



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

“CUANTIFICACIÓN DE LA MOLÉCULA PROINFLAMATORIA
sVCAM-1 EN JÓVENES UNIVERSITARIOS CON SÍNDROME
METABÓLICO”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE BIÓLOGO PRESENTA:

MIGUEL ANGEL ESPINOZA CAMACHO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ RAFAEL JIMÉNEZ FLORES

LOS REYES IZTACALA, ESTADO DE MÉXICO, 2013.





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.

Agradecimientos

El presente trabajo es el resultado de un proceso en el cual múltiples personas brindaron apoyo en distintos aspectos a mi persona.

Agradezco en primera instancia a mi familia en general por la enseñanza de valores que me distinguen como ser humano y la fuerza que me transmitieron para llegar a concluir este proceso de licenciatura.

Agradezco a mi madre Rosalia C. y a mi padre Rutilio E. por el esfuerzo y enseñanzas que han brindado a mi persona. A mis hermanos Seymour E., Dolores E., Jael E, Ana E. y Julia E. les agradezco su respaldo y enseñanzas, esas que solo los hermanos saben proporcionar y que jamás se olvidan. A mis sobrinos Deborah E., Elizabeth H y Seymour E. agradezco sus cariños y sonrisas que enriquecen el alma.

Agradezco también a mis amigos y compañeros de vida Martha B. y Luis R., el apoyo emocional en aquellos momentos difíciles y a mis amigos de carrera Cindy O., Mónica R., Osvelia Ma. J.†, Jesús, Maribel G., Rocio J. y Yazmin Y. quienes compartieron de cierta manera esas experiencias que la Biología proporciona.

Agradezco al Dr, Jiménez F., el apoyo como tutor y quien brindo crecimiento académico. De igual forma agradezco al Dr. Méndez C., Dr. Isabel M., Biol. Julia R., Dr. Romero M., Dr. Murguía R., Dr. Villalobos quienes contribuyeron con mi formación en la última etapa de la carrera.

No existen laboratorios sin compañeros, quienes fluyen en el río del quehacer científico. Y precisamente a ellos les agradezco la discusión, la experiencia, la duda, la incredulidad, la ayuda y todo ese tiempo que compartimos. El cual establece el enlace ciencia-humano de cada día, les agradezco a: MC Santiago S., MD Alberto S., Mayra J., Mayra A., Julia A., Teresa M., Guadalupe A., y Dayann G., por todas esas vivencias de inflamación.

Este trabajo fue realizado con el apoyo de los proyectos: ICyT PCIDS08-69, PAPIIT IN226708 e IN223113-3, PAPIME PE204707 y PE303507

A mi familia

Índice

Introducción.....	1
Síndrome metabólico	1
Definición de Síndrome Metabólico.....	1
Metabolismo energético	2
Regulación de insulina y glucosa	6
Metabolismo de lípidos	7
β -oxidación.....	9
Fisiopatología del síndrome metabólico.....	12
Inflamación.....	17
Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1).....	23
Regulación de VCAM-1	23
Aterosclerosis y VCAM-1	26
Justificación.....	28
Pregunta	29
Hipótesis.....	29
Objetivo general	30
Objetivos particulares.....	30
Materiales y métodos	31
Análisis de resultados	34
Conclusiones.....	50
Bibliografía	51

Introducción

Síndrome metabólico

Los primeros estudios del síndrome metabólico (SM) provienen de la década de 1920, donde Kylin documentó la relación entre obesidad e hiperglucemia. Estos trabajos fueron retomados en los años 60 y en 1985 Margaret Albrink estudió las asociaciones de la hiperlipidemia, hipertensión y obesidad. En 1988 Gerald Reaven propuso la relación entre dislipidemia, hipertensión e hiperglicemia con incremento de insulina, lo que dio lugar al concepto de síndrome X. Sin embargo, hasta 1998 la OMS hizo la propuesta de llamar al conjunto de estas alteraciones síndrome metabólico, donde se incluyó trastornos en metabolismo de la glucosa, dislipidemia, hipertensión y obesidad. Instituciones internacionales como el grupo europeo de estudio de resistencia a la insulina (EGIR), el tercer reporte del panel experto en detección, evaluación y tratamiento de colesterol elevado en sangre en adultos (NCEP ATP III), la asociación americana de endocrinólogos clínicos (AACE), la Federación internacional de la diabetes (IDF) y la asociación americana de cardiología (AHA), han realizado diversas propuestas de diagnóstico del síndrome tratando de mejorar los criterios de diagnóstico con investigaciones en diferentes poblaciones, como se muestra en la tabla 1. Cada propuesta tiene particularidades en los criterios, por ejemplo, el valor de la medida del perímetro abdominal cambia conforme la región geográfica y grupo étnico. Debido a estas situaciones las propuestas de síndrome X de diversas organizaciones han armonizado valores y criterios de diagnóstico del SM. En la tabla 1 muestra diferentes parámetros que conforman la diagnosis de SM [1].

Definición de Síndrome Metabólico

La IDF considera que un síndrome es el “conjunto complejo de síntomas físicos y bioquímicos relacionados entre sí, que no tienen una causa bien identificada y comprendida” [2]. Partiendo desde esta perspectiva, se puede decir que el SM es un grupo de modificaciones físicas y bioquímicas, consideradas como factores de riesgo cardiovascular, entre los que se encuentran: la obesidad visceral, resistencia a la insulina (RI), dislipidemia e hipertensión arterial. Estos factores de

riesgo aumentan la probabilidad de padecer enfermedades como la misma obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial sistémica, infarto al miocardio, y enfermedades cerebrovasculares, todas ellas asociadas con diferentes grados de aterosclerosis. Además, otras enfermedades se han asociado al SM como: síndrome de ovario poliquístico, hígado graso no alcohólico, hipogonadismo, lipodistrofia, apnea obstructiva del sueño y enfermedades microvasculares obstructivas [3].

La fisiopatología del SM se basa en perturbaciones celulares favorecidas por la obesidad visceral y la resistencia a insulina, modificando el metabolismo en diferentes tejidos de un individuo. La predisposición del síndrome puede explicarse por factores ambientales y genéticos. Entre los factores ambientales se encuentra el estilo de vida, sedentarismo, consumo de dietas ricas en lípidos y carbohidratos, estrés y tabaquismo, entre los más importantes. Entre los factores genéticos relacionados al desarrollo del SM se encuentran polimorfismos o alteraciones de genes relacionados con procesos biológicos de la insulina, metabolismo de lípidos y carbohidratos. Ambos tipos de factores ambiental y genético pueden alterar la homeostasis celular [4] .

Metabolismo energético

Todas las células requieren un aporte de energía para mantener el orden biológico, los humanos obtenemos la energía a partir del alimento que ingerimos, éste alimento nos provee de distintos nutrimentos como lípidos, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales, etc. Sin embargo, cuando existe un excedente o decremento de nutrimentos, las células tienden a perder su equilibrio biológico

Tabla 1. Propuestas de organizaciones internacionales para el diagnostico de síndrome metabólico.

Alteración	Sexo	WHO (1998)	EGIR	NCEP:ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA (2009)
Perímetro de cintura, ICC o IMC	Hombres	(ICC).90	≥ 94 cm	≥ 102 cm	BMI ≥25 kg/m ²	Obesidad central	≥90 cm
	Mujeres	(ICC) .85	≥ 80 cm	≥ 88 cm			≥80 cm
HDL-C	Hombres	< 40 mg/dL	< 35 mg/dL	< 40 mg/dL	< 40 mg/dL	< 40 mg/dL	< 40 mg/dL
	Mujeres	< 50 mg/dL.		< 50 mg/dL.	< 50 mg/dL.	< 50 mg/dL.	< 50 mg/dL.
TAG	Hombres	≥150mg/dL.	≥2.0 mmol/L	≥150mg/dL.	≥150mg/dL.	≥150mg/dL	≥150mg/dL
	Mujeres						
Glucosa	Hombres	Diabetes, RI o intolerancia a la glucosa.	≥ 6.1/7.8 mmol/L pero	≥ 110 mg/dl	Intolerancia a la glucosa	Intolerancia a la glucosa.	≥ 100 mg/dl
	Mujeres		<,7.0/11.1 mmol/L, 25% de insulina en ayuno entre individuos no diabéticos.				
Presión arterial	Hombres	≥ 140/90 mm Hg.	≥ 140/90 mm Hg.	≥ 130/85 mm Hg.	≥ 130/85 mm Hg.	≥ 130/85 mm Hg.	≥ 130/85 mm Hg
	Mujeres						

En esta tabla se muestran criterios de diagnóstico de síndrome metabólico propuestos por diversas organizaciones internacionales [5-7]. WHO: Organización mundial de la salud; EGIR: Grupo europeo de estudio de la resistencia a la insulina; NCEP; ATP III: Tercer reporte del panel experto en detección, evaluación y tratamiento de colesterol elevado en sangre en adultos; AACE: Asociación americana de endocrinólogos clínicos; IDF: Federación internacional de la diabetes; AHA: Asociación americana de cardiología y AHA: Ésta propuesta es resultado de la armonización de los criterios de SM; IMC: índice de masa corporal.

El cuerpo humano genera energía principalmente a partir de carbohidratos y lípidos, mediante procesos bioquímicos de degradación o catabolismo. Estos procesos bioquímicos de ambos grupos de biomoléculas están regulados a diversos niveles: sistemas, órganos y tejidos. Sin embargo, cada célula es capaz de regular su metabolismo y mantener la armonía con las demás células, a continuación se describe un ejemplo.

La glucólisis es un proceso metabólico que ocurre en el citosol, donde la glucosa es oxidada para producir piruvato y en condiciones aeróbicas generar acetil CoA . La glucólisis tiene una producción neta de 2 ATP y 2 NADH+H⁺ y cuando se completa la oxidación de glucosa hasta CO₂ y H₂O, a través de Ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria, se obtienen 32 moléculas de ATP (figura 1). La cantidad de ATP producida por cada molécula de glucosa es relativamente baja en términos productivos de energía, incluso ineficiente si se compara con rendimiento de ATP proveniente de ácidos grasos. A pesar de esta baja eficiencia, la glucólisis es considerada como la base de todos los procesos energéticos en la célula; mientras que la glucosa se considera el principal carbohidrato del cual se obtiene energía de forma rápida.

La energía obtenida del metabolismo energético es almacenada en enlaces de “alta energía”, los cuales son capaces de liberarla cuando son hidrolizados de moléculas como el ATP, y utilizada en diferentes procesos de biosíntesis. La distribución de nutrientes en el organismo se realiza a través del sistema circulatorio, en armonía con órganos, sistemas y sustancias. Una de estas

sustancias es la hormona insulina, la cual estimula la síntesis de glucógeno en hígado a partir de la glucosa y a su vez la degradación de glucógeno propicia una subsecuente liberación de glucosa en sangre en caso de ser requerida. Dicha acción es estimulada por dos moléculas: glucagón producido en páncreas y catecolaminas liberadas en mayor cantidad por las glándulas suprenales [8].

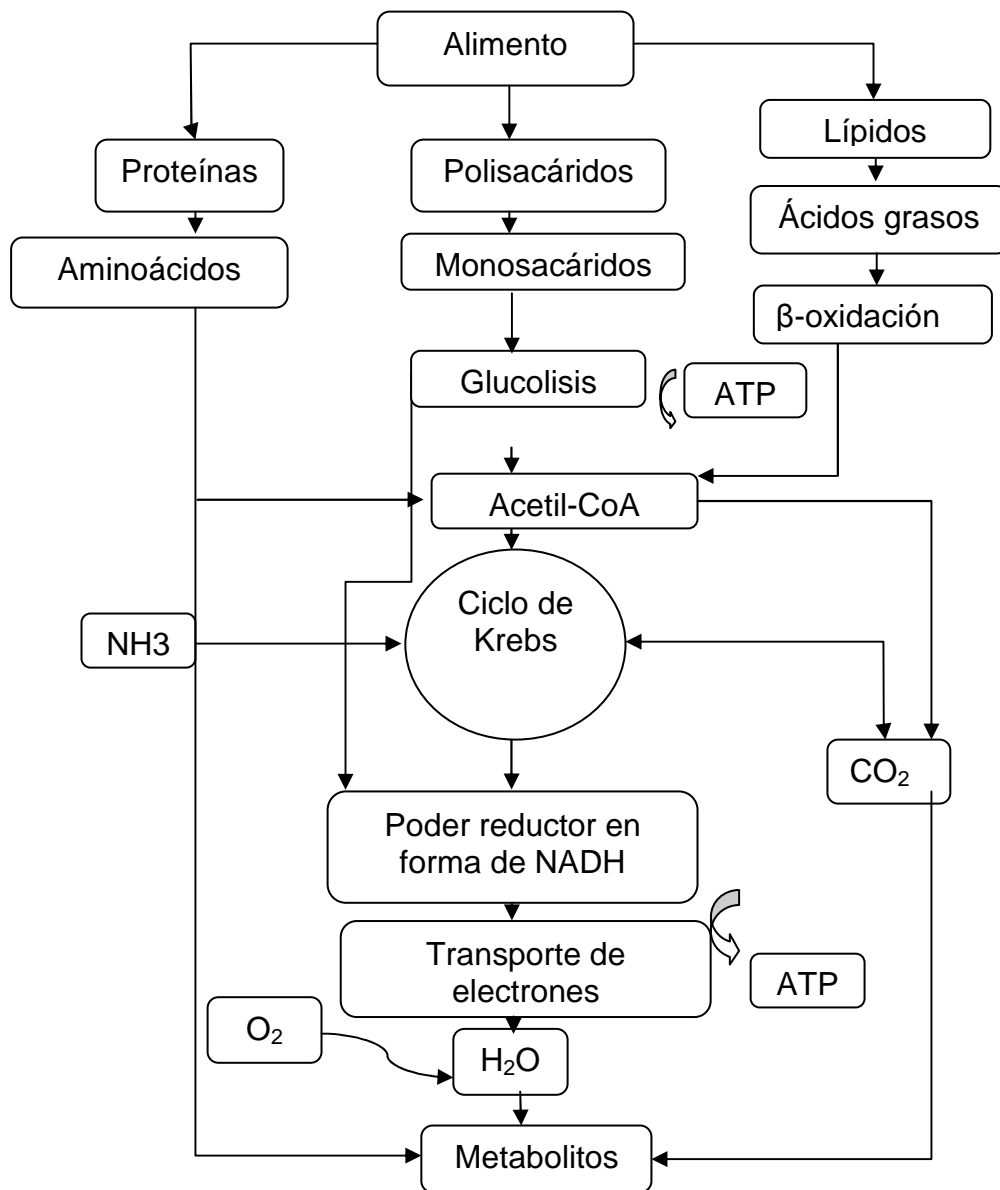


Figura 1. El metabolismo celular envuelve reacciones que incluyen glucólisis, ciclo de Krebs, β-oxidación y cadena respiratoria. Estas producen ATP que se considera dirige las

reacciones biosintéticas y otros procesos que requieren energía en la célula (modificado de Essential cell biology, tercera edición) [8].

