

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**RELACIÓN DE ADIPOCITOCINAS Y SUBPOBLACIONES
LINFOCITARIAS EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO CON Y SIN
OBESIDAD VISCERAL**

T E S I S

**Para obtener el grado de
Maestra en Biología Experimental**

P R E S E N T A

L.N.H. Carmen Paulina Rodríguez López.

DIRECTORA:

Dra. Oralia Nájera Medina

Departamento de Atención a la Salud, CBS. UAM-Xochimilco.

ASESORAS:

Dra. María Cristina González Torres

Departamento de Ciencias de la Salud, CBS. UAM-Iztapalapa.

Dra. Ivette Cruz Bautista

Departamento de Endocrinología y Metabolismo. INCMNSZ.

México, D.F.

Julio 2015.

El Programa de Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 001481, en el Nivel Consolidado, y cuenta con apoyo del mismo Consejo, clave DAFCYT-2003IMPTNNN0020.

Número de registro de la beca otorgada por

CONACYT: 302029

El jurado designado por la Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana que aprobó la Tesis titulada:

“Relación de adipocitocinas y subpoblaciones linfocitarias en pacientes con síndrome metabólico con y sin obesidad visceral”

Que presentó:

LNH Carmen Paulina Rodríguez López.

El día 23 de julio del 2015

Sinodales



Presidenta:

Dra. María Cristina González Torres



Secretario:

Dr. Francisco Javier Alarcón Aguilar



Vocal:

Dr. Julio Cesar Almanza Pérez



Vocal:

Dra. Monika Palacios Martínez

COMITÉ TUTORAL

DIRECTORA:

Dra. Oralia Nájera Medina

Departamento de Atención a la Salud

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Unidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

onajera@correo.xoc.uam.mx

ASESORAS:

Dra. María Cristina González Torres

Departamento de Ciencias de la Salud

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa

mcgt@xanum.uam.mx

Dra. Ivette Cruz Bautista

Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ivette.cb27@gmail.com

DEDICATORIA

A mis papás, que vivieron conmigo el día a día de este logro, porque siempre están conmigo y yo con ellos. Su presencia es siempre un gusto.

Mis hermanas, que nos acompañamos a todos lados y en todo momento, ustedes también siempre van conmigo.

A los señores, María Elena y Mario, por su adopción en todos los sentidos. Por su comprensión y cariño.

A Vane, que es como una hermana para mí, por cada platica y tiempo compartido.

Muy en especial a Rodrigo que mucho de esta etapa de mi vida es gracia a él, por su ánimo, entusiasmo, conocimiento y todo el tiempo compartido en cada jornada de trabajo. Por su apoyo incondicional, sin duda alguna el mejor complemento de mi vida.

Estoy realmente agradecida y me siento profundamente afortunada que todos ustedes formen parte de mi vida....

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública creciente a nivel mundial y nacional. Actualmente la Organización Mundial de Salud (OMS) ha señalado a la obesidad como la epidemia del siglo XXI. A este problema se le ha clasificado como una enfermedad que ocasiona acumulación de energía en forma de triglicéridos (TG) en el tejido adiposo (TA) corporal. Al TA visceral (TAV), en particular, se le ha considerado como un factor importante en el desarrollo de varias enfermedades crónicas no transmisibles; entre ellas la resistencia a la insulina (RI), hipertensión, dislipidemias, síndrome metabólico (SM), etc. Esto se presenta principalmente porque cuando hay exceso de energía, ésta se acumula en el TA, causando aumento en el tamaño y número del adipocito, lo cual lleva a hipoxia y liberación de ácidos grasos, principalmente. Estas alteraciones en el TA provocan movilización de macrófagos y otras subpoblaciones linfocitarias (neutrófilos, eosinófilos, células natural killer (NK), linfocitos T y B), liberación de mediadores proinflamatorios (factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-6, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1, resistina y visfatina), así como disminución en la secreción de citocinas con acción antiinflamatoria (adiponectina, IL-10, IL-4 e IL-13). Todos estos cambios en el TAV generan un estado de inflamación crónica de baja intensidad, observado principalmente en sujetos obesos, lo cual se ha relacionado con la pérdida de sensibilidad a la insulina, signo fundamental que precede al desarrollo de SM.

Mucho se ha aportado a esta rama de la investigación y aunque hay estudios de asociación entre obesidad, TAV incrementado y presencia de SM con

subpoblaciones linfocitarias, todavía no hay estudios sobre la asociación de subpoblaciones linfocitarias y adipocitocinas en relación con la obesidad y el SM. Además, aunque se conoce que la adiponectina tiene una función antiinflamatoria y a la resistina se le ha considerado una proinflamatoria, el papel de la visfatina en la obesidad y la RI es aún controversial. El objetivo de este estudio fue establecer si existe asociación entre la concentración de adipocitocinas y los porcentajes de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica en la transición de pacientes adultos con sobrepeso a obesidad con y sin síndrome metabólico y exceso o no de TAV. Todo esto como una aproximación para entender la participación de las subpoblaciones linfocitarias, adipocitocinas y proporción de TAV en la patogénesis de la obesidad y el SM.

A los pacientes se les midió peso y talla para realizar un diagnóstico nutricional. Se realizó también un análisis de la composición corporal para determinar la proporción de TAV. Mediante la obtención de sangre capilar se determinaron los valores de lípidos y glucosa (Glu). Además, se midieron circunferencia de cintura y presión arterial, parámetros necesarios para realizar el diagnóstico de SM. También se obtuvo sangre periférica, con la que se cuantificaron los porcentajes de las subpoblaciones linfocitarias (linfocitos totales, monocitos, granulocitos, linfocitos T CD8+ y CD4+, linfocitos B, NK) mediante citometría de flujo y por último, se obtuvo el plasma para determinar las concentraciones de tres adipocitocinas mediante la técnica de ELISA (adiponectina, resistina y visfatina).

Con este estudio se pudo observar que los indicadores bioquímicos, las medidas antropométricas, de composición corporal y la presencia de SM fueron

incrementando en los pacientes conforme incrementaba el índice de masa corporal (IMC). El único indicador que presentó un comportamiento distinto fue el colesterol de alta densidad (HDL-C), el cual fue disminuyendo conforme incrementaba el IMC. Los individuos que tenían TAV incrementado también presentaron aumento de todos los indicadores bioquímicos, excepto HDL-C, en comparación con las personas con TAV normal. Se pudo observar SM tanto en personas que tenían IMC normal y TAV normal, como en personas con obesidad y TAV incrementado, sólo que estos últimos en un mayor porcentaje que en los del primer caso. Asimismo, hubo personas sin SM en todas las circunstancias mencionadas, tanto de IMC como de TAV incrementado. Las personas con SM y TAV incrementado presentaron significativamente más masa músculo esquelética (MME) que aquellas personas con SM y TAV normal.

Con respecto a las subpoblaciones linfocitarias se pudo observar que los linfocitos totales tuvieron una tendencia a incrementar y los granulocitos a disminuir, sin ser estadísticamente significativos conforme incrementaba el IMC y el TAV. Se presentó significancia estadística en personas que presentaron TAV incrementado y SM.

En relación a las adipocitocinas no se encontró ningún cambio significativo en relación al IMC, SM o TAV incrementado, lo único que se pudo observar fue una tendencia en resistina y visfatina a incrementar en personas con TAV incrementado, en comparación con aquellas con uno normal. Al realizar el análisis de acuerdo con la presencia de SM, la tendencia se invirtió, y éstas disminuyeron en personas que presentaron SM en comparación con aquellas que no. Donde se obtuvo significancia estadística fue en los valores incrementados de resistina en

personas sin SM y con TAV incrementado en comparación con personas sin SM pero con TAV normal.

En personas con TAV incrementado pero sin SM, los linfocitos T presentaron una correlación negativa con los kilogramos MME, pero una correlación positiva con el porcentaje de tejido subcutáneo (TS). Los linfocitos B mostraron una correlación positiva con los kilogramos de MME en estos mismos pacientes. Las variaciones de los linfocitos T y B están explicadas por el 40 y el 35%, respectivamente, por los cambios ocurridos en MME, al ser analizadas de acuerdo con la presencia de TAV incrementado.

Aunque ya está bien establecido que el TAV está implicado en las alteraciones desencadenadas por la obesidad, la masa muscular parece tener también una participación importante en el desarrollo de las patologías asociadas a la obesidad. En este sentido, se podría sugerir que tener TAV incrementado y alteraciones en los indicadores bioquímicos podría asociarse con los cambios en leucocitos a nivel de sangre periférica. La presente investigación abre la pauta para el estudio de la obesidad, y en particular a la RI y al SM, tomando en cuenta parámetros bioquímicos, antropométricos y de composición corporal.

ABSTRACT

Obesity is a growing public health problem globally and nationally. Currently the World Health Organization (WHO) has pointed to obesity as the epidemic of the century. This problem has been classified as a disease that causes accumulation of energy in the form of triglycerides (TG) in body adipose tissue (AT). The visceral adipose tissue (VAT), in particular, it has been considered as an important factor in the development of several chronic diseases, including insulin resistance (IR), hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome (MS), etc. This occurs primarily because when there is excess energy, it builds up in the adipose tissue (AT) causing increase in size and number of adipocytes, which leads to hypoxia and release of fatty acids, mainly. These alterations cause AT mobilizing macrophages and other lymphocyte subpopulations (neutrophils, eosinophils, NK cells, T lymphocytes and B), release of proinflammatory mediators (TNF- α , IL-6, PAI-1, resistin and visfatin) and as decreased secretion of cytokines with anti-inflammatory action (adiponectin, IL-10, IL-4 and IL-13). All these changes in the VAT generated a state of chronic low-grade inflammation, observed mainly in obese subjects, which has been linked to loss of insulin sensitivity, fundamental sign that precedes the development of MS.

Much has been contributed to this research topic and although studies of the association between obesity and VAT increased, and presence of MS with lymphocyte subpopulations have been reported, still are lacking new studies on the association of lymphocyte subpopulations and adipocytokines in relation to obesity and MS. Moreover, although it is known that adiponectin has an anti-inflammatory function and resistin has been considered a pro-inflammatory, the role of visfatin in obesity and insulin resistance is still controversial. The aim of this study was to establish the association between adipocytokines levels and percentages of lymphocyte subpopulations in peripheral blood in the transition of adult patients with overweight and obesity without the metabolic syndrome and excess or not of VAT. The current approach aims to understand the

participation of lymphocyte subpopulations, adipocytokines, and proportion of VAT in the pathogenesis of obesity and MS.

The patients were measured in weight and height, for a nutritional diagnosis. An analysis of body composition was also performed to determine the proportion of VAT. In capillary blood lipid and glucose levels they were determined. In addition, waist circumference and blood pressure were measured parameters required for the diagnosis of MS. Peripheral blood with which the percentages of lymphocyte subpopulations (total lymphocytes, monocytes, granulocytes, CD8 + T cells and CD4 +, B lymphocytes, NK) were quantified by flow cytometry and finally plasma was obtained to determine the concentrations of three adipocytokines (adiponectin, resistin and visfatin).

It was observed that the biochemical indicators, anthropometric measurements, body composition and the presence of MS were increased in patients under increased body mass index (BMI). The only indicator that showed a different behavior was high-density cholesterol (HDL-C), which was decreasing as BMI increased. In individuals who had also presented VAT increased all biochemical indicators, except HDL-C, compared with individuals with normal VAT. In addition, MS was observed both in individuals with a normal BMI and normal VAT, as in individuals with obesity and increased VAT. In these last group individuals showed a highest percentage than in the first case. There were also individuals without MS in all circumstances referred to both BMI and VAT increased. In addition, it was observed that individuals with MS and VAT had significantly increased appendicular skeletal muscle (ASM) those individuals with MS and VAT under normal levels.

With regard to lymphocyte subpopulations, it was observed that the total lymphocytes had a tendency to increase and granulocytes decrease, as increased BMI and VAT (not statistically significant). This result was statistically significant in individuals who had increased VAT and MS.

Concerning the adipocytokines no significant change was found. It was observed a trend in resistin and visfatin increases in individuals with VAT increased, as compared with those with normal level. The analysis according to the presence of MS the trend was inversed, and both adipocytokines declined in individuals who presented MS compared to those without MS. The resistin values in individuals without MS and VAT increased as compared to individuals without MS but with normal VAT; these differences were statistically significant.

It was also observed that in individuals with TAV increased but without MS, T cells showed a negative correlation with appendicular skeletal muscle (ASM), but a positive correlation with the percentage of subcutaneous tissue (ST). B cells showed a positive correlation with weight of ASM in these same patients. The variations of T and B lymphocytes are explained by 40 and 35%, respectively, by changes in ASM, when analyzed according to the presence of increased VAT.

Although it is well established that the VAT is involved in alterations unleashed by obesity, muscle mass also appears to have an important role in the development of diseases associated with obesity. In this sense, the results obtained in this study indicate that having increased VAT accompanied by changes in biochemical indicators is related with the leukocytes in peripheral blood level. Thus, this research opens the way to study obesity, and in particular the IR and MS, considering a complex of biochemical and anthropometric parameters, and body composition.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Obesidad	1
Efectos fisiológicos del TA.....	5
Poblaciones linfocitarias.....	16
ANTECEDENTES	20
JUSTIFICACIÓN.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS.....	26
General.....	26
Particulares.....	27
METODOLOGÍA	28
A. Diseño metodológico del estudio.....	28
B. Grupos de estudio.....	28
Criterios de selección.....	29
C. Procedimientos	29
Toma de medidas antropométricas	29
Toma de composición corporal.....	30
Pruebas bioquímicas y determinación de síndrome metabólico	31
Análisis de poblaciones linfocitarias	33
Análisis de adipocitocinas.....	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
RESULTADOS.....	37
Subpoblaciones linfocitarias.....	42

Adipocitocinas	46
Correlaciones	48
Regresiones lineales	50
DISCUSIÓN	53
CONCLUSIÓN	63
BIBLIOGRAFÍA	67
ANEXO 1	76
ANEXO 2	77

INTRODUCCIÓN

Obesidad

La obesidad es un problema de salud pública creciente a nivel mundial y nacional. En México el 72% de la población adulta presenta sobrepeso y obesidad (Gutiérrez *et al.*, 2012; SSDF, 2014). La Organización Mundial de Salud (OMS) ha señalado a la obesidad como la epidemia del siglo XXI (Ripka *et al.*, 2014). A este problema se le ha clasificado como una enfermedad que se origina por múltiples factores, como fisiológicos, psicológicos, metabólicos, genéticos, socioeconómicos, culturales y emocionales; sin embargo, el desbalance entre la energía proveniente de la ingesta de alimentos y la utilizada es la más común, ocasionando acumulación de tejido adiposo (TA) corporal (Blancas-Flores *et al.*, 2010; Álvarez-Castro *et al.*, 2011; Nava *et al.*, 2011; Haro *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2013; Sarvottam y Yadav, 2014). Al tejido adiposo visceral (TAV), en particular, se le ha considerado como un factor importante en el desarrollo de varias enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas la resistencia a la insulina (RI), hipertensión, dislipidemias, síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV) (Suganami *et al.*, 2009; Balistreri *et al.*, 2010; Derosa *et al.*, 2013; Bocca *et al.*, 2014).

