



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRAN”

Campo disciplinario: Epidemiología Clínica

T E S I S

Determinantes de valores altos (percentil >75) de factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) en población adulta del INCMNSZ.

Que para optar por el grado de maestra en ciencias de la salud

Presenta: LN. Alhely Gaytán Santillán

Tutor: Dr. Daniel Cuevas Ramos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Ciudad de México. septiembre de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice

	Página
Glosario de abreviaturas	1
1. MARCO TEÓRICO	2
1.1. Factor de Crecimiento de Fibroblastos	2
1.2. FGF21 definición	3
1.3 Mecanismo de acción	5
1.3. Acciones de FGF21.	6
1.4. Niveles de FGF21	7
1.5. Interacción con enfermedades crónicas.	8
1.6. Interacción con parámetros clínicos y bioquímicos	9
2. ANTECEDENTES	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4. HIPOTESIS	13
5. JUSTIFICACIÓN	13
6. OBJETIVOS.	13
5.1. Objetivo general.	13
5.2. Objetivos específicos.	13
7. MATERIAL Y METODOS	14
7.1 Diseño del estudio.	14
7.2 Lugar y tiempo del estudio.	15
7.3 Tamaño de la muestra.	15
7.4 Población de estudio	17
7.5 Criterios de selección	17
7.6 Análisis estadístico	18
7.7 Variables y definiciones	20
7.8 Diagrama de flujo.	30
8. RESULTADOS	31
9. DISCUSIÓN	40
10. CONCLUSIÓN	43
11. CRONOGRAMA	44
10. REFERENCIAS	44
11. ANEXOS	46

Glosario de abreviaturas

Ácidos grasos libres	AGL
Ácidos grasos libres suprafisiológicos	FFA
Adult Treatment Panel III	ATP III
Chi cuadrada	χ^2
Desviación estándar	DE
Diabetes mellitus tipo 2	DM2
Factores de crecimiento de fibroblastos	FGF
High density lipoprotein	HDL
Homeostatic model assessment	HOMA-IR
Índice de masa corporal	IMC
Miligramos	mg
Miligramos por decilitro	mg/dl
Percentil 75	p75
Picogramos sobre mililitro	pg/ml
Proliferador de peroxisoma alfa	PPAR α
Proliferador de peroxisoma gamma	PPAR γ
Proteína C reactiva	PCR
Proteína de unión a elementos de respuesta de carbohidratos	ChREBP
Receptores de factores de crecimiento de fibroblastos	FGFR
Tejido adiposo blanco	WAT
Tejido adiposo marrón	BAT
Tensión arterial sistólica	TAS
Tensión arterial diastólica	TAD

MARCO TEÓRICO

Factor de Crecimiento de Fibroblastos

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) son proteínas de señalización secretadas con funciones de amplio alcance en proliferación celular, desarrollo y curación de heridas ^(1, 2). Los FGF actúan como autocrinos, paracrinos y /o hormonas endocrinas al unirse a los receptores de FGF (FGFR)⁽²⁾

En el adulto, los FGF participan en la regulación de la supervivencia celular, la proliferación, la migración, la diferenciación y el metabolismo ⁽³⁾. Es de destacar que los FGF endocrinos tienen una función reguladora en diferentes rutas metabólicas, incluyendo mineral, ácidos biliares, lípidos y metabolismo de hidratos de carbono ⁽³⁾

Los FGF paracrinos que incluyen FGF8, FGF9, FGF10 y FGF16 actúan como señales paracrinas en el desarrollo del corazón embrionario. Además, FGF paracrinos que incluyen FGF2, FGF9, FGF10 y FGF16 desempeñan papeles como señales paracrinas en la fisiopatología del corazón posnatal y FGF15 / 19, FGF21 y FGF23 son FGF endocrinos típicos puesto que ejercen sus señales como hormonas ⁽⁴⁾

FGF21

Definición

El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) es una proteína de 209 aminoácidos, miembro atípico de la familia de FGF que funciona como un factor endocrino. FGF21 ejerce sus efectos metabólicos pleiotrópicos a través de sus acciones sobre múltiples objetivos, incluyendo tejido adiposo, hígado, cerebro y páncreas. La expresión de FGF21 está bajo el control tanto del receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma (PPAR γ) como del receptor activado por proliferador de peroxisoma alfa (PPAR α). ⁽⁵⁾

Mecanismo de acción

Todos los FGF paracrinos median respuestas biológicas como proteínas extracelulares al unirse y activar receptores de tirosina quinasa FGF de superficie celular (FGFR) con heparina / sulfato de heparano como cofactor ⁽⁶⁾. Las diferencias clave que distinguen a los FGF endocrinos miembros de la subfamilia de autocrina o paracrina son su falta de heparina débil, vínculos y su dependencia de la familia Klotho, y a las proteínas de membrana como correceptor para la activación de la señalización FGFR ⁽⁷⁾. Se requiere b-Klotho para FGF21 para regular el metabolismo de la glucosa y los lípidos ⁽⁸⁾. A través de su región C-terminal, FGF21 usa b-Klotho como anclaje para activar la señalización mediada por FGFR para lograr la especificidad tisular [9]. Recientemente estudios han demostrado que FGFR1c es uno de los receptores preferidos para FGF21, incluyendo FGFR1c, FGFR2c, FGFR3c y FGFR4 ^(8, 9).

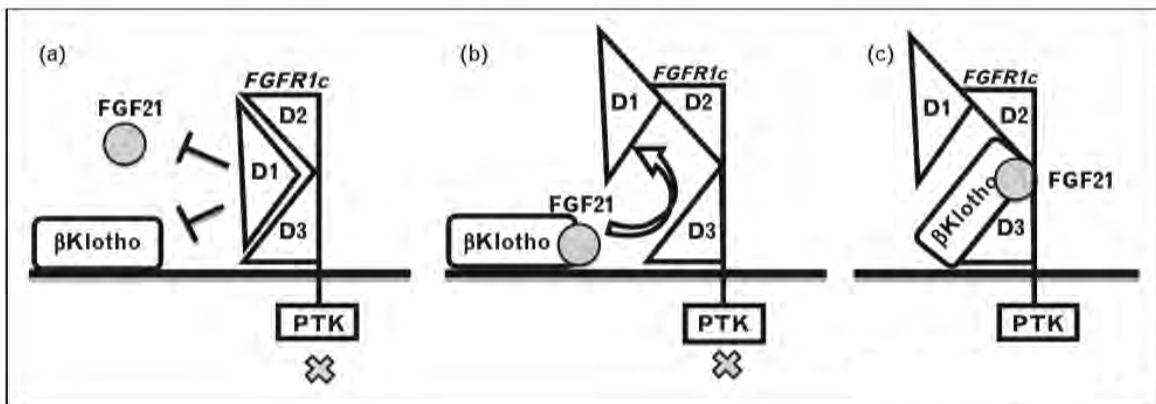


Figura.1 Activación del receptor FGFR1c y FGF21
Cuevas-Ramos, D., Aguilar-Salinas, C., & Gómez-Pérez, F. (2012). Metabolic actions of fibroblast growth factor 21. *Curr Opin Pediatr*, 24(4), 523-529.

(a) El dominio D1 inhibe la interacción entre b-Klotho o FGF21 con la región D2-D3 del receptor. **(b)** La interacción entre FGF21 y b-Klotho supera el efecto inhibitorio de D1. **(c)** El complejo FGF21 / b-Klotho se une a la región D2-D3, lo que permitirá la dimerización y activación del receptor. FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; PTK, proteína tirosina quinasa.

Acciones

El hígado y FGF21

El FGF-21 se expresa principalmente en el hígado ⁽¹⁰⁾ y es un potente activador de la captación de glucosa, modulando la expresión de RNAm y la síntesis del transportador de glucosa GLUT-1.

El ayuno prolongado puede inducir la expresión de FGF21, también causa diversos efectos del ayuno; específicamente, FGF21 estimula la oxidación de los ácidos grasos y la producción de cuerpos cetónicos en el hígado e inhibe la lipogénesis ^(11,12-13)

Otros estímulos recientes detectados para la expresión de FGF21 durante la inanición fue la activación del factor de transcripción 4 (ATF4) ⁽¹⁴⁾. Algunas acciones metabólicas de FGF21 son similares a los del glucagón; sin embargo, FGF21 no aumenta la glucogenólisis ⁽¹⁵⁾. FGF21 también tiene acciones endocrinas después de la alimentación. El alto contenido de carbohidratos, inducen la expresión y la liberación de FGF21 del hígado ⁽¹⁶⁾ Además algunos estudios in vivo e in vitro encontraron que los ácidos biliares al unirse al receptor α activado por el proliferador de peroxisoma activan el factor 21 de crecimiento de fibroblastos (FGF21) y aumentan la oxidación de los ácidos grasos hepáticos. ⁽¹⁷⁾

Tejido adiposo y FGF21

FGF21 induce la expresión de la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1) en WAT ⁽¹⁷⁾. UCP1 es una proteína típica en BAT que está implicada en el desacoplamiento de la respiración y la termogénesis. Este fenómeno es el llamado "oscurecimiento" de WAT, que generalmente ocurre en WAT subcutáneo dominado por el nervio simpático; FGF21 es capaz de regular la termogénesis usando este mecanismo ⁽¹⁰⁾. Además, FGF21 activa la expresión y secreción de APN en los lipocitos mediante señalización autocrina o paracrina ^(18,19) regulando así el metabolismo de los glucolípidos en los tejidos adiposos y mejorando aún más la sensibilidad a la insulina. Los resultados del experimento in vivo e in vitro también mostraron que

FGF21 estimula la expresión de genes asociados con la ingesta de glucosa y la termogénesis en BAT, regulando así el metabolismo energético ^(16,20,21,22).

