



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE**  
**MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.**  
**UMAE “DR ANTONIO FRAGA MOURET”**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.**

***“PERFIL DE EXPRESIÓN DE ADIPOCINAS Y MARCADORES DE DISFUNCION  
ENDOTELIAL EN PACIENTES CON OBESIDAD”***

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**  
**SANDRA ALVAREZ ACOSTA**

**ASESOR**  
**DRA. MARIA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ**  
**MEXICO, DF 2012.**



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.

**No.de registro de tesis:2011-3501-58**

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna.**

**Jefe de La División Educación Médica**

**Unidad Médica de Alta Especialidad**

**Hospital de Especialidades Dr Antonio Fraga Mouret**

**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

**Profesora titular del curso de Medicina Interna**

**Unidad Médica de Alta Especialidad**

**Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret**

**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dra. Sandra Alvarez Acosta**

**Residente de Medicina Interna**

## INDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes científicos.....</b>	<b>6</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>13</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>16</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>28</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>34</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>35</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>38</b>

## **PERFIL DE EXPRESIÓN DE ADIPOCINAS Y MARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL EN PACIENTES CON OBESIDAD.**

**Objetivo.** Comparar concentraciones de adipocinas (resistina, leptina) y biomarcador de daño endotelial (IL-6) en obesidad vs controles sanos. Analizar su correlación con índice de masa corporal.

**Diseño.** Estudio de casos y controles, transversal, comparativo, abierto, no aleatorizado realizado de marzo 2011 a agosto 2011 en pacientes de la clínica de obesidad del HECMN La Raza.

**Métodos.** Se incluyeron 35 sujetos sanos (IMC  $24 \pm 3$  kg/mt<sup>2</sup>) en grupo control y 34 sujetos con obesidad (IMC  $43 \pm 9$  kg/mt<sup>2</sup>), se analizaron concentraciones de glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, HOMA-IR, resistina, leptina, IL-6.

**Análisis estadístico.** Se realizó análisis de T de Student y correlación de Pearson.

**Resultados.** Las concentraciones fueron de resistina (mujeres  $5 \pm 3$  vs  $11 \pm 2.5$  mg/dL,  $p < 0.001$  y hombres  $6 \pm 2$  vs  $9.3 \pm 1.2$  mg/dL  $p < 0.001$ ), leptina (mujeres  $4 \pm 2$  vs  $7 \pm 3$  mg/dL,  $p < 0.01$  y hombres  $6 \pm 2$  vs  $9.3 \pm 1.2$  mg/dL,  $p < 0.001$ ) IL-6 (mujeres  $23 \pm 10$  vs  $310 \pm 100$  g/ml,  $p < 0.001$  y hombres  $24 \pm 16$  vs  $203 \pm 300$  pg/mL,  $p < 0.001$ ) en obesidad vs controles sanos. En mujeres obesas la correlación de IMC con resistina fue  $r = 0.2966$ , ( $p = 0.1801$ ); con leptina  $r = 0.1688$ , ( $p = 0.4897$ ), IL-6 fue  $r = 0.5519$ , ( $p = 0.026$ ). En hombres obesos la correlación de IMC con resistina fue  $r = 0.5970$ , ( $p = 0.018$ ); leptina  $r = 0.3303$ , ( $p = 0.2291$ ), IL-6 fue  $r = 0.5563$ , ( $p = 0.03$ ).

**Conclusiones.** Las concentraciones de adipocinas e IL-6 están elevadas en pacientes obesos respecto a controles sanos. El incremento de IL-6 esta en correlación con el IMC y sugiere que el daño endotelial puede ser mayor y en relación directa al grado de obesidad.

**Palabras clave.** Obesidad, Índice de masa corporal, Leptina, resistina, IL-6.

## EXPRESSION PROFILE OF ADIPOKINES AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBESITY.

**Objective.** Compare concentrations of adipokines (resistin, leptin) and biomarker of endothelial damage (IL-6) in obese vs healthy controls. Analyze their correlation with body mass index.

**Design.** Case-control study, cross-sectional, comparative, open, non-randomized study from March 2011 to August 2011 in patients from the obesity clinic HECMN La Raza.

**Methods.** We included 35 healthy subjects (BMI  $24 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>) in control group and 34 subjects with obesity (BMI  $43 \pm 9$  kg/m<sup>2</sup>) were analyzed for glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, HOMA -IR, resistin, leptin, IL-6.

**Statistical analysis.** We performed Student t tests and Pearson correlation.

**Results.** Resistin concentrations were (women  $5 \pm 3$  vs  $11 \pm 2.5$  mg / dL,  $p < 0.001$  and men  $6 \pm 9.3 \pm 1.2$ mg/dL 2VS  $p < 0.001$ ), leptin (women  $7 \pm 4 \pm 2$ VS 3mg/dl,  $p < 0.01$  and men  $6 \pm 9.3 \pm 1.2$ mg/dL 2VS,  $p < 0.001$ ) IL-6 (women  $23 \pm 10$ vs  $310 \pm 100$ g/ml,  $p < 0.001$  and  $24 \pm 16$ vs men  $203 \pm 300$  pg / mL,  $p < 0.001$ ) in obese vs healthy controls. In obese women with BMI correlation was  $r = 0.2966$  resistin ( $p = 0.1801$ ), with leptin  $r = 0.1688$ , ( $p = 0.4897$ ), IL-6 was  $r = 0.5519$ , ( $p = 0.026$ ). In obese men with BMI correlation was  $r = 0.5970$  resistin ( $p = 0.018$ ), leptin  $r = 0.3303$ , ( $p = 0.2291$ ), IL-6 was  $r = 0.5563$  ( $p = 0.03$ ).

**Conclusions.** The concentrations of adipokines and IL-6 are elevated in obese patients compared to healthy controls. The increase in IL-6 is correlated with BMI, suggesting that endothelial damage may be greater and in direct relation to the degree of obesity.

**Keywords.** Obesity, body mass index, leptin, resistin, IL-6.

## 1. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La obesidad ha sido catalogada como “la epidemia del siglo XXI”, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1995. El impacto de la obesidad es tan extremo y diverso que debería considerarse como uno de los mayores y más desatendidos problemas de salud pública de nuestros tiempos .La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que origina una aumento del peso corporal con respecto a lo que corresponde según sexo, talla y edad. (1)

El indicador universalmente aceptado para definir el grado de obesidad es el índice de Masa Corporal (IMC), el cual establece una relación entre el peso y la altura al cuadrado (2)

**IMC: peso(Kg)/ altura( mts<sup>2</sup>)**

Siguiendo los criterios de la OMS (1995) y de la SEEDO (2000) se acepta la clasificación de los diferentes grados de obesidad según el valor de índice de masa corporal tal como se expresa en la siguiente tabla:

Clasificación	IMC(kg/m <sup>2</sup> )	
	Principales puntos de corte	Puntos de corte adicionales
<b>Normal</b>	<b>18.50 - 24.99</b>	<b>18.50 - 22.99</b>
<b>Sobrepeso</b>	<b>≥25.00</b>	<b>23.00 - 24.99</b>
<b>Pre-obeso</b>	25.00 - 29.99	<b>≥25.00</b>
		25.00 - 27.49
<b>Obeso</b>	<b>≥30.00</b>	27.50 - 29.99
<b>Obeso clase I</b>	30.00 - 34.99	<b>≥30.00</b>
		30.00 - 32.49
<b>Obeso clase II</b>	35.00 - 39.99	32.50 - 34.99
<b>Obeso clase III</b>	≥40.00	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
		≥40.00

---

*Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004. (3)*

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en el mundo occidental. La OMS reconoce esta disfunción heterogénea como uno de los 10 problemas más importantes de salud en el planeta (1995)( 14). La incidencia de obesidad se ha incrementado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1 billón de personas tienen sobrepeso, de estos 300 millones son clínicamente obesos (con un IMC  $\geq$  30). (15)

En México se considera obesidad cuando el IMC es mayor de 27 y en la población de talla baja mayor de 25, y se considera sobrepeso cuando el IMC es mayor de 25 y menor de 27 en población adulta general y en población adulta de talla baja, mayor de 23 y menor de 25 (Encuesta Nacional de salud, 2000). Dada su magnitud y trascendencia, es considerada en México un problema de salud pública, debido a las consecuencias que desencadena como incremento en la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas (como hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular).

## **1.2 .RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS DE TIPO 2**

Durante años se buscó el vínculo molecular entre la obesidad y la resistencia a la insulina, y los principales factores investigados fueron: 1) la propia insulina, que induciría la regulación a la baja de su receptor, 2) los ácidos grasos libres, que se encuentran en mayores concentraciones y son capaces de alterar la acción de la insulina, 3) acumulación de lípidos en el interior de la célula y 4) péptidos circulantes de diversos tipos producidos por los adipocitos, que incluyen las citocinas TNF- y la interleucina-6 (IL) y las "adipocinas" adiponectina y resistina, producidas por los adipocitos, muestran expresión alterada en los adipocitos de obesidad, y pueden modificar la acción de la insulina.(4)

La resistencia a la insulina es conocida por su asociación con otras condiciones tales como obesidad central, hipertensión y dislipidemia, todos estos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. El tejido adiposo es conocido por secretar una gran diversidad de factores ,con efectos fisiológicos y fisiopatológicos sobre la homeostasis de glucosa, y proteínas, así como la liberación de adipocinas que actúan de manera autócrina, parácrina o endócrina para el control de varias funciones , algunas de ellas implicadas en la resistencia o



sensibilización a la insulina, entre estas últimas la leptina o adiponectina y entre las asociadas a resistencia la resistina, TNF $\alpha$ , e interleucina 6.(4)

### **1.3. EL TEJIDO ADIPOSO.**

Estudios en los últimos años han puesto de manifiesto la gran importancia del tejido adiposo como órgano productor de sustancias con función parácrina, autócrina y endócrina(14). En este tipo de sustancias se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal(leptina, Acrp30/ adipoQ), sustancias relacionadas con el sistema inmune ( TNF alfa, IL-1,IL-6) la función vascular ( angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), el desarrollo de la resistencia a la insulina, y la función reproductora ( estrógenos). (6,7)

A continuación se hará una breve descripción de las adipocinas más importantes, secretadas por el tejido adiposo blanco y algunas de las cuales serán analizadas en este estudio.