Los niveles plasmáticos de glucosa e insulina varían en todo momento, según su demanda y disposición en los tejidos manteniéndose un equilibrio entre dichas sustancias. Los rangos de variación en los niveles plasmáticos de glucosa son estrechos debido a la acción orquestada de varias hormonas como: glucagón, adrenalina, cortisol y la propia insulina. Esta última, tiene un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa que a continuación se describe.

Regulación de insulina y glucosa

La insulina se sintetiza por las células β de los islotes pancreáticos a partir del gen de la insulina, que se transcribe en ARNm, este es traducido a una cadena de aminoácidos inicial denominada preproinsulina, después se constituye como un polipéptido que tiene tres regiones con tres uniones disulfuro. En aparato de Golgi hay proteasas que realizan dos cortes en el polipéptido, el primero deja un fragmento de 31 residuos de aminoácidos que corresponde al péptido C y el segundo corte deja a dos fragmentos de 21 y 30 residuos de aminoácidos que corresponden a las cadenas A y B, unidas por 2 enlaces disulfuro y uno más solo en la cadena A, dando como resultado a la Insulina y el péptido C, los cuales son empaquetados en gránulos y secretados de forma simultánea. La secreción de la insulina, depende principalmente de los niveles séricos de la glucosa, éste azúcar ingresa a la célula β mediante difusión facilitada del transportador de glucosa GLUT2, lo que favorece el aumento de ATP y NADH intracelular, elementos que inhiben los canales de K^+ dependientes de ATP, generando la despolarización y permitiendo el ingreso de Ca^{++} , la activación del canal de Ca^{++} favorece liberación de este catión desde el retículo endoplásmico y otros organelos como mitocondrias y calciosomas. Esta concentración final de Ca^{++} favorece la exocitosis de los gránulos que contienen a la insulina y al péptido C. De esta manera se completa la relación entre la liberación de insulina y las concentraciones de glucosa sanguínea. Cuando esta hormona es secretada a la circulación portal, llega primero al hígado, donde más de la mitad de la hormona

sintetizada es degradada y retirada de la circulación, mientras que la insulina que escapa del hígado es capaz de ejercer sus diferentes acciones biológicas. Las funciones más importantes de la insulina son: a) favorece la síntesis de transportadores de glucosa (GLUT4) y su translocación a la membrana plasmática facilitando la entrada de glucosa en células dependientes de insulina; b) estimula a la lipoproteína lipasa (LPL) que promueve la hidrólisis de triacilgliceroles (TAG) y glicerol, esto facilita su incorporación en adipocitos promoviendo el almacén de ácidos grasos en el tejido adiposo; c) inhibe a la lipasa sensible a hormonas (HSL) que inhibe la lipólisis y promueve el almacén de ácidos grasos en el tejido adiposo. Por otra parte la insulina tiene otras acciones inmediatas, intermedias y tardías que controlan el metabolismo intermedio [9,10].

Metabolismo de lípidos

Numerosos procesos metabólicos se encuentran envueltos en la absorción, transporte y almacenamiento de los lípidos. Después de la ingestión de alimento con contenido de grasa, los TAG son hidrolizados en ácidos grasos libres y 2-monoacilgliceroles (MAG) en el intestino, el enterocito absorbe estos compuestos por difusión pasiva y transportadores específicos como CD36. El colesterol es tomado por los enterocitos vía el receptor específico de colesterol Niemann-Pick C1 Like protein (NPC1L1). Una vez en el enterocito, el colesterol es transformado en ésteres de colesterol, los ácidos grasos libres y los MAG son ensamblados en TAG otra vez. Los ésteres de colesterol y los TAG son empaquetados con fosfolípidos y apolipoproteína B48 para formar quilomicrones, los cuales se liberan en conductos linfáticos y finalmente entran en circulación por vía de ductos torácicos, donde distribuyen su contenido de forma sistémica [10].

Los quilomicrones que ya han vaciado su contenido en los tejidos se les conoce como remanentes de quilomicrones y son reconocidos por el hígado. El hígado sintetiza lipoproteínas ricas en TAG llamadas lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) generadas a partir del metabolismo de carbohidratos y lípidos mediante la acción del complejo de enzimas acetil Co A carboxilasa conocidas como sintetasa

de ácidos grasos. El ensamble de VLDL es similar al de los quilomicrones pero la apolipoproteína que permite el ensamble es apo B100. La subsecuente descarga de contenido de las VLDL en los tejidos disminuye su tamaño y su densidad, convirtiéndose en una lipoproteína de densidad intermedia y después en lipoproteína de baja densidad (LDL). Estas lipoproteínas VLDL e IDL contienen una mayor cantidad en proporción de ésteres de colesterol y disminución de TAG como muestra la tabla 2 [11].

Los quilomicrones y VLDL distribuyen ácidos grasos libres al corazón, músculo y tejido adiposo para su consumo o almacén. La adecuada hidrólisis de lipoproteínas es necesaria para que los ácidos grasos sean liberados en circulación. Este proceso es regulado por la lipoproteína lipasa (LPL), esta enzima hidroliza TAG en circulación y es expresada en gran medida en corazón, músculo y tejido adiposo. La LPL funge como estación de acoplamiento de quilomicrones y de las VLDL al endotelio, con la proteína de alta densidad unida a glucosil fosfatidil inositol 1 (GPIHBP1). La cantidad de ácidos grasos libres (AGL), de quilomicrones y de VLDL depende de la actividad de LPL, que es estimulada por la insulina. En contraste, la apolipoproteína CIII es un inhibidor de LPL, pero también de lipasa hepática, además estas moléculas compiten por la LPL. Los AGL son ávidamente absorbidos por los adipocitos y sintetizados de nuevo en TAG en el citoplasma. La forma en que los AGL son incorporados al adipocito es mediante difusión, sin embargo existen diversos receptores que también regulan la incorporación de lípidos a las células como el receptor carroñero CD36, el cual es transportador de AGL y se encuentra de manera abundante en el músculo, corazón y tejido adiposo, su expresión es estimulada por insulina, y funge como principal regulador de almacén de grasas. El incremento postprandial de esta hormona inhibe la HSL, enzima clave en la hidrólisis intracelular de TAG. Cuando la cantidad de AGL es requerida y no hay suficientes lípidos disponibles, el adipocito moviliza AGL por efecto de HLS, glucagón y catecolaminas para que tejidos demandantes de energía consuman los AGL. De esta manera la insulina es un importante regulador del metabolismo de lípidos [10,11].

Eventualmente los remanentes de quilomicrones y LDL son tomados por el hígado por múltiples vías, incluyendo apo E, lipasa hepática y receptor LDL. El contenido de TAG y colesterol es importante para el transporte inverso de colesterol, ya que esto influye en la síntesis de la lipoproteína de alta densidad (HDL). Esta partícula absorbe el exceso de colesterol de tejidos periféricos, incluyendo paredes arteriales y promueve el retorno del colesterol al hígado. Los enterocitos y hepatocitos sintetizan apo A-I proteína estructural de las HDL; también las HDL se encuentran asociadas a lecithin-colesterol acyltransferase (LCAT), esta partícula esterifica el colesterol. En circulación las HDL se enriquecen de ésteres de colesterol por acción de la enzima transferidora de ésteres de colesterol (CETP), y de fosfolípidos por la proteína transferidora de fosfolípidos (PLTP). Finalmente, al disminuir la cantidad de TAG y ésteres de colesterol se favorece la disociación de apoenzima A-I y junto con la acción de múltiples tipos de proteasas, se disminuye la cantidad de HDL circulantes en sangre. Finalmente el metabolismo de lípidos es altamente dinámico y depende de numerosos factores incluyendo la ingesta de grasas, estado postprandial, requerimiento energético y la sensibilidad a la insulina entre los procesos más importantes [11,12].

β -oxidación

La generación de energía más abundante en humanos principalmente se obtiene de lípidos, el papel de estos ácidos grasos es la producción de ATP a través de la β -oxidación. La β -oxidación consiste en la remoción de dos carbonos aledaños al extremo acilCoA, la posterior oxidación de acil CoA en la matriz mitocondrial libera acil-CoA, equivalentes reductores (FADH_2 y $\text{NADH} + \text{H}^+$) y acetil CoA que, posteriormente, son utilizadas en ciclo de Krebs. La oxidación de acilCoA restante continúa el proceso de remoción de carbonos hasta que se consume la cadena del ácido graso. El ciclo de la β -oxidación perdura según el número de carbonos, es decir que se sustraen 2 carbonos de la cadena hidrocarbonada para generar una vuelta del ciclo de β -oxidación.

Tabla 2. Composición general de lipoproteínas y sus principales características fisicoquímicas

Características	Clases de lipoproteínas					
	Quilomicrones	VLDL	IDL	LDL	HDL2	HDL3
Densidad g mL ⁻¹	<0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.12	1.12-1.21
Diámetro nm	75-1200	30-80	15-35	18-25	10-20	7.51
Masa molecular (x10 ⁶)	400	10-80	5-10	2.3	1.7-3.6	
Origen	intestino	hígado	VLDL	VLDL-IDL-hígado	intestino e hígado	
Movilidad electroforética	origen	Pre-β	Pre- β a β	B	α	
Papel fisiológico	transporte de grasa exógena	transporte de grasa endógena	Precursor de LDL	transporte de colesterol	transporte de colesterol inverso	
Composición %						
Triglicéridos %	86	52	28	10	10	5
Esteres de colesterol %	3	14	30	38	21	14
Colesterol libre %	1	7	8	8	7	3
Fosfolípidos %	8	18	23	22	29	19
Proteína %	2	8	11	21	33	57

(Tomado de Devlin, 2010) [9].

Para que la β -oxidación de los lípidos se realice los ácidos grasos tienen que trasladarse a la matriz mitocondrial, para ello los lípidos en el citosol son unidos a la coenzima A (HS-CoA) utilizando ATP y generando acil CoA. Después la transferasa-acil-carnitina (CAT I) permite la disociación de acil CoA en acil + HS-CoA. Posteriormente la CAT I también permite la asociación del grupo acil y la molécula carnitina que resulta en acil carnitina, este compuesto entra en la mitocondria a través de poros hacia el espacio intermembranal de la mitocondria y posteriormente a él transportador CAC (transportador acil carnitina/carnitina) transfiere el complejo acil carnitina del espacio intermembranal hacia la matriz mitocondrial. En este sitio el compuesto acil carnitina es disociado por efecto de la CAT II (transferasa acil-carnitina) para generar el complejo acil CoA facilitado de igual forma por la CAT II. Cuando la energía celular es alta, la cantidad de malonil CoA aumenta debido a su síntesis a partir de acetil CoA. [9].

Finalmente la acil-CoA (substrato de la β oxidación) en la matriz mitocondrial comienza la β -oxidación a través de los siguientes pasos:

1. Oxidación.- La acil-CoA es oxidada y forma un doble enlace entre el carbón β y el carbón α por FAD que produce FADH_2 y enoil CoA.
2. Hidratación.- El enoil CoA es hidratado con H_2O , de este modo se forma un grupo hidroxilo en el carbono β , originando L-hidroxiacil CoA.
3. Oxidación.- L-hidroxiacil CoA es oxidada por NAD^+H^+ , esta reacción produce cetoacil CoA.
4. Tiolisis.- La cetoacil CoA es dividida en acil-CoA y acetil-CoA. La acetil-CoA es una molécula que ingresa al ciclo de Krebs para su posterior oxidación.

Algunas consideraciones metabólicas principales de la β -oxidación de lípidos; a) Generan una mayor cantidad de ATP que la glucosa por molécula de ácido graso, b) la β -oxidación se realiza en presencia de oxígeno y c) tiene una mayor

producción de metabolitos como cuerpos cetónicos (acetoacetato, hidroxibutarato y acetona [9 y 10]).

Fisiopatología del síndrome metabólico

Las alteraciones tempranas reportadas con respecto al SM son dislipidemia y obesidad, estas alteraciones se caracterizan por su origen poligénico y un estilo de vida sedentario y obesogénico. La obesidad resulta del almacenamiento en exceso de lípidos en adipocitos, células del tejido graso que se encargan de regular diversos procesos como: la saciedad, inflamación y regulación de lípidos entre los más importantes. Dichos procesos son mediados a través de hormonas secretadas por el tejido adiposo como la leptina, resistina, adiponectina e incluso algunos tipos de interleucinas.

La obesidad generada por el tejido adiposo modificado produce incremento del tamaño de adipocitos (hipertrofia) y aumento en el número de adipocitos (hiperplasia) debido a la incorporación de TAG en exceso. El tejido adiposo subcutáneo y visceral son susceptibles de presentar hiperplasia e hipertrofia, sin embargo, la obesidad visceral se considera asociada a múltiples trastornos metabólicos y es considerada la obesidad que más genera moléculas proinflamatorias y moléculas que alteran la regulación energética, ésta es evidente con la medición del perímetro de cintura [2]. El tejido adiposo hipertrófico e hiperplásico resulta frecuentemente en RI en este tejido, este fenómeno genera defectos en la incorporación de AGL en TAG, así como deficiencias en la captura y retención de AGL por los adipocitos; dichos eventos favorecen aumento de AGL en plasma. El incremento del flujo de AGL periféricos son tomados por el hígado, utilizados para generar TAG y empaquetados en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), posteriormente son secretados en sangre. El exceso de TAG en circulación disminuye la acción de la LPL y proteólisis de apo B 100. El exceso de síntesis de las VLDL favorecido por dietas obesogénicas y la RI, genera mayor actividad de la enzima transportadora de ésteres de colesterol (CETP), el cual facilita el transporte de TAG's y colesterol de las VLDL hacia otras lipoproteínas.

Dicho flujo de lípidos proporciona mayor cantidad de TAG en las HDL y LDL, favoreciendo retención de lípidos en sangre y aumentando el catabolismo de las HDL, disminuyendo su concentración, esta circunstancia da como resultado dislipidemia (figura 2) [13].

La dislipidemia, caracterizada por una mayor disposición de lípidos, tiene repercusiones inmediatas en el músculo estriado, dicho músculo es el mayor consumidor de energía en el cuerpo humano; sin embargo, el aumento de partículas energéticas como los ácidos grasos y la glucosa se suman a una falta en el consumo de las mismas, esto favorece la concentración intracelular de lípidos en el músculo. La alta concentración de lípidos en la célula muscular disminuye la ruta de síntesis de glucógeno, y disminuyen sus depósitos. Así, también estos lípidos aumentan la concentración y producción de ROS en la mitocondria favoreciendo la lipoperoxidación, e inhibición de enzimas que controlan la β -oxidación. Sin embargo, la alteración relevante se debe a la disminución en el reconocimiento celular de la insulina, generando RI en la célula del músculo estriado a partir de un estado de dislipidemia.

La RI en el musculo estriado favorece el aumento de la concentración de la glucosa sanguínea, por otro lado la RI y el efecto de glucagón en hígado también favorece la gluconeogénesis liberación excesiva de glucosa. Mayores niveles de glucosa promueven por su parte mayor secreción de insulina generando hiperinsulinemia; misma que compensa la incorporación de glucosa a la célula y contribuye, entre otras funciones, con la regulación del tono vascular, liberación de neurotransmisores, óxido nítrico; como se muestra en la figura 3. Sin embargo, la constante sobrecarga de glucosa y TGA's disminuye la sensibilidad a la insulina, generando intolerancia a la glucosa en células insulino dependientes. También, estos factores generan modificaciones en las células endoteliales que disminuyen su capacidad de regular el tono vascular, síntesis y expresión de citocinas inflamatorias [1, 5,10, 15].