Para el diagnóstico de la obesidad, la OMS propone el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (Tabla 1), obtenido por razón de masa corporal (kg) entre estatura al cuadrado (m^2), como un indicador útil para fines epidemiológicos y en situaciones de falta de equipos para detectar TA que permita dar un diagnóstico

más certero de la obesidad. Para realizar un diagnóstico más preciso se hace evaluación de la composición corporal, que busca a través de técnicas y equipos, detectar anomalías fisiológicas en el cuerpo humano (Ripka *et al.*, 2014).

Tabla 1. Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC.

Clasificación	IMC (kg/m²)
Bajo peso	<18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad clase I	30-34.5
Obesidad clase II	34-40
Obesidad clase III	>40

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2015.

Se han señalado diversas técnicas para la medición del TA como son: la tomografía, resonancia magnética, peso hidrostático, bioimpedancia eléctrica (BIA), energía dual de rayos-X (DEXA) y ultrasonografías (Ripka *et al.*, 2014). En el caso de la presente investigación se utilizó la BIA, con la cual se obtuvieron los valores del TAV.

La obesidad, como ya se mencionó, es un factor de riesgo para varias enfermedades metabólicas, así como de progresión de enfermedad y mortalidad (Sarvottam y Yadav, 2014). A la obesidad se le ha considerado como un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, donde tan sólo la excesiva cantidad de grasa, particularmente la de la región visceral, puede contribuir al desarrollo de RI, la cual es caracterizada por el deterioro de la función de la insulina en tejidos metabólicamente importantes (Chatzigeorgiou *et al.*, 2012; Kammoun *et al.*, 2014). La RI es el signo fundamental que precede al desarrollo de SM, DM2 y ECV.

La observación de que la adiposidad visceral es particularmente perjudicial para la salud, ha llevado a un examen detallado de los diferentes depósitos de grasa en el organismo (Zimmet *et al.*, 2007; Chatzigeorgiou *et al.*, 2012; Jankovic *et al.*, 2014; Matsuda y Shimomura, 2014; Sarvottam y Yadav, 2014). Gran cantidad de datos clínicos, epidemiológicos y fisiológicos han demostrado muchas diferencias biológicas intrínsecas en el tejido adiposo de los depósitos subcutáneos y viscerales (Borel *et al.*, 2012; Tchkonja *et al.*, 2013; Jankovic *et al.*, 2014). La distinción más importante entre estos dos depósitos de grasa es que el TAV se caracteriza por una mayor actividad metabólica (por gran número de receptores β 3-adrenérgicos), mayor infiltración de macrófagos, gran captación de glucosa basal y capacidad de respuesta a la estimulación lipolítica con pobre regulación lipogénica por la insulina (Lucas *et al.*, 2009; Manzur *et al.*, 2010; Jankovic *et al.*, 2014). Además, éste está constituido por adipocitos de un tamaño más reducido y con menor capacidad de almacenamiento (Manzur *et al.*, 2010).

El TA representa la reserva de energía del cuerpo en forma de triglicéridos durante periodos de exceso. Dicha energía es liberada en estados de ayuno prolongado en forma de ácidos grasos y glicerol (Kathleen y Escott-Stump, 2009; Lucas *et al.*, 2009; Balistreri *et al.*, 2010). El TA fue considerado inicialmente como un tejido inerte que funcionaba solamente como almacén de energía; actualmente se le ha implicado en la regulación de la homeostasis fisiológica de glucosa y lípidos. Además, se ha observado que cuando éste se encuentra en exceso, propicia el desarrollo de procesos patológicos (Tilg y Moschen, 2006; Kathleen y Escott-Stump, 2009; Coelho *et al.*, 2013; Hadji *et al.*, 2014; Matsuda y Shimomura, 2014; Rosen y Spiegelman, 2014).

Los tipos celulares que constituyen el TA son: adipocitos maduros (1/3), fibroblastos, células endoteliales y leucocitos (macrófagos, linfocitos T, NK y B) (Wozniak *et al.*, 2009; Balistreri *et al.*, 2010; Acosta, 2012; Kammoun *et al.*, 2014; Matsuda y Shimomura, 2014). Estos tres últimos usualmente se agrupan y se denotan como la “fracción vascular estromal” (2/3). El TA también cuenta con una matriz de tejido conectivo (colágeno y fibras reticulares), nervios y nódulos linfáticos. El adipocito y el macrófago tienen funciones metabólicas e inflamatorias, que hacen que el TA pueda liberar diferentes mediadores que ejercen efectos biológicos sobre el mismo TA y en otros tejidos, actuando de forma paracrina o endocrina (Lucas *et al.*, 2009; Balistreri *et al.*, 2010; Manzur *et al.*, 2010; Coelho *et al.*, 2013).

En la obesidad se incrementa el tamaño del adipocito por el acúmulo de ácidos grasos en forma de triglicéridos, hasta que llega un momento en el que no puede hipertrofiarse más, iniciando la formación de nuevos adipocitos (hiperplasia). La ganancia de peso puede ser el resultado de la hipertrofia, de hiperplasia o de una combinación de ambas (Kathleen y Escott-Stump, 2009; Haro *et al.*, 2012; Coelho *et al.*, 2013).

El aumento en el tamaño del adipocito demanda mayor cantidad de oxígeno (O₂); sin embargo, en muchas ocasiones el adipocito no obtiene la cantidad de O₂ necesaria, propiciando su muerte. Esto genera la remodelación del TA, con la consiguiente movilización de macrófagos para eliminar las células muertas y retirando su contenido lipídico, lo cual incrementa los mediadores de la inflamación en el tejido (Gómez *et al.*, 2008; Nava *et al.*, 2011). En este sentido, la obesidad lleva al tejido adiposo a la hipoxia y al estrés oxidante, conduciendo a la

disfunción de los adipocitos y desencadenando la inflamación. Al estrés oxidativo se le ha considerado como un constante detonante de enfermedades crónicas (Nava *et al.*, 2011; Caimi *et al.*, 2013)

Efectos fisiológicos del TA

La obesidad como desencadenante de la RI juega un papel crítico en la fisiopatología del SM, pudiéndose considerar a la obesidad visceral como el componente detonante de ambos padecimientos (Suganami *et al.*, 2009; Nava *et al.*, 2011; Caimi *et al.*, 2013). El SM se caracteriza por un conjunto de factores de riesgo que incluyen obesidad visceral, hipertrigliceridemia, niveles bajos de lípidos de alta densidad (HDL-C), hipertensión e hiperglucemia, así como un estado proinflamatorio y protrombótico (Acosta, 2012; Orellana *et al.*, 2012; Gotthelf, 2013; NCBI, 2014).

Hay numerosos criterios para definir el SM. Aunque todas las clasificaciones incluyen los componentes esenciales del síndrome, difieren en los detalles o en la inclusión de otros componentes medibles. Las dos más usadas y muy parecidas entre sí, son la de la Federación Internacional de Diabetes y la última revisión de la clasificación conocida como ATP-III (Tratamiento en Adultos III del Programa Naciones de Educación en Colesterol). En el presente trabajo se utilizó la ATP-III modificada para personas hispanas.

La fisiopatología de la obesidad y del SM implica la participación de gran cantidad de mensajeros químicos y receptores, así como, de la compleja interacción entre diferentes tipos celulares (Sánchez *et al.*, 2010). Entre los tipos

celulares que interactúan en estos procesos inflamatorios se señalan en primer lugar a los macrófagos M1, a los linfocitos T y B, y a las células NK.

El aumento en la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo desempeña un papel determinante en el incremento de mediadores de inflamación que, con el mayor grado de estrés oxidante, hipoxia, lipólisis y RI, conjuntamente con la alteración en el perfil secretor de adipocitocinas, tendrán como posible consecuencia la aparición de enfermedades crónico degenerativas (Gómez *et al.*, 2008).

La acumulación de macrófagos y la elevación de las citocinas proinflamatorias que tienen lugar en el TA de pacientes obesos originan aumento de la lipólisis y disminución de la capacidad del TA para acumular triglicéridos. Esto se traduce en un aumento de la liberación de los ácidos grasos saturados y su depósito en forma de triglicéridos en los órganos blanco de la insulina, como el músculo esquelético y el hígado, lo que agrava el estado proinflamatorio y contribuye significativamente al aumento de la RI (Gómez *et al.*, 2008; Suganami *et al.*, 2009; Kammoun *et al.*, 2014). Recientemente también se ha observado que el TA libera grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno en la obesidad, lo cual también puede vincularse con el desarrollo de RI y SM (Matsuda y Shimomura, 2014).

Además, el aumento de la hipoxia por sí sola estimula la acumulación de macrófagos en el TA que desarrollan una gran actividad por la saturación de los ácidos grasos; estableciendo un círculo vicioso que aumenta el proceso inflamatorio del TA. Por otro lado, los ácidos grasos (p.e. diacilglicéridos, ceramidas, palmitato), a su vez, pueden actuar a nivel local como antígenos, pues

se ha establecido que pueden actuar sobre otras células para activar vías proinflamatorias (Suganami *et al.*, 2009; Chatzigeorgiou *et al.*, 2012; Dunmore y Brown, 2013; Tchkonina *et al.*, 2013; Kammoun *et al.*, 2014).

A los mediadores inflamatorios que secreta el adipocito se les ha denominado adipocitocinas, las cuales pueden actuar de manera endocrina, paracrina y autocrina. Estas adipocitocinas juegan un papel importante en la regulación del apetito y la saciedad, distribución de la grasa, sensibilidad y secreción de la insulina, gasto de energía, inflamación, presión sanguínea, homeostasis y función endotelial. Estas moléculas también modulan y regulan diferentes procesos biológicos en órganos blanco incluyendo cerebro, hígado, músculo, sistema vascular, corazón y células β pancreáticas (Bluher, 2014; Marseglia *et al.*, 2015).

Las adipocitocinas pueden tener propiedades inflamatorias o antiinflamatorias. La pérdida del equilibrio en esta estrecha relación se observa frecuentemente en estados tales como la obesidad, propiciando que el ambiente que rodea al adipocito fomente una serie de procesos fisiopatológicos relacionados con la inflamación, los cuales generan RI, tanto local como sistémicamente, contribuyendo al desarrollo del SM (Tilg y Moschen, 2006; Gomez *et al.*, 2009; Balistreri *et al.*, 2010; Sánchez *et al.*, 2010; Al-Suhaimi y Shehzad, 2013; Briffa *et al.*, 2013; Kadoglou *et al.*, 2013; Matsuda y Shimomura, 2014). Se ha observado que cuando se presenta alteración en el TA, las adipocitocinas cambian significativamente su patrón de secreción hacia un patrón diabetogénico, proinflamatorio y aterogénico (Chatzigeorgiou *et al.*, 2012; Bluher, 2014).

Al mismo tiempo se ha observado que las adipocitocinas dirigen la expresión y función de la compleja red de quimiocinas y citocinas, que también regulan la acumulación de células inflamatorias en el TAV y, de esta forma, fomentan el desarrollo de la inflamación local (Chatzigeorgiou *et al.*, 2012).

Algunas citocinas secretadas por el adipocito se encuentran en la Tabla 2. En el presente proyecto se trabajó con 3 de estas adipocitocinas: adiponectina, resistina y visfatina, que están relacionadas con obesidad, RI y enfermedades inflamatorias crónicas (Tilg y Moschen, 2006; Balistreri *et al.*, 2010; Al-Suhaimi y Shehzad, 2013; Briffa *et al.*, 2013; Kadoglou *et al.*, 2013). En los siguientes párrafos se hará mención de las adipocitocinas que se trabajaron en el presente proyecto.

Adiponectina

La adiponectina es una adipocitocina codificada por el gen Adipoq. Es también conocida como Acrp30, ap M1 y GBP28 (Cantley, 2014). Circula como varias isoformas oligoméricas, tres han sido las más comunes: trímeros, hexámeros y complejos oligoméricos de alto peso molecular. Esta última representa la forma activa de la adiponectina. En el suero también puede existir como adiponectina globular. Cada una de estas isoformas tienen efectos diferentes, en este caso se hablará de los efectos de la molécula de alto peso molecular, pues es la que se encarga de regular la sensibilidad a la insulina (Stojsavljevic *et al.*, 2014)

Tabla 2. Adipocitocinas y citocinas liberadas por el tejido adiposo.

Citocinas	Aspectos funcionales
Citocinas antiinflamatorias	
IL-10	Inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias por linfocitos T y macrófagos.
Adiponectina	Disminuida en obesidad, reduce resistencia a la insulina, estrés oxidativo e inflamación.
Factor derivado del epitelio pigmentario	Actividad de diferenciación neural, y propiedades antioxidantes y antiinflamatorios en las células de la pared vascular, leucocitos y plaquetas.
Citocinas proinflamatorias	
Apelina	Insulina y TNF- α estimulan su producción.
Interleucina (IL)-6, IL-1 β ,	Síntesis de proteínas de fase aguda
Leptina	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades cardiovasculares.
Lipocalina-2	Expresión incrementada en estrés e inflamación
Proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1)	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades cardiovasculares.
Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades cardiovasculares, aumenta la trombosis
Proteína enlazante de retinol-4 (RBP-4)	Aumenta resistencia a la insulina
Resistina	Aumentada en enfermedades arteria coronaria, aumenta resistencia a la insulina
Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades de la arteria coronaria.
Visfatina	Expresión incrementada en obesidad y enfermedades cardiovasculares.
Vaspina	Función no bien definida

Fuente: Modificado de Sarvottam y Yadav, 2014.

La adiponectina es una citocina con actividad antiinflamatoria, anti-aterogénica y sensibiliza a la insulina en los tejidos. Se libera exclusivamente del TA teniendo como órganos blanco al hígado, músculo, cerebro y endotelio vascular principalmente (Fortis *et al.*, 2012; Loureiro *et al.*, 2012; Matsuda y

Shimomura, 2014). El intervalo de sus niveles en plasma es de 5 a 30 mg/L, en individuos con peso normal (Reis *et al.*, 2010; Briffa *et al.*, 2013). Sus acciones metabólicas en los tejidos consisten en incremento de la oxidación de ácidos grasos y reducción de la gluconeogénesis, previniendo así la acumulación de grasa ectópica (Sánchez *et al.*, 2010; Loureiro *et al.*, 2012). Se ha propuesto que los efectos antiinflamatorios de la adiponectina probablemente ocurren por inhibición de la expresión de moléculas de adhesión (Fernández-Bergés *et al.*, 2014). La insulina, la leptina y las citocinas proinflamatorias reducen su secreción; a su vez, la adiponectina modula la producción de citocinas por parte del TA y otras células (Ajuwon y Spurlock, 2005).