El factor de crecimiento de fibroblastos FGF21 regula procesos metabólicos particularmente durante la alimentación o el hambre, influyendo finalmente en la producción de energía. ⁽²³⁾ Una vez liberado a la circulación, sus efectos los produce mediante su unión con su receptor (FGF-R, particularmente el tipo 1). Dicha interacción ocurre de manera exclusiva en el tejido adiposo ⁽²³⁾ Produce respuestas intracelulares que tienen como resultado los siguientes cambios metabólicos:

1. Aumenta la captación de glucosa en adipocitos (línea celular 3T3-L1 y adipocitos humanos) ⁽²³⁾
2. Después de la administración subcutánea como tratamiento, logró normalizar los niveles de glucemia, insulinemia e hipertrigliceridemia en ratones ob/ob (modelo de diabetes y resistencia a la insulina) ⁽²³⁾ así como en monos Rhesus con diabetes ⁽²⁴⁾
3. Por otro lado, su menor expresión produjo aumento considerable del nivel de triglicéridos en suero con importante acumulo de grasa en el hígado ⁽²⁵⁾
4. Mejora el perfil de lipoproteínas al disminuir el colesterol total con disminución en el c-LDL e incrementar el colesterol HDL ⁽²⁴⁾
5. Después de ayuno prolongado, promueve la oxidación de ácidos grasos y aumenta la formación de cuerpos cetónicos ^(26,27)

Niveles de FGF21

Se ha observado que los valores medios en población sana en adultos jóvenes fueron 267 pg/ml, adultos 292 pg/ml y adultos mayores 359 pg/ ml. Siendo el valor

140 pg/ml el de percentil 25 y 481 pg/ml el del percentil 75. ⁽²⁸⁾ Otro estudio de adultos sanos con edades similares al estudio anterior, se encontró que en adultos mayores (n= 50, edad media de 65,3 años) una concentración de FGF21 en suero en ayunas de 468 pg/ml ⁽²⁹⁾. En el estudio de Taniguchi H, (n = 539, edad promedio de 61.9 años) reportó un valor de dos veces menor de 210 pg/ml (114, 335) ⁽³⁰⁾

Interacción con enfermedades crónicas

FGF21 se activa bajo diferentes condiciones, muestra una superposición funcional extensa en términos de mejorar la tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina, pérdida de peso y lípidos, y metabolismo energético, particularmente en condiciones patológicas tales como diabetes, obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares y renales. ⁽³¹⁾

Se considera al FGF-21 como un elemento clave que une las vías metabólicas del metabolismo de ácidos grasos vía PPAR-alfa con el control de la glucosa y lipoproteínas por vías independientes a la de insulina. ⁽³²⁾

Los niveles séricos de FGF21 son significativamente elevados en sujetos con sobrepeso / obesidad y se correlacionan estrechamente con un grupo de factores de riesgo cardio metabólicos. ⁽³³⁾

La expresión de FGF21 en el hígado está controlada por PPAR-alfa. Estudios recientes sugieren que las concentraciones suprafisiológicas de ácidos grasos libres (AGL) son necesarias para inducir la síntesis y liberación de FGF21 a la circulación (es decir, inanición, lactancia, terapia con hormona de crecimiento y actividad física intensiva). El incremento de FGF21 podría estar dirigido a mejorar la producción de energía (gluconeogénesis) y su utilización (aumento de la oxidación de los ácidos grasos libres, la cetogénesis y la absorción de glucosa). ⁽³⁴⁾ Datos recientes sugieren que FGF21 también aumenta el apetito. De forma similar a los agonistas farmacológicos de PPAR-gamma, la administración crónica de FGF21 podría tener consecuencias benéficas (aumento de la sensibilidad a la insulina) e indeseables (reducción de la masa ósea). Los carbohidratos también inducen la expresión de FGF21 mediada por la proteína de unión a elementos de respuesta de carbohidratos

(ChREBP). Las condiciones relacionadas con la resistencia a la insulina se han asociado con un aumento de los niveles de FGF21. El incremento de FGF21 es inducido tanto por la hiperglucemia como por los altos niveles de AGL, las afecciones generalmente se presentan con una sensibilidad a la insulina reducida. El incremento de FGF21 podría ser un mecanismo contra la glucotoxicidad y la lipotoxicidad. ⁽³⁴⁾ **Figura 2**

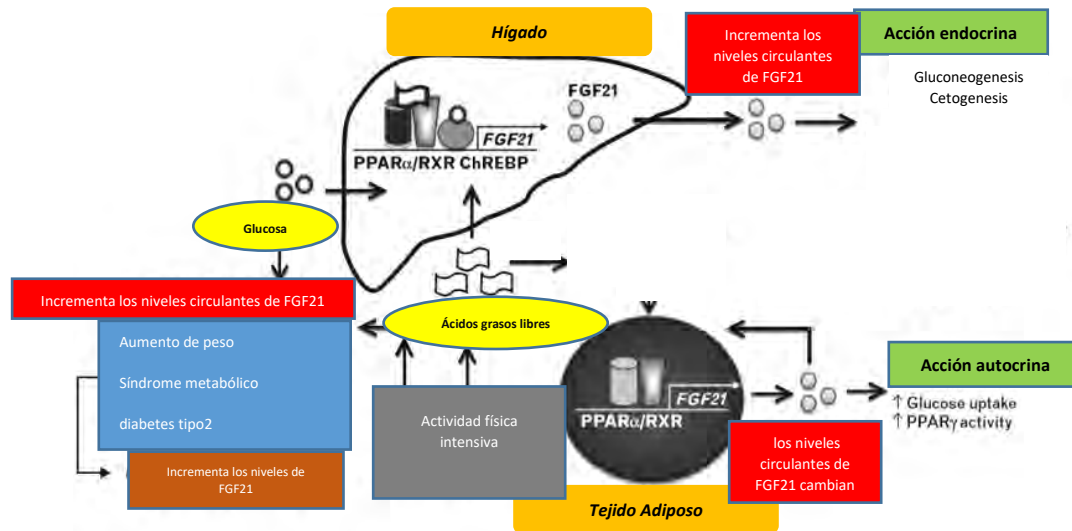


Figura.2 FGF21 e interacción en condiciones patológicas
 Cuevas-Ramos, D., Aguilar-Salinas, C., & Gómez-Pérez, F. (2012). Metabolic actions of fibroblast growth factor 21. *Curr Opin Pediatr*, 24(4), 523-529.

Interacción con parámetros clínicos y bioquímicos

En un estudio se demostró una fuerte asociación positiva de los niveles séricos de FGF21 con la edad, varios parámetros de adiposidad (IMC, circunferencia de la cintura, proporción cintura-cadera y porcentaje de grasa), resistencia a la insulina (aumento de la insulina en ayunas y HOMA-IR y disminución de QUICKI) y perfiles lipídicos adversos (aumento de triglicéridos y disminución del colesterol-HDL). ⁽³⁵⁾

Los moduladores de la síntesis de FGF21 son ayuno prolongado, carbohidratos, restricción proteica, aumento del estrés oxidativo y actividad simpática. Existen además diferentes estímulos que causan niveles de ácidos grasos libres suprafisiológicos (AGL), como el ejercicio, aumentan los niveles circulantes de FGF21. La actividad del receptor- α (PPAR- α) es inducida por el ayuno y los AGL. (36) Además de algunos factores como fumar activan el mecanismo de producción de especies reactivas de oxígeno que ocasiona un aumento en la expresión de FGF21. **Figura 3** (36)

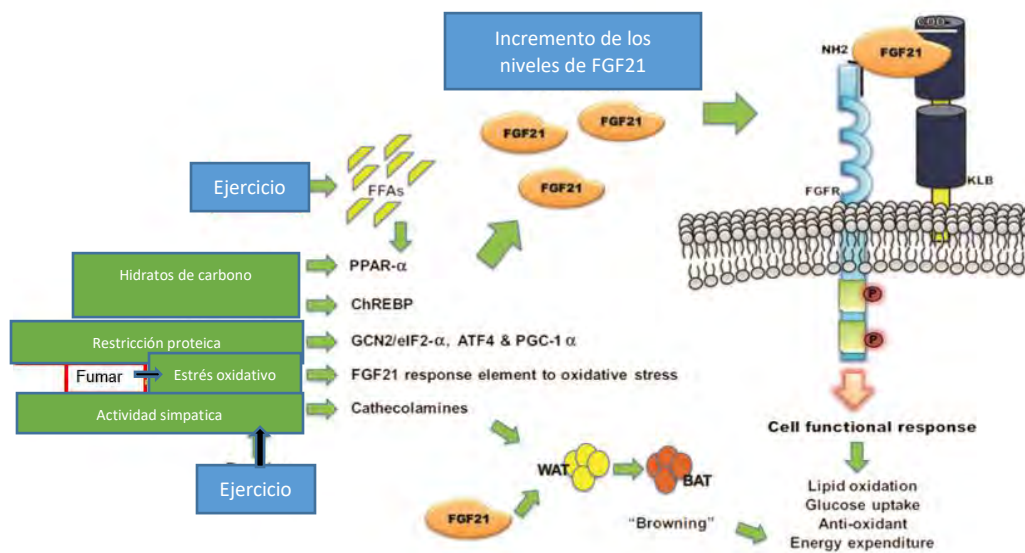


Figura 3. Factores clínicos e incremento de FGF21
Daniel Cuevas-Ramos, Carlos A. Aguilar-Salinas. Modulation of energy balance by fibroblast growth factor 21. Horm Mol Biol Clin Invest 2016

Antecedentes

Dos estudios describen cambios de los niveles de FGF21 con enfermedades crónicas, Cuevas Ramos D. et al. (2009) evaluó el papel de FGF21 sobre el balance energético, lípidos y glucosa en hombres y mujeres, edad entre 20 a 69 años. El grupo 1 estaba integrado por pacientes con síndrome metabólico definido por los criterios de NCEP ATP III y el grupo 2 fueron voluntarios en buen estado general de salud, sin ningún criterio de síndrome metabólico definido por los criterios de NCEP ATP III. Encontraron que la glucosa en ayunas, (OR = 0,30, p = 0,01) y HOMAIS

(OR = 0,68, p = 0,01) fueron factores independientes que influyen en los niveles plasmáticos de FGF21. FGF21 sérico se correlacionó positivamente con la adiposidad, la insulina en ayunas y los triglicéridos, pero negativamente con el colesterol HDL y la adiponectina, después de ajustar por edad e índice de masa corporal (IMC). Se demostró una asociación independiente entre el suero FGF21 y el síndrome metabólico.

Gómez-Sámano MÁ et al. (2017) realizaron un estudio donde evaluaron a hombres y mujeres, entre 18 a 70 años, con diabetes tipo 2 y otro grupo con nefropatía diabética. Se demostró que FGF21 es un marcador independiente de la función renal utilizando la clasificación de KDIGO para tasa de filtrado glomerular y albuminuria. El modelo de regresión mostró que por cada cambio de 1 pg/ml de FGF21 aumentará la tasa de filtrado glomerular alrededor de 0.002 a 0.004 ml/min/1.73 m² (p <0.001). Asimismo, por cada aumento de 1 pg/ml de FGF21 la albuminuria aumentará 0.001 mg/día la albuminuria (p <0.01). La actividad antioxidante del suero mostró asociación independiente con la tasa de filtrado glomerular pero no así con la albuminuria. Se demostró una correlación positiva de FGF21 y la relación LDLox/LDLtotal.

En otros estudios que evaluaban los factores que incrementan los niveles de FGF21. Cuevas Ramos D. et al. (2012) evaluó el factor ejercicio en 60 mujeres jóvenes sanas sedentarias (24±3.7 años) con IMC (21.4±7.0 kg/m²), encontraron que aumentaron los niveles de FGF21 después de las dos semanas de ejercicio, hubo correlaciones de FGF21 con AGL, glucosa en ayuno, actividad física, adiponectina y creatinina. METs fue un factor independiente para aumentar FGF21 después del ejercicio. Kwok-leung Ong. et al. (2014) realizaron un estudio para evaluar eventos cardiovasculares en 9795 pacientes con DM2, entre 50-75 años se les administraron 200mg de fenofibrato al día y se comparó contra placebo, sus resultados demuestran que el IMC, índice cintura cadera, glucosa en ayunas, HOMA-IR, TG, creatinina, tabaquismo y el sexo femenino aumentó los niveles de FGF21 en el modelo.