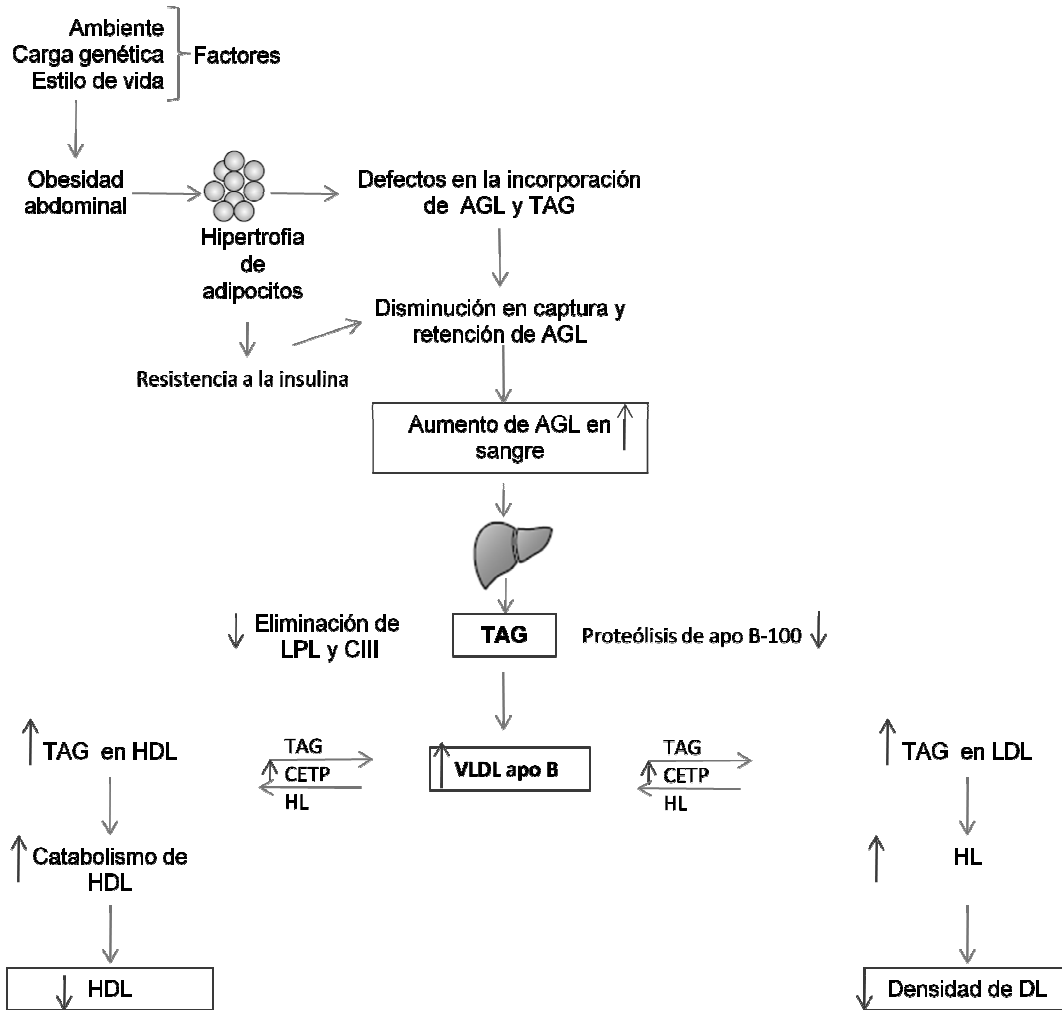


Figura 2. Generación de dislipidemia y obesidad en estados tempranos de SM (Tomado de Kolovou, *et al.*, 2005) [13].

La RI y la hipertrigliceridemia induce disminución en la síntesis apo A-I y por consecuencia hay una disminución de HDL, generan mayor liberación de glucosa y lipoproteínas como LDL y VLDL. El exceso de glucosa y lípidos sanguíneos provocan en páncreas glucotoxicidad, lipotoxicidad y sobre-expresión de insulina. El efecto tóxico sobre las células β inducir apoptosis en estas células, con el consecuente progreso hacia diabetes.

La dislipidemia, RI e hiperglicemia convergen en SM y generan desequilibrio en las citocinas producidas por el tejido adiposo, estas citocinas generalmente

llamadas adipocinas son categorizadas como hormas del tejido adiposo debido a su efecto biológico en diferentes tejidos, tal es el caso de:

- Adiponectina: es una proteína abundante en sangre y representa el 0.01% de la concentración total de proteínas en plasma. La adiponectina se correlaciona negativamente con la resistencia a la insulina en individuos obesos y en pacientes con DMT2. Presenta efectos anti inflamatorios en macrófagos disminuyendo la liberación de $TNF\alpha$, interleucina 1β , interleucina 6, proteína C reactiva (PCR). Además inhibe la incorporación de receptores como los receptores tipo toll que modulan la respuesta inflamatoria de forma directa. También, esta hormona aumenta la sensibilidad a la insulina en el musculo estriado, tejido adiposo, endotelio y otros tejidos dependientes de insulina.
- $TNF\alpha$ e interleucinas: Son moléculas secretadas por macrófagos principalmente y adipocitos, su concentración en plasma aumenta en situaciones de inflamación y son moléculas que regulan este proceso. El aumento de estas moléculas está asociado con disminución de la sensibilidad a la insulina y con el aumento de la obesidad.
- Leptina: Esta proteína pertenece a la familia de la interleucina 1, regula el metabolismo energético, debido a que el reconocimiento de la leptina en el hipotálamo regula la señalización de saciedad. La concentración de leptina en sangre es relacionada directamente con la masa del tejido adiposo, de esta forma se relaciona directamente con la obesidad. La función de la leptina es reconocida como un factor anorexigénico, sin embargo, existe evidencia del fenómeno de resistencia a la leptina que inhibe su acción en la obesidad.

- Resistina: La resistina en humanos es secretada principalmente por macrófagos y adipocitos, tiene propiedades proinflamatorias y se relaciona inversamente con la resistencia a insulina y directamente con la adiposidad.

Así también, el aumento de moléculas, como fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 sintetizados en el tejido adiposo generan un estado pro-trombótico generalizado (figura 3) [3, 10].

El incremento de lípidos en el SM influye en el aumento de moléculas de colesterol LDL sérico y la acumulación de esta molécula en la pared de vasos sanguíneos. Dicha acumulación llega a modificar de forma química la partículas de lípidos en la íntima vascular, permitiendo su reconocimiento en el endotelio de LDL-ox. El cambio químico en las LDL es producido por radicales libres, metales de transición y lipoxigenasas sobre las LDL's, esto causa oxidación de lípidos empaquetados en estas moléculas, volviendo al paquete molecular más negativo. El reconocimiento de las LDL oxidadas (LDL-ox) por el endotelio se realiza a través de receptores carroñeros (scaveger receptors), o bien por el receptor similar a lectina ox LDL (Lox-1). Este reconocimiento activa la expresión de diferentes metaloproteinasas, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), factor estimulante de colonias de macrófagos y moléculas de adhesión, y por otro lado altera la producción de radicales libres. La alteración de las LDL's dificulta finalmente el reconocimiento de apo B, propicia acumulación de estos lípidos en la intima y favorece la disfunción endotelial (DE).

La suma de alteraciones metabólicas, inflamatorias y el estado pro- trombótico resultan en una combinatoria de alteraciones que perturban al endotelio vascular, modificando su funcionalidad y comprometiendo la relajación del músculo liso vascular generado aumento de la presión arterial.

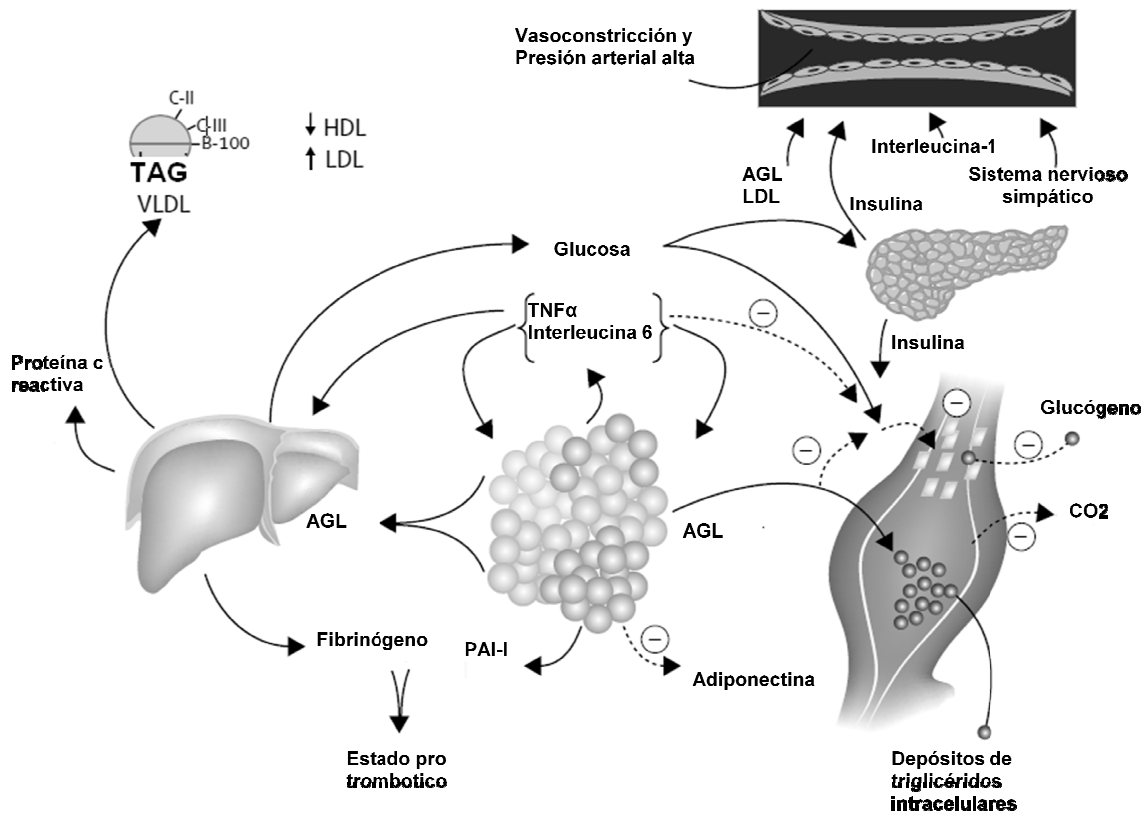


Figura 3. Representación de alteraciones del SM con moléculas proinflamatorias y pro-trombóticas (tomado de Eckel, *et al.*, 2005) [3].

Inflamación

La inflamación es una respuesta celular y humoral de defensa contra agentes patógenos, estímulos químicos y físicos, tiene la finalidad de recuperar la integridad tisular, a través de la comunicación entre el sistema inmunológico y otros tejidos. Un ejemplo de esta comunicación se da entre leucocitos y el endotelio. Sin embargo, en el SM la glucotoxicidad, lipotoxicidad, radicales libres y numerosas citocinas alteran la función endotelial y modifican esta interacción celular [16].

El endotelio ha sido considerado como un órgano endocrino debido a la secreción de diferentes sustancias como endotelina, proteína c reactiva, óxido nítrico (ON),

protaciclina (PGL₂) y su participación en los procesos de hemostasia, inflamación, hemodinamia, regulación del tono vascular, fibrinólisis, etc. [17].

Se estima que en humanos el endotelio está compuesto por aproximadamente 10¹³ células y representa un peso de 1.5 Kg, y recubre la superficie interna de todos los vasos sanguíneos, formando la túnica íntima. Estas células se encuentran ancladas a una membrana basal rica en colágena y glicoproteínas, formando una compleja interface entre la circulación y los tejidos [18].

El endotelio se considera el mayor regulador vascular, susceptible a cambios de lípidos, carbohidratos, adipocinas, interleucinas, gases, fuerzas hemodinámicas y composición sanguínea [19]. Cuando el endotelio recibe estímulos que comprometen su fisiología en un tiempo prolongado, se genera un fenómeno conocido como: disfunción endotelial (DE), la cual se considera una etapa inicial en la generación de aterosclerosis; esta DE se caracteriza por disminución en la liberación de NO, elevación en la expresión de endotelina, y sobre expresión de moléculas de adhesión y promotoras de inflamación, estas últimas tienen una importante función en la diapédesis leucocitaria e inductores de diversos fenómenos, como el rearrreglo del citoesqueleto.

Las moléculas de adhesión celular son proteínas sintetizadas y posicionadas en la superficie celular, regulan la adhesión de una célula con otra, inclusive, con los componentes de matriz extracelular. Estas cumplen diversas funciones de la célula y con su medio, incluso con diferentes tipos celulares, y elementos solubles. Dichas moléculas están ampliamente distribuidas y expresadas de forma variable en respuesta a factores medioambientales, internos y externos.

En el contexto inmunológico, las moléculas de adhesión coordinan la migración leucocitaria en los siguientes pasos[20]:

1. Adhesión celular: Considera el contacto de leucocitos con el endotelio, facilitado por interacciones moleculares de selectinas y sus ligandos; ambos grupos moleculares representativos y abundantes en el endotelio. Este

paso prolonga el contacto entre el endotelio y el leucocito, y mantiene la interacción entre proteínas quimioatrayente-1 (MCP-1), IL-8, por señalar algunas.

2. Activación: En este paso, las quimiocinas activan integrinas en la superficie de leucocitos para su migración. Las integrinas, presentes en leucocitos son ligandos para moléculas de adhesión endotelial (receptores) y constituyen el complejo ligando-receptor.
3. Firme adhesión: Después de la adhesión, su rodamiento es mucho más lento, hasta detenerse. En este momento, ya activados, interactúan con las células endoteliales a través de complejos ligando-receptor, como: LFA-1/ICAM/1, VLA-4/VCAM-1 y α L β 2 /MAD-CAM-1.
4. Transmigración: Los leucocitos migran atravesando la barrera celular que representa el endotelio, hacia el espacio subendotelial; numerosas familias de proteínas de unión intercelular tendrán que “facilitar” el paso de leucocitos, ya sea a través de las propias células endoteliales, o bien, entre el espacio intercelular. Estos fenómenos son conocidos como transmigración transcelular y paracelular.