La adiponectina es la más abundante adipocitocina secretada por el adipocito y está presente en altas concentraciones en la sangre de sujetos sanos (Lucas *et al.*, 2009); por otro lado, se ha observado que sus niveles en plasma son inversamente proporcionales a la masa del TA y están reducidos en pacientes con SM, DM2, hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis, lo que sugiere una posible asociación entre el SM y los niveles de adiponectina bajos (Reis *et al.*, 2010; Sánchez *et al.*, 2010; Briffa *et al.*, 2013; Matsuda y Shimomura, 2014).

Así mismo, personas con altos niveles de adiponectina circulante tienen menos posibilidad de desarrollar DM2, que aquellos que presentan bajas concentraciones de ella. Además, concentraciones de adiponectina correlacionan positivamente con concentraciones de HDL-C y negativamente con concentraciones de triglicéridos (TG). Pacientes con mutaciones missense del gen de la adiponectina, los cuales presentan baja concentración de ella se ha observado que presentan DM2 y SM (Bluher, 2014; Matsuda y Shimomura, 2014).

Los efectos de la sensibilidad a la insulina se han demostrado en estudios *in vivo* en ratones deficientes de adiponectina. Ratones deficientes de adiponectina mostraron marcado incremento de los niveles de glucosa e insulina en sangre, así como RI. Por el contrario, la suplementación de adiponectina reduce el desarrollo de RI en ellos (Matsuda y Shimomura, 2014).

La actividad de la adiponectina se produce a través de los receptores denominados AdipoR1 y AdipoR2; el primero se expresa en músculo esquelético y el segundo en hígado principalmente. (Reis *et al.*, 2010; Sánchez *et al.*, 2010; Briffa *et al.*, 2013; Matsuda y Shimomura, 2014). Estos receptores por activación de la vía proteína cinasa AM (AMPK) y por los receptores activados por proliferadores peroxisomales α (PPAR- α) permiten a la adiponectina mediar los efectos sensibilizantes a la insulina (Matsuda y Shimomura, 2014). Sin embargo, la expresión de estos receptores disminuye significativamente en tejido adiposo, hígado y músculo de personas con obesidad y DM2, principalmente debido a mediadores inflamatorios como el TNF- α e IL-6 (Cui *et al.*, 2012).

Estudios realizados con ratones deficientes en ambos receptores revelaron que estas proteínas tienen un papel esencial en mediar los efectos de la adiponectina con respecto a la sensibilización de la insulina y la supresión de inflamación y del estrés oxidativo. En particular, el ratón knock-out de AdipoR1 resultó en activación reducida de AMPK inducida por adiponectina, mientras el knock-out de AdipoR2 presentó disminuida la actividad de la vía de PPAR α (Matsuda y Shimomura, 2014). Se ha observado que la adipoR1 mejora la sensibilidad a la insulina mediante AMPK al promover activación del sustrato del

receptor de la insulina 2 (Irs2) y PPAR α por ayudar con la oxidación de ácidos grasos (Tachibana *et al.*, 2014).

Resistina

La resistina circula en 2 estados, como hexámeros de alto peso molecular que tienen una concentración más alta que los de bajo peso molecular, siendo estos últimos más bioactivos. Células mononucleares (macrófagos) de sangre periférica son las principales productoras de resistina (Chao *et al.*, 2014; Stojavljevic *et al.*, 2014), cuya expresión es incrementada por una variedad de estímulos inflamatorios que incluyen LPS (Aguilar-Valles *et al.*, 2015). Los valores normales fluctúan de 4-12 ng/mL (López, 2011).

La resistina también se expresa en células musculares, pancreáticas y adipocitos (Álvarez-Castro *et al.*, 2011; Muse *et al.*, 2015). Es una citocina proinflamatoria que está relacionada con marcadores inflamatorios (TNF- α e IL-6), RI y obesidad (DeFuria *et al.*, 2013; Carvalho *et al.*, 2014; Giby y Ajith, 2014; Muse *et al.*, 2015). Recientemente se ha propuesto que el mecanismo por el cual la resistina genera RI es por la activación directa del receptor TLR4, el cual activa a la cinasas IKK y JNK que previenen la activación de PI3K al fosforilar residuos de serina (Tarkowski *et al.*, 2010; Fortis *et al.*, 2012; Johnson *et al.*, 2012). Otros autores mencionan que la resistina podría tener un efecto indirecto sobre la RI en humanos, a través de exacerbar la inflamación (Makki *et al.*, 2013).

Así mismo, se ha observado que la depleción de resistina circulante mejora la acción de la insulina en ratones obesos, sugiriendo que es una adipocitocina que vincula a la obesidad con la RI. Además, se ha observado también en ratones

que la resistina está implicada en la regulación de la función de las células β del páncreas, así como manteniendo una adecuada cantidad de ellas. Un estudio en humanos mostró que la resistina se expresa en células β , pero no en células α y que dicha expresión incrementa en la DM2 (Cantley, 2014; Cao, 2014).

Además, en diferentes estudios se ha observado que la producción de esta adipocitocina se incrementa en estados inflamatorios crónicos y que en personas con obesidad se muestran valores de resistina en suero mayores que los sujetos con un IMC normal. También, se ha propuesto una correlación positiva entre el IMC y la resistina (Sánchez *et al.*, 2010; DeFuria *et al.*, 2013; Giby y Ajith, 2014).

Varios autores indican que los niveles de resistina incrementados en suero están vinculados con la grasa visceral, RI, DM2, marcadores inflamatorios (TNF- α e IL-6), infarto al miocardio y aterosclerosis; es por tal que algunos autores dicen que los niveles de resistina podrían servir como marcador informativo para enfermedades metabólicas en humanos (DeFuria *et al.*, 2013; Cao, 2014; Muse *et al.*, 2015).

Por otro lado, otros grupos de investigadores no observaron relación entre marcadores metabólicos con los niveles de esta adipocitocina (De Luis *et al.*, 2010; Al-Suhaimi y Shehzad, 2013; DeFuria *et al.*, 2013; Cao, 2014), incluso se le ha encontrado disminuida en personas con obesidad (Carvalho *et al.*, 2014). De la misma manera, en otras investigaciones con niños obesos no se encontró correlación de los niveles de resistina con la reducción de peso ponderal, respuesta a la actividad física, contenido graso corporal, ni con los índices de RI (Martos-Moreno *et al.*, 2013). Sin embargo, en otro estudio igual en niños con

obesidad, sí se relacionaron los niveles de resistina en suero con obesidad central y RI (Sypniewska, 2015).

Visfatina

La visfatina es una adipocitocina que es expresada en un gran número de células incluyendo las de la médula ósea, músculo, hígado, riñón y tejido adiposo blanco y marrón. Se ha observado que sus concentraciones en suero son impulsadas por secreciones provenientes del adipocito de la grasa visceral (Tilg y Moschen, 2006; Al-Suhaimi y Shehzad, 2013; Bluher, 2014; Cantley, 2014; Sarvottam y Yadav, 2014).

Otros estudios han señalado que la fuente principal de esta adipocitocina son los leucocitos, que responden al estímulo proinflamatorio del TA, lo que implica que sus acciones estarían relacionadas mayoritariamente con la inflamación y no con la regulación metabólica (Friebe *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2013).

Se propone como un marcador temprano de disfunción de los adipocitos, en la medida que aumenta en forma rápida con el deterioro metabólico, el aumento de peso y el incremento de la circunferencia abdominal (Sánchez *et al.*, 2010). Se estima que la concentración fisiológica en plasma de visfatina es de aproximadamente 15 ng/ml (Briffa *et al.*, 2013).

Se han obtenidos resultados contradictorios acerca de la función y acción de esta adipocitocina, ya que se ha relacionado con la inflamación a través de su capacidad para inhibir la apoptosis de los neutrófilos por un mecanismo mediado por las caspasas 3 y 8, aumentando la expresión de NF- κ B en las células

endoteliales y la producción de TNF- α e IL-6. Por otro lado, se le ha visto implicada en efectos reguladores de los niveles de glucosa en sangre, esto mediante su unión al receptor de la insulina (mimetiza a la insulina) e inducir una disminución de los niveles de glucosa plasmática, permitiendo su entrada en el adipocito y el músculo esquelético, ayudando a suprimir la producción de la misma por el hígado (Gómez *et al.*, 2008; Gomez *et al.*, 2009; Aguilar-Valles *et al.*, 2015).

Asimismo, en humanos se ha visto que la visfatina se produce en los islotes pancreáticos y es secretada en respuesta a la estimulación de la glucosa, sugiriendo que esta adipocitocina podría actuar como una señal autocrina/paracrina en los islotes pancreáticos para regular la función de células β ; sin embargo, existen mecanismos potencialmente pleiotrópicos por los cuales la visfatina modula y protege la función de las células β (Cantley, 2014; Kover *et al.*, 2013).

Por otro lado, poco se ha estudiado sobre el mecanismo por el cual la visfatina contribuye a alteraciones en la homeostasis de la glucosa, incluso aún no hay datos disponibles en humanos; sin embargo, en animales de experimentación se ha observado que podría involucrar regulación de genes relacionados al estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, función de células β y ritmo circadiano (Blüher, 2014; Cantley, 2014; Marseglia *et al.*, 2015)

Continuando con el reporte de resultados controversiales, se ha descrito la existencia de una correlación positiva entre los niveles séricos de visfatina y el contenido graso corporal, obesidad, DM2, así como con el SM; así como un descenso de los mismos tras la reducción de peso ponderal (Al-Suhaimi y

Shehzad, 2013; De Luis *et al.*, 2013; Martos-Moreno *et al.*, 2013; Stojisavljevic *et al.*, 2014).

Además, se ha encontrado que los niveles de visfatina son altos en presencia de niveles elevados de colesterol total y de LDL; y son directamente proporcionales a los niveles de TNF- α y de resistina, pero en otros estudios se han observado sus niveles disminuidos en pacientes obesos y en la hiperlipidemia (Sánchez *et al.*, 2010; De Luis *et al.*, 2013; Cantley, 2014), así como en el embarazo y en la diabetes gestacional (Telejko *et al.*, 2009). Por otro lado, un estudio encontró una clara asociación positiva entre concentraciones circulantes de visfatina y adiposidad en hombres, pero no en mujeres (Cantley, 2014).

Poblaciones linfocitarias

La primera asociación entre obesidad e inflamación se obtuvo en 1901 cuando se observó que la administración de salicilato de sodio mejoraba la DM2. Sin embargo, no fue sino hasta principios de los años 90's que la evidencia del papel causal de la inflamación en la obesidad como inductor de RI llegó a establecerse. Trabajos más recientes han comenzado a descubrir los vínculos reguladores entre los sistemas metabólicos e inmunológicos que se originan principalmente en el TAV (Kammoun *et al.*, 2014).

Ahora es bien sabido que la expansión de las células de la respuesta inmune y su activación sostenida durante la obesidad incrementa la inflamación y disfunción del TA, lo que puede finalmente llevar al desarrollo de RI (Kanneganti y Dixit, 2012).

Se han observado cambios en las subpoblaciones linfocitarias tanto del sistema inmunitario (SI) innato como en el adaptativo de pacientes obesos. Estas células del SI se acumulan en el TAV de personas obesas y esto puede deberse a varios procesos, como aumento de la supervivencia y proliferación de las células inmunes residentes, así como un mayor reclutamiento hacia el TAV o disminución en el retorno hacia la sangre periférica, lo que puede contribuir a un tejido inflamado, que se relaciona con el desarrollo de RI (Chatzigeorgiou *et al.*, 2012; Kammoun *et al.*, 2014). Esta acumulación ha demostrado que el estado inmunológico del TA durante la obesidad es increíblemente dinámico y complejo, y que una combinación de eventos proinflamatorios trabajan juntos, afectando el metabolismo (Kammoun *et al.*, 2014).

Se ha reportado que en pacientes con obesidad, la proporción de células NK se encuentra disminuida en sangre periférica (Duffaut *et al.*, 2009); así mismo, se señala que en sujetos obesos con niveles altos de TG y glucosa la disminución de células NK fue más marcada y los autores lo interpretaron como la causa de alta incidencia de infecciones en individuos obesos (Lynch *et al.*, 2009), aunque su papel en la obesidad aún no está bien definido. También se ha observado que la ablación sistémica de células NK en ratones disminuye el flujo de macrófagos hacia el TAV y promueve sensibilidad a la insulina (Kammoun *et al.*, 2014; Ip *et al.*, 2015).

Por otro lado, similar a lo que hacen las células del SI innato, las células del SI adaptativo, tales como células T y B, juegan un papel importante en la transición de homeostasis metabólica en TA sano, a un estado de inflamación crónica y RI en personas con obesidad (Johnson *et al.*, 2012). Se ha demostrado

que los linfocitos T CD4+ Th1 y T CD8+ infiltran el tejido adiposo inflamado y promueven la actividad clásica proinflamatoria de los macrófagos M1, así como la producción de citocinas proinflamatorias en personas obesas (Winer *et al.*, 2011; Deng *et al.*, 2013; Priceman *et al.*, 2013). También se ha observado, que linfocitos T CD8+ infiltran el TAV antes de la migración de macrófagos al tejido (Rausch *et al.*, 2008); además, la ausencia de linfocitos se ha asociado con disminución en la acumulación de macrófagos y citocinas proinflamatoria en el TAV (Kammoun *et al.*, 2014).

En TA de individuos obesos *in vitro* se demostró que los linfocitos T CD8+ poseen un fenotipo activado y producen grandes cantidades de mediadores proinflamatorios, lo que se relacionó con la activación y reclutamiento de macrófagos en el tejido, contribuyendo a la inflamación del TAV en personas con obesidad (Nishimura *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2010; Ip *et al.*, 2015). Además, se ha observado que la infiltración de linfocitos T CD8+ parece ser un evento clave que precede a la ausencia de células reguladoras (Makki *et al.*, 2013).

Los linfocitos B son considerados como reguladores sistémicos y locales del TA inflamado durante la RI relacionada con la obesidad. Esta regulación sistémica se da a través de la presentación del antígeno, de la secreción de citocinas antiinflamatorias y de la producción de anticuerpos. Por lo que a los linfocitos B se les ha atribuido una habilidad única para modular la producción de citocinas en células T y macrófagos, ofreciéndose así como un atractivo blanco en la terapia inmune para la RI (Winer *et al.*, 2011).