Bhavna N. et al. (2017) estudió el factor alcohol en modelos animales administrándoles ethanol 0.4g*kg, ethanol 0.9 g*kg y placebo durante 16 semanas. Demostraron que el etanol induce un aumento de los niveles de FGF21, los resultados de los niveles de FGF21 basales de los tres grupos y del grupo control fueron parecidos, en el grupo con etanol 0.4g incrementaron 13 veces más y en el de etanol 0.9g aumentaron 40 veces comparados con el basal. El estudio de Qung Li. et al. (2016) realizado en 1668 pacientes con enfermedad coronaria, su principal objetivo fue evaluar eventos cardiovasculares con FGF21 obteniendo correlaciones débiles en variables como edad, sexo, IMC, TAS, TG y ApoB.

En otro estudio Yu Li. Et al. (2016) incluyeron 11 sujetos con insulinoma, 22 sujetos sanos, emparejados por edad y sexo, donde evaluaron insulina con los niveles de FGF21 como principal objetivo, sus resultados mostraron que en los sujetos con insulinoma tenían niveles sus niveles fueron 6 veces más altos contra los sujetos sanos, las correlaciones fueron en insulina, ALT, AST, TG, IMC y glucosa.

Kaori Kakanishi. et al. (2017) estudió a 90 hombres, 140 mujeres en buen estado de salud, 40-64 años, sin consumo de medicamentos, sin enfermedades agudas en las dos semanas anteriores, ellos evaluaron el factor fumar, y encontraron que los niveles de FGF21 estaban elevados en los sujetos que fumaban y principalmente en el sexo masculino. Xinmei Zhang. et al. (2008) realizaron un estudio 126 sujetos chinos, 63 hombres, 73 mujeres, el factor de mayor importancia para su evaluación fue obesidad y SM, encontraron los niveles de FGF21 más altos en sujetos con obesidad que en sujetos delgados, con la variable HTA y con SM. Además, encontraron correlaciones de IMC, insulina en ayuno, HOMA-IR y TG con FGF21.

Planteamiento del problema

FGF21 se considera una hormona que proporciona el balance en el metabolismo del cuerpo, no se conocen en su totalidad los factores relacionados con los niveles muy altos >percentil 75 de FGF21, existe mucha información sobre ella y sus características fisiológicas pero la evidencia no es suficiente para llegar a una conclusión de las variables asociadas y su posible impacto y mecanismo a largo plazo.

Justificación

Es relevante identificar a los factores que elevan a FGF-21 y su efecto en las concentraciones del mismo, ya que es considerada una hormona relacionada con el metabolismo de glucosa, insulina, lípidos y obesidad en humanos.

Ello podría dar pie a que, en una evaluación prospectiva, se identifiquen los factores que incrementan los niveles de FGF-21, y utilizarse como un posible marcador de riesgo cardiovascular puesto que es una hormona que, aunque actúa ayudando al metabolismo.

Pregunta de Investigación

¿Qué factores clínicos, antropométricos y bioquímicos podrían asociarse con los niveles altos de FGF21 (>percentil 75) en población de adultos (>20 años) del INCMNSZ?

Hipótesis

Los factores clínicos (actividad física y consumo de tabaco) antropométricos (IMC, c. cintura) y bioquímicos (glucosa y perfil de lípidos) se asocian con niveles altos de FGF21(>p75) en población de adultos (>20 años) del INCMNSZ

Objetivo General

Explorar la asociación de factores clínicos, antropométricos y bioquímicos con los niveles altos de FGF21 (>p75) en población de adultos del INCMNSZ

Objetivos Específicos

- Determinar la asociación de factores clínicos con valores altos(>p75) de FGF21
- Determinar la asociación de factores antropométricos con valores altos (>p75) de FGF21
- Determinar la asociación de factores bioquímicos con valores altos (>p75) de FGF21

Factores clínicos: Consumo de alcohol, consumo de tabaco, actividad física.

Factores antropométricos: c. cintura, c. cadera, peso, talla, e IMC

Factores Bioquímicos: Glucosa, insulina, HOMA-IR, perfil de lípidos, transaminasas, PCR, creatinina, ácido úrico, adiponectina, y leptina.

Metodología

Diseño del estudio.

Transversal, comparativo

Análisis secundario de tres bases de datos de los estudios:

“Factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) como marcador sérico del metabolismo de glucosa, lípidos y obesidad, en pacientes con síndrome metabólico. “n=210

“Diferencias en la composición corporal de mujeres con obesidad metabólicamente sanas y no sanas” n=21

“Asociación de los marcadores de estrés oxidativo y FGF21 en suero en pacientes con nefropatía diabética y los distintos grados de enfermedad renal” n=301

Se analizará un registro de sujetos adultos. Los sujetos de estudio fueron seleccionados mediante visitas al INCMNSZ, los cuales fueron sometidos a evaluaciones

- **Clínicas**
- **Bioquímicas**
- **Antropométricas**



Lugar y tiempo de estudio.

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

Periodo: Septiembre – abril 2018

Tamaño de muestra

En el estudio de **FGF21 y síndrome metabólico** se utilizó un tamaño de muestra que entre ambos grupos se calcula una diferencia de al menos 20% entre los resultados de FGF-21. Considerando que el valor promedio de FGF-21 es de 360 pg/ml se obtiene un tamaño de efecto (E) de 72 (20% x 360). A su vez, la desviación estándar de los valores de FGF-21 ha sido calculada en 100 pg/ml por lo cual el tamaño del efecto estandarizado (E/S) se calculó en 0.72. Considerando un valor de alfa de 0.05 (dos colas) y beta de 0.10 con un poder de 90% se obtiene un total de individuos de 81, como se describe con la ecuación para estudios con análisis estadístico para variables cuantitativas continuas:

$$N = [(1/q_1 + 1/q_2)S^2(z_\alpha + z_\beta)^2] / E^2; \text{ en donde}$$

E = tamaño del efecto

q1 = proporción de sujetos en el grupo 1 = 50% (0.5)

q2 = proporción de sujetos en el grupo 2 = 50% (0.5)

$z_\alpha = 1.96$ cuando $\alpha = 0.05$ (dos colas)

$z_\beta = 1.282$ cuando $\beta = 0.10$, con ello se sustituye y se obtiene que:

$$\begin{aligned} N &= [(2+2)100 (1.96 + 1.282)^2] / 5184 \\ N &= n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3 \quad 4 \times 10,000 \times 10.5 / 5184 = 81 \\ N \text{ por grupo} &= \sim 40 \end{aligned}$$

N total = 81

En el de pacientes con diabetes

Se calculó el tamaño para correlación entre dos variables continuas

Esperando encontrar una correlación positiva de al menos 0.20, 0.30 y 0.40, con un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20 (poder de 80%) se obtiene que la muestra necesaria es:

Correlación esperada	Tamaño de muestra
0.20	153
0.30	67
0.40	37

Por lo anterior, consideramos una muestra de **120 pacientes** por grupo esperando una correlación de 0.25.

En el **de pacientes con obesidad** Se calculó el tamaño de muestra con la fórmula de diferencias de medias, basándonos en los resultados del estudio realizado por Fabrinii, en donde determinaron la cantidad de TAV mediante DXA, teniendo diferencias estadísticamente significativas.

$$n = 2 \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)\sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right)^2$$

$$Z\alpha = 0.05 = 1.96$$

$$Z\beta = 1 - \beta = .20 = 0.84$$

$$\mu_1 = 1714$$

$$\mu_2 = 885$$

$$\sigma = 585$$

$$n = 2 \left(\frac{(1.96 + 0.84)585}{1714 - 885} \right)^2 = 7.80 = \mathbf{8 \text{ sujetos por grupo}}$$

Se hizo un cálculo adicional basándonos en el estudio de Camhi, en donde determinaron el TAV utilizando la tomografía axial computarizada en mujeres y

hombres con obesidad, Para el cálculo solo se tomaron la media y DE del grupo de mujeres.

$$n = 2 \left(\frac{(1.96 + 0.84)53.2}{146.7 - 108.7} \right)^2 = 30.52 = 31 \text{ sujetos por cada grupo}$$

Población de estudio

Datos de los pacientes incluidos en las tres bases de datos mencionadas

Criterios de inclusión

- Ambos géneros
- Mayores de 20 años
- Nacidos en México
- Sujetos controles (sin ninguna comorbilidad)
- Sujetos con DM2
- Sujetos con Síndrome metabólico determinado por ATPIII
- Sujetos metabólicamente sanos con obesidad
- Contar con los niveles de FGF21 en pg/ml

Criterios de exclusión

- Embarazo
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Alguna complicación micro y macrovascular de DM2
- No tener los datos completos de las variables a analizar
- No tener los resultados de FGF21

Análisis estadístico

Las variables cualitativas (consumo de tabaco, consumo de alcohol), serán descritas con n y porcentaje.

Las variables cuantitativas (glucosa, insulina, HOMA-IR, perfil de lípidos, transaminasas, PCR, creatinina, ácido úrico, adiponectina, leptina, c. cintura, c. cadera, peso, talla, e IMC y actividad física) serán descritas con media y DE con distribución normal o mediana y rango intercuartilar para variables con libre distribución

Se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables.

Se compararán promedios y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar según corresponda con la prueba de t de Student de muestras independientes o bien con U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas

Las variables cualitativas serán comparadas con χ^2

Se estratificará por cuatro grupos; sujetos con DM2, síndrome metabólico, obesidad y sanos donde se comparará los parámetros significativos clínicos y bioquímicos agrupado por los niveles de FGF21 debajo de p75 y arriba de p75

Se realizará también un análisis de correlación entre las variables cuantitativas y los niveles de FGF21

Se realizará de manera exploratoria un modelo de regresión logística para determinar los factores que se asocian con un nivel igual o mayor al percentil 75 de FGF21 en cada grupo

Se utilizará el programa de estadística SPSS 22.0 considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Variables a medir y definiciones operacionales

Antropométricos

Parámetro	Medición	Tipo de variable	Definición
Peso corporal	Kg.	Cuantitativa continua	Medición en una báscula calibrada diariamente.
Talla	Metros	Cuantitativa continua	Medición con estadímetro certificado para adultos.
Presión arterial	mmHg	Cuantitativa continua	Después de 5 min. de que el paciente permanezca sentado, en reposo, brazo izquierdo, con un esfigmomanómetro de mercurio apropiadamente calibrado y el brazalete de tamaño adecuado.
Cintura	cm.	Cuantitativa continua	Cinta métrica ajustada milimétricamente. La medición será realizada por una licenciada en nutriología certificada. Circunferencia mínima entre reborde costal y cresta iliaca.
Cadera	cm.	Cuantitativa continua	Cinta métrica ajustada milimétricamente. La medición será realizada por una licenciada en nutriología certificada. Circunferencia máxima entre la cintura y los muslos.

Con estos parámetros se calcularon los siguientes índices:

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

Bioquímicos

Todos los marcadores séricos fueron evaluados como variables cuantitativas continuas.

- Perfil de lípidos

Las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos fueron determinadas por métodos enzimáticos (Boehringer Mannheim). El colesterol HDL fue medido después de precipitación de VLDL y LDL por el método de fosfotungstato (Boehringer Mannheim) y el colesterol LDL determinado por medición con método inmunoquímico directo. Los coeficientes de variación intra-ensayo de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL son de 3, 5 y 5%, respectivamente.

- Glucosa e Insulina

La glucosa fue analizada por el método de glucosa-oxidasa (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany). Para la medición de insulina se utilizó inmunoensayo enzimático altamente específico (MEIA, Abbott Lab.) con niveles normales en ayuno proporcionados por el fabricante entre 7.1-15.6 $\mu\text{U/ml}$.

