		
		OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
FGF21	282.5	5.1	1.47 – 17.7	0.01	8.47	2.1 – 32.8	0.002
FGF21 + CC	251.4	3.3	0.93 – 12.1	0.06	6.51	1.59 – 26.5	0.009
FGF21 + c-HDL	224.6	4.2	1.12 – 16.2	0.03	6.51	1.49 – 28.3	0.012
FGF21 + TGS*	232.4	2.5	0.70 – 9.53	0.15	5.23	1.26 – 21.6	0.022
FGF21 + GLU	263.0	4.1	1.19 – 14.5	0.02	6.19	1.56 – 24.5	0.009
FGF21 + HT	235.7	5.8	1.48 – 23.1	0.01	6.23	1.38 – 27.9	0.017

*Transformación logarítmica antes del análisis. Tercil 1 como referencia OR =1; niveles séricos de FGF21 en terciles. CC = circunferencia de cintura. c-HDL = colesterol-lipoproteína de alta densidad; TGS = Triglicéridos; GLU = Hiperglucemia; HT = Hipertension. -2LLR = -2 Log Likelihood Ratio.

TABLA 5. Análisis de regresión múltiple de las variables con asociación independiente con FGF21.

VARIABLES INDEPENDIENTES	β ESTANDARIZADA	t	VALOR DE P
IMC	0.247	2.696	0.008
Glucosa	0.226	2.971	0.003
Ácido úrico	0.191	2.180	0.04
Actividad Física	0.223	2.943	0.004

El análisis también incluyó edad, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa, insulina, leptina, RBP4, y adiponectina, que fueron excluidos en el modelo final. Parámetros del modelo: $F=10.05$; $r^2=0.199$, $P<0.001$.

TABLA 6. Análisis de regresión lineal múltiple de factores que influyen en el nivel de FGF21 de acuerdo al nivel de glucosa, ácido úrico e IMC agrupados por el nivel de actividad física.

Condición	n (%)	Actividad Física (kcal/día)		Estadísticos	
		Tercil 2	Tercil 3	t	p
Actividad Física ^a	167 (100)	61.3	132.7	3.9	<0.001
Glucosa ≥ 100 mg/dL ^a	16 (9.6)	63.2	113.3	3.8	<0.001
Glucosa < 100 mg/dL ^a	151 (90.4)	19.4	31.2	2.3	0.02
IMC ≥ 25 kg/m ^{2b}	116 (69.5)	92.3	109.3	3.4	0.001
IMC < 25 kg/m ^{2b}	51 (30.5)	15.0	31.2	2.2	0.04
Ac. Úrico ≥ 5.5 mg/dL ^a	82 (49.1)	29.1	118.7	3.1	<0.001
Ac. Úrico < 5.5 mg/dL ^a	85 (50.9)	12.5	21.8	2.8	0.021

N = 167 (con medición del nivel de actividad física); Tercil 1 como referencia. La edad también se incluyó en el modelo. Parámetros del modelo: F=5.9; $r^2 = 0.26$; $P=0.001$. Números dentro de las columnas de los terciles representan el cambio de FGF21 (ng/L) cuando la condición está presente.

^a Ajustado para edad e IMC. ^b Ajustado para edad.