No obstante, estudios recientes han mostrado evidencia que contradice estos primeros descubrimientos, pues se ha observado que ratones con RI que

presentan reducción o pérdida de linfocitos B, han desarrollado menos RI relacionada con la obesidad y la inflamación, sugiriendo que los linfocitos B promueven disfunción metabólica asociada con la obesidad (Ip *et al.*, 2015) .

De igual manera, a nivel de sangre periférica se ha demostrado que linfocitos B de sujetos con DM2 secretan un perfil de citocinas proinflamatorias, incluyendo una elevada producción de IL-8 e imposibilidad de secretar la potente citocina antiinflamatoria IL-10, comparado con células B de sujetos no diabéticos (Jagannathan *et al.*, 2010). Esto mismo fue reportado en un estudio realizado en ratones; además se señala que los linfocitos B pueden promover la obesidad hipertrófica (promueve la inflamación sistémica y cambios perjudiciales en la homeostasis de la glucosa de la insulina) (DeFuria *et al.*, 2013).

Asimismo en ratones deficientes de linfocitos B se observó una mejor tolerancia a la glucosa. En ese estudio los autores proponen que las células B son perjudiciales en la obesidad a través de la producción de IgG que posteriormente activa células CD8+ para producir IFN γ (Kammoun *et al.*, 2014). De igual manera Marzullo y colaboradores (2014) encontraron IgG incrementada en suero de niños obesos.

ANTECEDENTES

Existen datos que apoyan la noción de que personas con obesidad, principalmente visceral, presentan un perfil de adipocitocinas de tipo proinflamatorio y activación de poblaciones linfocitarias, lo cual podría ayudar a establecer el estado inflamatorio crónico de baja intensidad que precede a la aparición de RI, teniendo como consecuencia la presencia de SM (Derosa *et al.*, 2013; Bocca *et al.*, 2014).

Se ha observado que los niveles en suero de la adiponectina están reducidos en pacientes con SM, DM2, hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis (Reis *et al.*, 2010; Sánchez *et al.*, 2010; Briffa *et al.*, 2013; Matsuda y Shimomura, 2014). Es una adipocitocina con actividad antiinflamatoria y sensibiliza a la insulina en los tejidos. Por otro lado, la resistina es una adipocitocina inflamatoria que en personas con obesidad, grasa visceral y RI, exhiben valores en suero mayores que en las personas con normopeso (Sánchez *et al.*, 2010; DeFuria *et al.*, 2013; Giby y Ajith, 2014)

En cambio para la visfatina, el panorama no es tan claro, ya que hay autores que afirman que tiene participación en el proceso inflamatorio y hay otros que han mencionado que mimetiza a la insulina con el receptor de la insulina y ayuda a mantener niveles de glucosa en suero (Gómez *et al.*, 2008; Gomez *et al.*, 2009; Aguilar-Valles *et al.*, 2015). Por los distintos hallazgos sobre la actividad de la visfatina, existen diversos resultados en los estudios realizados, así hay estudios que han observado una correlación positiva entre los niveles séricos de visfatina y el contenido graso corporal, obesidad y DM2; sin embargo, hay otras investigaciones que han encontrado sus niveles disminuidos en pacientes obesos

y con hiperlipidemia (Sánchez *et al.*, 2010; Al-Suhaimi y Shehzad, 2013; De Luis *et al.*, 2013; Martos-Moreno *et al.*, 2013; Cantley, 2014; Stojkovic *et al.*, 2014).

Las subpoblaciones linfocitarias, tanto del SI innato como adaptativo, también se han asociado con el proceso inflamatorio crónico de baja intensidad desencadenado por la obesidad. En este sentido se ha encontrado que los linfocitos T CD8+, T CD4+ Th1 y linfocitos B poseen un fenotipo activado y promueven la actividad clásica proinflamatoria de los macrófagos M1, contribuyendo a la inflamación del TAV en personas con obesidad (Nishimura *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2010; Winer *et al.*, 2011; Deng *et al.*, 2013; Priceman *et al.*, 2013; Ip *et al.*, 2015).

Sin embargo, a nivel de sangre periférica es poco lo que se ha abordado sobre el tema. En los últimos años se han reportado diferentes estudios sobre los porcentajes de las distintas subpoblaciones linfocitarias a nivel periférico en relación al sobrepeso, a la obesidad y la presencia de SM, y aunque algunos resultados son similares, otros son contradictorios (Tabla 3).

En relación con el porcentaje de linfocitos totales, tanto en presencia de obesidad como de SM, éstos se han encontrado incrementados en comparación con personas con normopeso (van der Weerd *et al.*, 2012; Ryder *et al.*, 2014). En cambio, Simar y colaboradores (2014) no han encontrado diferencias en los porcentajes de linfocitos de personas obesas y con SM en relación a los controles. Por otro lado, los linfocitos T CD8+, CD4+ y linfocitos B, en algunos estudios se han encontrado aumentados, sin cambios o incluso disminuidos en personas obesas y SM en comparación con aquellas que presentan normopeso (Han *et al.*, 2011; van der Weerd *et al.*, 2012; Simar *et al.*, 2014).

De igual manera, a los linfocitos NK se les ha encontrado disminuidos, aumentados o sin cambio en personas con obesidad y SM en comparación con personas con normopeso (Duffaut *et al.*, 2009; Han *et al.*, 2011; van der Weerd *et al.*, 2012; Simar *et al.*, 2014). Algunos autores mencionan que la proporción disminuida de células NK en sangre periférica se relaciona con la causa de alta incidencia de infecciones en individuos obesos (Lynch *et al.*, 2009).

A nivel de sangre periférica se ha demostrado que linfocitos B de sujetos con DM2 secretan un perfil de citocinas proinflamatorias (Jagannathan *et al.*, 2010). En personas con obesidad también se ha observado la participación de estas células hacia un perfil inflamatorio a través de la producción de IgG, que posteriormente activa células T CD8+ para producir IFN γ (Kammoun *et al.*, 2014).

En la Tabla 3 se hace un resumen de los diferentes estudios que se han realizado sobre subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica de acuerdo con la presencia de sobrepeso, obesidad, SM y DM2.

Tabla 3. Cambios en las diferentes subpoblaciones de acuerdo con la presencia de sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2.

Autor	Resultado de las subpoblaciones linfocitarias en comparación con personas con IMC normal.
Simar <i>et al</i> , 2014	<p>Linfocitos totales y Linfocitos TCD4+: <u>sin cambio</u> entre personas con Ob y DM2.</p> <p>Monocitos: <u>disminuidos</u> en personas con Ob y DM2.</p> <p>Linfocitos NK: <u>disminución</u> en personas con obesidad y <u>aumentadas</u> en personas con DM2.</p> <p>Linfocitos TCD8+ y B: <u>aumentados</u> en personas con Ob y DM2.</p>
Han <i>et al.</i> , 2011	<p>CD8+*, CD4+, linfocitos B y Linfocitos NK: <u>aumentados</u> en personas con SP.</p>
van der Weerd <i>et al.</i> , 2012	<p>Linfocitos totales, Granulocitos, Monocitos, Linfocitos TCD8+, Linfocitos B y NK: <u>sin cambios</u> considerables en personas con obesidad.</p> <p>Linfocitos T CD4+*: <u>incrementados</u> entre personas con Ob.</p>
Ryder <i>et al.</i> , 2014	<p>Linfocitos totales y monocitos: <u>incrementados</u> en personas con SM.</p>
van Beek <i>et al.</i> , 2014	<p>Linfocitos T, Linfocito T CD8+, CD4+, B y NK: <u>sin cambio</u> alguno en personas con Ob.</p> <p>Monocitos, Linfocito T, linfocitos TCD8+, TCD4+, B y NK: <u>sin cambio</u> alguno en personas con DM2.</p> <p>Linfocitos totales, Granulocitos*: <u>aumentados</u> en personas con DM2.</p>

IMC: índice de masa corporal; SP: sobrepeso; N: normal; Ob: obesidad; SM: síndrome metabólico; DM2: diabetes mellitus tipo 2. * Diferencia estadística, $p < 0.05$.

Finalmente, en estudios de subpoblaciones linfocitarias a nivel periférico en personas con obesidad, antes y después de una gastroplicatura laparoscópica, se observó una clara disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ 4 meses después de la operación (Fathy y Morshed, 2014).

JUSTIFICACIÓN.

La obesidad y el SM están relacionados con procesos inflamatorios de baja intensidad que resultan de la integración de múltiples interacciones entre adipocitos y células inmunes, provocando el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas como DM2, ECV y cáncer. Su fisiopatología es compleja e involucra una gran cantidad de mediadores químicos, moléculas, citocinas y células inmunes.

Mientras la función que desempeñan algunos de los componentes que provocan la inflamación de baja intensidad en la obesidad y el SM está clara (e.g. leptina, resistina, adiponectina, TNF- α e IL-6), para otros componentes sus funciones no están totalmente definidas o existen controversias, como es el caso de la función que desempeña la visfatina en la obesidad y la RI.

Además, teniendo en cuenta la naturaleza sistémica de la obesidad y del SM, se puede anticipar que en sangre periférica tanto las células del sistema inmune como las adipocitocinas se ven afectadas. A pesar de que mucho se ha aportado al conocimiento sobre la obesidad y el SM, y aunque hay estudios de asociación entre obesidad, TAV incrementado y presencia de SM con subpoblaciones linfocitarias, todavía no hay estudios sobre la asociación de subpoblaciones linfocitarias y adipocitocinas en relación con estas patologías, y menos aún de cómo es esta asociación en la transición de sobrepeso hacia la obesidad y cómo influye la presencia de SM y el exceso de TAV.

Por otro lado, también se decidió abordar a las subpoblaciones linfocitarias a nivel de sangre periférica ya que, como se puede notar, hay pocos estudios que

hayan analizado a las subpoblaciones linfocitarias a nivel periférico, y los estudios que hay incluso son contradictorios. Con el fin de clarificar este aspecto, se decidió estudiar esta problemática durante la transición de sobrepeso a obesidad, y tener la oportunidad de poder extrapolar cómo van sucediendo los cambios en las distintas subpoblaciones linfocitarias con el incremento de peso corporal.

Como ya se sabe la obesidad y la presencia de TAV incrementado se han documentado como causa de inflamación de bajo grado, caracterizada por cambios en la secreción de adipocitocinas y activación de subpoblaciones linfocitarias, que dan como resultado RI que genera SM. En la presente investigación, se analizaron cada uno de estos factores en pacientes adultos a través de la transición sobrepeso/obesidad, lo cual permite tener un acercamiento de la participación en conjunto de todos los aspectos citados, con el fin de realizar una integración de los distintos factores que engloban la obesidad que desencadenan la inflamación con la consecuente aparición de RI, manifestándose esta última como SM y, de esta manera, contribuir al conocimiento de algunos mediadores y células del sistema inmune que participan en la patogénesis de la obesidad y el SM.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la posible asociación entre adipocitocinas antiinflamatorias y proinflamatorias con las subpoblaciones linfocitarias en pacientes adultos con obesidad que presentan síndrome metabólico y cómo interviene en esta posible asociación el exceso de TAV?

HIPÓTESIS

Si como se menciona en la literatura existen procesos inflamatorios presentes en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, entonces se observará incremento en los niveles séricos de adipocitocinas proinflamatorias y disminución de subpoblaciones linfocitarias en pacientes con dichos padecimientos, así como una posible correlación positiva con el exceso de TAV.

OBJETIVOS

General

Establecer la posible asociación entre la concentración de adipocitocinas y el porcentaje de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica en la transición de pacientes adultos con sobrepeso a obesidad, con y sin SM, y exceso o no de TAV.

Particulares

1. Establecer si existe asociación entre los niveles séricos de las adipocitocinas y de poblaciones linfocitarias en la transición de pacientes con sobrepeso a obesidad.
2. Obtener la prevalencia de síndrome metabólico en los grupos de estudio.
3. Obtener la prevalencia de exceso de TAV en pacientes con obesidad.
4. Determinar la participación del SM y del exceso de TAV en la asociación de adipocitocinas y poblaciones linfocitarias en los sujetos de estudio.
5. Esclarecer el papel en la inflamación de la visfatina en los sujetos de estudio.

METODOLOGÍA

A. Diseño metodológico del estudio

Se trató de un estudio clínico con un alcance descriptivo-correlacional, de análisis comparativo entre casos y controles, de recolección transversal.

A los pacientes se les realizó una historia clínica (Anexo 1), mediciones antropométricas, composición corporal mediante BIA, toma de la presión arterial, pruebas bioquímicas que incluyen medición de perfil de lípidos y de glucosa, así como análisis de adipocitocinas y de subpoblaciones linfocitarias. Se obtuvo una muestra de sangre periférica (3 ml) y una capilar de cada paciente. Previamente a los participantes se les informó sobre los objetivos del estudio y se les solicitó firmar una carta de consentimiento informado (Anexo 2). El protocolo fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (Acuerdo 12/14, 9.7).

B. Grupos de estudio

Casos: Sujetos con IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ con síndrome metabólico que presentaron TAV incrementado, este último determinado por BIA que aceptaron participar y cumplieran con los criterios de inclusión.

Controles: Sujetos con IMC $>25 \text{ kg/m}^2$ sin SM y que no presentaron TAV incrementado.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: Personas de 18 a 40 años de edad, de ambos sexos con normopeso, sobrepeso y obesidad con y sin exceso de TAV y SM.

Criterios de exclusión: Pacientes con infecciones, embarazadas, con enfermedades autoinmunes, cardiopatías, enfermedades renales, hepáticas, endocrinas o cáncer.

Criterios de eliminación: Todo aquel paciente que no firmó el consentimiento informado o que decidió abandonar el estudio.

C. Procedimientos

Toma de medidas antropométricas

Las medidas antropométricas que se realizaron a los adultos fueron: medición de talla, peso y circunferencia de cintura (CC).

La medición del peso corporal se realizó sin zapatos, suéteres y/o chamarras, y todo objeto que interfiriera con su peso (como celulares, cadenas, etc.). El participante se mantuvo con los brazos extendidos a los lados y la mirada al frente, colocándose en el centro de la báscula sin moverse. Para esta medición se utilizó una báscula digital (SECA 818).

La técnica que se utilizó para la medición de talla fue la siguiente: el sujeto se mantuvo en una posición estándar de pie, que consiste en talones unidos y las puntas de los pies en un ángulo de 45° aproximadamente, con los brazos relajados a los lados del cuerpo. El tronco erecto, los talones, las nalgas, la

espalda y la parte posterior de la cabeza se mantuvieron en contacto con el estadiómetro y la cabeza en el plano de Frankfort. Este plano queda determinado por una línea imaginaria que une el borde superior del orificio auricular con el borde inferior orbitario, manteniéndose paralelo al piso (Casanueva *et al.*, 2008). Para obtener esta medición se utilizó un estadiómetro de la marca SECA (SECA 213).