Las moléculas de adhesión endotelial son reguladas por diversos mecanismos que se presentan entre el endotelio y otros tejidos. La forma común de comunicación del endotelio se da por liberación y reconocimiento de moléculas, como citocinas, factores de crecimiento, hormonas, radicales, etc. Dichos factores pueden inducir DE y activan al endotelio. Esta DE es crucial en el desarrollo de aterosclerosis, la cual se caracteriza por infiltración en la *intima-media*, de diversas poblaciones de leucocitos, detritos, lípidos, etc. La comunicación leucocitaria, en el proceso de rodamiento leucocitario, es mediada por diversos grupos de moléculas de adhesión, de los cuales 3 grupos se relacionan con la generación de la placa aterosclerosa: selectinas, integrinas y proteínas tipo inmunoglobulinas; las cuales

se enuncian en la tabla 3, y sus características funcionales se describen a continuación [20-22].

- a) **Selectinas:** Son glicoproteínas con estructura conservada, estas proteínas contienen generalmente un grupo N-terminal de tipo lectina C que se une a carbohidratos, seguido de un factor de crecimiento epidermal (FCE), y pequeños consensos de dominios repetidos. Existen 3 miembros de este grupo: E-selectina, L-selectina y P-selectina. E y P-selectinas son expresadas por el endotelio, mientras que L-selectina se encuentra restringida su expresión a leucocitos.

- b) **Integrinas:** También son glicoproteínas transmembranales heterodiméricas, que resultan de una asociación no covalente entre una cadena α y una cadena β . La cadena α puede dividirse en 2 clases de acuerdo con la presencia o ausencia de su dominio I, presente en la región extracelular de la proteína, la cual está frecuentemente envuelta en el reconocimiento del ligando. Las isoformas son comunes en esta familia de proteínas, incrementando su complejidad/especificidad de asociación. El dominio citoplasmático de las integrinas es usualmente corto, excepto la integrina $\beta 4$ que es carente de actividad catalítica, pero tiene interacción con numerosas moléculas de señalización del citoesqueleto. Las integrinas se expresan en una gran variedad de células, y desempeñan diversas funciones, como la mediación de la trans migración de leucocitos, donde participa la integrina $\alpha 4 \beta 1$, la cual es un ligando de VCAM-1.

- c) **Moléculas de adhesión tipo inmunoglobulinas:** Son glicoproteínas receptoras de la superfamilia de inmunoglobulinas, con número variable de dominios extracelulares. Sus dominios contienen entre 70 y 100 residuos de aminoácidos que componen 2 cadenas β . El *splicing* alternativo es frecuente en este grupo de moléculas que generan múltiples isoformas. Tal es el caso de la molécula VCAM-1 perteneciente a este grupo.

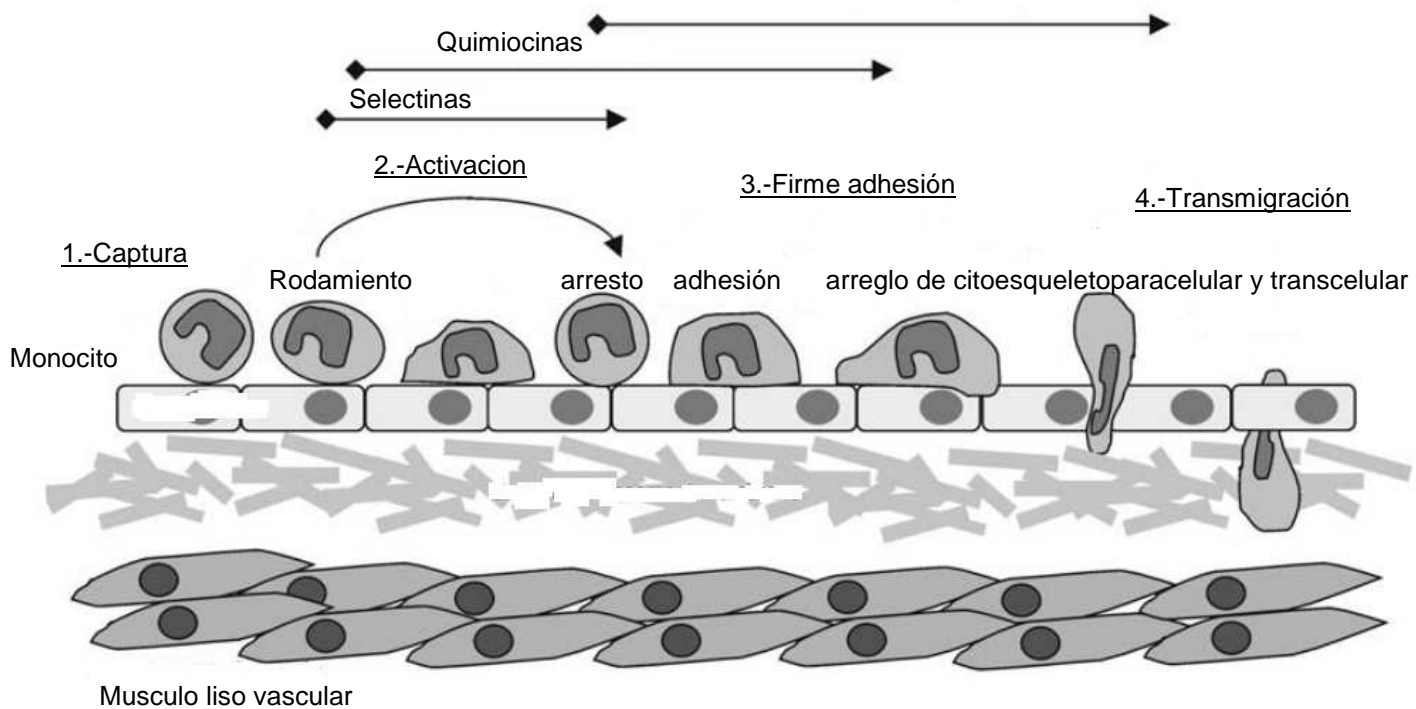


Figura 4. Migración leucocitaria y moléculas de adhesión, que dirigen el proceso de diapédesis [23].

Tabla 3. Selectinas, integrinas y moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas relacionadas con aterosclerosis [20].

Moléculas	Ligandos	Funciones	Tejido			Forma soluble
			E	L	P	
<i>Selectina/li</i> <i>gandos</i>						
P-selectina	PSGL-1, Lewia X, CD24,	rodamiento y adhesión	*		*	*
E-selectina	PSGL-1, Lewia X, ESL-1, Lset	rodamiento y adhesión	*			*
L-selectina	Lewis X, CD34, PSGL-1 GlyCAM	rodamiento y adhesión		*		*
E-selectina ligando 1	E-selectina	rodamiento y adhesión		*		
P-selectina ligando 1	P, L y E- selectinas	rodamiento y adhesión		*		*
<i>Familia IG</i>						
ICAM-1	α L β 2, α M β 2, α X β 2	Firme adhesión	*	*		*
ICAM-2	α X β 2, α M β 2	Firme adhesión	*	*	*	*
ICAM-3	α M β 2, , α D β 2, DC-SING	Firme adhesión	*	*		*
VCAM-1	α 4 β 1, α 4 β 7, α D β 2,	Firme adhesión	*			*
PECAM-1	PECAM-1, α V β 3	Integridad endotelial, extravasación leucocitaria	*	*	*	*
<i>Integrinas</i>						
α 2 β 1	colágeno, laminina	Receptor plaquetario			*	
α 4 β 1	VCAM-1, Fibronectina	Proliferación, migración	*	*		
α L β 2	ICAMs, iC3b, Factor X, Fibrinógeno	Firme adhesión		*		
α M β 2	fibrinógeno, iC3b, CD23, ICAM-1	Firme adhesión		*		
α X β 2	ICAM-1	Firme adhesión		*		
α D β 2	ICAM-3, VCAM-1,	Firme adhesión		*		
α 2Ba3	vWF, Fibrinógeno, Fibronectina,	Receptor plaquetario			*	
α V β 3	PECAM-1, Vitronectina, Fibrinógeno,	Proliferación, migración	*		*	
α V β 3	Vitronectina	Proliferación, migración	*			

Endotelio (E), Leucocitos (L) y Plaquetas. (P).

Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1)

La molécula VCAM-1 fue descrita en 1989 de manera casi simultánea por Osborn y Bevilacqua en dos investigaciones independientes con células endoteliales. VCAM-1 es una glicoproteína transmembranal perteneciente a la familia de proteínas derivadas del gen Ig. El gen de VCAM-1 se encuentra en el cromosoma 1 y traduce para una proteína de expresión constitutiva, tiene 739 aminoácidos, con peso molecular de 110 KDa, su flexibilidad funcional de 7° a 39°; está conformada por 7 dominios extracelulares con una isoforma de 6 dominios, ambas funcionales, y se expresan en la superficie de las células endoteliales así como en otros tipos de células, la molécula VCAM-1 puede ser liberada de la membrana por la actividad de proteasas, dando origen a la forma soluble sVCAM-1[22,24-26].

Tabla 4. Principales características de la proteína VCAM-1 y la relación con la expresión de su ligando.

Mediadores	Células que expresan VCAM-1	Células que expresan el ligando $\alpha 4\beta 1$
TNF α , interleucinas 1, 1 β , 4, 6, 18, proteína C reactiva, Lipopolisacáridos, Ox-LDL, estrés por fricción y oxidativo, hiperinsulinemia, triglicéridos, obesidad, etc.	Células endoteliales fibroblastos, HUVEC's, células dendríticas foliculares, estromales de la médula, y del epitelio del timo.	Monocitos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y pericitos.

Regulación de VCAM-1

La expresión de la glicoproteína transmembranal VCAM-1 en la célula endotelial es regulada por diversos estímulos: autócrinos, parácrinos y endócrinos. Estos

factores, que resultan en la expresión o inhibición de síntesis de VCAM-1, pueden dividirse de la siguiente manera [20, 27-29].

- a) Factores activadores de síntesis.- citocinas proinflamatorias, quimiocinas, hormonas, fricción, AGLs y LDL-ox.
- b) Factores inhibidores de síntesis.- antioxidantes, adiponectina, IL-10 y otras citocinas antiinflamatorias.

Dichos estímulos (activadores o inhibidores) son reconocidos por la célula endotelial, vía receptores de membrana o por difusión transmembranal. Estos estímulos desencadenan diferentes cascadas de señalización que activan uno o más de los siguientes factores de transcripción (FT): NF- κ B, AP-1, GATA, CREB y TATA box. Dichos FT se traslocan al núcleo de la célula endotelial (CE), y se unen a secuencias específicas de un gran número de genes, entre ellos el promotor del gen de la glicoproteína VCAM-1. La regulación negativa de VCAM-1 ocurre por dos rutas: a) Inhibición de las cascadas de señalización de manera directa, por bloqueadores como antioxidantes, b) Inhibición por retroalimentación negativa, donde la activación de señalización celular para síntesis de VCAM-1, también produce la expresión de proteínas envueltas en la desactivación de las mismas señalizaciones [18, 31-32].

Después de la transcripción del gen *vcam-1*, las copias de ARNm son traducidas y por modificación postraduccional originan 2 isoformas funcionales de la molécula, con 6 y 7 dominios. La proteína resultante con 7 dominios posee 739 a.a

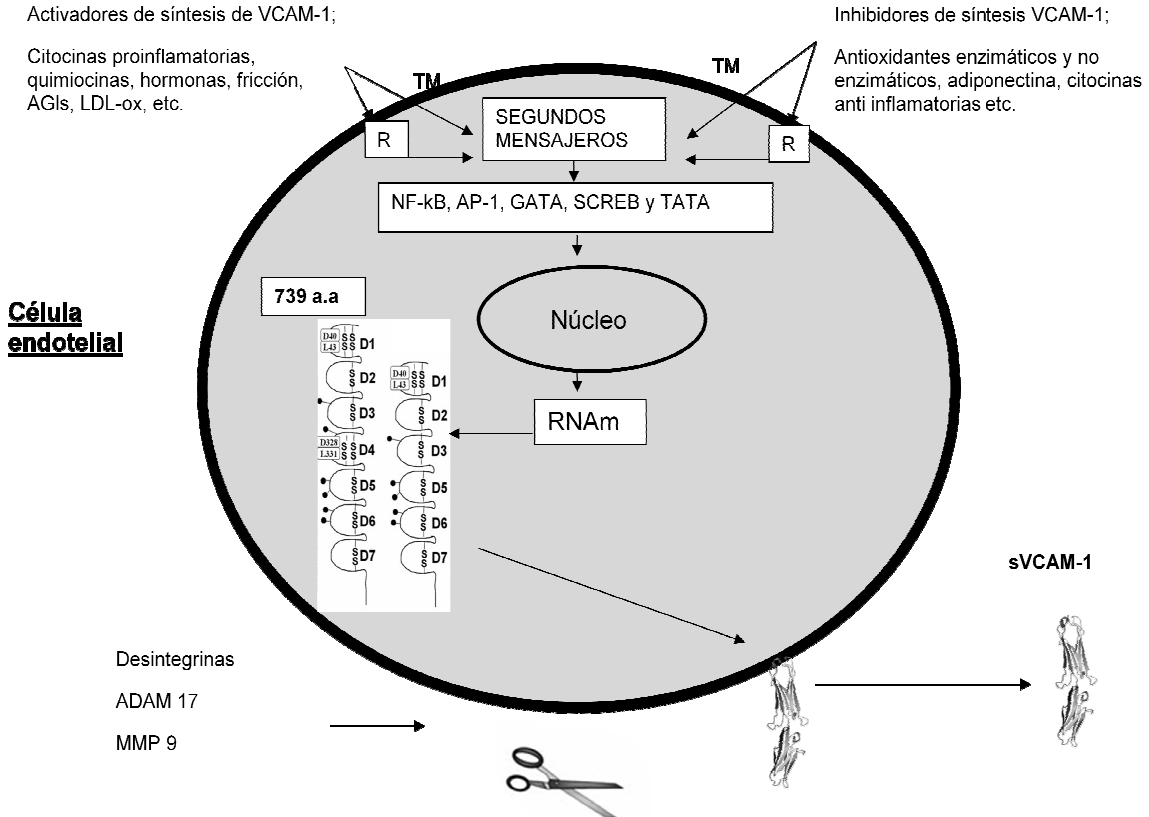


Figura 5. La síntesis de la glicoproteína VCAM-1 en la CE, se da por la estimulación y subsecuente activación de cascadas de señalización, que resultan en la expresión del gen *vcam-1* y en la síntesis de VCAM-1 y su posterior proteólisis, que libera la molécula al torrente sanguíneo.

Posteriormente VCAM-1 es integrada a la membrana en un tiempo estimado de horas después de la estimulación, según estudios *in vitro*. Sin embargo, esta glicoproteína es liberada de la membrana por la acción proteolítica de ADAM17, MMP9 y desintegrinas. El producto resultante de esta reacción es la VCAM-1 soluble (sVCAM-1), que es idéntica a la forma membranal excepto por el dominio transmembranal, por lo cual esta molécula sigue siendo activa aun después de su liberación. De esta manera, niveles elevados de sVCAM-1 en suero han sido relacionados con la inflamación en diversos procesos patológicos, como: artritis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, así como en el síndrome metabólico y otras enfermedades agudas o crónicas [33,34].