La glucosa e insulina se midieron de forma basal (minuto 0) y se consideró glucosa de ayuno anormal ≥ 100 mg/dl para definir el criterio de síndrome metabólico (tabla 1) y ≥ 90 mg/dl en voluntarios sanos.

- Índices de sensibilidad o resistencia a la insulina.

El que se determinó en este estudio es el HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment). Este se calcula así: $\text{IR-HOMA} = \text{glucosa (mmol/L)} \times \text{insulina (pg/mL)} / 22.5$. Al convertir mmol/L a mg/dl de glucosa y pg/ml a $\mu\text{U/ml}$ de insulina, el IR-HOMA

= Glucosa ayuno (mg/dl) x Insulina ayuno (μ U/ml) / 406. Se consideran normales valores menores de 4.0 unidades. Además, se calculó IS-HOMA de la siguiente manera: $[20 \times \text{Insulina (} \mu\text{U / ml)}] / [\text{FBG (mmol / L)} - 3.5]$.

- Medición de FGF-21, adipocinas y marcadores de inflamación crónica

El FGF-21 se midió mediante ELISA por espectrofotometría (BioVendor, Cat. No. RD191108200R) con sensibilidad de 7 pg/ml y límite del ensayo de 960 pg/ml, CV inter e intra-ensayo < 4%. Se midieron leptina y adiponectina de alto peso molecular (ELISA Millipore México, # EZHMWA-64K) como marcadores derivados del tejido adiposo relacionados con obesidad. Como marcadores de inflamación crónica se midieron proteína C reactiva de alta sensibilidad y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa (human) Millipore México, # HCYTO-60k-1TNFA).

Clínicos

- Antecedentes personales, tabaquismo, actividad física y otras variables a medir

VARIABLE	DEFINICIONES CONCEPTUALES	DEFINICIONES OPERACIONALES	TIPO
FGF-21 Variable de interés	Miembro de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y específicamente un miembro de la subfamilia endocrina	Ensayo por ELISA, espectrofotometría, rango 15-960 pg/ml, CV inter e intra-ensayo <4% Utilizada con percentil mayor de 75 o menor de 75	Cualitativa nominal
Sujetos control	Sujetos que no tiene ninguna lesión ni padecen ninguna enfermedad y ejercen con normalidad todas sus funciones	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hombres y mujeres 2. Edad >20 años 3. Voluntarios en buen estado general de salud, sin ningún criterio de síndrome metabólico definido por los criterios de ATP III, <p>Criterios de exclusión</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Dislipidemia 5. Pacientes con glucosa de ayuno mayor de 90 mg/dl 6. obesidad 7. DM2 	Cualitativa nominal

Sujetos con síndrome metabólico	Sujetos que tienen un conjunto de factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hombres y mujeres 2. Edad >20 años 3. Pacientes con síndrome metabólico definido por los criterios de NCEP ATP III <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes 	Cualitativa nominal
Sujetos con obesidad	Sujetos con un estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo.	<p>Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hombres y mujeres 2. Edad >20 años 3. IMC mayor o igual a 30kg/m² <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Síndrome metabólico 	Cualitativa nominal

Sujetos con diabetes tipo2	Una subclase de diabetes mellitus que no responde a la insulina o es dependiente. Se caracteriza inicialmente por resistencia a la insulina; y eventualmente por intolerancia a la glucosa e hiperglucemia	Criterios de inclusión: 1. Hombres y mujeres 2. Edad >20 años 3. Dx de diabetes por medición de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl Criterios de exclusión: 1. Complicaciones micro y macrovasculares	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	En años	Discontinua
Sexo	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres	Hombre o mujer	Cualitativa nominal
Circunferencia cintura	Es un índice que mide la concentración de grasa en la zona abdominal	Anormal > 102 cm hombres y > 88 cm en mujeres	Continua

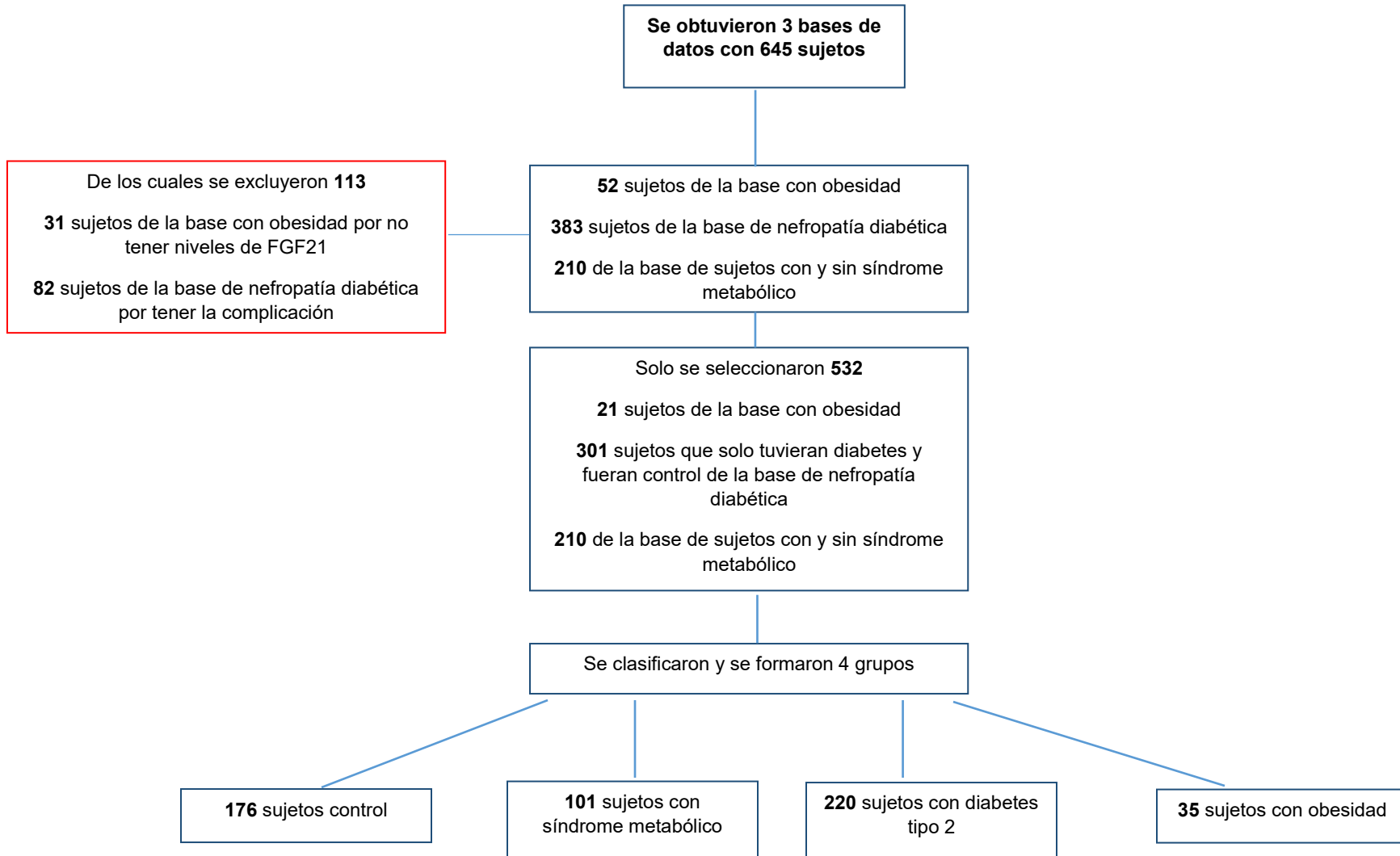
Triglicéridos	Clase de lípidos que se forman por una molécula de glicerina	Anormal de 150 mg/dl o mayores	Continua
C-HDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad	Anormal < 40 en hombres y < 50 en mujeres	Continua
Apo B 100	Proteína que contiene y transporta lípidos en la sangre, ligando del receptor de las LDL	Normal Hombres < 108 mg/dl; Mujeres < 99 mg/dl	Continua
AST y ALT	Enzimas normalmente se encuentran dentro de las células del hígado	Anormal ALT > 69 UI/L y AST > 56 UI/L	Continua
GGT	(GGT) enzima presente en los hepatocitos	Anormal GGT > 64 U/L	Continua
Proteína C Reactiva hs	Pertenece a un grupo de proteínas llamadas "reaccionantes de fase aguda" que aumentan en respuesta a la inflamación	Bajo riesgo < 1 mg/L, Riesgo promedio 1 a 3 mg/L, Riesgo alto > 3 mg/L	Continua
TAS y TAD	Valor máximo de la presión arterial cuando el corazón se contrae, es decir, cuando está en fase de sístole (TAS), Valor de la presión arterial cuando el corazón	Anormal TAS > 130 mmHg; TAD: > 80 mmHg	Continua

	se encuentra en reposo, cuando está en fase de diástole (TAD)		
Adipocinas	Adipocinas sustancias biológicamente activas encontradas en los adipocitos del tejido adiposo blanco, <ul style="list-style-type: none"> • Adiponectina • Leptina 	Medido por ELISA, ensayo ultra-sensible	Continua
Glucosa de ayuno	Marcador predictivo del riesgo de un individuo de ser diagnosticado en el futuro con diabetes mellitus tipo 2	Anormal > 100 mg/dl en casos y > 90 mg/dl en controles	Continua
Insulina de ayuno	Marcador bioquímico de insulina en sangre	Medición con ensayo de inmunometría de macropartículas ultra-específico, en $\mu\text{U/ml}$	Continua
Peso corporal (kg)	Es la masa del cuerpo en kilogramos	Medida en báscula calibrada diariamente	Continua
Talla (metros)	Altura de un individuo	Medición en estadímetro certificado para adultos	Continua
IMC	Es un sencillo índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para	$\text{Peso} / \text{Talla}^2$	Continua

	clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en los adultos		
Circunferencia cintura	Es un índice que mide la concentración de grasa en la zona abdominal, es un indicador sencillo y útil que permite conocer la salud cardiovascular	Cinta /métrica ajustada milimétricamente. Circunferencia mínima entre reborde costal y cresta iliaca.	Continua
Circunferencia cadera	Relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera, ambos valores en centímetros (cm)	Cinta métrica ajustada milimétricamente. Circunferencia máxima entre la cintura y los muslos.	Continua
HOMA IR	Modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina	Insulina [μ U / ml] \times Glucosa [MG/DL] / 406	Continua
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Nunca = Nunca ha fumado; Pasado = Fumó en el pasado 1 o más cigarros/día; Actualmente = en la actualidad y se clasificará como Leve = 1-14 /día; Moderado = 15-24 / día; Severo 25 o más/día	Categoría
Alcohol	Compuesto orgánico que contiene el grupo hidroxilo unido a un radical alifático o a alguno de sus derivados	Diario Semanal Mensual Ocasional	Categoría

		No consume	
<i>Actividad física</i>	Todo movimiento del cuerpo que hace trabajar a los músculos y requiere más energía que estar en reposo	Kilocalorías por día (cuestionario actividad física. Universidad de Laval (Quebec, Canadá) validado en población mexicana). Promedio de 3 mediciones, 2 días hábiles y 1 día fin de semana.	Continua

Flujograma de sujetos



Resultados

Las características clínicas de los participantes incluidos en el estudio se muestran en la [tabla 3](#). Se estudiaron un total de 532 pacientes, divididos en cuatro grupos: control, con síndrome metabólico, con diabetes tipo2, y con obesidad. En el grupo de sujetos control se reclutaron datos de 176 sujetos (67.6% mujeres). En el grupo de síndrome metabólico se obtuvo una muestra de 101 sujetos (81.2% mujeres). En el grupo de diabetes mellitus fueron los datos de 220 sujetos (60.3% mujeres). Y en los sujetos con obesidad se evaluaron 35 sujetos (85.7% mujeres). Los sujetos participantes en este estudio tuvieron una edad de 48(40-57) años.