Con las medidas antropométricas (peso y talla) se calculó el índice de masa corporal (IMC), para tener una primera clasificación de su estado de nutrición de acuerdo con los criterios de la OMS para adultos. Este indicador se obtiene dividiendo la masa corporal en kilogramos entre la estatura en metro al cuadrado, como se muestra a continuación: peso (kg)/ estatura (m)²

La circunferencia de cintura fue medida en el punto medio de la última costilla y la cresta iliaca con una cinta métrica que no se estira (SECA 201). Esta medición junto con la estatura, sirvió para calcular el índice cintura-estatura (ICE), el cual se calcula de la siguiente manera: circunferencia de cintura (cm)/estatura (cm).

Toma de composición corporal

También se realizó el análisis de la composición corporal para obtener el diagnóstico de obesidad mediante el análisis del porcentaje de grasa subcutánea y de los centímetros cuadrados de grasa visceral de los pacientes, así como la obtención de la masa muscular mediante el uso del equipo Inbody720. Los puntos de corte utilizados se encuentran en la Tabla 4. A continuación se enumeran las recomendaciones generales que se les hicieron a los participantes:

- Acudir en ayunas.
- No haber realizado ejercicio físico intenso antes del estudio.
- Los pies deben estar descalzos y sin talco.
- Mantener ambos brazos en posición recta y paralela al cuerpo cuando se realizó la toma de medidas.
- Durante la toma de medidas asegurar que los brazos no estuvieran en contacto con el costado y que la parte interior de los muslos de sus piernas tampoco estuvieran en contacto.

Tabla 4. Valores normales de porcentaje de grasa.

	Hombres	Mujeres	Interpretación
TS (%)	≤13	≤ 25	Deficiencia de grasa
	14 - 22	26 a 34	Normal
	≥ 23	≥ 35	Exceso de grasa
TAV (cm ²)	100		Exceso de grasa

TS: tejido adiposo subcutáneo; TAV: tejido visceral *Fuente: Gallagher *et al.*, 2000.

Pruebas bioquímicas y diagnóstico de síndrome metabólico

Para la realización de pruebas bioquímicas se solicitó a los participantes acudir con un ayuno previo de 12 horas. Se utilizó el equipo Cholestech LDX con el cual se obtuvieron los valores de TG, HDL y glucosa (Glu) mediante la toma de una muestra de sangre capilar de los pacientes. La técnica para obtener la sangre capilar fue la siguiente:

- 1.- El paciente se sentó tranquilamente durante 5 minutos antes de tomarle la muestra.

2.-Se puso un émbolo capilar en el extremo de un tubo capilar Cholestech

3.-Se escogió un punto al lado de uno de los dedos medios de cualquier mano.

4.- Se limpió el sitio de punción con un hisopo con alcohol y se pinchó firmemente con una lanceta en el sitio seleccionado.

5.- Se presionó el dedo suavemente para obtener una gota grande de sangre y se sostuvo horizontalmente el tubo capilar por el extremo junto con el émbolo. El tubo se llenó por la acción capilar.

6.- La sangre se colocó en el casete, el cual posteriormente se puso dentro del equipo para que la sangre fuera analizada.

También se realizó la toma de la presión arterial de los pacientes. La toma de la presión sanguínea se realizó de acuerdo a los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana (NOM-030-SSA2-1999), para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Se realizó con un esfigmomanómetro. Los sujetos permanecieron sentados y en reposo por cinco minutos antes de la medición.

Para el diagnóstico de SM se tomó en cuenta la definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III) modificado para personas hispanas, que ha consensado que la presencia de tres o más de las siguientes condiciones son suficientes para diagnosticar de SM (López y Pérez, 2012):

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
- Colesterol HDL bajo < 40 mg/dL en hombres y en mujeres
- Hipertensión Arterial (130/85 mmHg o diagnóstico previo)

- Glicemia en ayunas (≥ 100 mg/dL)
- Circunferencia de cintura (≥ 80 cm en mujeres y para varones de ≥ 90 cm)

Análisis de poblaciones linfocitarias

La sangre periférica (3 ml) se colectó en tubos Vacutainer™ con EDTA como anticoagulante. Una parte se utilizó para las subpoblaciones linfocitarias y la otra fue para las adipocitocinas. Para estas últimas, la sangre se centrifugó durante 5 min a 1500 rpm para obtener plasma, el cual se almacenó a una temperatura de -20°C hasta su utilización.

Para identificar las subpoblaciones celulares se empleó una mezcla de anticuerpos monoclonales específicos conjugados con fluorocromos. Los fluorocromos utilizados fueron: fluoresceína (FITC verde), ficoeritrina (PE naranja), afidil colina (APC rojo) y proteína piridina cloridina (PerCP rojo). La combinación de anticuerpos conjugados que se utilizaron para las subpoblaciones: FITC-anti-CD45/Pe-anti-CD14; FITC-anti-CD3/PE-anti-CD16+CD56/PerCP-anti-CD19; FITC-anti-CD4/PE-anti-CD8/APC-anti-CD3. La tinción de células se realizó de la siguiente manera (Nishimura *et al.*, 2009):

a) Se colocaron en tubos de polipropileno de 12 x 75 mm (Falcon, Becton Dickinson) 100 μ l de sangre completa, a cada uno de ellos se le añadió una combinación de anticuerpos (10 μ l); posteriormente se agitó por 3 segundos en un vortex a baja velocidad.

b) Se incubó la sangre con los anticuerpos marcados durante 20 min a temperatura ambiente y sin exponer los tubos a la luz directa.

c) Después de la incubación se agregaron 3 ml de solución de lisis 1X a cada tubo, se mezcló por 3 segundos en el vortex y se incubó por 10 min a temperatura ambiente sin exponer a la luz directa. Posteriormente se centrifugó a 1500 rpm durante 5 min a temperatura ambiente.

d) Se aspiró el sobrenadante y se añadieron 2 ml de PBS a cada tubo, se agitó en el vortex 3 seg y se centrifugó a 1500 rpm durante 5 min a temperatura ambiente.

e) Se aspiró el sobrenadante y se añadió 0.5 ml de paraformaldehído al 1% con NaN₃ al 0.1%. Las muestras se adquirieron durante las primeras 24 h, teniéndolas durante este tiempo en refrigeración y oscuridad.

El análisis de las muestras se realizó en un citómetro de flujo modelo FACSCanto. De cada muestra se analizaron 10,000 células. La región para el análisis de las subpoblaciones se realizó con Forward-Scatter y IFL-3-Scatter, para obtener la subpoblación deseada en cada caso, y se realizaron gráficas de puntos de dos fluorescencias, utilizando el software CELL Quest II.

Análisis de adipocitocinas

Para determinar la concentración de las adipocitocinas (adiponectina, resistina y visfatina) se utilizó un kit comercial de ELISA (Peprotech) para cada una de ellas. Se empleó la siguiente metodología (Telejko *et al.*, 2009):

1. Se agregó el anticuerpo de captura para la adipocitocina correspondiente a cada placa y se dejó incubar toda la noche. Después las placas

fueron bloqueadas con 300 µl de albúmina sérica bovina (BSA) en amortiguador de fosfatos (PBS).

2. Se adicionaron 100 µl de muestra (plasma) en cada pozo y se incubó 2 h a temperatura ambiente.

3. A la par se realizó la curva patrón, utilizando diluciones seriales a partir de cada adipocitocina pura.

4. Se agregaron 100 µl de cada dilución en los pozos y se incubó 2 h a temperatura ambiente.

5. Se agregaron 100 µl del anticuerpo secundario y se incubó durante 2 h.

6. Se añadieron 100 µl del sustrato (ABTS) a cada pozo y se incubó durante 30 min a temperatura ambiente.

7. Se tomó lectura en un lector de ELISA a 450 nm.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se determinó por grupos de estudio y las comparaciones se hicieron entre grupos. Para explorar la distribución de cada variable se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó transformación logarítmica para aproximarse a la normalidad en aquellas variables que muestren una distribución no paramétrica. Los resultados se analizaron calculando la media, \pm el error estándar y, el intervalo de confianza. La comparación entre 2 grupos se realizó mediante la prueba de t-Student y entre más de 2 grupos se realizó mediante ANOVA. Se utilizaron modelos de regresión lineal por el método de pasos sucesivos hacia adelante para evaluar el impacto de las variables. Se obtuvo coeficientes de correlación entre las variables utilizando la prueba de Pearson y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$, utilizando el programa estadístico SPSS (Statistical Product and Service Solutions).

RESULTADOS

La población estudiada fue de 40 personas que asistieron de manera voluntaria y cumplieron con los criterios de selección establecidos. Los participantes tuvieron una edad media de 27 años y 3 meses ± 6.8 años, de los cuales 24 personas fueron del sexo femenino (60%) y 16 del sexo masculino (40%). La presencia de IMC normal se observó en 11 participantes (28%), 14 sobrepeso (35%) y 15 presentaron obesidad (37%). Por otro lado, el 52.5% de los participantes tuvieron obesidad visceral y el 47.5% no la presentaron. También se observó que conforme aumenta el valor de IMC el porcentaje de sujetos con TAV incrementado también aumentó; así, una persona con IMC normal (9%) presentó TAV incrementado, al igual que cinco personas con sobrepeso (36%) y todas con obesidad (Tabla 5).

Tabla 5. Diagnóstico de IMC de la población en relación con presencia de TAV normal o incrementado.

Dx de IMC	Obesidad visceral	
	TAV normal	TAV incrementado
Normal (n=11)	91% (n=10)	9% (n=1)
Sobrepeso (n=14)	64% (n=9)	36% (n=5)
Obesidad (n=15)	0%	100% (n=15)
Total (n=40)	47.5% (n=19)	52.5% (n=21)

TAV: tejido adiposo visceral; Dx de IMC: diagnóstico de acuerdo al índice de masa corporal.

De la misma manera se pudo observar que tanto las medidas antropométricas (CC e ICE) como de composición corporal (TS, TAV y músculo) fueron incrementando conforme lo hacia el IMC. Así, las personas con un IMC normal tenían los valores más bajos y las personas con obesidad los valores más altos, siendo todas las diferencias estadísticamente significativas: CC (81.7 vs 107cm, $p < 0.000$), ICE (0.49 vs 0.64, $p < 0.000$), TS (29.0 vs 41.7%, $p < 0.000$); TAV

(79.8 vs 152.8 cm², p<0.000) y kilogramos de masa músculo esquelética (MME) (24 vs 30.5 kg, p<0.035) (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de las variables antropométricas y de composición corporal de acuerdo con el IMC.

Variable (n=40)	Normal (n=11)	Sobrepeso (n=14)	Obesidad (n=15)	p	P (post hoc)
CC (cm)	81.7 (79.5-86)	90.1 (82.8-99.8)*	107 (102-114)*&	.000	.000
ICE	0.49 (0.47-0.51)	0.56 (0.53-0.58)*	0.64 (0.61-0.70)*&	.000	.000
TS (%)	29 ±6.9	33.7 ±7	41.7 ± 6.1*&	.000	.000
TAV (cm ²)	78.9 (40-84.5)	90.3 (76.6-110.3)*	152.8 (131-168.1)*&	.000	.000
MME (kg)	24 ±5.2	26.8 ±7.5	30.5 ±5.3*	.035	.033

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; ICE: índice cintura-estatura; TS: tejido adiposo subcutáneo; TAV: tejido adiposo visceral; MME: masa músculo esquelética. p (post hoc): valor de p ajustada con Bonferroni. Los datos se presentan en medias ± DE o mediana e intervalo intercuartilar (IIC). * Diferencia estadísticamente significativa vs normal (p<0.05). * & Diferencia estadísticamente significativa vs sobrepeso (p<0.05).

En TG, glucosa (Glu) y TA, tanto sistólica como diastólica, se observó incremento conforme lo hacia el IMC; así, las personas con IMC normal tenían los valores más bajos y las personas con obesidad los valores más alto (137.2 vs 205 mg/dL en TG p<0.058; 110/70 vs 120/80 en TAS y TAD p<0.009 y p<0.021, respectivamente). El único parámetro que no presentó este comportamiento fue el HDL-C, ya que conforme incrementaba el IMC sus valores disminuían. Por lo tanto, los obesos tuvieron los índices más bajos (59.2 vs 36.7 mg/dL, p<0.003, respectivamente) (Tabla 7).

Tabla 7. Características de los indicadores bioquímicos de síndrome metabólico en relación con el IMC.

Variable (n=40)	Normal (n=11)	Sobrepeso (n=14)	Obesidad (n=15)	p	P (post hoc)
TG (mg/dL)	137.2 (92-170)	113.2 (48-166.2)	205 (123-221)	.058	
HDL-C (mg/dL)	59.2 ±13.2	47.2 ±18.5	36.7 ±15.1*	.004	.003
Glu (mg/dL)	87.5 ±8.6	92 ±6.6	97.8 ±13.9	.053	
TAS (mmHg)	110 (100-120)	120 (110-120)	120 (120-130)*	.009	.008
TAD (mmHg)	70 (60-80)	80 (70-80)	80 (70-90)*	.021	.028

TG: triglicéridos; HDL-C: colesterol de alta densidad; Glu: glucosa; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; p (post hoc): valor de p ajustada con Bonferroni. Los valores se presentan en medias ± DE o mediana e intervalo intercuartil (IIC). * Diferencia estadísticamente significativa vs normal (p<0.05).

Con relación a la presencia de obesidad visceral, se encontró que en las personas con TAV incrementado los indicadores bioquímicos fueron más elevados que en las personas con TAV normal, como son TG (178 vs 128.5 mg/dL, respectivamente), Glu (96.5 vs 89.1 mg/dL p<0.031, respectivamente), y TA sistólica y diastólica (120/80 vs 110/80, respectivamente); en cambio, se encontró disminuida la concentración de HDL-C en las personas con TAV incrementado en comparación con aquellas personas que presentaron TAV normal (37.7 vs 56.5 mg/dL p<0.001, respectivamente) (Tabla 8).

Tabla 8. Características de los indicadores bioquímicos de acuerdo con la presencia o no de obesidad visceral.