Aterosclerosis y VCAM-1

La aterosclerosis es una enfermedad muy frecuente relacionada a las modificaciones metabólicas. Esta enfermedad se considera inflamatoria y es caracterizada por dislipidemia. La aterogénesis comienza con la acumulación de lípidos entre las capas *intima* y *media* de los vasos sanguíneos, con infiltrado de células del sistema inmune, células muertas y originan una placa fibrosa que progresivamente disminuye la luz vascular. Así, un evento inicial de la placa es la presencia de una estría grasa. La aterogénesis se caracteriza por DE e infiltrado de mononucleares que han fagocitado grandes cantidades de lípidos (estría grasa), una respuesta inmune aberrante donde la sobre-expresión de VCAM-1 es un factor determinante (figura 6), donde se muestra quimiotaxis, migración, endocitosis de lípidos oxidados y modificación a células espumosas, activación de mediadores de inflamación y síntesis *de novo* de proteínas y depósito de sales.

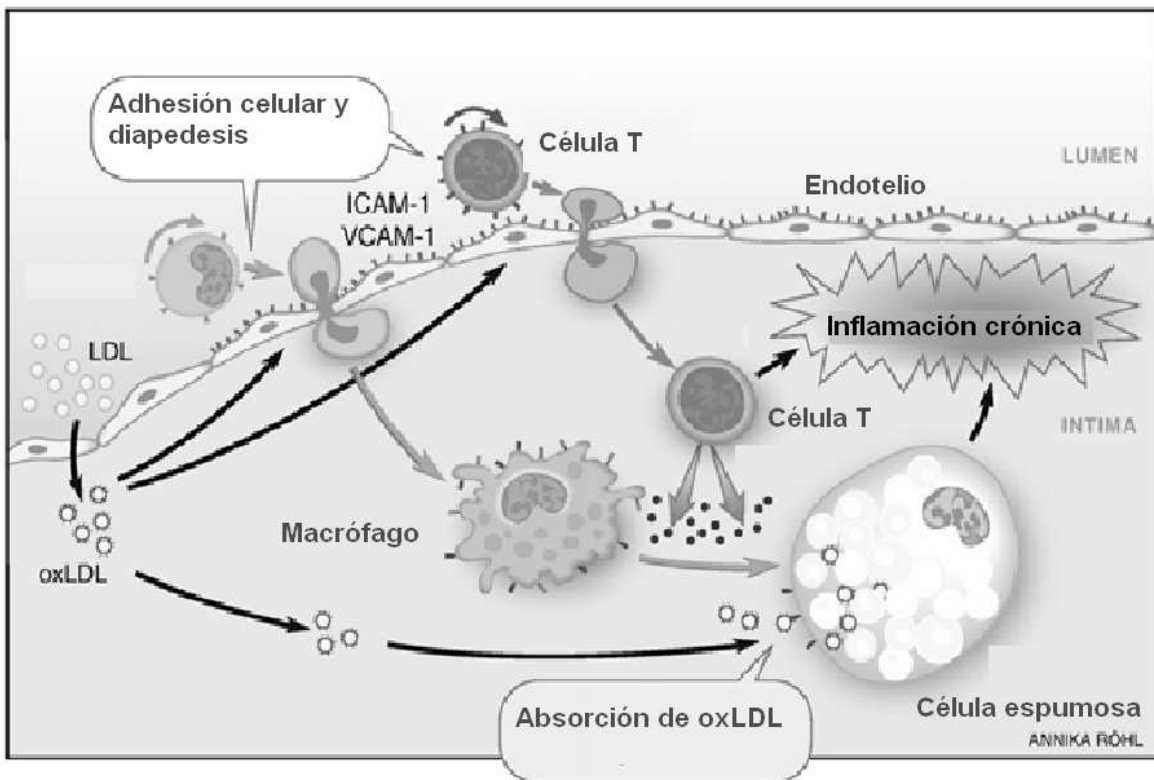


Figura 6. Migración de células inflamatorias mediada por ICAM-1 y VCAM-1, hacia la *intima-media* vascular, es considerada como fenómeno inicial de la aterosclerosis, donde macrófagos migran y fagocitan LDL-ox, y evolucionan a células espumosas por el exceso

de incorporación de LDL-ox. Las células T y los macrófagos secretan mediadores de inflamación que contribuyen a la formación de la placa de ateroma (tomada de Andersson, *et al.*, 2009) [35].

Justificación

El número de personas con SM y obesidad es cada vez mayor a nivel mundial, en México la prevalencia de SM es muy alta, lo que predispone a enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles, entre ellas la obesidad, Diabetes tipo 2, hipertensión arterial, infartos del miocardio y eventos cerebrovasculares oclusivos y hemorrágicos; así como la disminución en la calidad de vida. Además, las tres causas más frecuentes de defunción en mexicanos, se deben a las enfermedades antes señaladas y ligadas a alteraciones metabólicas que aparentemente cursan con una inflamación crónica de bajo grado y sus complicaciones tardías. Por tal motivo es necesario aumentar el conocimiento en cuanto a la prevención en etapas tempranas en la población mexicana.

Existen reportes de cuantificaciones de moléculas de adhesión [36, 37] pero las poblaciones estudiadas han sido en pacientes diabéticos, obesos, con cardiopatías e incluso en sujetos de la tercera edad [39], donde identifican marcadores de inflamación típicos como IL-6 y TNF, pero no en todos se estudia la molécula VCAM.

Pregunta

¿Los jóvenes con síndrome metabólico presentan inflamación crónica observada por incremento de sVCAM-1?

Hipótesis

Las modificaciones tempranas del SM en jóvenes de ambos sexos, quienes se asumen sanos, presentarán modificaciones en la actividad endotelial que resultará en la sobre-expresión de la molécula de adhesión celular vascular-1, en su forma membranal y soluble. Esto pondrá en evidencia la disfunción endotelial y aumento del riesgo cardiovascular en dicha población.

Objetivo general

- Determinar la concentración sérica de la molécula proinflamatoria sVCAM-1 en alumnos universitarios de 17 a 24 años que se asumen sanos, y analizar su asociación con los componentes del síndrome metabólico, con fines de aplicación preventiva.

Objetivos particulares

- Analizar las prevalencias de cada criterio del síndrome metabólico en la muestra seleccionada para este trabajo; incluyendo química sanguínea, antropometría y parámetros clínicos de jóvenes de ambos sexos.
- Determinar la concentración de sVCAM-1 en suero de los jóvenes con y sin síndrome metabólico.
- Identificar y analizar la asociación de los componentes del síndrome metabólico con la concentración sérica de sVCAM-1.
- Analizar la sVCAM-1 como una herramienta de diagnóstico temprano de síndrome metabólico.

Materiales y métodos

La muestra total de estudio fue de 2490 alumnos universitarios de nuevo ingreso a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la UNAM (FESI), y de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM). Durante los ingresos correspondientes a los años 2009 y 2010. Todos los universitarios estudiados fueron informados de los objetivos del estudio y firmaron su consentimiento informado.

Para determinar los criterios de SM se evaluó a cada uno de ellos por personal especializado, se tomaron antecedentes heredofamiliares de importancia, se les realizaron medidas antropométricas y la toma de presión arterial en dos posiciones. Además acudieron en ayuno para la toma de una muestra de sangre de una vena periférica, para realizar un perfil bioquímico completo y cuantificación de insulina sérica.

Las muestras fueron organizadas utilizando los criterios correspondientes de la AHA para identificar el SM. Las muestras que provenían de individuos con cero alteraciones se les denominó sanos y constituyen el grupo control, el resto de grupos se definió con los criterios de AHA, primero los que presentan una y dos alteraciones, posteriormente los de tres, cuatro y cinco alteraciones que constituyen la población con SM. Adicionalmente se incluyó a jóvenes excluidos del grupo control que no presentaron alteraciones consideradas por la AHA, pero si presentan hiperinsulinemia.

Con estos requisitos se seleccionaron a un total de 138 alumnos, de ambos sexos y distribuidos en siete grupos para la cuantificación de sVCAM-1; la cuantificación de sVCAM-1 se realizó con el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), empleando dos kits (Invitrogen), siguiendo las instrucciones del fabricante que a continuación se describen.

Determinación de los niveles séricos de la sVCAM-1:

- Las muestras de suero de los alumnos fueron alicuotadas y almacenadas a -70°C hasta su procesamiento.
- Las muestras fueron diluidas 1:50, diluyendo 10 μL de la muestra en 490 μL de buffer de dilución que contenga 15 mM de azida de sodio.
- Se realizó una curva patrón por duplicado para la extrapolación de resultados, la cual fue por diluciones 1:2 de la proteína Humana sVCAM-1, partiendo de una concentración de 75 ng/mL hasta 1.17 ng/mL y un pozo de la placa se dejó vacío (blanco).
- Se prosiguió a colocar 100 microlitros de buffer en cada pozo para la curva patrón, y 100 microlitros del suero diluido de cada individuo participante dentro del respectivo pozo de la placa de ELISA Nunc.
- Se agregaron 50 μL de anticuerpo humano de detección, biotinilado, a todos los pozos de la placa, excepto los pozos blanco.
- Se cubrió y se incubó en oscuridad durante dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente se lavó la placa tres veces en un lavador de placas (Biotek, modelo ELx 50), con solución lavadora provista por el comerciante.
- Se vertió la solución con el conjugado de estreptavidina y la enzima peroxidasa de rábano.
- Se cubrió la placa y se incubó en oscuridad por 30 minutos a temperatura ambiente. Al término de la incubación se lavó la placa tres veces.
- Rápidamente se vertió 100 μL de cromógeno estabilizado (tetrametilbencidina), y se dejó incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente y en oscuridad, lo cual originó una coloración en los pozos positivos. La reacción se detuvo al agregar 100 μL de solución de ácido fosfórico.
- La absorbancia fue leída a 450 nm de longitud de onda, en un lector de placas (Biotec modelo ELx800).
- Los resultados fueron extrapolados y normalizados con el programa Microsoft Excel 2003.

Nota: El material para manipular las muestras (puntas de micropipetas y tubos eppendorf) fueron esterilizados, y se siguieron las normas de seguridad básicas para la manipulación de muestras humanas. Se realizó la prueba de t de Student para el análisis estadístico mediante el programa Graph Pad Prism 5.

Análisis de resultados

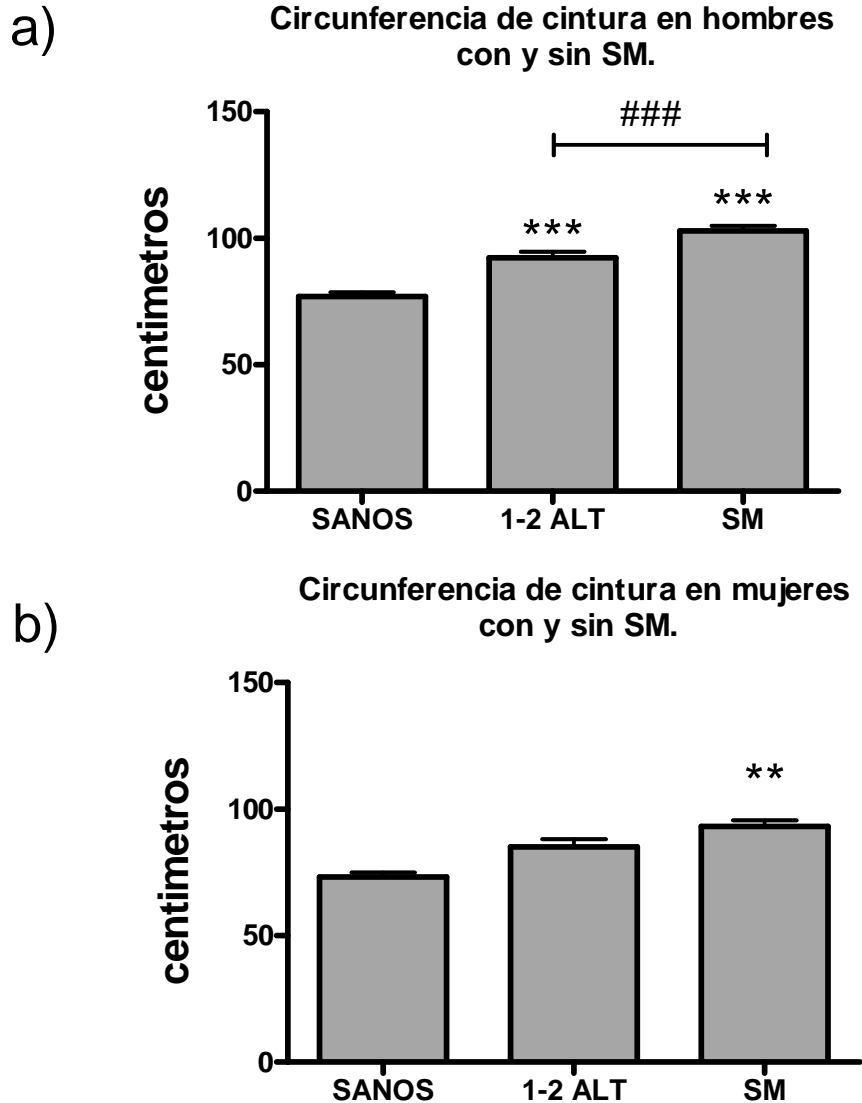


Figura 7. Análisis de la circunferencia de cintura en hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes con 3 a 5 criterios. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (** = $p < 0.001$ y *** = $p < 0.0001$ respecto al grupo de sanos; mientras ### = $p < 0.0001$ respecto a diferencias entre grupos de jóvenes con 1 o 2 ALT y SM).

El gráfico (figura 7) muestra un incremento significativo de cintura en los hombres con 1 o 2 alteraciones y mayor en los individuos con SM. A diferencia de los

hombres, en las mujeres el incremento del perímetro de cintura solo es significativo en aquellas que tienen SM. De esta manera se evidencia un aumento del perímetro abdominal mayor en hombres.