Tabla 3. Características generales de los datos de las bases de estudio

<i>Variables</i>	Sujetos control (n=176)	Sujetos con síndrome metabólico (n=101)	Sujetos con diabetes tipo2 (n=220)	Sujetos con obesidad (n=35)
FGF21(pg/ml)	305.6(201.7-425.2)	392.0(265.4-524.8)	377.6(211.4-645.4)	274.6.1(215.0-381.8)
Edad (años)	42(32-50)	48(41-53)	56(49-61)	40(31-47)

Sexo				
Hombre	57(32.4%)	19(18.8%)	88(39.7%)	5(14.3%)
Mujer	119(67.6%)	82(81.2%)	132(60.3%)	30(85.7%)
Peso (kg)	66.6(58.8-72.0)	80.6(71.6-92.1)	67.9(59.6-77.4)	90.6(78.5-109.5)
Talla (cm)	1.60±0.08	1.6±0.09	1.5±0.08	1.6±0.06
IMC (kg/m2)	25.4(23.9-27.0)	30.2(27.3-33.4)	27.2(24.1-31.3)	34.0(31.9-45.9)

Los datos son presentados en medias y desviación estándar, medianas y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje

Las características bioquímicas, clínicas y antropométricas de los sujetos se muestran en las [tablas 4, 5,6 y 7](#). En el caso del grupo control, no hubo alguna variable diferente estadísticamente significativa.

Tabla 4. Características de los niveles de FGF21 en sujetos control con percentiles

Variables	Sujetos control (n=176)		P
	p<75 (n=136)	p≥75 (n=40)	
FGF21(pg/ml)	<425.2	≥425.2	
Edad (años)	41.0 (32-49)	43.0(31-53)	.401
Sexo			.256
Hombre	40(29.4%)	17(42.5%)	
Mujer	96(70.6%)	23(57.5%)	
Peso (kg)^a	66.4(58.1-71.7)	67.2(61.1-74.0)	.309
Talla (m)[*]	1.60±0.09	1.60±0.09	.538
IMC (kg/m2)^a	25.4(23.9-26.9)	26.4(23.9-27.4)	.255
C.cintura (cm)^a	87.0(82.0-92.2)	91.0(84.0-94.0)	.112
C.cadera (cm)^a	100(96-105)	102(97.5-106.0)	.221
TAS (mmHg)^a	110(100-120)	110(100-120)	.466
TAD (mmHg)^a	71(67-80)	70(69-80)	.579
Glucosa(mg/dl)^a	86(80-91)	86.5(82-92)	.497
Insulina(μU/ml)^a	7.7(5.3-10.7)	8.6(7.2-11.5)	.122
HOMA-IR^a	1.5(1.1-2.2)	1.8(1.4-2.4)	.142
Triglicéridos(mg/dl)^a	126(97.2-166.7)	134.5(107.7-206.7)	.201
Colesterol (mg/dl)[*]	205.6±43.9	206.8±35.7	.868
HDL (mg/dl)[*]	48.0±11.1	45.7±10.7	.244
Apo B (mg/dl)^a	102(80.6-122)	105.0(94.6-129.2)	.230
PCR (mg/L)^a	1.8(1.4-3.0)	1.4(0.8-2.2)	.113
Creatinina (mg/dl)^a	0.8(0.8-1.0)	0.9(0.8-1.0)	.519
A. Úrico (mg/dl)^a	5.3(4.3-6.3)	5.2(4.4-6.0)	.939
AST (U/L)^a	23(19.0-27.5)	23.5(19.0-27.5)	.539
ALT (U/L)^a	22.5(16.2-33.0)	20.5(16.0-29.5)	.484
GGT (U/L)^a	21.5(15.0-32.0)	26.0(16.7-41.0)	.238
Adiponectina^a(mg/dl)	9.2(6.5-11.6)	8.3(6.5-9.6)	.521
Leptina^a(mg/dl)	15.7(8.6-21.0)	12.7(8.2-22.2)	.815
Consumo de Tabaco			.424
Nunca	47.2%	46.2%	
Pasado	22.0%	23.1%	
1-14	28.3%	25.6%	
15-24	0.8%	2.6%	
25+	1.6%	2.6%	
Consumo de alcohol			.483
Diario	1.0%	----	
Semanal	11.4%	21.9%	
Mensual	3.8%	15.6%	
Ocasional	55.2%	40.6%	
No consume	28.6%	21.9%	
Actividad física semanal (kcal)^a	22740.9(19402.6-28243.4)	24709.3(20313.8-29138.7)	.254

Los datos son presentados en medias y desviación estándar, medianas y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje y analizadas con Chi cuadrada para su comparación

^a Variables no paramétricas analizadas con U de Mann Whitney para muestras independientes

^{*}Variables paramétricas analizadas con T de student para muestras independientes

En el grupo con síndrome metabólico la tensión arterial diastólica, glucosa, ac. úrico y la transaminasa GGT tuvieron diferencia estadísticamente significativa respecto a tener percentil >75 de FGF21, el colesterol y la transaminasa ALT tuvieron tendencia.

Tabla 5. Características de los niveles de FGF21 en sujetos con síndrome metabólico y percentiles

Variables	Sujetos con síndrome metabólico (n=101)		P
	p<75 (n=76)	p≥75 (n=25)	
FGF21(pg/ml)	<524.8	≥524.8	
Edad (años)	48.0 (41.2-53.0)	48.0(41.5-55.5)	.617
Sexo			.175
Hombre	12(15.8%)	7(28.0%)	
Mujer	64(84.2%)	18(72.0%)	
Peso (kg)^a	78.0(68.9-88.7)	86.0(75.0-93.4)	.109
Talla (m)[*]	1.60±0.09	1.60±0.09	.785
IMC (kg/m2)^a	30.1(27.2-33.2)	32.7(28.0-36.6)	.105
C.cintura (cm)^a	100.0(93.1-106.0)	103.0(96.2-108.5)	.152
C.cadera (cm)^a	110.5(104.5-116.0)	117.0(108.5-125.0)	.112
TAS (mmHg)^a	120(109.2-132.7)	130(116.5-131.0)	.171
TAD (mmHg)^a	80.0(70.0-87.0)	86.0(80.0-90.0)	.017
Glucosa(mg/dl)^a	89.0(84.0-96.0)	95.0(89.0-106.5)	.011
Insulina^a(μU/ml)	14.5(10.3-19.2)	14.8(8.2-21.6)	.979
HOMA-IR^a	3.2(2.3-4.4)	3.8(1.9-5.9)	.552
Triglicéridos(mg/dl)^a	225.5(161.5-339.7)	192.0(149.0-237.5)	.158
Colesterol (mg/dl)[*]	212.9±37.2	198.6.8±31.6	.066
HDL (mg/dl)[*]	37.5±8.6	37.0±5.0	.712
Apo B²(mg/dl)	116.0(100.6-126.5)	107.5(90.2-124.5)	.217
PCR^a(mg/dl)	4.4(1.3-5.8)	4.0(2.0-5.3)	.974
Creatinina^a(mg/dl)	0.8(0.7-1.0)	0.9(0.8-1.0)	.389
A. Úrico^a(mg/dl)	5.4(4.8-6.5)	6.0(5.4-7.4)	.042
AST^a(U/L)	25.0(20.5-29.0)	28.0(22.2-35.7)	.124
ALT^a(U/L)	24.0(19.0-34.5)	30.0(22.5-54.5)	.063
GGT^a(U/L)	26.0(17.0-41.0)	39.5(23.0-59.5)	.051
Adiponectina^a(mg/dl)	7.0(6.1-10.0)	8.2(5.8-9.2)	.785
Leptina^a(mg/dl)	21.7(15.7-34.4)	26.8(20.3-30.9)	.592
Consumo de Tabaco			.553
Nunca	56.5%	59.1%	
Pasado	23.0%	22.7%	
1-14	29.0%	18.2%	
15-24	1.4%	-----	
25+	-----	-----	
Consumo de alcohol			.517
Diario	-----	-----	
Semanal	8.3%	20.0%	
Mensual	2.8%	-----	
Ocasional	55.6%	40.0%	
No consume	33.3%	40.0%	
Actividad física semanal^a (kcal)	27160.4(24171.1-31187.6)	33451.7(23818.2-37994.8)	.119

Los datos son presentados en medias y desviación estándar, medianas y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje y analizadas con Chi cuadrada para su comparación

^a Variables no paramétricas analizadas con U de Mann Whitney para muestras independientes

*Variables paramétricas analizadas con T de student para muestras independientes

En los sujetos con diabetes mellitus tipo 2, el IMC, la tensión arterial diastólica, la apolipoproteína B, las transaminasas AST y GGT tuvieron diferencias estadísticamente significativas, y solo la transaminasa ALT tuvo tendencia a ser estadísticamente significativa.