### **1.4. ADIPONECTINA**

La adiponectina, que también es conocida por los nombres adipoQ, ACRp30, apM1, GBP28, está compuesta por una cola de colágeno y una cabeza globular, que forma dímeros y trímeros. La adiponectina ejerce su función al unirse a sus receptores Adipo R1 y Adipo R2.La expresión de adiponectina y sus concentraciones en el plasma no se encuentran aumentadas sino más bien disminuidas en una amplia variedad de enfermedades que presentan resistencia a la insulina y obesidad. Se sugiere que los individuos con altas concentraciones de adiponectina son menos propensos a desarrollar diabetes tipo 2 que aquéllos con concentraciones bajas, razón por la cual se le considera un importante marcador tanto de resistencia a la insulina como de riesgo de enfermedad cardiovascular. (8)

El gen que codifica para la ADIPO se encuentra ubicado en el cromosoma 3q27, en donde se ha identificado el locus susceptible para la DM2, el síndrome metabólico y la enfermedad coronaria. ADIPO regula la expresión de citocinas proinflamatorias como el TNF $\alpha$ , el interferon  $\gamma$ , citocinas antiinflamatorias como: IL-10 e IL-1Ra mediante la activación del receptor gamma proliferador de peroxisoma 2 (PPAR $\gamma$ ). Se ha observado que antagonistas de ADIPO inducen un incremento

en la expresión del mRNA de TNF $\alpha$  y de PPAR $\gamma$ . Así mismo, en algunos estudios IL-6 y el TNF- $\alpha$  demuestran inhibición de la expresión y síntesis de ADIPO. Estudios recientes en modelos de ratones obesos y diabéticos revelan que la administración de Adiponectina tiene efectos hipoglucemicos y disminuye la Resistencia a la insulina. (9)

### **1.5. LEPTINA.**

La leptina es una proteína de 167 aminoácidos que es secretada por los adipocitos. La cantidad es directamente proporcional a la masa del tejido .La leptina circula junto con la forma soluble de su receptor y ejerce su función al unirse con sus receptores (Ob-R), siendo el mejor caracterizado el Ob-Rb que activa la vía de señalización del sistema de Jak-Stat.(10)

La leptina participa en la regulación normal a largo plazo de la ingesta de alimentos, el peso corporal, el gasto energético y las funciones neuroendocrinas. Sin embargo, es paradójico el hecho de que la leptina se encuentra sobre expresada en el Tejido Adiposo Blanco en la mayoría de los obesos, lo que ha llevado al desarrollo del concepto de la resistencia a la leptina. A nivel fisiológico, la leptina induce un efecto sensibilizador de insulina, al promover la oxidación de ácidos grasos libres y la reducción de la acumulación de grasa ectópica en tejidos no adiposos. A nivel molecular, este efecto se encuentra mediado directamente por leptina a través de la activación de AMPK en el músculo esquelético e indirectamente en el eje del sistema nervioso simpático hipotalámico.(10)

Lo anterior favorece la inhibición de la entrada de ácidos grasos a la mitocondria por malonilCoA y la oxidación de ácidos grasos. Un mecanismo planteado de la resistencia a leptina puede ser la inducción del supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS-3), que puede inhibir la señalización intracelular de leptina. En la inflamación, la leptina actúa directamente sobre los macrófagos para aumentar su actividad fagocítica y la producción de citocinasproinflamatorias.(10)

También se ha involucrado a la leptina en la inflamación asociada con la aterosclerosis y el síndrome metabólico. La leptina actúa como una señal en la regulación de la sensibilidad a la insulina a nivel de todo el organismo. (10)

### **1.6. INTERLEUCINA-6. (IL-6)**

La IL-6 es secretada por varios tipos celulares, entre los que se encuentran las células del sistema inmune, fibroblastos, células endoteliales, músculo esquelético y por supuesto el tejido adiposo. Esta proteína se secreta en forma glucosilada cuyo peso molecular es de 22 a 27 kDa y se une a su receptor transmembrana. El Tejido Adiposo Blanco humano produce grandes cantidades de IL-6 (10 a 30% del total de la proteína circulante)(11).

IL-6 es secretada principalmente por el tejido adiposo visceral, es posible que la mayor liberación de esta citocina se deba a las células del estroma vascular. La IL-6 plasmática correlaciona positivamente con la adiposidad y negativamente con la sensibilidad a la insulina (18). La IL-6 tiene un efecto directo sobre la sensibilidad a la insulina por varios mecanismos; puede estimular la secreción hepática de triglicéridos y la gluconeogénesis. Se sugiere también que IL-6 participa en la resistencia a la insulina alterando la señalización en los hepatocitos por la inducción de la proteína SOCS-3 (siglas en inglés de Supresor of Cytokine Signaling- 3), inhibiendo la autofosforilación del receptor de la insulina dependiente de insulina.(11)

### **1.7. RESISTINA**

Una nueva proteína caracterizada que es secretada en el TAB, también conocida como ADSF (siglas en inglés de Adipose Tissue Specific Secretory Factor) es la resistina. Esta adipocina pertenece a una familia de proteínas de secreción ricas en cisteína llamadas FIZZ (siglas en inglés de Found Inflammatory Zone), ahora conocida como Retn. El RNAm de la resistina codifica para un polipéptido de 114 aminoácidos, con 20 de ellos como péptido señal y que es secretado en forma de dímero. La resistina también se expresa en células inmunocompetentes. (12)

Estudios recientes han informado que tanto la expresión de la resistina en el TAB como sus concentraciones séricas se encuentran aumentadas en individuos obesos y con DM2. La resistina recombinante promueve la resistencia a la insulina a nivel sistémico cuando es administrada a ratones y disminuye el transporte de glucosa por células del tejido adiposo, mientras que el anticuerpo para resistina produce el efecto contrario.(13)

También ejerce efectos sobre la pared vascular, participando en el desarrollo de aterosclerosis al estimular endotelina-1 (ET-1), así como la expresión de moléculas de adhesión como la VCAM-1 y MCP-1. Estudios de variaciones genéticas en el gen de resistina incluyen algunos polimorfismos, aun son controversiales con el papel de resistina (13)

### **1.8. OBESIDAD, ATEROESCLEROSIS Y EL ENDOTELIO VASCULAR**

Es bien sabido que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la aterosclerosis coronaria. El mantenimiento de la homeostasis vascular es dependiente de la integridad continua de la función vascular endotelial. Un

evento clave en el desarrollo temprano de la aterosclerosis se cree que es disfunción de las células endoteliales (14,15). Estudios recientes han aportado pruebas convincentes de la presencia de disfunción endotelial en los seres humanos obesos, la biodisponibilidad de óxido nítrico depende del equilibrio entre su producción por la familia de sintasas de óxido nítrico, y su reacción con las especies reactivas de oxígeno. La isoforma endotelial (eNOS) es responsable de una cantidad significativa del ON producido en la pared vascular. (4,5). Por otro lado algunos trabajos *in vitro* han demostrado el aumento en la síntesis de óxido nítrico (**NO**) endotelial mediante estimulación de la NO sintetasa (eNOS) en respuesta a la acción de la adiponectina. La AMPK estimula la producción de óxido nítrico a través de la activación de eNOS, de modo que promueve la vasodilatación.(16). Algunos trabajos relacionan la adiponectina inhibiendo la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 e interfiere con la adherencia monocitaria al espacio subendotelial, evento inicial para originar aterosclerosis (17)

El aumento de las concentraciones de LDL oxidado, TNF alfa, y la hipoxia llevan a la regulación a la baja de sintasa de óxido nítrico endotelial. Además, en pacientes con obesidad se ha demostrado que existe disfunción de las células beta, una teoría es que el exceso de ácidos grasos liberados por los adipocitos en pacientes con obesidad interfieren en la glucólisis y la oxidación de la glucosa a través de citotoxicidad, mediada por producción de especies reactivas de oxígeno mediada por IL-1, disminuyendo la producción de insulina por los islotes pancreáticos. (5).

La inflamación de los vasos es un importante evento en el inicio de la aterosclerosis, la producción de óxido nítrico regula la adhesión de los monocitos a la superficie endotelial, así mismo la producción de especies reactivas de oxígeno como parte de los cambios producidos en la obesidad promueve la transcripción de VCAM-1, ICAM, y MCP-1, proteínas con importancia en la iniciación de la inflamación de la pared vascular.(4).