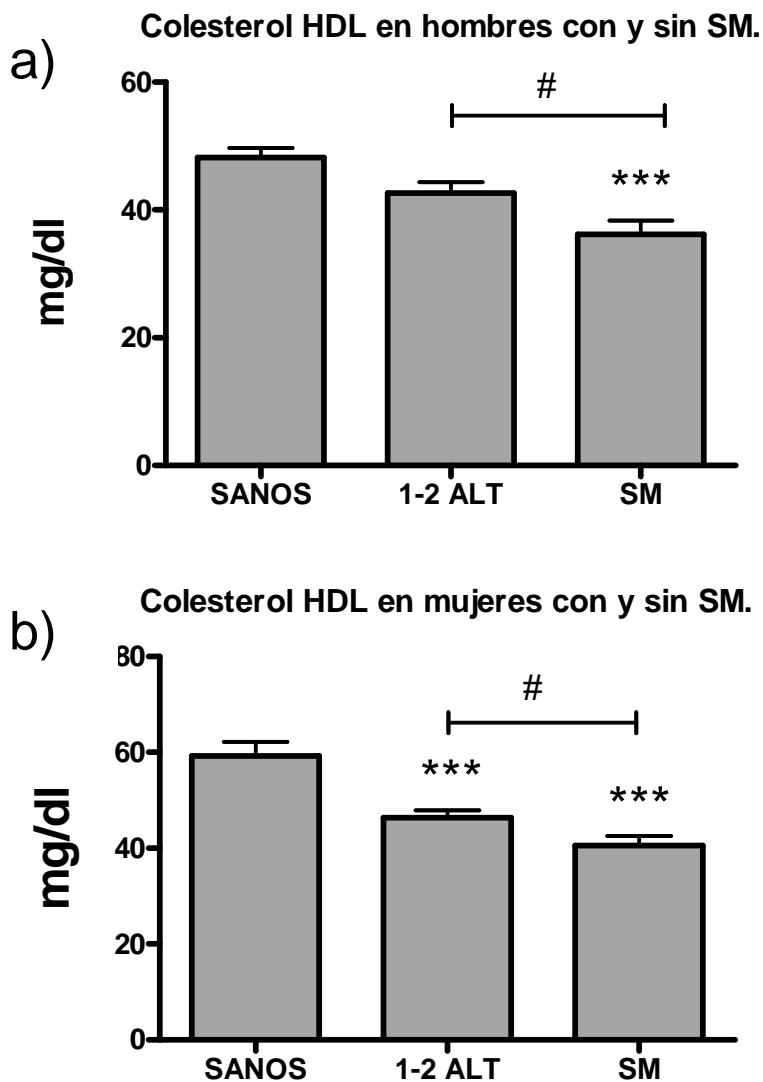


Figura 8. Análisis de colesterol HDL en hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes con 3 a 5 criterios. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (*** = $p < 0.0001$ respecto al grupo de sanos; mientras # = $p < 0.05$ respecto a diferencias entre grupos de jóvenes con 1 o 2 ALT y SM).

En la figura 8, se observa disminución de colesterol HDL en la población estudiada con alteraciones metabólicas, el decremento fue significativo en hombres con SM con respecto de los sanos y del grupo que presentan 1 o 2 alteraciones. Cuando comparamos al grupo de mujeres con 1 o 2 alteraciones y SM, respecto a las sanas, se tiene una disminución estadísticamente significativa. De esta manera se exhibe una disminución irrefutable del colesterol HDL entre los individuos que tienen SM.

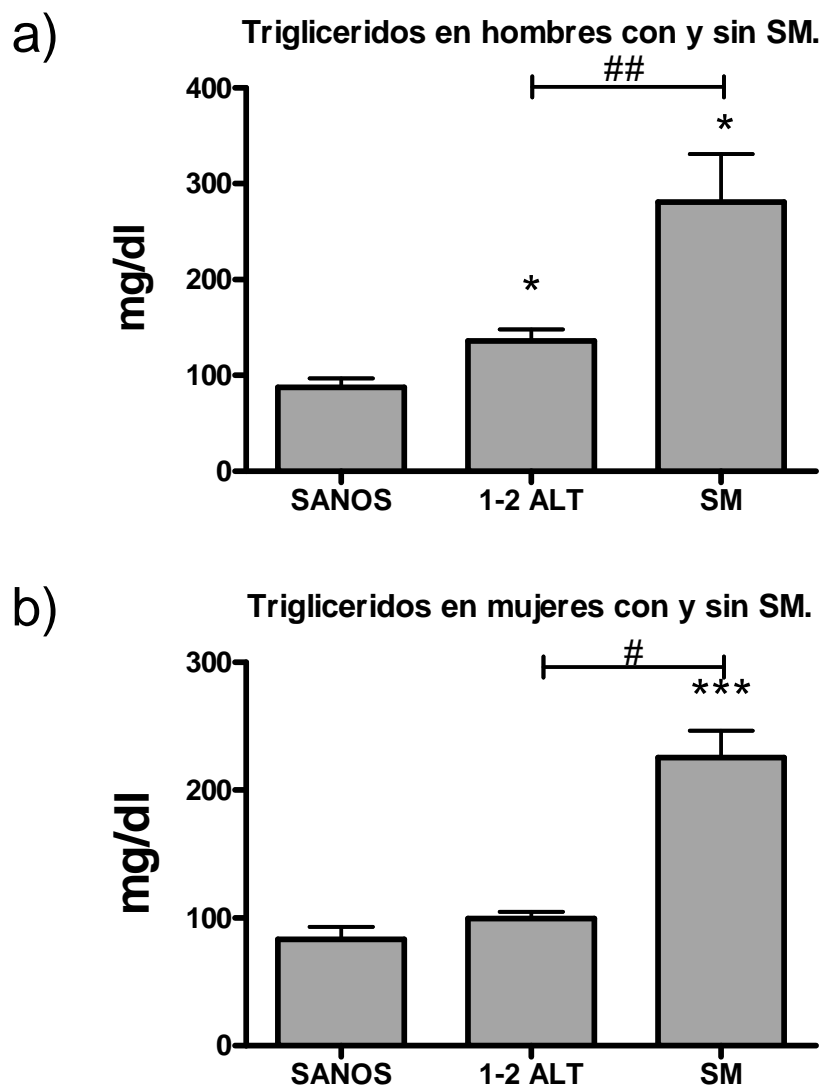
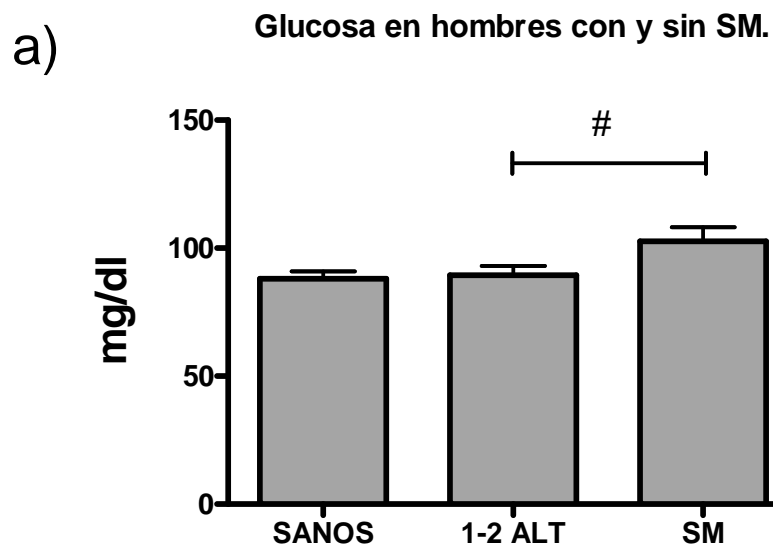


Figura 9. Triglicéridos en ayuno, en sangre, de hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes con 3 a 5 criterios. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (* = $p < 0.05$ y *** = $p < 0.0001$ respecto al

grupo de sanos; mientras # = $p < 0.05$ y ## = $p < 0.001$ respecto a diferencias entre grupos de jóvenes con 1 o 2 ALT y SM).

Los niveles sanguíneos de triglicéridos (figura 9) en hombres y mujeres con SM se encontraron elevados casi 3 veces más que sus respectivos controles, de tal manera que en ambos géneros es un estudio muy significativo y permite establecer claramente que aquellos que presentan valores altos, muy probablemente, cursan con SM, o bien se puede interpretar en otra óptica y decir que si un joven tiene valores alrededor de 100 mg/dl, no existen evidencias sugerentes del trastorno metabólico.



b) **Glucosa en mujeres con y sin SM.**

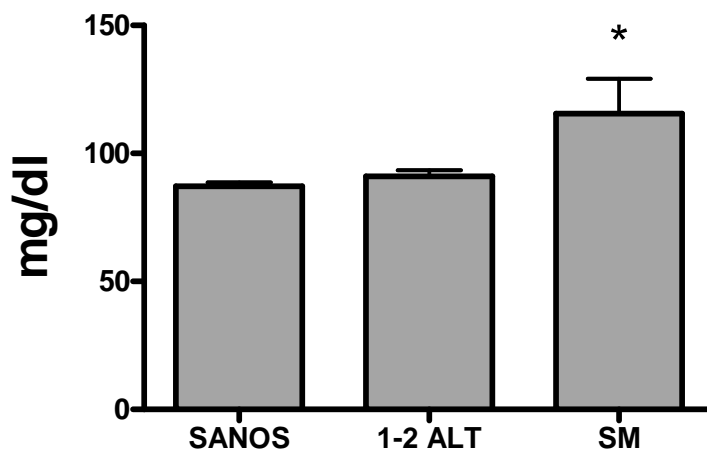


Figura 10. Análisis de glucosa en ayuno, en sangre de hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes con 3 a 5 criterios. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (* = $p < 0.05$ y # = $p < 0.05$ respecto a diferencias entre grupos de jóvenes con 1 o 2 ALT y SM).

En mujeres con SM los niveles de glucosa se elevaron de manera diferente al grupo control. Curiosamente este parámetro no permite establecer francas diferencias a estas edades. Los hombres con SM tuvieron una glucosa discretamente elevada y diferente a los hombres con 1 o 2 alteraciones, pero no contra los sanos. Estos resultados demuestran la ineficacia de las glucemias capilares como pruebas de tamizaje en población juvenil.

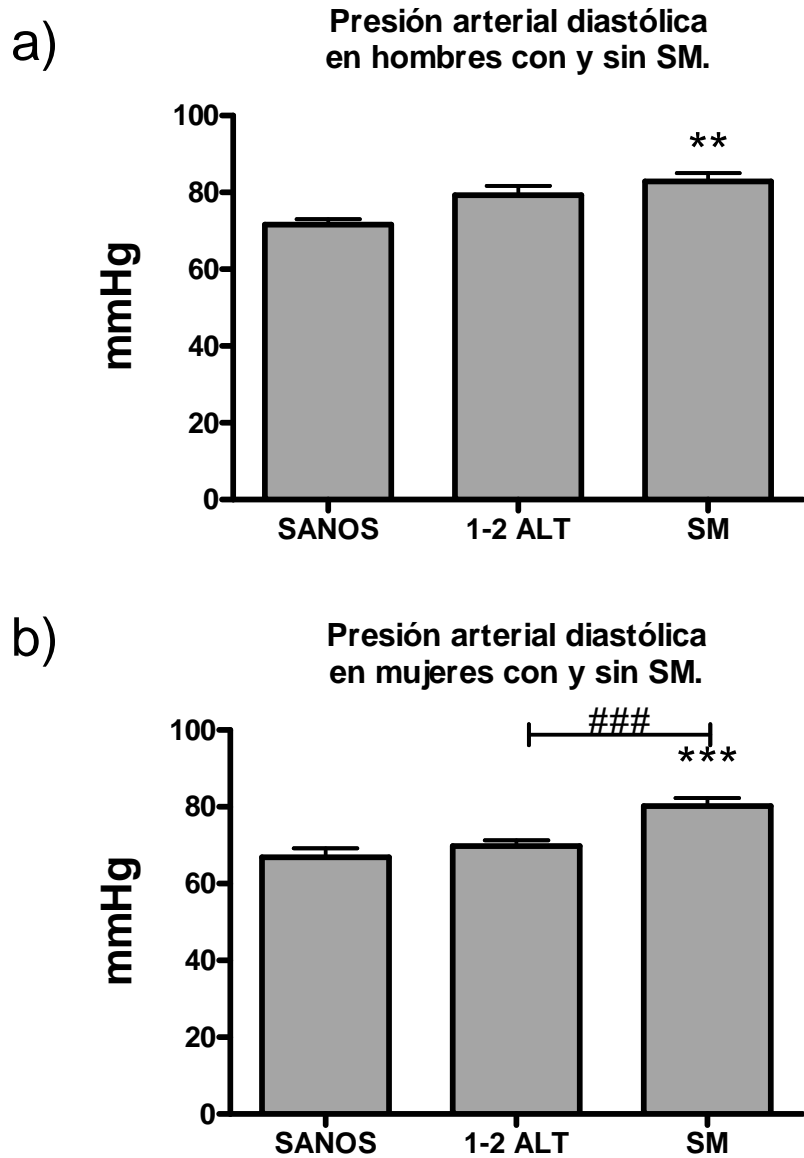


Figura 11. Análisis de presión diastólica en hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes con 3 a 5 criterios. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (** = $p < 0.001$ y *** = $p < 0.0001$ respecto

al grupo de sanos; mientras ### = $p < 0.0001$ respecto a diferencias entre grupos de jóvenes con 1 o 2 ALT y SM).

La presión diastólica en hombres con SM se encuentra elevada significativamente con respecto al grupo sano. En el caso de las mujeres con SM la elevación de la presión arterial diastólica también es significativa si se compara con las sanas, pero en ambos grupos no hay diferencias en etapas iniciales.

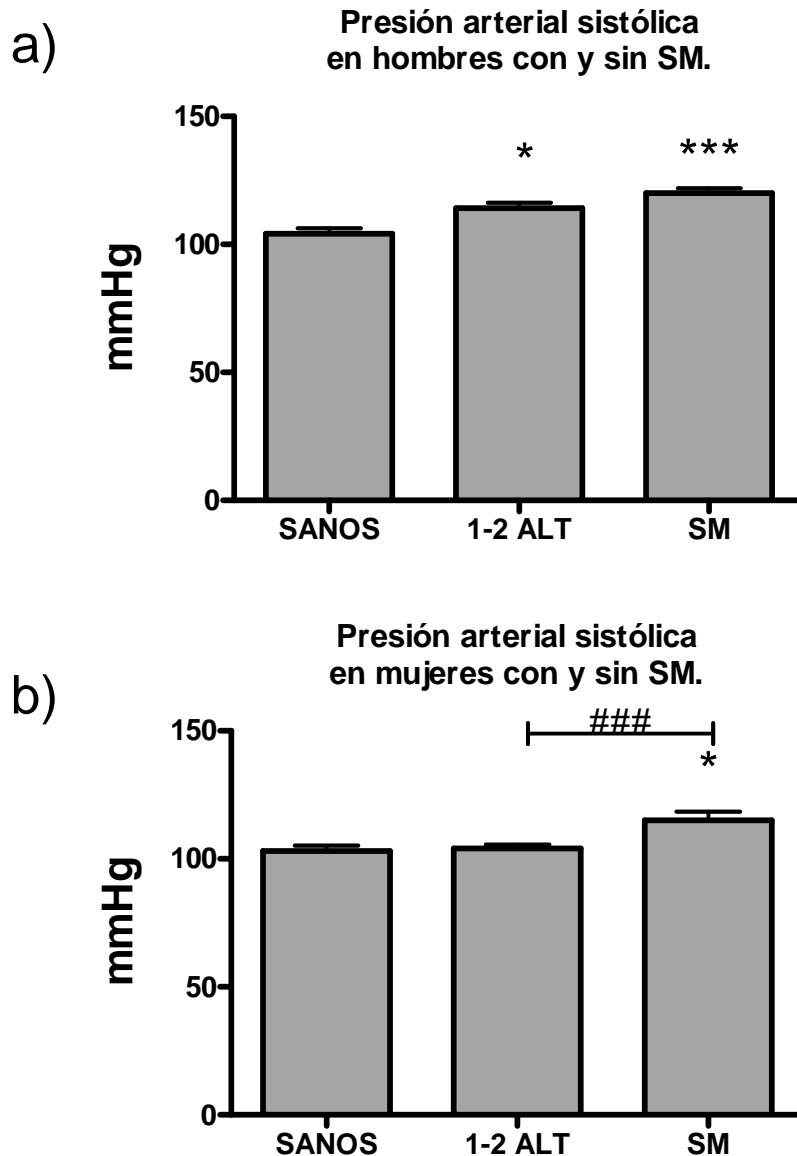


Figura 12. Análisis de presión sistólica en hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes con 3 a 5 criterios. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (* = $p < 0.05$ y *** = $p < 0.0001$ respecto al

grupo de sanos; mientras ### = $p < 0.0001$ respecto a diferencias entre grupos de jóvenes con 1 o 2 ALT y SM).