Variable (n=40)	TAV normal (n=19)	TAV incrementado (n=21)	p
TG (mg/dL)	128.5 (56-170)	178 (101-194.5)	.175
HDL-C (mg/dL)	56.4 ±17.3	37.7 ±13.7*	.001
Glu (mg/dL)	89.1 ±7.9	96.5 ±12.2*	.031
TAS (mmHg)	110 (110-120)	120 (110-130)	.068
TAD (mmHg)	80 (70-80)	80 (70-90)	.213

TAV: tejido adiposo visceral; TG: triglicéridos; HDL-C: colesterol de alta densidad; Glu: glucosa; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. Los valores se presentan en medias \pm DE o mediana e intervalo intercuartil (IIC). *Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

En cuanto al diagnóstico de SM en la población en general, el 35% de las personas tuvieron SM y el 65% no lo presentaron. Por otro lado, en la Figura 1 se puede observar que de acuerdo al IMC, las personas que presentaron SM fueron sobre todo las que exhibieron obesidad (60%), seguidas de aquellas que tuvieron sobrepeso (21%) y por último las que tienen un IMC normal (9%). En cambio las personas que no tenían SM en su mayoría son personas que tienen un IMC normal (91%), seguido de las personas con sobrepeso (79%) y por último las personas que presentan obesidad (40%). Todos estos datos fueron estadísticamente significativos ($p < 0.012$).

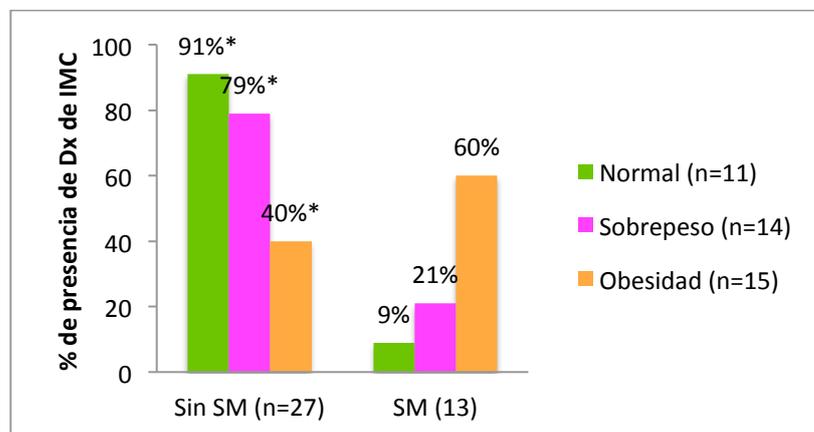


Figura 1. Presencia de síndrome metabólico en relación con el IMC.

*Diferencia estadística entre presencia y ausencia de SM, de acuerdo con IMC: $p < 0.012$

En la Figura 2 se puede observar que en las personas con SM en relación con la presencia de obesidad visceral incrementado presentaron el porcentaje

más alto de TAV incrementado (77%), en relación con las que tenían TAV normal (23%), siendo esta diferencia significativa ($p < 0.033$). En cambio la mayoría de los adultos sin SM exhibieron menor presencia de TAV incrementado (41%).

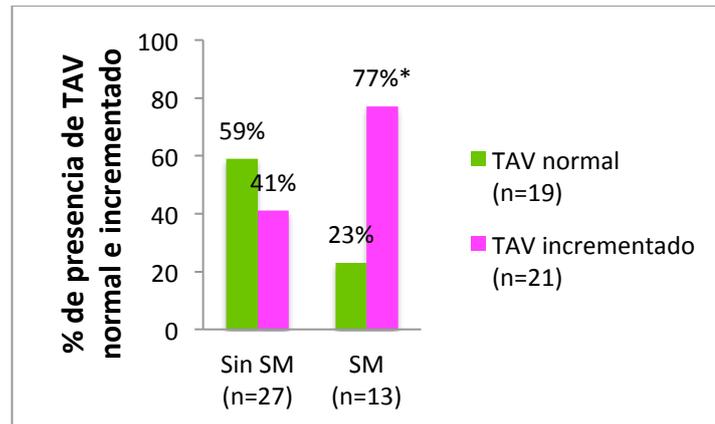


Figura 2. Síndrome metabólico en relación con presencia o no de exceso de tejido adiposo visceral.

*Diferencia estadística entre personas con TAV normal e incrementado $p < 0.031$.

Por otro lado, en la Tabla 9 se exhibe la distribución de las medidas antropométricas y de composición corporal en relación con la presencia o no de SM y de acuerdo a TAV normal o incrementado, donde se puede notar que la presencia de TAV incrementado aumenta todas las variables (CC, ICE, TS y kilogramos de músculo), siendo estas diferencias estadísticamente significativas, excepto en 2 de ellas, los kilogramos de músculo en las personas que no presentaron SM y el porcentaje de tejido subcutáneo en las personas que sí presentaron SM.

Tabla 9. Distribución de las variables antropométricas y de composición corporal en presencia y no de síndrome metabólico y de TAV normal e incrementado.

Variable (%) (n=40)	Sin SM (n=27)			SM (n=13)		
	TAV N (n=15)	TAV I (n=12)	p	TAV N (n=4)	TAV I (n=9)	p
CC (cm)	82.5 (79.8-84)	101.5 (93.7-107.2)	.000	90.6 (85.7-95.4)	109 (103-115.5)	.000
ICE	0.51 (0.48-0.54)	0.62 (0.55-0.67)	.000	0.56 (0.53-0.57)	0.65 (0.60-0.70)	.001
TS (%)	29.6 ±5.8	39.5 ±8.8	.002	34.9 ±4.6	39.8 ±7.2	.251
MME (kg)	24.3 ±4.8	28.3 ±7.8	.118	24.1 ±5	32.9 ±4.3	.008

Sin SM: sin presencia de síndrome metabólico; SM: síndrome metabólico; TAV N: tejido adiposo visceral normal; TAV I: tejido adiposo visceral incrementado; CC: circunferencia de cintura; ICE: índice cintura-estatura; TS: tejido adiposo subcutáneo; MME: masa músculo esquelética. Los valores se presentan en medias ± DE o mediana e intervalo intercuartilar (IIC). * p<0.05.

Subpoblaciones linfocitarias

De acuerdo con las subpoblaciones linfocitarias en relación con el IMC, en ninguna de las subpoblaciones linfocitarias se observaron diferencias significativas; sólo se puede mencionar que los linfocitos totales muestran una tendencia a incrementar conforme lo hace el IMC, mientras que los granulocitos disminuyen, las demás subpoblaciones prácticamente no presentaron cambios en relación con el IMC (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución de poblaciones linfocitarias de acuerdo con el IMC.

Variable (%) (n=40)	Normal (n=11)	Sobrepeso (n=14)	Obesidad (n=15)	p
Linfocitos totales	27.5 ±10.6	30.7 ±9.9	34.4 ±8.5	.208
Monocitos	6.9 (5.3-7.6)	7.6 (6.1-8.5)	6.8 (6.1-8.2)	.531
Granulocitos	65 ±11.4	61.5 ±10.2	58 ±8.8	.228
Linfocitos T	68.1 ±9.6	67.8 ±14.1	67.5 ±8	.990
CD8+	44.8 (37-49.8)	37.3 (35.8-41.9)	39.5 (27-47)	.328
CD4+	52.6 (49.8-62.9)	59.6 (54.5-63)	58.7 (48.6-72.8)	.526
Linfocitos B	8.7 ±4.6	11.2 ±4.4	10.9 ±3.8	.299
Linfocitos NK	19.2 ±8.5	17.2 ±9	20.4 ±7.7	.599

Los valores se presentan en medias ± DE o mediana e intervalo intercuartilar (IIC).

En relación con la presencia o no de TAV incrementado, tampoco se presentaron diferencias significativas en ninguna subpoblación; sin embargo, se percibió que los linfocitos totales estaban más elevados en las personas que presentan TAV incrementado en relación con las que lo tuvieron normal (33.6 vs 28.6%, respectivamente). Por el contrario, los granulocitos estaban disminuidos en este tipo de pacientes (58.7 vs 65%, respectivamente) (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de poblaciones linfocitarias de acuerdo con la presencia o no de obesidad visceral.

Variable (%) (n=40)	TAV normal (n=19)	TAV incrementado (n= 21)	p
Linfocitos totales	28.6 ±10.7	33.6 ±8.5	.113
Monocitos	6.9 (5.8-7.6)	7.8 (6.1-8.4)	.441
Granulocitos	64 ±11.1	58.7 ±8.8	.103
Linfocitos T	69 ±10.3	66.7 ±11.1	.513
CD8+	39.9 (36.5-47.3)	39.5 (30.7-47.7)	.420
CD4+	56.7 (50.1-62.9)	58.7 (49.8-68.6)	.746
Linfocitos B	10.3 ±4.2	10.5 ±4.3	.886
Linfocitos NK	18 ±9.4	19.7 ±7.2	.516

TAV: tejido adiposo visceral. Los valores se presentan en medias ± DE o mediana e intervalo intercuartil (IIC).

Por otro lado, cuando se realizó el análisis de las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo con la presencia de SM, tampoco se observaron diferencias significativas entre las subpoblaciones, pero se pudo ver que los linfocitos NK se encontraron aumentados en personas que presentaron SM en comparación con aquellas que no tenían esta entidad (23.6 vs 17.4, respectivamente) (Tabla 12)

Tabla 12. Distribución de poblaciones linfocitarias de acuerdo con la presencia o ausencia de síndrome metabólico.

Variable (%) (n=40)	Sin SM (n=27)	SM (n=13)	p
Linfocitos totales	31.5 ±10.6	30.7 ±8.1	.818
Monocitos	6.9 (6.2-8.3)	7.2 (5.9-8.3)	.950
Granulocitos	61 ±11	61.5 ±8.7	.890
Linfocitos T	68.7 ±11.2	65.8 ±9.4	.429
CD8+	40.7 (36.5-44.8)	37.9 (26.9-47.9)	.160
CD4+	56.7 (50.1-62.9)	60.3 (49.9-72.9)	.224
Linfocitos B	10.2 ±4.5	10.8 ±3.7	.685
Linfocitos NK	17.4 ±7.3	22.1 ±9.6	.067

SM: síndrome metabólico; Sin SM: sin presencia de síndrome metabólico. Los valores se presentan en medias ± DE o mediana e intervalo intercuartilar (IIC).

En la Tabla 13 se agruparon las subpoblaciones linfocitarias de acuerdo con la presencia o no de SM y de TAV normal e incrementado, donde se pudo observar que en los pacientes con SM hubo un aumento de linfocitos totales y una disminución de granulocitos entre las personas con y sin TAV incrementado (34.2 vs 22.1%, $p>0.009$; 58.1 vs 70.2%, $p>0.015$, respectivamente).

Tabla 13. Distribución de las subpoblaciones linfocitarias en presencia y no de síndrome metabólico y de TAV normal e incrementado.

Variable (%) (n=40)	Sin SM (n=27)			SM (n=13)		
	TAV N (n=15)	TAV I (n=12)	p	TAV N (n=4)	TAV I (n=9)	p
Linfocitos	29.9 ±11.5	33.4 ±9.5	.410	23.8 ±4.9	33.8 ±7.4*	.033
Monocitos	6.9 (5.3-7.6)	7.9 (6.3-8.6)	.273	7.3 (5.8-9.3)	6.9 (5.8-8.2)	.826
Granulocitos	62.5 ±12	58.9 ±9.6	.382	68.6 ±5.6	58.3 ±8.1*	.046
Linfocitos T	69.9 ±9.8	67.3 ±13.1	.567	65.6 ±12.9	65.9 ±8.3	.954
CD8+	41.5 (37-47.3)	40.1 (34.6-43.4)	.797	43.3 (37-49.4)	37.9 (26.1-48.6)	.373
CD4+	56.7 (50.1-62.9)	57.4 (46.4-61.7)	.668	56.5 (50.4-62.8)	59.3 (50.4-73.4)	.494
Linfocitos B	10.1 ±4.7	10.4 ±4.6	.833	11.3 ±2.2	10.6 ±4.3	.776
Linfocitos NK	17.5 ±8.9	17.2 ±4.9	.913	19.8 ±12.5	23.1 ±8.7	.590

SM: síndrome metabólico; Sin SM: sin presencia de síndrome metabólico; TAV N: tejido adiposo visceral normal; TAV I: tejido adiposo visceral incrementado. Los valores se presentan en medias ± DE y mediana e IIC. * $p<0.05$.

Adipocitocinas

En los pacientes se pudo realizar un análisis de tres adipocitocinas: adiponectina, resistina y visfatina. De acuerdo con estas en relación con el IMC, en ninguna de ellas se observaron diferencias significativas; sólo se puede mencionar que la resistina muestra una tendencia a incrementar conforme lo hace el IMC, contrario al comportamiento de la visfatina, la cual disminuye en personas con sobrepeso en comparación con los que presentan un IMC normal, presentando posteriormente un incremento en las personas con obesidad, sin llegar a ser mayor que aquellas con IMC normal (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución de adipocitocinas de acuerdo con el IMC.

Variable (n=37)	Normal (n=11)	Sobrepeso (n=12)	Obesidad (n=15)	p
Adiponectina (ng/ml)	87 ±1.7	84.7 ±2	83.1 ±2.3	.449
Resistina (pg/mL)	293.6 ±59.1	345.8 ±46.2	361.4 ±66.6	.710
Visfatina (pg/mL)	73 (48-94)	45 (24.5-72.2)	68.5 (13-39)	.289

Los valores se presentan en medias ± EE y mediana e IIC.

La distribución de las tres adipocitocinas de acuerdo a presencia de TAV normal o incrementado tampoco se observó ninguna diferencia estadística; las tendencias que se dejaron observar fueron disminución en los niveles séricos de adiponectina, y aumento en los de resistina y visfatina en las personas con TAV incrementado en comparación con aquellas con un TAV normal (Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de adipocitocinas de acuerdo con la presencia o no de obesidad visceral.

Variable (n=37)	TAV normal (n=18)	TAV incrementado (n= 19)	p
Adiponectina (ng/ml)	85.8 ±1.4	83.8 ±1.9	.423
Resistina (pg/mL)	289.4 ±38.6	380.5 ±53.2	.179
Visfatina (pg/mL)	51.5 (29.7-78.2)	70 (14-96)	.493

TAV N: tejido adiposo visceral normal; TAV I: tejido adiposo visceral incrementado. Los valores se presentan en medias ± EE y mediana e IIC.

En la Tabla 16 se puede ver la relación de los niveles de adipocitocinas en asociación con la presencia o no de SM, donde tampoco se pudo observar diferencia estadística, lo que se dejó ver fue una tendencia por parte de las tres adipocitocinas a disminuir en presencia de síndrome metabólico en comparación con aquellas que no presentaron SM.

Tabla 16. Distribución de adipocitocinas de acuerdo con la presencia o no de síndrome metabólico.

Variable (n=37)	Sin SM (n=25)	SM (n=12)	p
Adiponectina (ng/ml)	86.1 ±1.4	82 ±72.2	.112
Resistina (pg/mL)	355.2 ±47.9	296.6 ±26.8	.295
Visfatina (pg/mL)	68 (32.5-91.5)	41.5 (12.2-71.5)	.127

SM: síndrome metabólico; Sin SM: sin presencia de síndrome metabólico. Los valores se presentan en medias ± EE y mediana e IIC.