Las células endoteliales “activadas” estimulan la síntesis de moléculas de adhesión durante los primeros estadios de la aterosclerosis. La adherencia leucocitaria y la migración transendotelial son mediadas por moléculas de adhesión endotelial (CAM [*cellularadhesionmolecules*]), cuyos prototipos son: a) la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y b) CAM-1 vascular (VCAM-1). Por otra parte, el endotelio sintetiza la principal molécula hemostática, el factor V de von Willebrand (vWF), que interviene en la adhesión plaquetaria y formación del trombo (17)

## **2.0 MATERIAL Y METODOS**

**DISEÑO:** Se trata de un estudio de casos y controles, transversal, comparativo, de causa efecto, abierto y no aleatorizado realizado de marzo 2011 a agosto 2011 en pacientes de la clínica de obesidad del HECMN La Raza.

### **OBJETIVOS:**

- ♦ Analizar las concentraciones de las adipocinas (resistina, leptina ) y la expresión de mediadores de disfunción endotelial ( IL-6,) a nivel plasmático, en obesidad y controles sanos ,y comprobar que los factores de obesidad alteran los sistemas de adipocinas desencadenando resistencia a la insulina así como disfunción endotelial.
- Definir la diferencia entre el perfil de expresión de adipocinas y marcadores de daño endotelial en pacientes obesos adscritos a la clínica de obesidad en comparación con pacientes no obesos.
- Correlacionar los niveles de adipocinas, los biomarcadores de daño endotelial, y el índice de masa corporal.

### **METODOLOGIA**

Se recogiéndose datos de expediente clínico y datos generales de los pacientes; se realizaron mediciones tales como peso, talla e índice de masa corporal; se incluyó a los pacientes en el grupo de obesos en base al índice de masa corporal, el cual se obtuvo a partir de la fórmula de Quelet (peso en kg/talla en m<sup>2</sup>) de cada uno de ellos.

Se citaron a los pacientes candidatos a toma de muestra, se tomaron 3 muestras de 5 ml con un ayuno de 8 horas, cada una mediante vacutainer® utilizando tubos con EDTA como anticoagulante y sin anticoagulante para suero. Se tomaron muestras de sangre, de acuerdo a los tiempos establecidos, las muestras inmediatamente posterior a la toma fueron centrifugadas a 3000rpm durante 10 minutos. El plasma y suero fué inmediatamente congelado a -70 °C hasta su análisis, el cual se realizó en el laboratorio de la UMAE Hospital de Especialidades CMN La Raza al concluir la toma de muestras.

## **GLUCOSA Y PERFIL DE LIPIDOS**

Se recolectó la sangre total en tubos con anticoagulante para separar el plasma realizándose la determinación de glucosa plasmática de acuerdo al método de la hexoquinasa/glucosa-6-fosfato deshidrogenasa , el cual se ha aceptado como método de referencia para la determinación de glucosa , considerándose como niveles de glucosa en ayuno normales por debajo 100mg/dl ,entre 100 a 125 mg/dL como glucosa plasmática en ayuno alterada y por arriba de 126mg/dL criterios para diabetes mellitus, así mismo para aquellos pacientes que fueron incluidos con criterios de diabetes mellitus se consideró niveles entre 70–130 mg/dl en ayuno para definir un adecuado control y poder ingresar al estudio, todo esto según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes del 2010(20).

Así mismo se realizó la determinación del perfil de lípidos que incluyó determinaciones de Colesterol Total, triglicéridos y colesterol LDL , tomando como rango de referencia niveles para colesterol HDL menores a 40mg/dL como anormales y por arriba de 60mg/dL con efecto cardioprotector, sugiriéndose el uso de 150 mg/dL como punto de corte para el diagnóstico de hipertrigliceridemia y se consideró al colesterol LDL como óptimo si era < 100 mg/dL, cercano al óptimo si se encontraba entre 100 y 129 mg/dL, limítrofe entre 130 y 159 mg/dL, alto entre 160 y 189 mg/dL y muy alto si era mayor de 190 mg/dL según criterios obtenidos del ATP III. (21).

## **DETERMINACIÓN DE HORMONAS Y BIOMARCADOR DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.**

Una vez obtenidas las muestras de sangre se realizó determinación de insulina y resistina a partir del plasma; se realizó la medición de insulina mediante Kit insulina, LinconResearch No catalogo RI-13K, de acuerdo a la técnica de radioinmunoensayo (RIA). Para la medición de resistina (Peptotech 900-K235) se analizaron las muestras mediante un kit comercial de ELISA, cuyos concentraciones normales se consideran hasta 10 ng/ml. Para leptina mediante un kit Lincon Research No. catalogo RL-83K, considerando las concentraciones séricas de leptina en personas con peso normal oscilan en el rango de 1-15 ng/ml, existiendo niveles más elevados en la mujer que el hombre; aunque en individuos

con un IMC superior a 30 se pueden encontrar valores de 30 ng/ml o incluso superiores.

Para IL-6 (PeproTech 900-K50), considerada como biomarcador de disfunción endotelial, se realizó determinación mediante la técnica de ELISA. Obteniéndose coeficientes de variación intra e interensayo de menos del 10%, las concentraciones séricas normales de dicha interleucina son considerados hasta 4.2 pg/ml.

Con la determinación de insulina y glucosa fue posible realizar la determinación de índice HOMA IR a través de la fórmula  $[\text{Insulina plasmática} \times \text{Glucosa plasmática} / 22.5]$  como método para evaluar insulinoresistencia, considerándose por arriba de 3.2 como marcador de resistencia a insulina (22).

Se utilizó una hoja de captura esquemática con la finalidad de facilitar la recolección de datos y posterior análisis. Los pacientes tuvieron la libertad de manifestar de manera abierta en cualquier momento el deseo de salir del estudio o que sus datos no fueran incluidos para el análisis del mismo. Debido a que no se administró ninguna medida terapéutica que no estuviera previamente ya evaluada y únicamente se realizaron medidas diagnósticas, se consideró que el estudio conllevó un riesgo discretamente mayor al mínimo.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se estratificaron a los pacientes por grupos, sujetos control hombres y mujeres, así como sujetos con obesidad hombres y mujeres, aplicándose un análisis estadístico de medias de T Student y realizándose con una Prueba de correlación de Pearson para el análisis de la correlación entre estos grupos, el IMC y el perfil de expresión de adipocinas e IL-6.



### 3. RESULTADOS

#### 3.1 CARACTERISTICAS DE LA POLACION Y VARIABLES

Es un estudio en el que se incluyeron 69 pacientes mexicanos mayores de 16 años de edad, divididos en 2 grupos, un grupo de casos que incluyó 34 pacientes con un Índice de Masa Corporal  $> 30\text{kg}/\text{m}^2$  pertenecientes a la clínica de obesidad del HECMN La Raza del departamento de endocrinología, con o sin criterios de diabetes mellitus, siempre y cuando esta última se encontrara con criterios de adecuado control y sin uso de insulina, así mismo se incluyeron un total de 35 pacientes en el grupo de controles provenientes del banco de sangre, con índice de masa corporal  $\leq 25\text{ kg}/\text{m}^2$  clasificados como peso normal según criterios de la OMS, sin otra enfermedad crónico degenerativa asociada. En ambos grupos los pacientes autorizaron su participación firmando una carta de consentimiento informado, y se realizó una historia clínica completa y detallada de sus antecedentes, con la finalidad de detectar si existía diagnóstico de alguna otra enfermedad que pudiera modificar la expresión de biomarcadores de disfunción endotelial como enfermedades pulmonares (EPOC) demostrado por clínica o espirometría, o la presencia de enfermedades autoinmunes, mismos que no fueron incluidos.

Se obtuvo una muestra total de 69 pacientes. Dentro del grupo de pacientes control se obtuvo una N total de 35, con una media de edad de  $36.4 \pm 10$  años de los cuales un 42.8% fueron del género masculino, excluyéndose aquellos pacientes que presentaban concentraciones plasmáticas de glucosa basal en ayuno alterados. Así mismo en el grupo de pacientes con obesidad se obtuvo una N total de 34 sujetos, de los cuales un 47.5% representaron hombres, ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a edad y género, se obtuvo una  $p$  no significativa para el edad de 0.41 y de 0.108, lo que traduce la homogeneidad de los grupos ( tabla 1).

En cuanto al IMC se obtuvo una media en pacientes del grupo de obesidad de  $43 \pm 9\text{kg}/\text{m}^2$ , agrupándose en el criterio de obesidad clase II y obesidad mórbida o clase III según criterios de la OMS 2004, siendo estadísticamente significativa ( $P < 0.0001$ ) en relación a  $24 \pm 3\text{ kg}/\text{m}^2$  catalogados como peso normal según la OMS, en el grupo control( tabla 1).

Dentro del grupo de pacientes obesos se incluyó un 20% de pacientes diabéticos que se encontraban bajo control con terapia dual de hipoglucemiantes orales ( sulfonilurea + metformina), los cuales para su inclusión al estudio debieron haber cumplido el criterio de mantener glicemia en ayuno entre 70 y 130mg/dL para definir un adecuado control en los últimos 3 meses, mientras que 7 de los 23 pacientes restantes con obesidad se encontraban utilizando metformina como parte del tratamiento de síndrome metabólico sin cumplir criterios para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus , así mismo, de 22.8% de los pacientes del grupo de obesidad se encontraban recibiendo algún tipo de manejo antihipertensivo dentro de los que se incluyeron IECAs en 8 pacientes, beta bloqueadores 3 pacientes, calcioantagonistas en 5 pacientes y ARA II en 1 paciente, 7 de los cuales tenían terapias combinadas de 2 agentes antihipertensivos, todos ellos con metas de control tensional por debajo de 135/80mmHg. Determinándose además que solamente un 25.7% de los pacientes con obesidad se encontraron criterios de dislipidemia manifestada por niveles de LDL , triglicéridos o colesterol total o combinaciones de ambos por arriba del permisible según criterios definidos previamente por el ATP III ( tabla 1).