Tabla 6. Características de los niveles de FGF21 en sujetos con diabetes tipo2 y percentiles

Variables	Sujetos con diabetes tipo2 (n=220)		P
	p<75 (n=165)	p≥75 (n=55)	
FGF21(pg/ml)	<644.4	≥644.4	
Edad (años)	55.0 (48.0-61.0)	57.0(51.0-61.0)	.373
Sexo			.642
Hombre	67(40.6%)	20(36.4%)	
Mujer	98(59.4%)	35(63.6%)	
Peso (kg)^a	67.6(60.0-76.5)	69.6(58.2-79.4)	.443
Talla (m)[*]	1.57±0.09	1.55±0.08	.073
IMC (kg/m2)^a	26.8(23.9-30.4)	28.6(25.3-32.0)	.049
C.cintura (cm)^a	91.5(82.9-100.0)	97.0(87.0-109.6)	.143
TAS (mmHg)^a	121(110.0-135.0)	128.5(119.2-146.7)	.006
TAD (mmHg)^a	74.0(67.0-80.0)	76.0(69.0-83.0)	.368
Glucosa(mg/dl)^a	105.0(87.5-171.0)	100.5(85.0-123.7)	.181
HbA1c^a(%)	8.1(6.8-10.1)	9.1(7.6-10.2)	.386
Insulina^a(μU/ml)	13.5(8.4-21.6)	12.7(8.5-23.4)	.848
HOMA-IR^a	4.6(3.2-8.2)	4.1(2.8-7.8)	.396
Triglicéridos(mg/dl)^a	168.5(116.7-226.2)	151.0(121.0-227.0)	.991
Colesterol (mg/dl)[*]	212.9±37.2	203.4±38.5	.211
HDL (mg/dl)[*]	45.4±11.8	48.8±15.7	.382
Apo B^a(mg/dl)	106.2(89.8-116.8)	116.0(93.9-130.0)	.059
Creatinina^a(mg/dl)	0.7(0.6-0.8)	0.7(0.6-0.9)	.386
AST^a(U/L)	23.0(19.0-29.0)	28.0(24.0-34.0)	.010
ALT^a(U/L)	23.0(18.0-31.0)	33.0(19.0-46.0)	.063
GGT^a(U/L)	21.0(16.7-32.2)	39.0(21.0-92.0)	.005
Adiponectina^a(mg/dl)	8.1(4.8-10.4)	6.7(4.8-35.2)	.900
Leptina^a(mg/dl)	6.2(2.5-11.2)	9.3(3.6-29.2)	.428
Consumo de Tabaco			.593
Nunca	84.9%	93.8%	
Pasado	0.7%	----	
1-14	13.2%	6.3%	
15-24	0.7%	----	
25+	0.7%	----	
Consumo de alcohol			----
Diario	----	----	
Semanal	----	----	
Mensual	----	----	
Ocasional	100%	----	
No consume	----	----	
Actividad física semanal^a (kcal)	20918.4(17827.3-26554.6)	21275.2(20111.7-29979.9)	.246

Los datos son presentados en medias y desviación estándar, medianas y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje y analizadas con Chi cuadrada para su comparación

^a Variables no paramétricas analizadas con U de Mann Whitney para muestras independientes

*Variables paramétricas analizadas con T de student para muestras independientes

En el grupo con obesidad las transaminasas AST y ALT fueron estadísticamente significativas comparados en grupos divididos por percentil <75 y >75 de FGF21.

Tabla 7. Características de los niveles de FGF21 en sujetos con obesidad y percentiles

Variables	Sujetos con obesidad (n=35)		P
	p<75 (n=26)	p≥75 (n=9)	
FGF21(pg/ml)	<381.8	≥381.8	
Edad (años)	42.0 (31.7-47.0)	39.0(26.5-45.5)	.469
Sexo			.430
Hombre	3(11.5%)	2(22.2%)	
Mujer	23(88.5%)	7(77.8%)	
Peso (kg) ^a	89.3.6(78.4-111.8)	93.9(79.2-113.9)	1.000
Talla (m)*	1.59±0.06	1.62±0.08	.538
IMC (kg/m2) ^a	26.8(23.9-30.4)	32.2(30.7-42.3)	.255
C.cintura (cm) ^a	101.5(93.4-123.2)	102.0(96.2-122.0)	.382
C.cadera (cm) ^a	132.0(106.5-141.3)	120.0(109.2-146.5)	1.00
TAS (mmHg) ^a	110.0(107.5-120.5)	110.0(110.0-120.0)	.591
TAD (mmHg) ^a	79.0(69.0-81.0)	70.0(68.0-80.0)	.397
Glucosa(mg/dl) ^a	87.5(83.0-93.2)	85.0(76.5-90.5)	.255
Insulina ^a (μU/ml)	15.4(12.1-18.9)	12.0(10.5-13.3)	.140
HOMA-IR ^a	3.5(2.5-4.4)	2.5(2.1-3.0)	.175
Triglicéridos(mg/dl) ^a	122.5(101.5-137.2)	136.0(117.5-196.5)	.138
Colesterol (mg/dl) *	193.5±32.8	190.1±53.5	.868
HDL (mg/dl) *	44.6±12.1	40.1±12.1	.244
Apo B ^a (mg/dl)	99.1(88.5-110.0)	87.6(83.1-104.5)	.315
Creatinina ^a (mg/dl)	0.7(0.6-0.9)	0.8(0.6-1.0)	.138
A. Úrico ^a (mg/dl)	6.1(5.0-6.8)	6.3(5.1-7.2)	.669
AST ^a (U/L)	25.0(20.0-28.5)	30.5(27.2-38.0)	.049
ALT ^a (U/L)	22.0(18.0-34.0)	42.5(28.7-53.7)	.043
GGT ^a (U/L)	19.0(15.5-25.5)	24.0(14.2-33.5)	.475
Adiponectina ^a (mg/dl)	9.3(6.2-12.9)	7.6(6.3-10.4)	.456
Leptina ^a (mg/dl)	31.4(12.2-50.9)	36.7(14.3-77.5)	.529
Consumo de Tabaco			.551
Nunca	64.7%	42.9%	
Pasado	11.8%	14.3%	
1-14	17.6%	42.9%	
15-24	5.9%	-----	
25+	-----	-----	
Consumo de alcohol			.386
Diario	-----	-----	
Semanal	-----	-----	
Mensual	-----	16.7%	
Ocasional	55.6%	33.3%	
No consume	44.4%	50.0%	
Actividad física semanal ^a (kcal)	36139.2(28121.7-41418.6)	29957.8(29356.0-32774.5)	.171

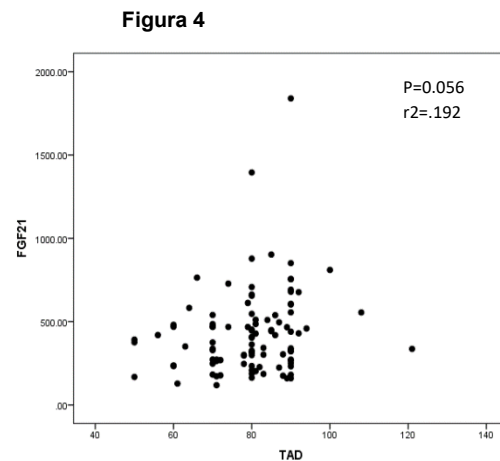
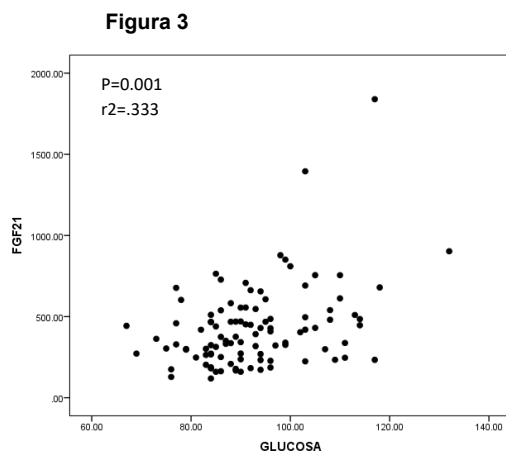
Los datos son presentados en medias y desviación estándar, medianas y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje y analizadas con Chi cuadrada para su comparación

^a Variables no paramétricas analizadas con U de Mann Whitney para muestras independientes

*Variables paramétricas analizadas con T de student para muestras independientes

Se analizaron correlaciones en aquellas variables cuantitativas que tuvieron diferencias estadísticamente significativas con los niveles de FGF21 por los distintos grupos de población, donde en el grupo de SM, la glucosa tuvo una correlación positiva (figura3),y la tensión arterial diastólica (figura 4) y fueron estadísticamente significativas.

Sujetos con síndrome metabólico



En el grupo de diabetes tipo 2 la TAS, APOB, AST, ALT y GGT tuvieron correlaciones positivas y estadísticamente significativas (figura 5,6,7,8,9).

Sujetos con diabetes tipo2

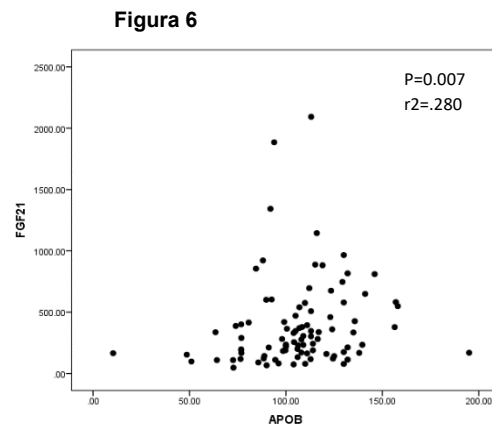
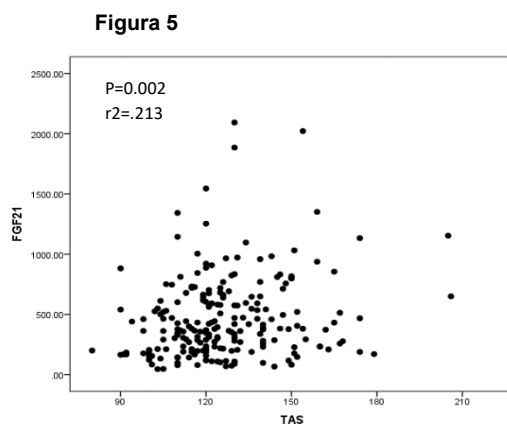


Figura 7

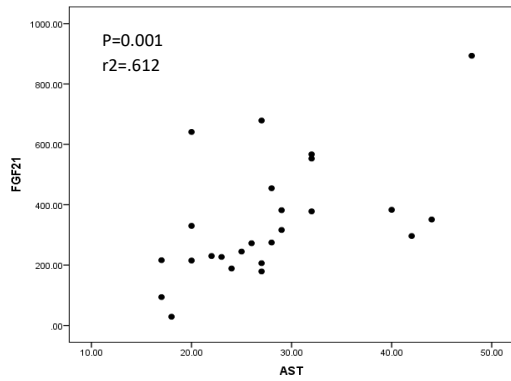


Figura 8

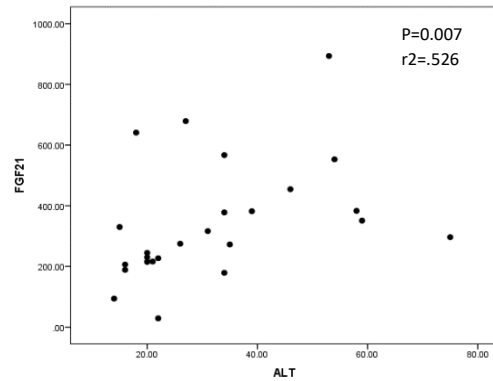
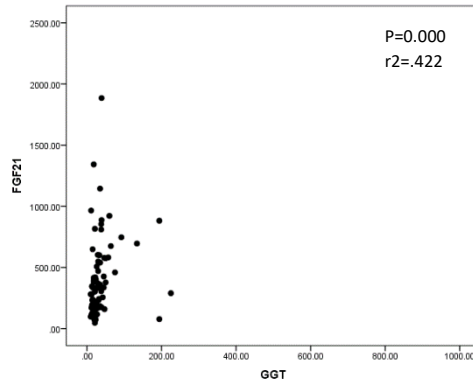


Figura 9



En los sujetos con obesidad las transaminasas AST y ALT obtuvieron correlaciones positivas y significativas (figura 10 y 11).