Al analizar las adipocitocinas en relación con presencia o no de SM y a su vez de acuerdo con TAV normal o incrementado, se pudo ver que la resistina mostró un incremento significativo en personas que no tuvieron SM y que presentaron TAV incrementado en comparación con aquellas con un TAV normal (463 ±81.6 vs 270±47.8 pg/mL, $p < 0.042$) (Tabla 17).

Tabla 17. Distribución de las adipocitocinas en presencia y no de síndrome metabólico y de TAV normal e incrementado.

Variable (n=37)	Sin SM (n=25)			SM (n=12)		
	TAV N (n=14)	TAV I (n=11)	p	TAV N (n=4)	TAV I (n=8)	p
Adiponectina (ng/ml)	85.9 ±1.7	86.4 ±2.3	.858	85.5 ±2.8	80.2 ±2.9	.287
Resistina (pg/mL)	270 ±47.8	463 ±81.6	.042*	357 ±36.1	266.2 ±32	.112
Visfatina (pg/mL)	58.5 (33.2- 78.2)	91 (25-96)	.708	37 (20.7-82.5)	51 (7-71.5)	.558

SM: síndrome metabólico; Sin SM: sin presencia de síndrome metabólico; TAV N: tejido adiposo visceral normal; TAV I: tejido adiposo visceral incrementado. Los valores se presentan en medias ± EE y mediana e IIC. * $p < 0.05$.

Correlaciones

Parte de este trabajo se tenía como objetivo establecer si existe asociación entre los niveles séricos de las adipocitocinas y de las subpoblaciones linfocitarias en la transición de pacientes con sobrepeso a obesidad, pero al realizar las correlaciones correspondientes no se obtuvo ninguna correlación con significancia estadística. Sin embargo, se realizaron correlaciones entre las distintas subpoblaciones linfocitarias, adipocitocinas, marcadores bioquímicos, medidas antropométricas y de composición corporal.

Con respecto a las subpoblaciones linfocitarias se encontró correlación positiva entre linfocito T con colesterol HDL ($p < 0.020$) y linfocitos T con porcentaje de tejido subcutáneo total ($p < 0.044$), y una correlación negativa con kilogramos de masa músculo esquelética ($p < 0.005$). En relación con los linfocitos T CD8+ tuvieron una correlación negativa hacia la tensión arterial sistólica ($p < 0.047$). Los linfocitos B tuvieron una correlación positiva con los kilogramos de MME ($p < 0.028$) (Figura 3).

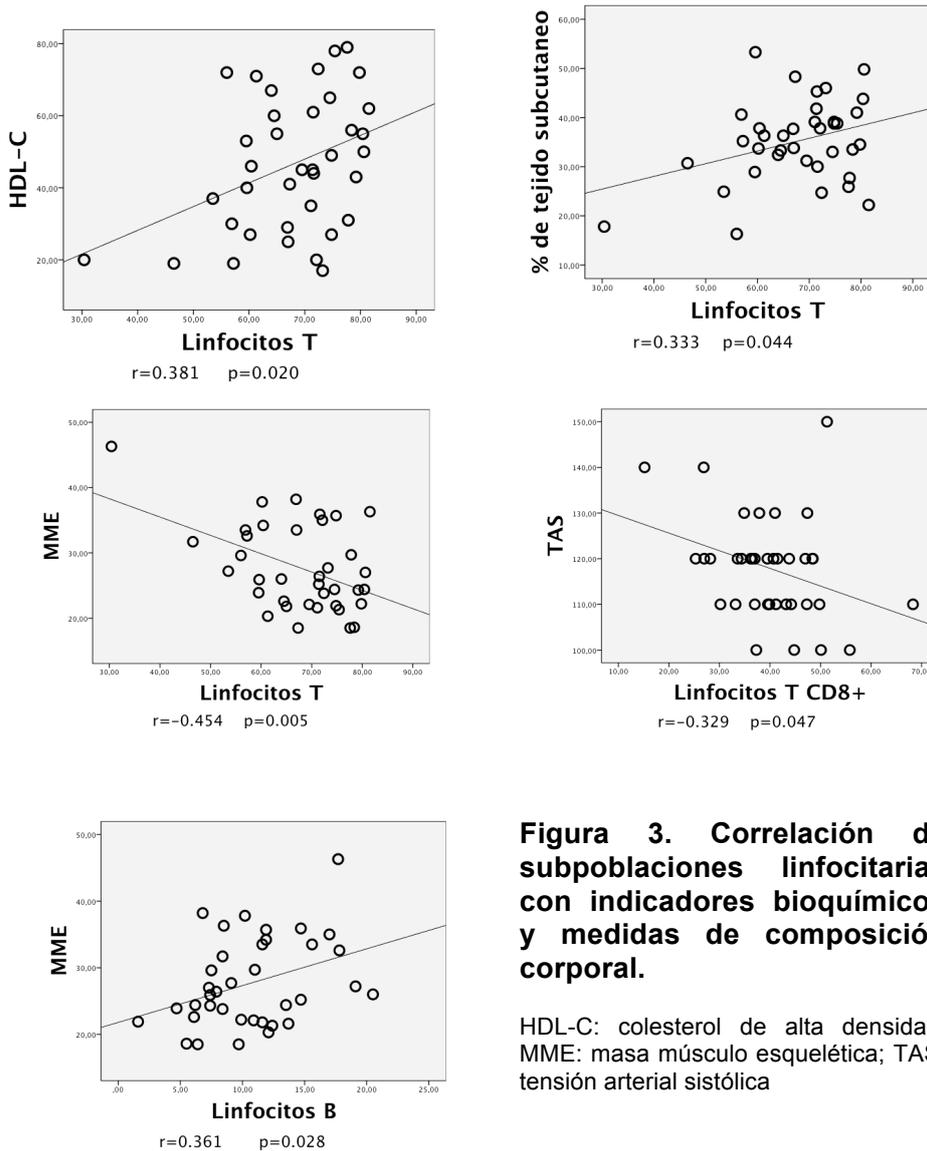


Figura 3. Correlación de subpoblaciones linfocitarias con indicadores bioquímicos y medidas de composición corporal.

HDL-C: colesterol de alta densidad;
MME: masa músculo esquelética; TAS: tensión arterial sistólica

También se realizaron correlaciones estratificando a la población de acuerdo a presencia o ausencia de SM y de TAV normal e incrementado. En pacientes sin SM ($n=25$) la resistina mostró una correlación positiva en relación con ICE ($p<0.005$), la visfatina con TAS ($p<0.032$), los linfocitos B y T con kilogramos de masa músculo esquelética y TS, respectivamente ($p<0.018$ y $p<0.040$, respectivamente). Por otro lado, los linfocitos T exhibieron una correlación negativa con los kilogramos de músculo ($p<0.012$) (Tabla 18).

En personas con TAV incrementado (n=19) se observó una correlación positiva entre linfocitos T y B con kilogramos de masa músculo esquelética y TS ($p < 0.008$ y $p < 0.006$, respectivamente). Los linfocitos T se correlacionaron negativamente con kilogramos de MME, pero positivamente con HDL-C ($p < 0.003$ y $p < 0.040$, respectivamente). Los linfocitos NK en estos mismos pacientes se correlacionaron positivamente con los niveles de TG ($p < 0.041$) (Tabla 18).

Tabla 18. Correlación entre subpoblaciones linfocitarias y de adipocitocinas con indicadores bioquímicos, medidas antropométricas y de composición corporal de acuerdo a SM y TAV.

Variable		r	P
Sin presencia de SM (n=25)			
Resistina	ICE	0.540	.005
Visfatina	TAS (mmHg)	-0.430	.032
Linfocitos B	MME(kg)	0.470	.018
Linfocitos T	MME (kg)	-0.492	.012
	TS (%)	0.413	.040
TAV incrementado (n=19)			
Linfocitos T	MME (kg)	-0.635	.003
	TS (%)	0.606	.006
	HDL-C (mg/dL)	0.475	.040
Linfocitos B	MME (kg)	0.592	.008
Linfocitos NK	TG (mg/dL)	0.474	.041

SM: síndrome metabólico; ICE: índice cintura-estatura; TAS: tensión arterial sistólica; MME: masa músculo esquelética; TS: tejido adiposo subcutáneo; TAD: tensión arterial diastólica; TAV: tejido adiposo visceral; HDL-C: colesterol de alta densidad; TG: triglicéridos.

Regresiones lineales

Por último, se realizó un análisis de regresión lineal en las variables que mostraron correlación significativa para medir el grado de asociación entre las variables. Se relacionó a la subpoblaciones linfocitarias como variable dependiente con indicadores bioquímicos (TG, GLU, HDL-C), antropométricos (ICE, IMC), de composición corporal (TAV, TS, MME) y adipocitocinas

(adiponectina, resistina, visfatina), como variables independientes. Sólo se muestran las asociaciones que mostraron diferencia estadística.

El primer modelo, sobre linfocito T en asociación con las variables antes mencionadas, se encontró que el 20% de la variación en los linfocitos T está explicada por los cambios en los kilogramos de masa músculo esquelética. El segundo modelo, se realizó con estas mismas variables pero para linfocitos T CD8+, abriendo encontrado sólo diferencia significativa con TAS, donde los cambios en la TAS son capaces de explicar hasta el 10% de la variación de los linfocitos T CD8+. Finalmente, se realizó un modelo con los linfocitos B, donde sólo se encontró diferencia estadística con los kilogramos de MME, explicándose el 13% de su variación a partir de cambios en los kilogramos de MME (Tabla 19).

Tabla 19. Resultados del análisis de regresión lineal para las subpoblaciones linfocitarias, medidas antropométricas y de composición corporal e indicadores bioquímicos.

Variables (n=37)		β	DE	IC95%	r^2	p
Linfocitos T	MME (kg)	-0.454	0.244	-1.229- -0.240	0.206	.005
Linfocitos T CD8+	TAS (mmHg)	-0.329	0.136	-0.556- -0.004	0.108	.047
Linfocitos B	MME (kg)	0.361	0.103	0.027-0.445	0.130	.028

MME: masa músculo esquelética; TAS: tensión arterial sistólica.

También se realizó correlación lineal estratificando a las personas de acuerdo con presencia o no de SM y TAV normal o incrementado. Para el modelo de cada una de las subpoblaciones linfocitarias se realizó con las variables de parámetros bioquímicos, antropométricos, de composición corporal y adipocitocina, antes mencionadas. Para el caso de las adipocitocinas, se tomaron en cuenta las variables de subpoblaciones linfocitarias (linfocitos totales, linfocitos

T CD4+ y T CD8+, linfocitos B y NK), de parámetros bioquímicos, antropométricos y de composición corporal, antes mencionadas.

Se pudo observar en las personas sin SM que la variación en la concentración sanguínea de linfocitos T se puede explicar a partir de los cambios en los kilogramos de MME en 24% y el linfocitos B en un el 22%. En el caso de los niveles sanguíneos de visfatina y resistina se puede decir que su variabilidad está explicada en un 18 y 29% a partir de los cambios en TAS e ICE, respectivamente (Tabla 20).

Por otro lado, en personas con un TAV incrementado se puede explicar que el 40% de la variabilidad de la concentración sanguínea de linfocitos T está dada por los cambios en kilogramos de MME y en los linfocitos B por un 35%. El 22% de la variabilidad de los niveles de linfocitos NK está dada por cambios en los niveles de TG (Tabla 20).

Tabla 20. Resultados del análisis de regresión lineal para subpoblaciones linfocitarias, adipocitocinas, medidas antropométricas, de composición corporal e indicadores bioquímicos estratificados de acuerdo con SM y TAV.

Variables		β	DE	IC95%	r^2	p
Sin presencia de SM (n=25)						
Linfocitos T	MME (Kg)	-0.492	0.310	-1.483- -0.200	0.242	.012
Linfocitos B	MME (Kg)	0.470	0.131	0.064-0.608	0.221	.018
Visfatina	TAS (mmHg)	-0.430	0.715	-3.112- -0.153	0.185	.032
Resistina	ICE	0.540	586.4	591.7-3017.8	0.292	.005
TAV normal (n=18)						
Visfatina	TAD (mmHg)	-0.475	0.657	-2.8- -0.025	0.225	.046
TAV incrementado (n=19)						
Linfocitos T	MME (Kg)	-0.635	0.317	-1.7- -0.406	0.403	.003
Linfocitos B	MME (Kg)	0.592	0.127	0.117-0.654	0.351	.008
Linfocitos NK	TG (mg/dL)	0.474	0.013	0.001-0.057	0.224	.041

SM: síndrome metabólico; MME: masa músculo esquelética; TS: tejido adiposo subcutáneo; TAS: tensión arterial sistólica; ICE: índice cintura-estatura; TAV: tejido adiposo visceral; TAD: tensión arterial diastólica; HDL-C: colesterol de alta densidad.

DISCUSIÓN

La obesidad es una entidad que se caracteriza por ser el principal factor de riesgo para desarrollar comorbilidades como dislipidemias, hiperglicemia, hipertensión y RI, entre otras, así como de presentar alteraciones antropométricas y de composición corporal, principalmente de distribución de tejido adiposo visceral; a este último se le cataloga como el factor detonante de las enfermedades anteriormente mencionadas (Ryder *et al.*, 2014).

En el presente estudio se clasificó a las personas de acuerdo con el IMC para tener una primera categorización de los pacientes; después se les tipificó de acuerdo con la presencia de TAV normal o incrementado, ya que la obesidad se considera un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad que se presenta por la acumulación excesiva de tejido adiposo, principalmente a nivel visceral, que se le ha visto involucrado en el desarrollo de RI con la consecuente aparición de SM (Abbas *et al.*, 2012; Kalupahana *et al.*, 2012; Mraz y Haluzik, 2014).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se pudo observar que conforme incrementaba el IMC y estaba presente el TAV aumentado, los indicadores bioquímicos fueron también incrementando. El único indicador que presentó un comportamiento distinto fue el HDL-C, el cual fue disminuyendo conforme incrementaba el IMC, así como el TAV. Estos datos de alguna manera eran esperados, ya que se ha reportado que el TAV, al ser infiltrado por monocitos y otros leucocitos circulantes, causa RI inicialmente local, que después se vuelve sistémica. Esta resistencia está asociada con alteraciones tales como hipertensión e hiperlipidemias que, al final, desencadenan lo que se denomina SM (Ryder *et al.*, 2014). Este estudio confirma que el incremento de IMC y la

presencia de TAV incrementado alteran negativamente los indicadores bioquímicos, antropométricos y de composición corporal, todos ellos importantes para diagnosticar a una persona con SM.