**Tabla 1. Datos generales y variables clínicas de la población de estudio.**

	C	OB	P
n	35	34	
Edad (años)	36.4 ± 10	38 ± 14	0.108
Sexo Hombre (n,%)	15 (42.8)	16 (47.1)	0.41
IMC	24 ± 3	43 ± 9***	0.0001
Tratamiento			
Antidiabéticos orales (n,%)		15 (42.8)	
Mezcla (n,%)		7 (20)	
Insulina (n,%)		0	
Antihipertensivos (n, %)		18 (51.4)	
Diabetes(n, %)		7 (20)	
Hipertensión (n,%)		8 (22.8)	
Dislipidemias (n, %)		9 (25.7)	

**Datos expresados por grupo control (C) y grupo obeso (OB). Análisis estadístico de medias fue Prueba *t Student* \*\*\*P<0.0001**

Se dividió a los grupos para su estudio en pacientes mujeres y hombres control o con criterios de obesidad con un índice de masa corporal mayor a 30 kg/mt<sup>2</sup>, dentro del grupo control se incluyeron un total de 35 pacientes de los cuales 20 fueron mujeres y 15 hombres, mientras que en el grupo de pacientes con obesidad se obtuvo un número de total de pacientes de 34 de los cuales 18 fueron mujeres y 16 fueron hombres, realizándose determinaciones clínicas como peso e índice de masa corporal (mujeres control  $23 \pm 2$  kg/mt<sup>2</sup> vs  $46 \pm 9$  kg/mt<sup>2</sup> mujeres OB y hombres control  $26 \pm 3$  kg/mt<sup>2</sup> vs.  $39 \pm 8$  kg/mt<sup>2</sup> en hombres OB), cuyas diferencias se consideraron estadísticamente significativas (  $p < 0.001$ ). (Tabla 2)

Así mismo se realizó determinación de glucosa en ayuno a través del método hexoquinasa/glucosa-6-fosfato deshidrogenasa , los valores obtenidos se compararon entre ambos grupo ( pacientes con obesidad y pacientes control) encontrando en el grupo de mujeres con obesidad valores de glucosa en ayuno en  $100 \pm 15$  mg/dl vs  $87 \pm 9$ mg/dL mujeres control(  $p < 0.01$ ), obteniendo significancia estadística. Mientras que en grupo de hombres control se obtuvo diferencias mayores (control  $90 \pm 13$ mg/dL vs  $103 \pm 23$ OB ,  $p < 0.01$ ) aunque estadísticamente similar la comparación con el grupo de mujeres.( Tabla 2)

En cuanto a la determinación de perfil de lípidos, en lo que corresponde al colesterol HDL se encontró una diferencia entre ambos grupos, con niveles anormalmente bajos predominantemente en el grupo de hombres, para mujeres control  $53 \pm 10$  mg/dL vs mujeres con obesidad  $43 \pm 10$  mg/dL (  $p < 0.01$ ) y en el grupo de hombres control  $47 \pm 17$  mg/dL vs  $32 \pm 5$  mg/dL (  $p < 0.01$  ) en el grupo con obesidad.( Tabla 2)

En lo que a colesterol total se refiere, en el análisis de este estudio a pesar de que se observaron concentraciones con una diferencia significativa en relación a los grupos de obesos y sujetos control por sexo ( mujeres control  $159 \pm 8$  mg/dL vs mujeres OB  $192 \pm 31$  mg/dL  $P < 0.001$  y hombres control  $145 \pm 10$  mg/dL vs  $161 \pm 13$  mg/dL hombres OB,  $P < 0.001$ ), no fue posible establecer que los pacientes con obesidad de este estudio tuvieran concentraciones significativamente altas.( Tabla 2)

El análisis de los niveles de colesterol LDL por grupos, estableció que los valores para el grupo de mujeres control se encontraron entre  $86 \pm 9$  mg/dL vs.  $118 \pm 22$

mg/dL en el grupo de mujeres OB y en el grupo de hombres control  $98 \pm 15$  mg/dL vs.  $107 \pm 16$  mg/dL en el grupo con obesidad, en ambos géneros siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.001$ ), si bien se encontraron diferencias significativas en ambos grupos los niveles son categorizados en el caso del grupo de mujeres y hombres con obesidad como cercanos al nivel considerado como óptimo, cuya interpretación para este estudio se definirá más adelante. (Tabla 2)

Se analizaron las concentraciones de triglicéridos en ambos grupos, tanto sujetos control como obesos, encontrándose en mujeres control  $134 \pm 20$  mg/dL vs  $181 \pm 70$  mujeres OB y  $119 \pm 12$  hombres control vs  $219 \pm 142$  mg/dL en Hombres OB, ( $p < 0.001$ ) en ambos grupos, diferencia significativa, la hipertrigliceridemia representa un marcador del acúmulo de partículas aterogénicas como los remanentes y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL y es causa de colesterol HDL bajo), sugiriéndose el uso de 150 mg/dL como punto de corte para el diagnóstico de la misma, lo que indica niveles anormalmente altos en la población obesa comparada con sujetos sanos (Tabla 2).

Una vez que se contó con la determinación de glucosa e insulina ambos resultados se incorporaron a la fórmula de HOMA-IR para determinar insulinoresistencia, obteniéndose en el grupo de pacientes mujeres control índices de  $2 \pm 0.5$  vs  $7 \pm 3.8$  mujeres OB y en el grupo de hombres control  $2 \pm 1$  vs  $8 \pm 3$  hombres OB, realizándose análisis de T student obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos ( $p < 0.001$ ). (Tabla 2).

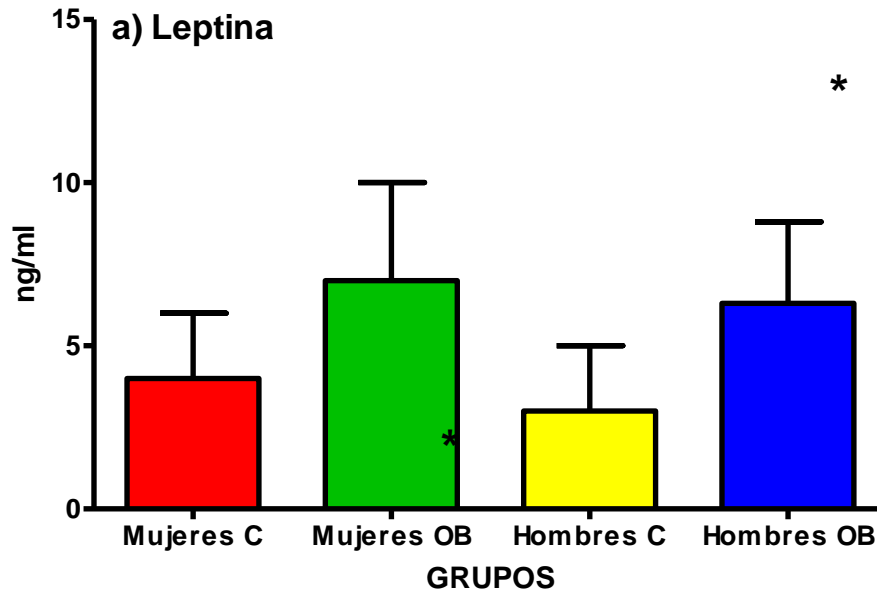
**Tabla 2. Variables de laboratorio y adipocinas, representados por genero**

	MUJERES		HOMBRES	
	C	OB	C	OB
n	20	18	15	16
Edad (años)	34 ± 10	38 ± 9	38 ± 13	36 ± 13
Peso (Kg)	66 ± 9	116 ± 25**	73 ± 10	115 ± 27
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23 ± 2	46 ± 9**	26 ± 3	39 ± 8*
Glucosa en ayuno (mg/dl)	87 ± 9	100 ± 15*	90 ± 13	103 ± 21
Colesterol total (mg/dl)	159 ± 8	192 ± 31**	145 ± 10	161 ± 11
HDL (mg/dl)	53 ± 10	43 ± 10*	47 ± 17	32 ± 5
LDL (mg/dl)	86 ± 9	118 ± 22**	98 ± 15	107 ± 16
Trigliceridos (mg/dl)	134 ± 20	181 ± 70**	119 ± 12	219 ± 14
HOMA-IR	2 ± 0.5	7 ± 3.8**	2 ± 1	8 ± 3
<b>ADIPOCINAS</b>				
Leptina (ng/ml)	4 ± 2	7 ± 3*	3 ± 2	6.3 ± 2.5
Resistina (pg/ml)	5 ± 3	11 ± 2.5**	6 ± 2	9.3 ± 1.2
IL-6 (pg/ml)	23 ± 10	310 ± 100**	24 ± 16	203 ± 30

**Datos son expresados por grupo control (C) y grupo obeso (OB). Análisis estadístico Prueba *t* Student**  
**\*P<0.01, \*\*P<0.001**

En relación a la determinación de adipocinas, se analizaron las concentraciones de leptina, cuyos resultados en el grupo de mujeres control fueron de 4 ± 2ng/ml vs 7 ± 32ng/ml mujeres OB y para los hombres control 3 ± 22ng/ml vs 6.3 ± 2.5 2ng/ml hombres OB; si bien la diferencia entre ambos grupos es significativa (p<0.01), la mayor diferencia entre los grupos fue en la determinación de resistina (mujeres control 5 ± 3ng/ml vs 11 ± 2.5ng/ml mujeres OB y hombres control 6 ± 2ng/ml vs 9.3 ± 1.2ng/ml hombres OB, P<0.001) e interleucina 6, esta última como representante de los biomarcadores de disfunción endotelial (mujeres control 23 ± 10pg/ml vs 310 ± 100pg/ml mujeres OB y hombres control 24 ± 16pg/ml vs 203 ± 30pg/ml hombres OB, p<0.001), cuya elevación en el grupo de pacientes con obesidad fue exponencialmente mayor con niveles incluso más de 10 veces por arriba del valor de sujetos sanos.