Sujetos con obesidad

Figura 10

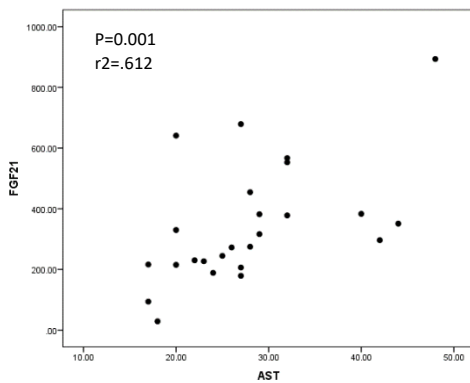
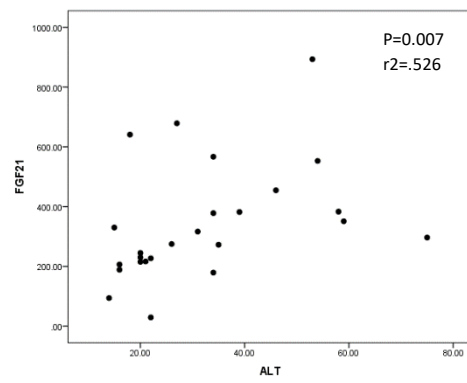


Figura 11



Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar el papel independiente de las variables clínicas, bioquímicas y antropométricas con los niveles de FGF21 divididos en percentiles y estratificados por grupos. Los resultados mostraron que en el grupo de sujetos con síndrome metabólico por cada .105 mg/dl de glucosa y .166 mm/Hg de tensión arterial diastólica aumenta la probabilidad de tener >percentil 75 de FGF21 (tabla 8). En los sujetos con diabetes tipo 2 por cada .005 U/L de GGT aumenta la probabilidad de tener >percentil 75 de FGF21 y hay tendencia de .033 U/L de AST y de .022 mg/dl de APOB (tabla 9). Y el grupo de sujetos con obesidad solo se observó una tendencia de ALT sobre FGF21. (tabla 10).

Modelos de Regresión Logística

Sujetos con síndrome metabólico

Tabla 8.

	B	E. T	Sig.	Exp (B)	I.C. 95% para Exp(B)
Glucosa	.105	.045	.019	1.111	1.01-1.21
TAD	.166	.063	.009	1.180	1.04-1.33
Colesterol	-.009	.013	.511	.991	.966-1.01
ALT	.021	.013	.097	1.021	.966-1.04
Ac. úrico	-.125	.343	.717	.883	.451-1.72

Sujetos con diabetes tipo2

Tabla 9.

	B	E. T	Sig.	Exp (B)	I.C. 95% para Exp(B)
TAS	.014	.017	.417	1.01	.981-1.04
AST	.033	.018	.064	1.03	.998-1.07
GGT	.005	.002	.046	1.01	1.00-1.03
APOB	.022	.012	.066	1.02	.999-1.04

IMC	.035	.051	.495	1.03	.937-1.14
------------	------	------	------	------	-----------

Sujetos con obesidad

Tabla 10.

	B	E. T	Sig.	Exp (B)	I.C. 95% para Exp(B)
ALT	.050	0.02	.084	1.05	.993-1.11
AST	.026	.109	.811	1.02	.829-1.27

Discusión

En este estudio se evaluó la asociación de marcadores clínicos, bioquímicos y antropométricos y niveles >percentil 75 de FGF21 en la población adulta del INCMNSZ.

Los resultados iniciales mostraron que la correlación inicial bivariada entre los marcadores bioquímicos como transaminasas, glucosa, TAS, TAD y APOB100 con niveles de FGF21 es positiva en los diferentes grupos. Sin embargo, logramos identificar que la glucosa y la TAD determina de forma independiente el nivel de FGF21 en pacientes con SM, así como GGT en pacientes con DM2 y existió tendencia de ALT en los que tenían obesidad.

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo para enfermedad vascular y diabetes tipo 2 **Márquez-Sandoval, F.et al (2011)**. FGF21 parece compensar el desarrollo de resistencia a la insulina y sus consecuencias como estrés oxidativo en humanos, al aumentar sus niveles circulantes. Por ello, la posible asociación identificada con glucosa en pacientes con SM Como se ha demostrado en este y otros estudios **Chávez, AO et al (2009)**, **Zhang J et al (2014)**, **Zhang X et al (2008)**.

Determinantes independientes de FGF21 en SM

Una de las variables importantes para diagnosticar SM son los niveles de triglicéridos. De acuerdo con **Véniant MM et al** (2016), existe una relación muy importante entre triglicéridos con FGF21 en modelos animales, ya que la utilización de lípidos es inducida por este factor en el hígado y el tejido adiposo. Sin embargo, clínicamente en humanos no se confirmó esta asociación. El incremento de glucosa en esta población también mostró asociación independiente (11%) con FGF21, descrita también por previos reportes como **Brice Emanuelli et al** (2006), **Cuevas-Ramos et al** (2010) y **Nakagawa Y et al** (2018). El mecanismo es mediante la expresión y liberación de FGF21 derivada del hígado que se modula mediante el factor de transcripción de unión a elementos de respuesta de carbohidratos (ChREBP) hepática. Por otro lado, el estudio de **Schlein C, et al.** (2016) muestra el efecto favorable de FGF21 aumentando la actividad de LPL en el tejido adiposo pardo (BAT) para inducir el aclaramiento de partículas de triglicéridos elevados **Adams AC et al** (2012). Otra de las variables que conforman el diagnóstico de SM es la presión arterial, variable que se asoció a los niveles de FGF21 (18%) en este estudio, donde los resultados fueron parecidos con el estudio de **Planavila A, et al.** (2015) realizado en modelos animales. En este estudio se identificó que protege las células cardíacas contra las lesiones hipertróficas. También se ha demostrado que FGF21 tiene relación con la expresión en corazón y músculo esquelético **Tynnismaa H et al.** (2010) lo cual es consecuencia de disfunción mitocondrial y mayor estrés oxidativo. La expresión de FGF21 ejerce efectos cardioprotectores que atenúan la remodelación cardíaca, la inflamación y el estrés oxidativo **Tanajak Pet al** (2015).

Determinantes de FGF21 en diabetes

Como se ha reportado, en el presente estudio se encontró que la concentración de FGF21 es mayor en los grupos con diabetes tipo 2 comparados con sanos, por el mecanismo de acción que ejerce principalmente sobre el metabolismo de la glucosa

descrito por **Kharitonov A, (2006)** y **Babaknejad N, et al. (2018)**. En el estudio de **Li X et al. (2017)**, los niveles séricos de FGF21 estuvieron involucrados en una respuesta adaptativa compleja a la secreción de insulina y al metabolismo de la glucosa en humanos encontrando resultados semejantes en este estudio. Además **Morrice N, et al. (2017)**, menciona que el FGF21 se ha convertido en un importante regulador beneficioso de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, pero sus niveles también aumentan anormalmente en los estados resistentes a la insulina como diabetes tipo 2. Tanto en roedores y humanos. **Shanafelt AB et al. (2005)** determina como FGF21 mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la translocación del transportador de glucosa 1 (GLUT1) a la membrana celular en el tejido adiposo. La consecuencia es una mayor absorción de glucosa con un efecto aditivo a la captación de glucosa a través de GLUT4 inducido por la insulina **Coskun T et al (2008)**.

La AST se encontró asociada (3%) con niveles de FGF21 de manera independiente. **Gómez MA, et al. (2012)** reportó que los niveles de ALT se asocian de forma independiente con resistencia a la insulina hepática, por lo que es un importante marcador de riesgo. Por todo lo anterior, FGF21 parece ser un marcador de riesgo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. De hecho, **Lee CH, et al. (2017)** encontró que el nivel sérico de FGF21 es un predictor independiente de enfermedad coronaria incidente y podría utilizarse como un biomarcador para identificar a los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 con riesgo elevado de enfermedad coronaria.

Determinantes de FGF21 en obesidad

Los seres humanos con obesidad, tienen niveles más altos de FGF21 circulante que refleja una respuesta compensatoria de FGF21 en humanos con alteraciones metabólicas inducidas principalmente por el incremento de peso, como hiperinsulinemia, niveles más altos de AGL, aumento del estrés oxidativo y una menor cantidad de BAT **Cuevas D, Aguilar C. (2016)**

En este grupo, las transaminasas no estuvieron asociadas, una explicación sería que las características de la población son sujetos con obesidad sin síndrome

metabólico y menor necesidad de la compensación de FGF21. Aun así, se encontró tendencia de ALT (5%) como factor independiente del nivel de FGF21. En otro estudio, se encontró niveles muy altos y asociaciones independientes con FGF21 **Lenart M, et al. (2018).**

Dentro de las limitantes del estudio es el diseño retrolectivo en donde solo se pudo evaluar la información obtenida de las bases de datos. Sin embargo, las bases han mostrado resultados consistentes con las asociaciones mostradas en este trabajo lo cual sugiere que la información fue recolectada correctamente en cada registro. También, las bases de datos han mostrado que la población es representativa de cada grupo de pacientes. Aunque FGF21 mostró importante dispersión en los resultados, la muestra recolectada tuvo el suficiente poder para identificar diferencias significativas. Finalmente, los diferentes confusores para el cambio en el nivel de FGF21 fueron adecuadamente recolectados y ello permitió hacer los ajustes pertinentes en todos los análisis.

Conclusión

Este estudio confirma que FGF21 tiene niveles altos en síndrome metabólico, obesidad y diabetes mellitus. Sin embargo, los determinantes de su elevación varían dependiendo el grado de resistencia a la insulina enfatizando el papel que juega esta hormona en las alteraciones metabólicas en los humanos.

Bibliografía

- 1.- L. Guariguata, D.R. Whitling, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, J.E. Shaw, Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 103, 137–149. 2014
- 2.- N. Itoh, D.M. Ornitz, Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease, *J. Biochem.* 149,121–130. 2011
- 3.- D.M. Ornitz, N. Itoh, The fibroblast growth factor signaling pathway, *WIREs Dev. Biol.* 4,215–266. 2015
- 4.-Ornitz, D. M., and Marie, P. J. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. *Genes Dev.* 29, 1463–1486. 2015
- 5.-Zhang, J. Fibroblast growth factor 21, the endocrine FGF pathway and novel treatments for metabolic syndrome, *Drug Discov Today.* 2013
- 6.-Itho N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J Biochem*; 149:212-130. 2011
- 7.-Kurosu H, Kuro OM. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors. *Mol Cell Endocrinol*; 299:72-78. 2009
- 8.- Ogawa Y, et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 104:7432-7437. 2007
- 9.- Yie J, et al. FGF21 N- and C termini play different roles in receptor interaction and activation. *FEBS Lett*; 219:227-234. 2009
- 10.Uebanso T, et al. Paradoxical regulation of human FGF21 by both fasting and feeding signals: is FGF21 a nutritional adaptation factor. *PLoS One*;6:e22976. 2011
- 11.- Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y, Moller DE, Kharitonkov A. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology.* 149:6018–6027. 2008
- 12.- Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab.* 5:426–437. 2007
- 13.- Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, Mohammadi M, Finck BN, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Burgess SC. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106:10853–10858. 2009
- 14.- De Sousa-Coelho AL et al. Activating transcription factor-4 dependent induction of FGF21 during amino acid deprivation. *Biochem J*;443:165-171. 2012

- 15.- Potthoff MJ, et al. FGF21 induces PGC-1 alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptative starvation response. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 106:10853-10858. 2009
- 16.- Nishimura, T., Nakatake, Y., Konishi, M., and Itoh, N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1492:203–206.
17. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, Kharitonov A, Flier JS, Maratos-Flier E, Spiegelman BM. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*.26:271–281. 2012
18. Lin Z, Tian H, Lam KS, Lin S, Hoo RC, Konishi M, Itoh N, Wang Y, Bornstein SR, Xu A, Li X. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*. 17:779–789. 2013
19. Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, Bui HH, Miyauchi Y, Kusminski CM, Bauer SM, Wade M, Singhal E, Cheng CC, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab*. 17:790–797. 2013
20. Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, Vonderfecht S, Hecht R, Li YS, Lindberg RA, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 58:250–259. 2009
21. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez FJ, Giralt M, Mampel T, Villarroya F. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *J Biol Chem*. 286:12983–12990. 2011
22. Ding X, Boney-Montoya J, Owen BM, Bookout AL, Coate KC, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metab*. 16:387–39. 2012
- 23.- A Kharitonov et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005;115, 1627.
- 24.- A Kharitonov et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by FGF21. *Endocrinology* 2007;148, 774.
- 25.- M. K. Badman et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR- α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 2007; 5, 426.
- 26.- T. Inagaki et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR- α -mediated induction of FGF21. *Cell Metab* 2007; 5, 415.