En cuanto a la presión arterial sistólica (figura 12), los hombres con SM tuvieron diferencia significativa con respecto del grupo control pero no contra el grupo de 1 o 2 alteraciones. Para las mujeres se determinó también diferencias significativas entre las que presentan SM con respecto al control. Pese a que las variaciones en ambos grupos y ambas determinaciones no son radicales o para ser considerados hipertensos, reitero que estos datos muy probablemente reflejan una modificación de la reactividad del músculo liso arterial y que al transcurrir de los años y del entorno ambiental tendrán modificaciones con mayor o menor deterioro.

También se registraron los niveles sanguíneos de insulina en ayunas, aunque la AHA no considera la determinación de esta hormona como un criterio diagnóstico, para los fines de este trabajo de tesis, presento estos hallazgos que demuestran claramente la importancia de la hormona en la DE, como se comento previamente. Los grupos de SM en ambos sexos mostraron diferencias significativas con respecto al control y al grupo de jóvenes con 1 o 2 alteraciones. Lo que evidencia que los jóvenes con SM viven un estado de hiper-insulinemia, y que es muy probable que la mayor parte de las alteraciones que he documentado estén asociadas o sean consecuencia de este estado anormal y que obviamente no produce manifestaciones clínicas.

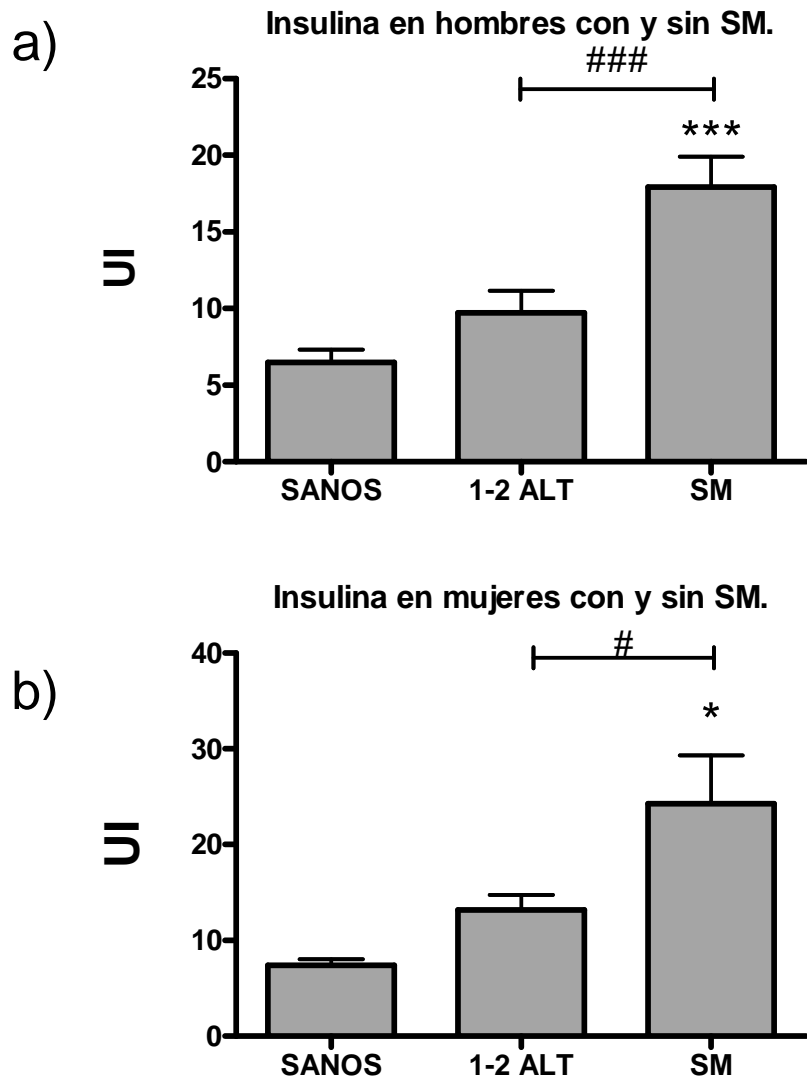


Figura 13. Análisis de insulina en sangre, en ayuno en hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes de con 3 a 5 criterios. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (* = $p < 0.05$ y *** = $p < 0.0001$ respecto al grupo de sanos; mientras (# = $p < 0.05$ y ### = $p < 0.0001$ respecto a diferencias entre grupos de jóvenes con 1 o 2 ALT y SM).

Los valores que se muestran en la figura 14 y que corresponden a la RI fue determinada obteniendo el índice HOMA-IR, que involucra la relación de glucosa e insulina en sangre utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Insulina UI} \times \text{glucosa (mg/dl)} / 22.5.$$

Se encontró que los jóvenes con SM de ambos sexos presentan RI debido a modificaciones en las concentraciones séricas de glucosa o insulina que incrementa el índice HOMA-IR.

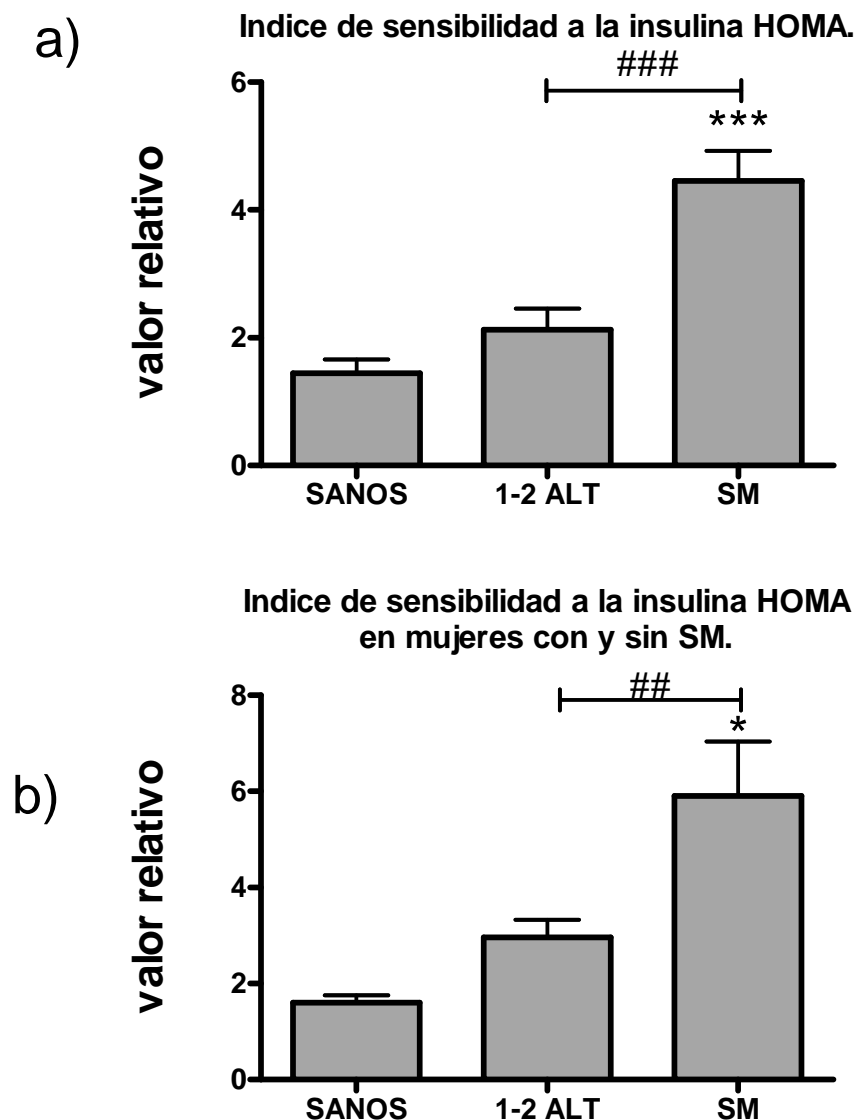


Figura 14. Análisis de sensibilidad en hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes con SM. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (* = $p < 0.05$ y *** = $p < 0.0001$ respecto al grupo de sanos; mientras ## = $p < 0.001$ y ### = $p < 0.0001$ respecto a diferencias entre grupos de jóvenes con 1 o 2 ALT y SM).

Finalmente se presenta el análisis de los resultados de la cuantificación de la molécula sVCAM-1, motivo de la presente tesis. Para mantener la congruencia

entre la hipótesis y los objetivos planteados inicialmente, se enfatiza el interés en estudiar a jóvenes universitarios quienes se asumen “sanos” y en quienes, la disfunción endotelial principia de manera temprana y asintomática, pero viable para ser demostrada al resolver el objetivo general: determinar la concentración de la molécula sVCAM-1 en el suero de los individuos que previa y cuidadosamente fueron seleccionados.

Como se ha podido observar, al analizar los diferentes parámetros que se han presentado, existen unos más significativos que otros, por ejemplo, la circunferencia de la cintura, el colesterol de alta densidad y los triglicéridos son criterios de la AHA que predominantemente orientan el diagnóstico de SM, otros como los valores de la presión arterial y la glucosa tienen menos significado estadístico. Todos estos resultados demuestran la elevada complejidad que representan las alteraciones metabólicas existentes en el SM, y que es necesario promover estudios que permitan una identificación más precisa, integral y temprana del SM. Por lo tanto deben considerarse una amplia gama de moléculas como: adipocinas, interleucinas, especies reactivas de oxígeno, promotores de inflamación, moléculas de adhesión, de agregación y activación plaquetaria, óxido nítrico y sustancias con efectos vasopresores, entre otras.

En la figura 14 se muestran los valores de sVCAM-1 en los individuos de los tres grupos estudiados; por género, 1 y 2 criterios de SM y comparados con 3, 4 y 5 de los criterios de la AHA. Se observa que los individuos sanos de ambos sexos tienen valores menores y estadísticamente significativos, cuando se comparan con quienes tienen el diagnóstico de SM, es probable que los hombres sean más susceptibles a discretos cambios metabólicos y que tempranamente se provoque una respuesta de incremento en la producción de sVCAM-1, de esta manera se podría explicar el moderado incremento de la molécula entre los individuos quienes tienen 1 y 2 criterios de SM. Estas modificaciones no se encontraron en mujeres.

La gráfica de barras permite observar claramente que los grupos de ambos sexos presentan elevación de sVCAM-1 en el suero cuando cumplen los criterios diagnósticos 3, 4 y 5 del SM al compararlos con la población sana.

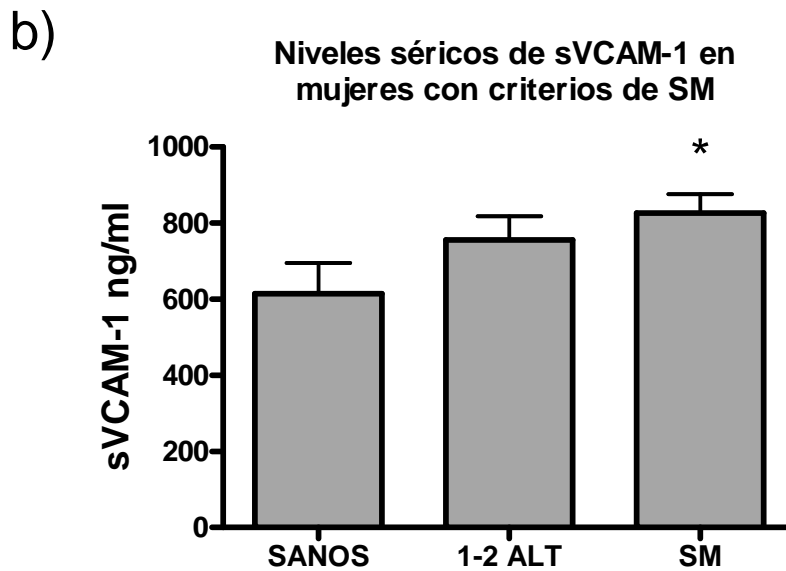
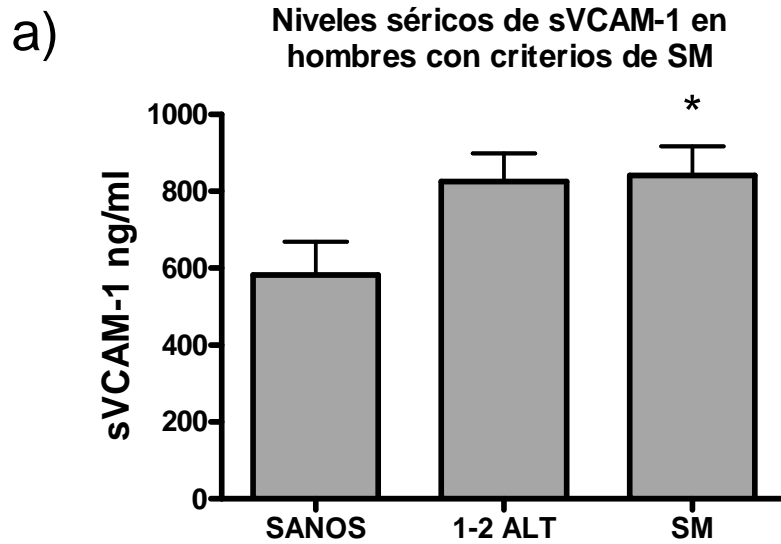


Figura 14.- Análisis de niveles séricos de la molécula de adhesión celular vascular-1, en hombres (a), y mujeres (b), organizados en tres grupos; sanos, con 1 o 2 criterios de SM, y jóvenes con SM. El análisis estadístico se realizó con la prueba *t* de Student (* = $p < 0.05$).

Las muestras estudiadas provienen de jóvenes con una edad que varía entre 17 y 24 años, un dato que es necesario reiterar es que todos ellos, hombres y mujeres,

se asumen sanos, son jóvenes universitarios de primer ingreso a su licenciatura, no corresponden a ninguna población hospitalaria o que asista de manera regular a una consulta médica. Sin embargo, como se mostró en los diferentes gráficos, los hombres presentan un perfil metabólico alterado más tempranamente, tienen elevación de triglicéridos y disminución de colesterol HDL, la circunferencia de cintura y la presión arterial sistólica también muestran diferencias significativas, pero en todos los casos no hay manifestaciones clínicas.

En las mujeres el colesterol HDL disminuido parece ser la alteración inicial. Los niveles de triglicéridos, el perímetro de cintura e inclusive la propia determinación de insulina no cambian tanto con respecto a sus controles.