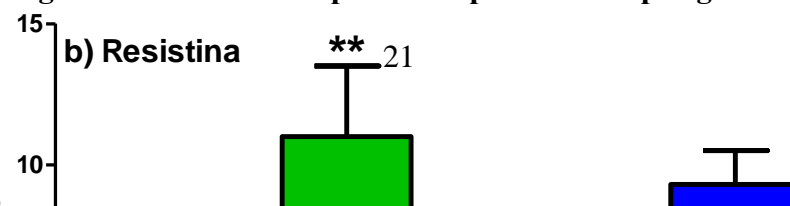
Figura 1. Niveles de adipocinas representados por genero



Se realizó la comparación de los niveles de adipocinas por género, encontrando mayores concentraciones de los niveles de leptina en el grupo de mujeres obesas hasta  $7 \pm 3$ ng/ml , en comparación con sujetos hombres obesos en donde las concentraciones alcanzaron  $6.3 \pm 2.5$ ng/ml, mientras que las concentraciones más bajas se observan en el grupo de hombres control  $3 \pm 2$ ng/ml. ( Figura 1).

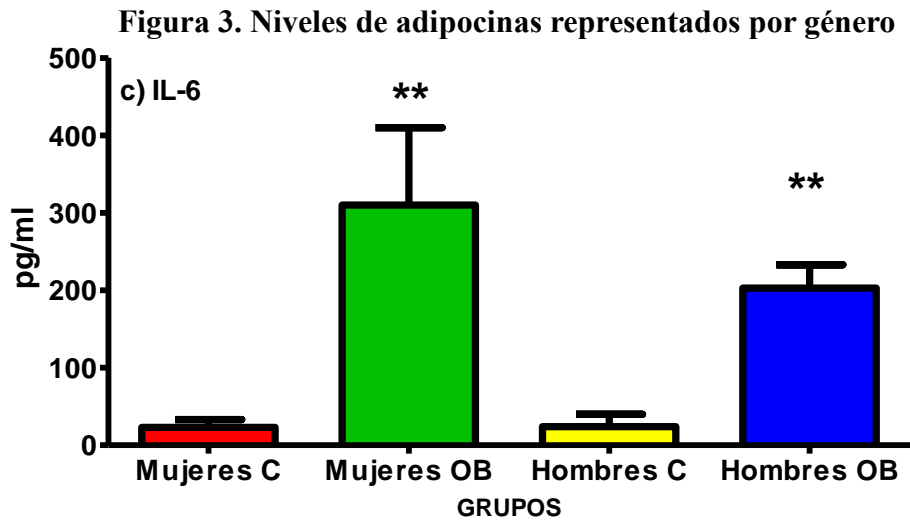
En cuanto a concentraciones de Resistina en la comparación por género, las concentraciones más altas fueron observados en el grupo de mujeres obesas  $11 \pm 2.5$ ng/mL, discretamente por arriba de las concentraciones consideradas como normales ( 10ng/mL), mientras que las más bajas fueron observados en el grupo de mujeres control con  $5 \pm 3$  ng/mL. ( Figura 2)

Figura 2. Niveles de adipocinas representados por genero



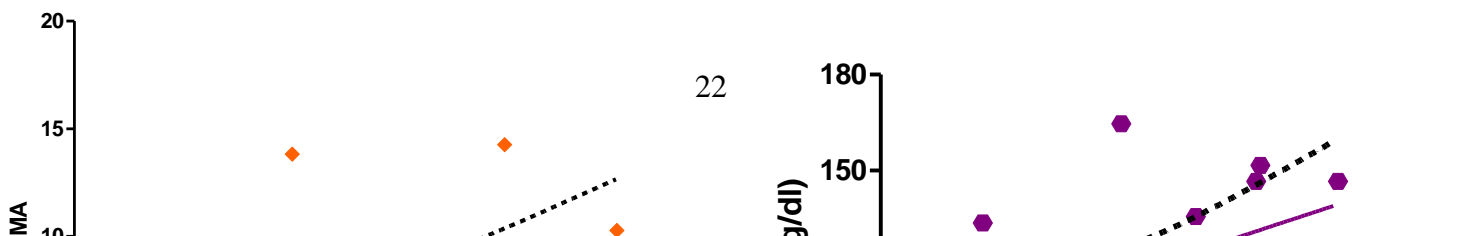
\*\*

En cuanto a las concentraciones de IL-6 , fueron exponencialmente más altos en el grupo de obesos, mujeres  $310 \pm 100$ pg/ml y hombres obesos  $203 \pm 30$ pg/ml, comparado con los niveles más bajos que se obtuvieron en mujeres control de  $23 \pm 10$  pg/ml, en sujetos sanos las concentraciones de interleucina 6 con por debajo de 4.2 pg/ml o incluso inexistentes, lo que pone de manifiesto la marcada diferencia y disfunción endotelial del grupo de obesidad comparado con sujetos control. ( Figura 3)



Datos son expresados por grupo control (C) y obeso (OB). Además, por genero, el análisis estadístico Prueba *t Student* \* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.001$

**Figura 4. Asociación de HOMA, LDL y IMC en mujeres obesas**



**Datos son expresados la correlación de LDL, HOMA con el IMC en el grupo de mujeres obesas (OB). Análisis estadístico correlación de Pearson**

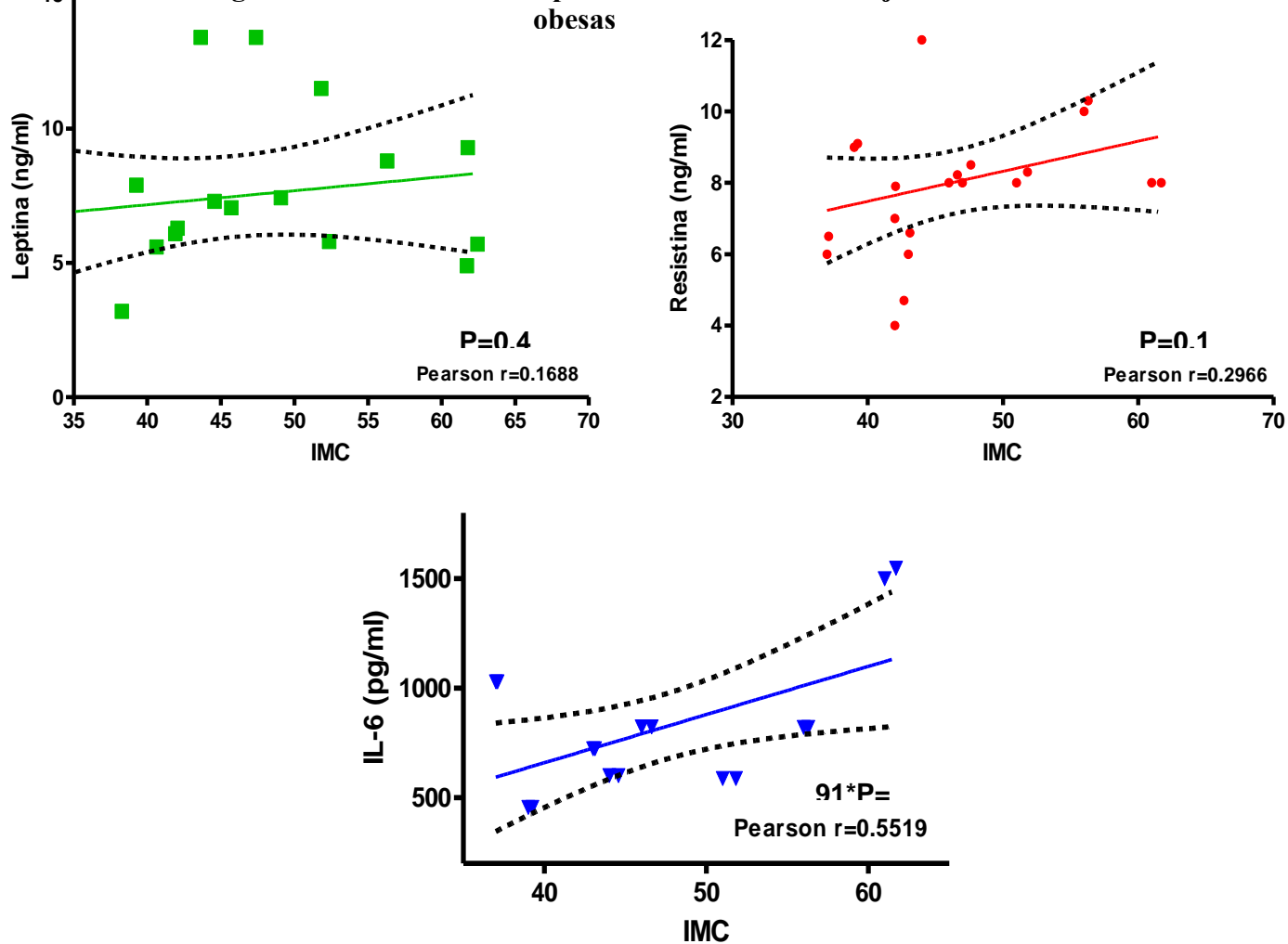
Se realizó un análisis de correlación de Pearson con la finalidad de saber si la variable HOMA-IR y las concentraciones de colesterol LDL se encontraban relacionados en mujeres del grupo de casos con obesidad, encontrándose un coeficiente de correlación de Pearson de 0.369, que sugiere que existe una correlación baja positiva entre ambas variables y la elevación de LDL no es causa directa de los niveles elevados de HOMA –IR que se observaron en la población de mujeres obesas.