- 27.- Lynae J. Hanks et al. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 2015
- 28.- Bisgaard A, Sorensen K, Johannsen TH, Helge JW, Andersson AM, Juul A. Significant gender difference in serum levels of fibroblast growth factor 21 in Danish children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol*;2014
- 29.- Hanks LJ, Newton AL, Casazza K. Getting to the height of the matter: the relationship between stature and adiposity in pre-pubertal children. *Ethn Dis* 2013
- 30.- Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Cao ZB, Oshima S, Ise R, et al. Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014
- 31.- Ding X, Boney-Montoya J, Owen BM, Bookout AL, Coate KC, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metab* 2012
- 32.- Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA: Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 5:415–425, 2007
- 33.- Cuevas D, Aguilar CA, Gómez FJ. Metabolic actions of fibroblast growth factor 21 *Curr Opin Pediatr*. 2012 Aug;24(4):523-9
- 34.- Xinmei Zhang et al. Serum FGF21 Levels Are Increased in Obesity and Are Independently Associated With the Metabolic Syndrome in Humans. *DIABETES*, VOL. 57, MAY 2008
- 35.- Daniel Cuevas-Ramos, Carlos A. Aguilar-Salinas. Modulation of energy balance by fibroblast growth factor 21. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2016
- 36.- Xiaolong Lin, Yuan Bo Liu, Huijun Hu. Metabolic role of fibroblast growth factor 21 in liver, adipose and nervous system tissues. *BIOMEDICAL REPORTS* 6: 495-502, 2017

ANEXOS

Diagramas de datos de los estudios donde se tomaron los sujetos

“Factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) como marcador sérico del metabolismo de glucosa, lípidos y obesidad, en pacientes con síndrome metabólico. “n=210

Objetivo principal

Comparar la concentración sérica de FGF-21 entre sujetos con y sin síndrome metabólico para determinar si existe o no alguna diferencia entre grupos.

1. Hombres y mujeres,
2. Edad entre 20 a 69 años,
3. Consentimiento informado firmado,

Grupo 1: Pacientes con síndrome metabólico definido por los criterios de NCEP ATP III

Grupo 2: Pacientes sin síndrome metabólico definido como:

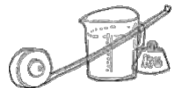
- a) Con ≤ 2 anormalidades, dentro de los criterios de NCEP ATP III y de las cuales ninguna es obesidad abdominal.
- b) Voluntarios en buen estado general de salud, sin ningún criterio de síndrome metabólico definido por los criterios de NCEP ATP III.

Criterios de selección



Criterios de inclusión

Criterios de exclusión



Medicaciones

Todas las mediciones antropométricas, clínicas y bioquímicas se llevaron a cabo en el departamento de endocrinología, donde el equipo multidisciplinario (química, enfermera, nutrióloga, y médico) realizan las evaluaciones específicas.

Grupo 1 y 2 (sin incluir voluntarios sanos)

1. Pacientes con alguno de los siguientes padecimientos:
 - a) Diabetes
 - b) Insuficiencia cardíaca o historia de IAM o EVC.
 - c) Insuficiencia hepática o cirrosis
 - d) Insuficiencia renal (aguda o crónica)
 - e) Enfermedades crónicas o debilitantes (e.g. VIH, lupus, hepatitis viral)
 - f) Proceso infeccioso agudo (e.g. periodontitis) o crónico (e.g. osteomielitis)
2. Medicamentos influyen en el perfil metabólico (e.g. para bajar de peso)
3. Estado crítico en los últimos seis meses.
4. Cáncer o enfermedad con mal pronóstico a corto plazo.
5. Cambios hace menos de 3 meses en el estilo de vida (e.g. nueva dieta o inicio ejercicio intenso)
6. Embarazo o lactancia.

Voluntarios sanos

1. Pacientes con glucosa de ayuno mayor de 90 mg/dl
2. Pacientes con diabetes mellitus.
2. Dislipidemia (incluyendo HDL bajo)
3. IMC < 19 o mayor o igual a 25 kg/m²
4. Insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o vascular periférica.
5. Insuficiencia hepática (aguda, crónica o cirrosis)
6. Tabaquismo en los últimos tres meses (> 1 cigarro/día),
5. Insuficiencia renal (aguda o crónica) o depuración de creatinina menor a 80 mL/min,
6. Individuos con enfermedades crónicas o debilitantes, (e.g., VIH positivo, hepatitis viral)
7. Pacientes con proceso infeccioso agudo (e.g. periodontitis) o crónico (e.g. osteomielitis)
8. Medicamentos que alteren el perfil metabólico (e.g. antihipertensivos, para bajar de peso).
9. Pacientes con hospitalización o enfermedad grave en los 6 meses previos a la evaluación,
10. Evidencia de enfermedad terminal a corto plazo,
11. Cambios en el peso o estilo de vida en los últimos 3 meses (e.g. ejercicio intenso)
12. Embarazo o lactancia,
13. Individuos que estén participando en algún estudio clínico.

*Proyecto del departamento de Endocrinología del INCMNSZ

“Diferencias en la composición corporal en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas y no sanas. “n=21

Objetivo principal

Comparar la composición corporal determinada mediante DXA en mujeres con obesidad extrema metabólicamente sanas contra mujeres con obesidad extrema metabólicamente no sanas.

Grupo con obesidad extrema y metabólicamente sanos

- a) Deseo de participar en el estudio y firma del consentimiento informado
- b) Edad entre 18 y 59 años
- c) IMC ≥ 40 kg/m²
- d) Una o ninguna de las siguientes:
 - i. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151 y 499 mg/dl
 - ii. Concentración de colesterol HDL < 40 mg/dl
 - iii. Glucosa en ayuno entre 100 mg/dl y 125 mg/dl
 - iv. Glucosa a las 2 horas post-carga con 75 g de glucosa entre 140 mg/dl y 199 mg/dl
 - v. Hemoglobina glucosilada $> 5.6\%$
 - vi. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg o tratamiento.

Grupo con obesidad extrema y metabólicamente no sanos

- a) Deseo de participar en el estudio y firma del consentimiento informado
- b) Edad entre 18 y 59 años
- c) IMC ≥ 40 kg/m²
- d) Dos o más de las siguientes características:
 - ii. Concentración de triglicéridos en ayuno entre 151 y 499 mg/dl
 - iii. Concentración de colesterol HDL < 40 mg/dl
 - iv. Glucosa en ayuno entre 100 mg/dl y 125 mg/dl
 - v. Glucosa a las 2 horas post-carga con 75 g de glucosa entre 140 mg/dl y 199 mg/dl
 - vi. Hemoglobina glucosilada $> 5.6\%$
 - vii. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg o tratamiento.

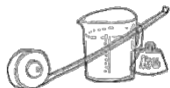
Criterios de selección



Criterios de inclusión

Criterios de exclusión

- a) Hospitalización en los últimos 3 meses.
- b) Enfermedad con mal pronóstico a corto plazo (por ejemplo: cáncer).
- c) Enfermedades autoinmunes.
- d) Infección aguda o síndrome febril.
- e) Insuficiencia hepática.
- f) Insuficiencia renal.
- g) Consumo de alcohol ≥ 50 g/día en mujeres.
- h) Diabetes.
- i) Triglicéridos en ayuno > 500 mg/dl.
- j) Tabaquismo.
- k) Embarazo y/o lactancia.
- l) Consumo de medicamentos tales como metformina, fibratos, estatinas, ácidos grasos omega 3, esteroides, u otros a criterio del investigador que interfieran con los resultados del estudio. En el caso del grupo de obesos metabólicamente no sanos si se encuentran tomando medicamentos se les pedirá que los suspendan una semana antes para la realización del estudio, excepto los anti-hipertensivos.
- m) Disminución del peso corporal en los últimos 3 meses $> 5\%$.
- n) Talla < 150 cm



Mediciones

Todas las mediciones antropométricas, clínicas y bioquímicas se llevaron a cabo en el departamento de endocrinología, donde el equipo multidisciplinario (química, enfermera, nutrióloga, y médico) realizan las evaluaciones específicas.

***Proyecto del departamento de Endocrinología del INCMNSZ**

“C-LDL oxidadas como predictor independientes del nivel séricos del factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) en pacientes con nefropatía diabética y distintos grados de insuficiencia renal. “n=301

Objetivo principal

Evaluar la asociación entre la concentración de marcadores de estrés oxidativo y FGF21 en pacientes con nefropatía diabética y los distintos grados de enfermedad renal

Criterios de selección



Criterios de inclusión

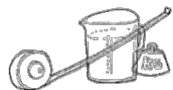
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con o sin diabetes.
- Pacientes con nefropatía incluyendo todos los estadios de KDIGO.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con otros tipos de diabetes (tipo 1, LADA, MODY, entre otros)
- Pacientes con dislipidemias primarias.
- Pacientes con distiroidismo mal sustituido.
- Pacientes hospitalizados en los últimos 3 meses.
- Pacientes con alguna enfermedad de mal pronóstico a corto plazo (ej.: cáncer).
- Pacientes con enfermedades autoinmunes.
- Pacientes con infección aguda de vías respiratorias o síndrome febril en las últimas 6 semanas.
- Pacientes con alguna enfermedad crónica distinta por ejemplo: VIH, enfermedades reumatológicas, cirrosis hepática.
- Pacientes que se encuentren embarazadas al momento del estudio.
- Pacientes que estén participando en otro proyecto de investigación.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no aceptaron la toma de la muestra, sangre u orina, o la obtención no haya sido posible.
- Pacientes que no colaboraron con la evaluación antropométrica.
- Pacientes a quienes no se logró medir el nivel sérico de FGF21, establecer el estado KDIGO o el nivel de albuminuria por cualquier otra causa como podrían ser error en el ensayo de medición, falta de suero suficiente o suero lipémico.



Mediciones

Todas las mediciones antropométricas, clínicas y bioquímicas se llevaron a cabo en el departamento de endocrinología, donde el equipo multidisciplinario (química, enfermera, nutrióloga, y médico) realizan las evaluaciones específicas.

*Proyecto del departamento de Endocrinología del INCMNSZ