La intención de haber presentado el análisis de los resultados, incluyendo a los grupos de jóvenes con uno y dos criterios de la AHA, se debe a, que considero que esos individuos van a evolucionar de forma paulatina y progresiva, hasta que completen las alteraciones que los defina como portadores de SM y años más tarde van a desarrollar alguna o algunas de las enfermedades asociadas a esta entidad; ya sea diabetes *mellitus* tipo 2, obesidad, hipertensión arterial, mayor dislipidemia y finalmente el daño vascular conocido como aterosclerosis, que va a explicar las enfermedades vasculares oclusivas en los diferentes territorios

Discusión

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones complejas de rutas metabólicas que coinciden en la elevación del riesgo de enfermedades vasculares. Dichas alteraciones incluyen: obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión arterial. Las causas iniciales y la progresión del SM en los humanos no han sido esclarecidas con exactitud, parece ser que las diferentes etapas y condiciones de vida impactan la progresión del SM. También es necesario recordar que han sido postulados múltiples factores que originan el SM, destacando la carga genética, el estilo de vida sedentario y obesogénico, la actividad física, el estrés, la microbiota intestinal, el alcoholismo y tabaquismo; sin embargo, estos mismos factores aceleran su evolución.

En la presente investigación transversal y cuantitativa, se encontró aumento de la CC en hombres y mujeres con SM con respecto a los grupos de individuos sanos de cada sexo. En el grupo de 1 o 2 alteraciones, los hombres presentaron aumento del perímetro de la cintura, pero no las mujeres. La CC es una alteración muy frecuente entre la población en general y en aquellas personas con criterios diagnósticos de SM son más evidentes, inclusive si se consideran diferentes etapas de la vida (niños, adolescentes, jóvenes o adultos). Estos resultados concuerdan con otros autores [41], que han encontrado la CC como una alteración típica en jóvenes con y sin SM. Es posible pensar que el origen del aumento de la CC en jóvenes, se deba al desequilibrio entre el consumo, gasto energético sumados a la carga genética, así como hábitos escolares. Resulta curioso que la CC en mujeres con SM aumenta de forma significativa con respecto a su grupo control, es posible que haya una participación de factores hormonales.

El colesterol HDL se encuentra disminuido de forma muy significativa en hombres y mujeres en comparación con el grupo de jóvenes sanos de cada sexo. También los jóvenes con 1 o 2 alteraciones presentan HDL disminuido, pero solo en mujeres se encuentra una diferencia significativa. Autores como Gobel, *et al.*, [39], concuerdan en que la disminución de las HDL es una de las alteraciones

frecuentes y de gran impacto en la regulación del metabolismo de lípidos. Los niveles bajos de HDL posiblemente se explican por dietas altas en calorías y hábitos como tabaquismo. Los TAG también tuvieron un aumento significativo en los individuos de ambos sexos con SM e incluso existe diferencia estadística entre los grupos de SM y de 1 o 2 alteraciones.

La disminución en las HDL e hipertrigliceridemia presente en los individuos estudiados con SM, evidencian dislipidemia aterogénica en dichos jóvenes. Además, la hipertrigliceridemia es considerada un desorden temprano del desarrollo y progreso del SM. Los resultados obtenidos concuerdan con los reportados por Rojas Rosalba, *et al.*, [42], para mexicanos adultos de entre 20 y 60 años (ENSANUT adultos). El aumento de TAG puede explicarse por un exceso de consumo de lípidos de forma continua en la dieta.

En el caso de la glucosa, solo las mujeres con SM presentan niveles elevados de forma relevante, mientras que para los hombres con SM, la glucosa solo presenta una tendencia a incrementarse. Es posible que el exceso de triglicéridos pueda favorecer defectos de hormonas secretadas por el tejido adiposo disfuncional y que en conjunto generen RI sistémica, de esta manera la glucosa permanece en mayor concentración y tiempo en torrente sanguíneo. Fenómenos que explican la hiperglicemia con hiperinsulinemia que se observa en algunos jóvenes con SM.

También se documenta en este trabajo que hombres y mujeres con SM presentan aumento significativo de PAD y PAS, como se muestra en las figuras 10 y 11. Algunos estudios de otros autores reportan alteraciones en personas adultas y adolescentes con enfermedades metabólicas [39]. Tal vez el desorden en la presión arterial sea el resultado de la disfunción endotelial por exceso de lípidos en sangre, hiperinsulinemia, cambios en la secreción de adipocinas e incremento de endotelinas sobre un tejido de músculo liso con capacidad contráctil exagerada.

Algunos de los resultados parecen controvertidos, por ejemplo algunos hombres con hiperinsulinemia sin criterios de SM muestran una disminución de los niveles séricos, mientras que en mujeres con las mismas características, la sVCAM-1 tuvo aumento significativo. Es posible que en estos jóvenes la carga genética sea el origen de hiperinsulinemia independiente a SM.

En cuanto al estado inflamatorio asociado a la molécula sVCAM-1, identificamos niveles elevados y significativos en jóvenes de ambos sexos con SM, no se hace evidente en individuos con 1 o 2 alteraciones pero si existe una tendencia al aumento de la molécula en los grupos de 1 o 2 alteraciones estudiados en este trabajo.

En suma, el SM en jóvenes genera cambios que alteran diversas biomoléculas entre las cuales destacan las moléculas relacionadas con rutas metabólicas de lípidos, carbohidratos y moléculas promotoras de inflamación. Esto podría traducirse como un “estado inicial de aterosclerosis” en jóvenes asumidos por sí mismos como personas saludables y sin síntomas de enfermedades. Por otro lado, el SM y la inflamación crónica predisponen a enfermedades metabólicas e inflamatorias crónicas de bajo grado. Estas modificaciones tienen un comportamiento dinámico para generar un aumento de riesgos para agravar el SM y padecer enfermedades como DMT2, HAS y aterosclerosis; dichas enfermedades comprometen la calidad de vida y explican la morbi-mortalidad [43].

Por tal motivo se propone a la sVCAM-1 como un marcador temprano de SM, la cual puede contribuir en el diagnóstico del SM y favorecer la prevención de obesidad, dislipidemia, RI, DMT2, hipertensión arterial, aterosclerosis, infarto agudo del miocardio y enfermedades vasculares cerebrales.

Conclusiones

- Las alteraciones que caracterizan al SM son: colesterol HDL bajo, aumento de la circunferencia de cintura y triglicéridos elevados.
- Los jóvenes universitarios con SM tienen niveles séricos elevados de la molécula sVCAM-1.
- sVCAM-1 evidencia un proceso inflamatorio crónico de bajo grado que posiblemente refleja un proceso aterogénico incipiente en jóvenes con SM.
- Por tal motivo se propone a la molécula sVCAM-1 como un marcador temprano de síndrome metabólico, así como un parámetro que puede evaluar la salud endotelial.
- Es muy importante realizar un estudio clínico integral con exámenes de laboratorio que permitan documentar el SM, porque NO existe congruencia con manifestaciones clínicas, es decir que, los jóvenes se asumen sanos y no lo están.

Es muy importante realizar dentro del campus universitario campañas y acciones que promuevan una vida saludable con mayor actividad física, dietas bajas en grasas y azúcares.

Bibliografía

1. Cornier M., Dabelea D, Hernandez T., Lindstrom R., Steig A., Stob N., Van Pelt R., Wang H y Eckel R.. *The metabolic syndrome*. Endocr Rev, 2008. 29(7): p. 777-822.
2. Alberti, K.G.M.M., P.Z. Zimmet, y W. Consultation, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus - Provisional report of a WHO consultation*. Diabetic Medicine, 1998. 15(7): p. 539-553.
3. Eckel, R.H., S.M. Grundy, y P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005. 365(9468): p. 1415-28.
4. Kaufman, *Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective*. Annu Rev Med, 2005. 56: p. 45-62.
5. Fulop, T., D. Tessier, y A. Carpentier, *The metabolic syndrome*. Pathol Biol (Paris), 2006. 54(7): p. 375-86.
6. Kahn R., Buse J., Ferrannini E. y Stern M., *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2005. 28(9): p. 2289-304.
7. Taslim, S. y E.S. Tai, *The relevance of the metabolic syndrome*. Ann Acad Med Singapore, 2009. 38(1): p. 29-5.
8. Alberts, B., *Essential cell biology*. 3rd ed. 2009, New York: Garland Science.
9. Devlin, T.M., *Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas*. 2004. 4ta Edición: p. 1216.
10. Boron Walter F. y Boulpaep Emile L., 2009, Medical Physiology, *El sevier*. segunda edición, p. 1337, Canadá.
11. Boudewijn Klop, Jan Willem F. Elte y Manuel Castro Cabezas. *Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets*. Nutrients. 2013, 5, 1218-1240.

13. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., y Cokkinos D.V., *Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome*. Postgrad Med Journal 2005;81:358–366.
14. Unger, R.H., *The physiology of cellular liporegulation*. Annu Rev Physiol, 2003. 65: p. 333-47.
15. Reaven, G.M., *Pathophysiology of insulin resistance in human disease*. Physiol Rev, 1995. 75(3): p. 473-86.
16. Medzhitov, R., *Origin and physiological roles of inflammation*. Nature, 2008. 454(7203): p. 428-435.
17. Koh K., Quon M., Han S., Chung W., Lee Y, y Shin E., *Anti-inflammatory and metabolic effects of candesartan in hypertensive patients*. Int J Cardiol, 2006. 108(1): p. 96-100.
18. Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S., Guidet B y Offenstadt G, *The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis*. Intensive Care Med, 2010. 36(8): p. 1286-98.
19. Brevetti G., Oliva G., Giugliano G., Schiano V., De Maio J. y Chiariello M., J Gen Intern Med, 2007. 22(5): p. 639-44.
20. Blankenberg, S., S. Barbaux, y L. Tiret, *Adhesion molecules and atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2003. 170(2): p. 191-203.
21. Lau D., Dhillon B., Yan H., Szmítko P. y Verma S., *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2005. 288(5): p. H2031-H2041.
22. Rice, G.E. y M.P. Bevilacqua, *An inducible endothelial cell surface glycoprotein mediates melanoma adhesion*. Science, 1989. 246(4935): p. 1303-6.
23. Lawson, C. y S. Wolf, *ICAM-1 signaling in endothelial cells*. Pharmacol Rep, 2009. 61(1): p. 22-32.
24. Woodside D., Kram R., Mitchell J., Belsom T., Billard M., McIntyre B. y Vanderslice P., *Contrasting roles for domain 4 of VCAM-1 in the regulation of cell adhesion and soluble VCAM-1 binding to integrin alpha4beta1*. J Immunol, 2006. 176(8): p. 5041-9.

25. Wang J., Pepinsky R., Stehle T., Liu J., Karpusas M., Browning B., y Osborn L., *The crystal structure of an N-terminal two-domain fragment of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1): a cyclic peptide based on the domain 1 C-D loop can inhibit VCAM-1-alpha 4 integrin interaction.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92(12): p. 5714-8.
26. Taylor, P., M. Bilisland, y M.D. Walkinshaw, *A new conformation of the integrin-binding fragment of human VCAM-1 crystallizes in a highly hydrated packing arrangement.* Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2001. 57(Pt 11): p. 1579-83.
27. Korenaga R., Ando J., Kosaki K., Isshiki M., Takada Y. y Kamiya A., *Negative transcriptional regulation of the VCAM-1 gene by fluid shear stress in murine endothelial cells.* Am J Physiol, 1997. 273(5 Pt 1): p. C1506-15.
28. Cross ., Chandrasekharan S., Jokonya N., Fowles A., Hamdy F., Buttle D. y Eaton C., *The expression and regulation of ADAMTS-1, -4, -5, -9, and -15, and TIMP-3 by TGF beta 1 in prostate cells: Relevance to the accumulation of versican.* Prostate, 2005. 63(3): p. 269-275.
29. Rasmussen L., Hansen P., Nabipour M., Olesen P., Kristiansen M. y Ledet T., *Diverse effects of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase on the expression of VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells.* Biochem J, 2001. 360(Pt 2): p. 363-70.
30. Singh R., Mason J., Lidington E., Edwards D., Nuttall R., Khokha R., Knauper V., Murphy G. y Gavrilovic J., *Cytokine stimulated vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ectodomain release is regulated by TIMP-3.* Cardiovascular Research, 2005. 67(1): p. 39-49.
31. Hogg N y., Laschinger M., Giles K., McDowall A., *T-cell integrins: more than just sticking points.* J Cell Sci, 2003. 116(Pt 23): p. 4695-705.
32. Carlos T., Schwartz B., Kovach N., Yee E., Rosa M., Osborn L., Chi-Rosso G., Newman B. y Lobb R., *Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells.* Blood, 1990. 76(5): p. 965-70.

33. Shirodkar, A.V. y P.A. Marsden, *Epigenetics in cardiovascular disease*. Current Opinion in Cardiology, 2011. 26(3): p. 209-215.
34. Mackesy, D.Z. y M.L. Goalstone, *Insulin augments tumor necrosis factor-alpha stimulated expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells*. Journal of Inflammation-London, 2011: 8.
35. Andersson J., Peter Libby y Göran K. Hansson, *Adaptive immunity and atherosclerosis*. Clinical Immunology, 2010: 134, 33–46
36. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Bonadonna RC., Muggeo M. y Bruneck Study. *Metabolic Syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study*. International Journal of Obesity, 2003. 27(10): p. 1283-1289.
37. Ingelsson, E., J. Hulthe, y L. Lind, *Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome*. European Journal of Clinical Investigation, 2008. 38(7): p. 502-509.
38. Pontiroli AE., Frigè F., Paganelli M. y Folli F. *In morbid obesity metabolic abnormalities and adhesion molecules correlate with visceral fat; Effect of weight loss through surgery*. Diabetes, 2008. 57: p. A482-A482.
39. Gøbel RJ., Jensen SM., Frøkiaer H., Mølgaard C. y Michaelsen KF., *Obesity, inflammation and metabolic syndrome in Danish adolescents*. Acta Paediatr, 2012, 101(2): p. 192-200.
40. Mattsson N., Ronnema T., Juonala M., Viikari J. S. A. y Raitakari O. T., *The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. Journal of Internal Medicine, 2007. 261; 159–169.
41. Jiménez-Flores, J., Murguía-Romero, M., Mendoza-Ramos, M., Sigrist-Flores, S., Rodríguez-Soriano, N., Ramírez-García, L., Jesús-Sandoval, R., Álvarez-Gasca, M., Orozco, E., Villalobos-Molina, R. y Méndez-Cruz, A. 2012, *Metabolic syndrome occurrence in university students from México City: The binomium HDL/waist circumference is the major prevalence factor*. Open Journal of Preventive Medicine, 2, 177-182.

42. Rojas R., Aguilar-Salinas C., Jiménez-Corona A., Shamah-Levy T., Rauda J, Ávila-Burgos Leticia, Villalpando Salvador, Lazcano Ponce Eduardo, 2010, *Metabolic syndrome in Mexican adults*. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud publica de Mexico*, 52 supl 1:S11-S18.
43. Russell Ross., 1999, *Atherosclerosis — an inflammatory disease*, *New England Journal of Medicine*, 340:115-126.