Así mismo se realizó correlación entre las variables Índice de Masa Corporal y LDL en este mismo grupo, obteniéndose un coeficiente de Pearson de 0.4941, es decir, una correlación moderada positiva entre ambas variables, considerándose que las variaciones de índice de masa corporal pudieran tener influencia directa positiva sobre concentraciones de LDL.

De la misma manera se analizaron las concentraciones de adipocinas y su correlación con Índice de Masa corporal en Mujeres del grupo de casos, encontrándose para Leptina correlación de Pearson de 0.1688, que sugiere una correlación positiva muy baja para ambas variables no siendo estadísticamente significativa ( $P = 0.4897$ ), lo que traduce una correlación entre ambas variables muy baja como para explicar los cambios en las concentraciones de Leptina solo por el IMC . Para resistina e IMC se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de 0.2966, que traduce una correlación positiva igualmente muy baja entre ambas variables , no estadísticamente significativa ( $P=0.1801$ ). (Figura 5)

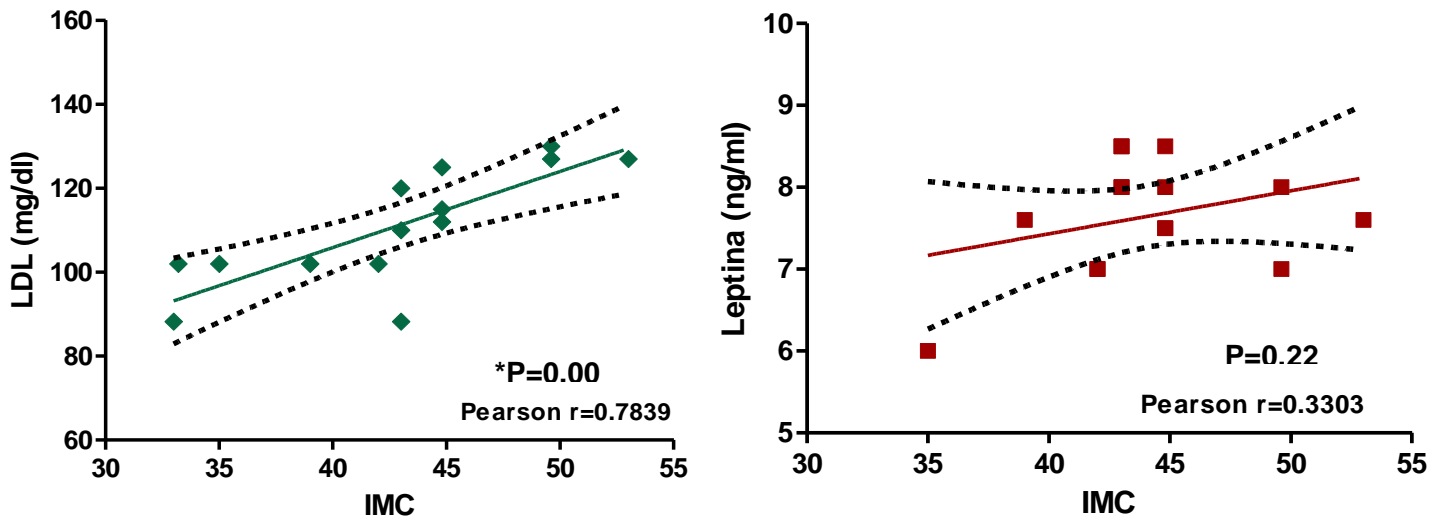


**Figura 5. Asociación de Adipocinas con el IMC en mujeres**



Por el contrario, en el análisis de correlación entre las variables IMC e Interleucina 6 en el grupo de mujeres obesas, la correlación de Pearson obtenida fue de 0.5519, una correlación positiva moderada entre estas variables, ( $P=0.026$ ), con significancia estadística, lo que implica que es poco probable que esta correlación sea solo debida al azar e implica que la producción de IL-6 se ve modificada por la obesidad, siendo a mayor índice de masa corporal concentraciones de IL-6 muy por encima del considerado como normal. (Figura5).

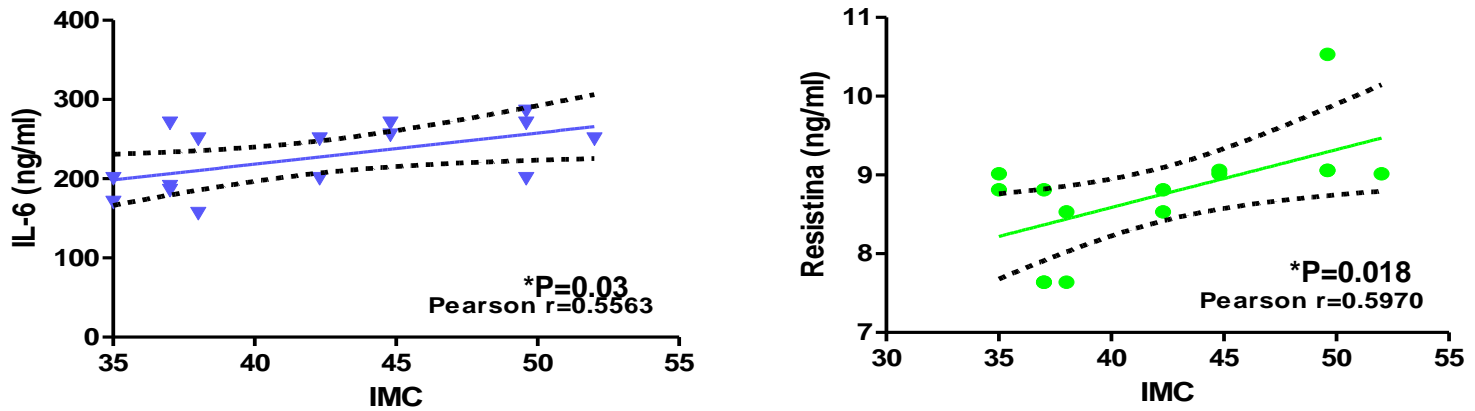
Figura 6. Asociación de LDL, adipocinas y el IMC en hombres



De igual forma se aplicó una análisis de correlación de Pearson en el grupo de Hombres obesos y las variables medidas, en dicho grupo la asociación IMC y concentraciones de colesterol LDL obtuvo un coeficiente de Pearson de 0.7839 ( $P= 0.0009$ ) que traduce una correlación positiva muy alta entre ambas variables y cuya asociación es estadísticamente significativa, en este grupo pudo demostrarse que los niveles de IMC tienen un impacto directamente sobre las concentraciones de dicha fracción de colesterol, a diferencia del grupo de mujeres en la que la correlación solo fue moderada, lo que podría implicar otros factores sobre todo de tipo hormonal en dicha elevación y no solamente el peso.

En cuanto a Leptina e IMC el coeficiente obtenido fue de 0.3303, una correlación positiva baja entre ambas, mismo fenómeno observado en el grupo de mujeres, con poca significancia estadística ( $P=0.2291$ ).

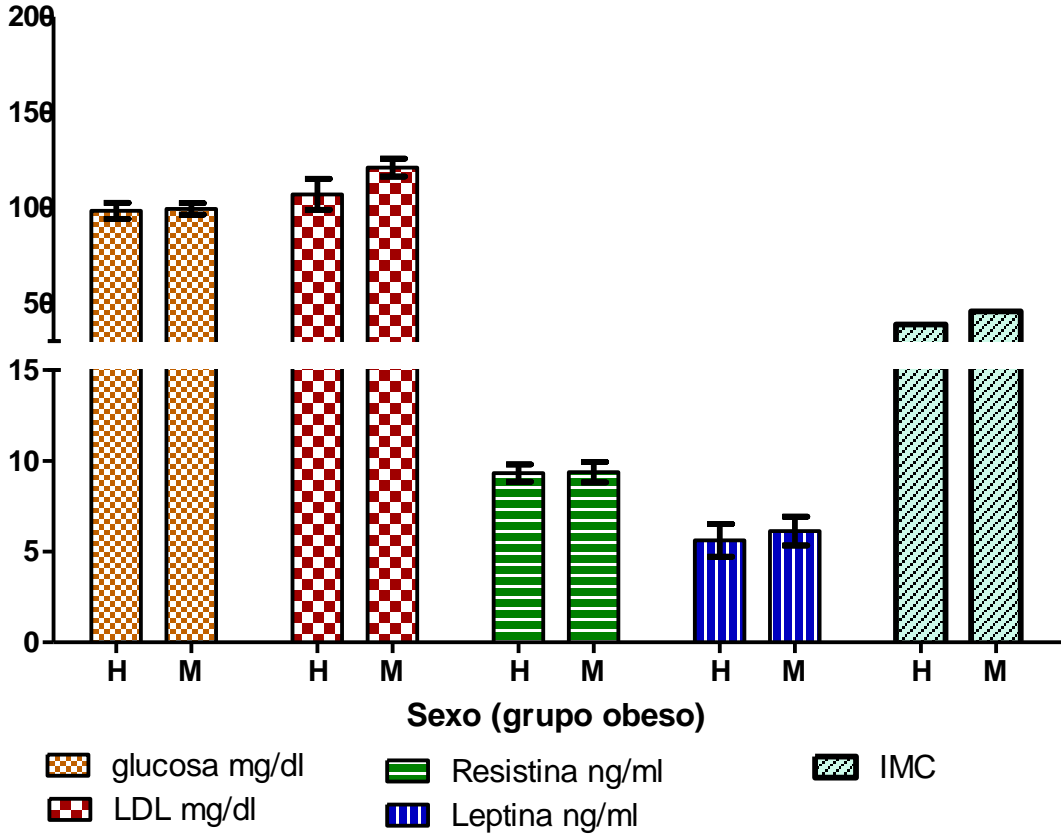
**Figura 7. Asociación de LDL, adipocinas y el IMC en hombres obesos**



En cuanto a IL-6 e Índice de Masa Corporal en hombres, la correlación de Pearson obtenida fue de 0.5563 , una correlación positiva moderada entre ambas variables , misma que resulto tener significancia estadística ( $P= 0.03$ ), mientras que para resistina la correlación fue positiva alta con  $r= 0.5970$  y significancia estadística ( $P =0.018$ ), es decir, la expansión del tejido adiposo incrementa la producción de estas citocinas inflamatoria , siendo una relación directa entre las concentraciones de ambas, a mayor índice de masa corporal las concentraciones en plasma de dichas citocinas aumentan con la consecuencia de los efectos de estas a nivel sistémico que más adelante se comentará.(Figura7)

En la figura 8 se hizo una comparación de todas las variables analizadas por sexo en el grupo de pacientes obesos, donde los niveles no los niveles de las diferentes variables analizadas fueron similares en el grupo de Mujeres obesas y hombres obesos

Figura 8.



#### 4. DISCUSIÓN

En el presente estudio de casos y controles identificamos un incremento de las concentraciones de adipocinas (resistina, leptina) y de IL-6, citocina pro inflamatoria y biomarcador asociado a daño endotelial en los hombres y mujeres con obesidad mórbida respecto a los controles sanos. Las concentraciones de adipocinas mostraron correlación directa y positiva con el índice de masa corporal, lo que sugiere que estas se incrementan gradualmente conforme aumenta el peso corporal.

En cuanto a las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno, las diferencias con el grupo de pacientes control y grupo obesos, establece una predisposición clara a el desarrollo de diabetes mellitus en el grupo de pacientes obesos, ya que en promedio estos pacientes tuvieron glucosa plasmática en ayuno 100mg/dL, lo cual ha sido descrito previamente (1997 y 2003) por el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus. Este grupo intermedio de pacientes que sin ser diabéticos, donde la glucosa en ayuno es significativamente alta como para considerarse normales, es decir una glucosa en ayuno alterada con niveles que van desde 100 mg/dl [5.6 mmol/l] hasta 125 mg/dl [6.9 mmol/l] , esta diferencia más claramente se identificó en el grupo de hombres con obesidad, lo que traduce la fuerte predisposición al desarrollo de diabetes mellitus y sus complicaciones a nivel cardiovascular. Dichas alteraciones de la glucosa en ayuno, según reportes de la literatura, se han observado predominantemente en pacientes obesos (especialmente con obesidad visceral), en aquellos que presentan dislipidemias, relacionados con elevación de triglicéridos y/o disminución de colesterol HDL e hipertensión arterial (20), mismas condiciones que fueron observadas en el grupo de pacientes obesos.

De igual manera se establecieron diferencias en la concentración de colesterol HDL en pacientes obesos respecto a controles sanos, encontrando niveles anormalmente bajos de esta fracción de colesterol en el grupo de obesos; es bien sabida que la relación entre mortalidad cardiovascular y el colesterol HDL es una línea continua, sin un punto de inflexión. Concentraciones séricas por arriba 60 mg/dL son considerados como un factor de protección cardiovascular, la

protección cardiovascular a la que se asocian los niveles altos de colesterol HDL se demuestra en la menor incidencia de eventos cardiovasculares a la que se asocia su presencia en la hipercolesterolemia familiar. Por el contrario niveles por debajo de 40 como los observados en nuestro grupo de pacientes obesos hombres ( $32 \pm 5\text{mg/dL}$ ), son considerados como anormales. Estos mismos niveles se ven influidos por factores como obesidad y la vida sedentaria (factores de riesgo considerados claves en la prevención) ,según el ATP III los niveles bajos incrementan 2-3 % el riesgo cardiovascular comparado con disminución de 1% de riesgo cardiovascular con niveles elevados, esto probablemente debido a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de estas partículas que inhiben la aterogénesis, así mismo se ha identificado la disminución de HDL podría ser un signo de resistencia a insulina y factor de riesgo metabólico(21), por lo que podemos establecer que la obesidad correlaciona con niveles bajos de esta fracción de colesterol y por lo tanto con un riesgo cardiovascular fuertemente elevado al menos en nuestra población estudiada, a diferencia de otros estudios como el realizado por *Philip A.* en 2001 en donde se analizaron 50 sujetos con IMC por arriba de 35 con la finalidad de determinar citocinas inflamatorias, así como análisis de perfil de lípidos, y resistencia a insulina en donde las concentraciones de colesterol HDL se encontraron por arriba de 50 en la mayor parte de pacientes sin representar en ellos mayor riesgo cardiovascular (18)

En lo que respecta a colesterol total, en el análisis de este estudio a pesar de que se observaron concentraciones con una diferencia significativa en relación a los grupos de obesos y sujetos control, no fue posible establecer que los pacientes con obesidad de este estudio tuvieran concentraciones significativamente altas como para establecer un riesgo cardiovascular mayor relacionado solamente con el colesterol total, ya que según diferentes estudios epidemiológicos la relación entre el colesterol total y la mortalidad cardiovascular es logarítmica con dos puntos de inflexión (200 y 240 mg/dL). El riesgo aumenta por arriba de 200 mg/dL y rebasa un riesgo relativo de 2 cuando supera los 240 mg/dL, observándose solamente dicha asociación en el grupo de mujeres en el que se obtuvo el nivel más alto con  $192 \pm 31\text{mg/dl}$  (20). Este mismo fenómeno fue observado en las determinaciones de colesterol LDL en donde los niveles obtenidos,son

categorizados en el caso del grupo de mujeres y hombres con obesidad como cercano al óptimo (100- 129mg/dl) según la clasificación del ATP III, es decir, ninguno de los pacientes mostró concentraciones significativamente altas para ser considerado como factor de riesgo cardiovascular independiente.

En ambos grupos se realizó la determinación del Índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), el cual es un modelo matemático que permite estimar la sensibilidad a la misma a nivel periférico a través de las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno y concentraciones de insulina, que permiten detectar resistencia a insulina y /o disfunción de la célula beta del páncreas, y por lo tanto predisposición al desarrollo de diabetes y sus consecuencias a nivel metabólico y hemodinámico, siendo la resistencia a la insulina, uno de los mejores predictores de enfermedad vascular secundaria a disfunción endotelial. La elevada concentración que tienen los pacientes con síndrome metabólico correlaciona con la disminución de la producción de óxido nítrico endotelial.

El índice HOMA-IR ( $\text{glucosa} \times \text{insulina} / 22.5$ ) normal se consideran hasta 3.2 (20). El HOMA-IR en sujetos italianos sanos se ha determinado en  $2.06 \pm 0.14$  (22), comparándose con concentraciones 3 veces más elevadas a las encontradas en nuestra población de estudio que corresponde a sujetos obesos mórbidos ( $7.5 \pm 3$ ). Así mismo se establecen diferencias de nuestra población estudiada, con otras poblaciones de sujetos obesos, como la estudiada por *Bastard J. P.* en su estudio en 2000 donde analizó las concentraciones de 30 pacientes en relación a IL-6, resistina, leptina y se analizó el índice de resistencia a insulina en pacientes cuyos IMC iban desde 32 hasta 48kg/mt<sup>2</sup>, obteniéndose HOMA-IR hasta de 6.14 en la población obesa, mientras que en nuestra población el índice HOMA- IR en la población de hombres obesos fue 25% mayor ( $8 \pm 3$ ). La elevación de HOMA-IR se ha asociado a elevación de interleucina 6 y otras citocinas inflamatorias como el TNF $\alpha$  que incrementan su producción en pacientes obesos promoviendo la oxidación de ácidos grasos libres con inhibición de la lipoproteína lipasa en el tejido graso, que podrían ser los responsables de inducir resistencia en la acción de la insulina (11).

La leptina ha mostrado ser importante en la regulación del peso corporal y el gasto energético, ejerciendo un efecto sensibilizador de insulina al promover la oxidación

de ácidos grasos libres y la reducción de acumulación de grasa ectópica en tejidos no adiposos. Paradójicamente se encuentra sobre expresado en el tejido adiposo blanco de la mayoría de los obesos no tratados. Durante la década pasada numerosos trabajos pusieron de manifiesto la importancia del tejido adiposo blanco en el desarrollo de obesidad y otras enfermedades, asociándose el tejido adiposo subcutáneo a la mayor cantidad de RNAm OB y por lo tanto de producción de leptina, considerando las concentraciones de leptina como un marcador de reservas energéticas en correlación con el sobrepeso, considerándose incluso a la hiperleptinemia como un marcador de resistencia a leptina en sujetos obesos, sin embargo en la población obesa de este estudio no sobrepasa lo considerado como normal (15ng/mL), a diferencia de otros estudios en los que las concentraciones en sujetos obesos sobrepasan los 50 ng/mL.

Como es bien sabido, a nivel metabólico la leptina ejerce diversos efectos sobre todo en cuanto a utilización de glucosa, mediante la captación en el músculo esquelético, así como también interviniendo en el metabolismo de lípidos estimulando la lipólisis; ha sido descrita la asociación de hiperleptinemia en obesos con resistencia a los efectos de la misma, lo que también traduce resistencia a insulina y asociación con hipertrigliceridemia, mismos que han sido observados en nuestro grupo de pacientes obesos. Sin embargo en el estudio realizado por *Bastard J. P.*, se demostró que posterior a que los pacientes fueron incluidos en un régimen dietético estricto de 1000kcal con 45% de carbohidratos, 20% de grasas y 35% de proteínas, por un periodo de 21 días, las concentraciones reducían hasta un 53% del niveles basal (11), mismo efecto que pudo haber modificado la expresión de esta proteína en los pacientes analizados en este estudio, ya que el 100% de ellos se encontraban bajo un estricto régimen dietético en el que se incluyeron a su ingreso a la clínica de obesidad, por lo tanto no podemos decir que en nuestra población la leptina no correlacionan con el IMC dado que esta variable pudo haber sido modificada por el tratamiento dietético en el que estaban incluidos. Dichos efectos de la dieta y concentraciones de leptina también han sido analizados en modelos animales como *Murray I., et al (23)*, se cree podría ser consecuencia de disminución en la producción por reducción de RNAm OB.



El papel de la resistina en la resistencia a la insulina y obesidad ha sido motivo de gran controversia, según estudios iniciales las concentraciones se encontraban aumentadas en modelos de obesidad inducida y genética, mientras que la neutralización de la misma mediante anticuerpos específicos disminuía la hiperglucemia y mejoraba la resistencia a la insulina. En humanos aunque se ha demostrado que su expresión en el tejido adiposo blanco aumenta en individuos obesos no se ha establecido correlación con el peso corporal, la adiposidad o la resistencia a la insulina(24). En este trabajo solo pudo demostrarse una asociación moderada en el grupo de hombres obesos con el IMC, mientras que en el grupo de mujeres se observó una correlación mas baja. La resistina ejerce efectos sobre la pared vascular, participando en el desarrollo de aterosclerosis al estimular la expresión de endotelina-1 (ET-1) y moléculas de adhesión VCAM-1 y MCP-1, puede establecerse que los hombres obesos pudieran tener un riesgo mayor de aterosclerosis comparado con las mujeres obesas y que población sana (13).

La interleucina 6 es una citocina inflamatoria, que proviene del tejido adiposo blanco estimado en un tercio de sus valores, la cual correlaciona con el índice de masa corporal; en el presente trabajo se corroboró que está incrementada en sujetos con obesidad muy por encima de los valores considerados como normales en población caucásica (11, 18) y estuvo elevada incluso en sujetos mexicanos aparentemente sanos. Dicha asociación en ambos géneros, podrían estar mediados por TNF alfa. En nuestra población encontramos asociación entre IL-6 y resistencia a insulina, explicado en la literatura por el incremento en la concentración de ácidos grasos circulantes e inhibición de lipoproteína lipasa.

En este estudio solamente las concentraciones de IL-6 fueron las diferencias mas significativas en asociación con la elevación de glucosa en plasma, del HOMA-IR, y de triglicéridos similar a lo reportado en literatura europea y explicado por el efecto directo de la IL-6 sobre la sensibilidad a la insulina por varios mecanismos; uno de ellos estimulando la secreción hepática de triglicéridos y la gluconeogénesis, otro alterando la señalización en los hepatocitos por la inducción de la proteína SOCS-3 (siglas en inglés de Supresor of Cytokine Signaling- 3), uno más inhibiendo la autofosforilación del receptor de la insulina dependiente de insulina (11). Así mismo se ha observado que la IL-6

además de otras citocinas, tales como TNF alfa, factor del complemento C3, angiotensina II, claramente inhiben la acción de óxido nítrico, NAD(P)H oxidasa y favorecen el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno con sus consecuencias a nivel de la capa muscular de las arterias, promoviendo aterosclerosis avanzada y disfunción endotelial (25).

## 5. CONCLUSIONES

Las concentraciones de glucosa en ayuno, triglicéridos, HOMA IR, e de IL\_6 se encuentran elevados en relación directa con el IMC y en asociación con colesterol HDL bajo en individuos obesos tanto hombres como mujeres en comparación con la población sana lo cual representa mayor riesgo cardiovascular.

La concentración sérica de resistina se encuentra elevada en sujetos obesos hombres, pero no en mujeres obesas en comparación con la población sana lo cual pudiera significar mayor riesgo de aterosclerosis.

A diferencia de otros trabajos, en nuestro estudio no se observó hiperleptinemia en los pacientes obesos no tratados, los pacientes de este estudio se encontraban bajo tratamiento dietético y esta es la posible explicación de que presentaran normoleptinemia.

La IL-6 en obesos mórbidos mexicanos, se encontró elevada en más de 10 veces respecto a la población sana mexicana, lo cual significa un riesgo muy alto de disfunción endotelial y por lo tanto mayor riesgo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallagher D, Heymfield S, Jebb B. Healthy. Percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:694–701.
2. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972;25(6):329-343.
3. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bulletin of the World Health Organization.* 1995;854: 1-416.
4. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000; 404: 635-643.
5. Shimabukuro M, Ohneda M, Young L. Role of Nitric Oxide in Obesity-induced b-Cell Disease, *Clin. Invest.* 1997. 100:290–295
6. Cinti S. Adipose tissue morphology: basic concepts and insights. *Progress in obesity research.* 2001;319-328.
7. Fruhbeck G, Gomez-Ambros J, Muruzabal FJ. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: 827-847.
8. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:282-289.
9. Yadawaki T, Yamaguchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26: 439-451.
10. Otero M, Lago R, Gómez R. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Reumatology* 2006; 45:944-950.

11. Philippe B, Jardel C, Bruckert E. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss .J Clin Endocrinol Metab. 2000;85: 3338–3342.
12. Stepan CM, Bailey ST ,Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409: 307-312.
13. Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, Ohashi J. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. Diabetes Care. 2007; 30:1501-1506.
14. Fain J, Madan A, Hiler M. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes from Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans. Endocrinology. 2004; 145: 2273–2282.
15. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature .2006; 444(14):860-867.
16. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. J Clin Endocrinol Metab .2003; 88:3236–3240.
17. Iwashima Y, Horio T, Kawano Y .Adiponectin and Inflammatory Markers in Peripheral Arterial Occlusive Disease. Atherosclerosis. 2006;188(2):384-390.
18. Kern P., Ranganathan S., Li C,.Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance .J Clin Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:745-751.

19. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Igbal N. An Inflammatory Cascade Leading to Hyperresistinemia in Humans. *PLOS Medicine*. 2004;1:161-168.

20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010 ; 1:S11-61.

21. Scott M. Grundy, M.D., Ph.D. 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). NIH Publication. 2002.1-49.

22. Bonora E, Targher G, Alberiche M. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Technique in the Assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*. 2010;23 :57–63.

23. Murray I, Havel P, Allan D. Reduced Body Weight, Adipose Tissue, and Leptin Levels Despite Increased Energy Intake in Female Mice Lacking Acylation-Stimulating Protein. *Endocrinology* 2000;141: 1041–1049,

24. Janke J., Engelis S., Gorzelniak K., Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Ob. Res* 2002;10:1-5.

25. Williams IL., Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduce nitric oxide bioavailability in obese humans. *International Journal Obesity*. 2002;26:754-764.

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

<u>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</u>				
<b>Nombre:</b>				
<b>Afiliación:</b>		<b>Edad(años):</b>		<b>Sexo:</b> (H) (M)
<b>Peso :</b> kg	<b>Talla:</b> Mts	<b>IMC (kg/m2):</b>		<b>Tensión Arterial(mmHg)</b>
				<b>Frecuencia Cardíaca:</b>
<b>Antecedentes Personales Patológicos:</b> Enfermedades Crónicas degenerativas: (Si) (No) ¿Cuál?:				
<b>Diabetes Mellitus Tipo 2</b> (Si)		<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b> (Si)		<b>Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial sistémica</b> (Si)
<b>Tiempo de evolución (Años)</b>		<b>Tiempo de Evolución (Años)</b>		
<b>Tratamiento Actual:</b>	<b>Sulfonilureas</b> (si) (no) <b>Biguanidas</b> (si) (no) <b>Otros</b> (si) (no) ¿Cuál?	<b>Tratamiento Actual:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IECA</b>(si) (no)</li> <li>• <b>ARA2</b>(si) (no)</li> <li>• <b>Betabloqueadores:</b> (si) (no)</li> <li>• <b>Antagonista de Canales de Calcio</b> (si) (no)</li> <li>• <b>Otros</b> (si) (no)</li> </ul> ¿Cuál?	
<b>Glucosa Basal en Ayuno:</b> <i>mg/dl</i>				
<b>Insulina Basal:</b> <i>µmol/L</i>				
<b>Indice HOMA-IR:</b>				
<b>PERFIL DE ADIPOCINAS</b>			<b>MARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL</b>	
<b>Adiponectina:</b>	<i>ng/L</i>	<b>IL-6:</b>		<i>pgm/L</i>
<b>Resistina:</b>	<i>ng/L</i>			<i>µmol/L</i>

<b>Leptina:</b>	<i>ng/L</i>		<i>μmol/L</i>
-----------------	-------------	--	---------------