Al realizar el análisis de acuerdo con la presencia de SM y de IMC, se observó que la presencia del primero va aumentando conforme lo hace el segundo. Así, resultó que el 60% de las personas obesas, el 21% de las personas con sobrepeso y el 9% de las personas con un IMC normal, mostraron SM. En cambio, en los pacientes con TAV incrementado, el 77% presentaron SM. Estos resultados de alguna manera eran esperados, ya que como se mencionó anteriormente, se ha señalado que hay una asociación entre las personas que tienen obesidad, principalmente visceral, con presencia de SM.

Hallazgos importantes se obtuvieron al realizar el análisis de medidas antropométricas y de composición corporal de acuerdo a presencia o no de SM y a su vez estratificando en relación a TAV normal e incrementado, ya que se observó que en personas que no presentan SM pero que tienen TAV incrementado aumentó significativamente la grasa subcutánea. En cambio, en personas con SM y con TAV incrementado aunque también se observa el incremento de este tipo de grasa, la relación no fue significativa. Lo que sí fue significativo en las personas con SM fue que presentaron mayor cantidad de kilogramos de masa músculo esquelética, poniendo de manifiesto la importancia de este tejido en el SM.

Se ha observado que mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-1 β e IL-6 liberados por otros órganos, como el tejido adiposo, contribuyen a la RI local, pero que pueden escapar a la circulación y contribuir a la RI sistémica a través de la

reducción de la señal de la insulina, en distintos órganos tales como músculo e hígado (Gregor y Hotamisligil, 2011; Park y Yoon, 2013; Winer *et al.*, 2014), incluso se menciona que el músculo pudiera ser también sitio de liberación de citocinas en la obesidad (Gregor y Hotamisligil, 2011).

Existen autores que apoyan la noción de que no sólo la obesidad abdominal juega un papel importante en el desarrollo de SM y que el término general de obesidad podría quizás no ser expresado en términos de IMC, sino que la masa muscular es también un componente importante (Namwongprom *et al.*, 2014). Incluso se ha propuesto que la proporción de músculo podrían jugar un papel importante en la progresión de SM (Park y Yoon, 2013); así, en otros estudios se ha observado que el incremento de 5 kg de músculo resulta en un incremento de alrededor 1.68-1.88 veces más riesgo de desarrollar SM (Gregor y Hotamisligil, 2011; Park y Yoon, 2013).

También en el presente estudio se decidió estudiar la participación de las distintas subpoblaciones linfocitarias a nivel de sangre periférica, ya que como se mencionó anteriormente, la obesidad es un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, el cual tiene alteraciones inicialmente a nivel de TAV que luego se vuelven sistémicas, por lo que se podría esperar posibles cambios de las distintas subpoblaciones a nivel de sangre periférica; en este sentido, se encontró una tendencia de los linfocitos totales a incrementar y de los granulocitos a disminuir conforme incrementaba el IMC, sin ser estadísticamente significativos. Es importante incrementar el número de pacientes para corroborar si esta tendencia se mantiene.

Al analizar a las subpoblaciones linfocitarias a nivel de sangre periférica en relación con el IMC, Han y colaboradores (2011) encontraron que linfocitos T CD8+ estaban disminuidos en personas que presentaron obesidad en comparación con aquellas que tuvieron un IMC normal. En las otras subpoblaciones linfocitarias (linfocito B, NK, linfocito T CD4+) no se encontraron diferencias estadísticas. Estos datos son parcialmente parecidos a los obtenidos en el presente estudio, ya que se observaron aumentados los linfocitos totales y disminuidos los granulocitos sin ser estadísticamente significativos, pero las otras subpoblaciones no presentaron cambio en la transición de sobrepeso a obesidad en comparación con las personas normales.

Otro grupo de investigadores analizó las distintas subpoblaciones linfocitarias de sujetos con obesidad mórbida ($>40\text{kg/m}^2$) y sujetos normales ($<25\text{kg/m}^2$), observando que el porcentaje total de células T estuvieron significativamente incrementados ($p<0.01$) en comparación con lo observado en pacientes con un IMC normal, lo cual se debió principalmente al incremento de los linfocitos T CD4+, mientras que el número de linfocitos T CD8+ se mantuvo normal (van der Weerd *et al.*, 2012). Datos que resultan ser contradictorios con los aquí reportados, ya que ni los linfocitos T, ni los linfocitos CD4+ estuvieron incrementados, ya que los únicos que tuvieron tendencia a incrementar fueron los linfocitos totales mientras que los granulocitos disminuyen proporcionalmente al incremento del IMC.

Debido a que numerosos análisis apuntan a la importancia de la expansión del TAV asociada con inflamación sistémica, en esta investigación se analizaron a las subpoblaciones linfocitarias en personas que presentaron TAV

incrementado, encontrando las mismas tendencias que el caso del IMC, ya que los linfocitos totales mostraron una tendencia a incrementar y los granulocitos a disminuir en las personas que presentaron TAV incrementado, en comparación con las que presentaban TAV normal, sin ser estadísticamente significativa la diferencia. También se analizó la relación de las subpoblaciones linfocitarias con el SM, observándose que los linfocitos NK están aumentados en comparación con aquellas sin SM, también sin ser estadísticamente significativos. Estos datos son parcialmente contradictorios a los reportados por el equipo de trabajo de Ryder y colaboradores (2014), quienes observaron que los linfocitos totales, neutrófilos y monocitos estaban incrementados estadísticamente en aquellas personas que presentaban obesidad y SM, sin ser también estadísticamente significativos, lo que les sugirió la existencia de una respuesta inflamatoria.

Sin embargo, al hacer el análisis de los individuos con SM entre los que tenían TAV normal o incrementado, se pudo observar la misma tendencia que se ha venido mencionando donde los linfocitos totales se encontraban significativamente aumentados y los granulocitos significativamente disminuidos en personas que tenían TAV incrementado y que además presentaban SM. Estos resultados también fueron parcialmente reportados por el equipo de Ryder y colaboradores (2014), ya que ellos encontraron una asociación positiva entre neutrófilos y TAV.

Estos datos apoyan la idea de que hay una producción incrementada de linfocitos totales que van hacia el TAV para incrementar la respuesta inflamatoria en pacientes con obesidad, para pretender eliminar al antígeno, que en este caso se trata de los ácidos grasos liberados por el adipocito, así como la remodelación

del TA. Aunque muchos estudios sugieren un leve incremento en las distintas subpoblaciones linfocitarias a nivel periférico, esto no ha sido universalmente encontrado en otros estudios, incluso se han reportado asociaciones negativas entre el porcentaje de células y el IMC (Ilavska *et al.*, 2012; Viardot *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2015).

Por otro lado, para poder explicar la disminución de granulocitos a nivel periférico hay que tener en cuenta que dentro de los granulocitos están neutrófilos, eosinófilos y basófilos, pero los que están en mayor proporción son los neutrófilos (60% aproximadamente), los cuales son los primeros en migrar a los lugares de infección y son de corta vida. También son bien conocidos como un tipo de célula efectora primaria en respuesta inflamatoria aguda (Abbas *et al.*, 2012; Huh *et al.*, 2014.). Incluso este papel se ha mantenido en la inflamación ocasionada por la obesidad, ya que en 2012 Talukdar y colaboradores encontraron que los neutrófilos son las primeras células en responder a la inflamación y que éstas infiltran el TAV cerca de los 3 días después de consumir una dieta alta en grasa y que puede mantenerse hasta por 90 días (Talukdar *et al.*, 2012; Kredel y Siegmund, 2014; Winer *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2015).

De esta forma, se ha sugerido que los neutrófilos están implicados en la modulación de la inflamación del tejido adiposo en estados tempranos de obesidad y se ha observado que correlaciona con niveles de citocinas inflamatorias y con SM (Johnson *et al.*, 2012; Lumeng, 2013; Huh *et al.*, 2014.; Xu *et al.*, 2015). Con lo anterior se podría decir que tal vez los granulocitos estén disminuidos a nivel de sangre periférica ya que la obesidad es un proceso

inflamatorio crónico de baja intensidad y no uno agudo; además, se podría sugerir que estos pacientes se encuentran en estados avanzados de obesidad.

Por otro lado, en el presente estudio se decidió analizar 3 adipocitocinas, pero no se encontró diferencia significativa al analizarlas en relación al IMC, SM o TAV. Lo que se encontró fue una tendencia de resistina y visfatina a incrementar en personas con TAV incrementado en relación con aquellas con un TAV normal; no obstante, en presencia de SM ambas disminuyeron en comparación con aquellas que no presentaron SM.

Resistina presentó un incremento significativo en personas sin SM y con TAV incrementado en comparación con aquellas sin SM y con TAV normal. Es posible que posteriormente estas personas presenten alteraciones metabólicas a largo plazo, si continúan por tiempos prolongados con exceso de peso corporal y de TAV, ya que se ha visto que la resistina promueve la producción de citocinas inflamatorias que afectan al metabolismo, al grado que se presentan afecciones que se manifiestan inicialmente como SM (Al-Suhaimi y Shehzad, 2013; Hsieh *et al.*, 2014; Barnes *et al.*, 2015). Por otro lado, a la visfatina también se le ha estudiado como citocina proinflamatoria y se ha encontrado que sus niveles aumentan conforme lo hace la grasa visceral, por lo tanto se establece una posible relación entre los niveles incrementados de visfatina y el desarrollo de SM (Samsam-Shariat *et al.*, 2014).

Sin embargo, hay otros estudios que no han relacionado a estas dos adipocitocinas con presencia de alteraciones metabólicas y podría ser por eso que en el presente estudio las encontramos en mayor proporción en personas sin

SM. Esto reafirma lo mencionado en varios estudios que indican existe controversia entre niveles de resistina y visfatina en obesidad, RI y SM (Zulet *et al.*, 2007; Al-Suhaimi y Shehzad, 2013; Samsam-Shariat *et al.*, 2014; Barnes *et al.*, 2015).

Por otro lado, al realizar la correlación de las adipocitocinas con los indicadores antropométricos, encontramos asociación positiva de resistina con ICE. Además, una correlación negativa de visfatina con TAS. Ambos resultados en personas sin presencia de SM. Aunque se ha reportado que la adiponectina es una proteína que parece tener un papel importante en prevenir y mejorar la RI y se han observado niveles disminuidos en obesos (Lee y Kwak, 2014), en el presente estudio no se tuvo un comportamiento similar.

Con respecto a los niveles sanguíneos de resistina, estudios iniciales reportaron correlación positiva entre niveles de resistina y obesidad, RI o adiposidad, pero estudios posteriores no han encontrado cambios en los niveles de resistina en obesidad, RI o adiposidad (Zulet *et al.*, 2007; Gómez *et al.*, 2009; Barnes *et al.*, 2015; Codoñer-Franch y Alonso-Iglesias, 2015). Datos similares son reportados en este estudio, ya que no hubo diferencia entre los niveles de resistina en relación con IMC, SM o TAV. En un estudio realizado en adultos tampoco encontró diferencias en los niveles de resistina en plasma entre sujetos con un IMC normal en relación con personas que presentaron obesidad (Silha *et al.*, 2003).

También se ha sugerido que la variación de los niveles de resistina en suero podrían ser atribuibles a factores genéticos, diferencias en el tamaño de la muestra, etnicidad y estado de la enfermedad (Menzaghi *et al.*, 2006; Codoñer-

Franch y Alonso-Iglesias, 2015). En la presente investigación sólo se pudo trabajar con una muestra de 40 individuos y se ha mencionado la importancia de aumentar el número de sujetos en el estudio. Con estos resultados de alguna manera se reafirma lo mencionado por algunos otros autores cuando se refieren al papel contradictorio que tienen ambas citocinas, tanto resistina como visfatina.

A pesar de todo, como se señaló anteriormente, en este estudio se encontró asociación positiva entre resistina y el ICE en pacientes sin SM. Este índice intenta poner la circunferencia abdominal en función de la altura de la persona y ajustar la medida de la cintura para la talla. Hay varios autores que dicen que la CC debe estar en menos de la mitad de la talla, y que cuando ésta aumenta, es capaz de identificar personas con IMC dentro de lo normal que pueden tener un riesgo metabólico elevado asociado con obesidad central (IC/E mayor de 0,5). El ICE da la posibilidad de detectar obesidad abdominal y riesgo cardiovascular y metabólico (Moreira, 2010; Remón *et al.*, 2013; Hernández y Duchi, 2015).

La resistina, por otro lado, se ha estudiado como un predictor de eventos cardiovasculares adversos por promover inflamación vascular (Barnes *et al.*, 2015). Por lo tanto, al haber encontrado en el presente estudio una correlación positiva entre la resistina y el ICE en pacientes sin SM, ambos predictores importantes de ECV, podríamos considerar que la asociación entre estos elementos posiblemente sugiera que estos pacientes presenten alteraciones metabólicas.

Poco se ha abordado sobre la relación de subpoblaciones linfocitarias y composición corporal en personas con obesidad y SM, pero hasta la fecha hay

evidencia de estudios realizados en animales y humanos que sugieren que las células del sistema inmune influyen en la masa y la fuerza muscular durante los diferentes estados de salud y de acuerdo a la edad (Dennis *et al.*, 2015). En la presente investigación se pudo observar que los linfocitos T tuvieron una correlación negativa con los kilogramos de masa músculo esquelética y los linfocitos B una positiva en personas con TAV incrementado y sin SM.

Estudios han reportado que las células B influyen en el desarrollo de RI en el músculo esquelético a través de la interacción con linfocitos T para inducir expresión de IFN γ , así como producción de IgG por parte de células B y secreción de citocinas; la IL-8 es una citocina proinflamatoria que puede recluir neutrófilos. Todas estas respuestas contribuyen a inflamación local y sistémica que son asociadas con RI (Winer *et al.*, 2014). Por lo tanto, fue importante observar que a mayor cantidad de linfocitos B se presenta mayor proporción de masa músculo esquelética en personas con TAV incrementado y sin SM. Incluso hay autores que sugieren que el encontrar linfocitos incrementados a nivel periférico en periodos en los que todavía no se presentan factores de riesgo metabólico, podría ser un evento clave en la iniciación de morbilidad en la obesidad (Ryder, et al., 2014).

CONCLUSIÓN

El principal objetivo del presente estudio fue establecer cuál es la posible asociación entre la concentración de adipocitocinas y porcentaje de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica en la transición de pacientes adultos con sobrepeso a obesidad con y sin síndrome metabólico, y exceso o no de TAV, como un intento para entender el proceso inflamatorio que se desarrolla en la obesidad y desencadena la RI, resultando SM. Ante estas interrogantes, los principales hallazgos que se pudieron observar fueron:

1. Los indicadores antropométricos, de composición corporal y bioquímicos fueron incrementando conforme lo hacia el IMC, excepto el colesterol HDL que tuvo un comportamiento inverso. Los indicadores bioquímicos también aumentaron en presencia de TAV incrementado, excepto el colesterol HDL, que disminuyó. Esto es, los obesos presentaron los indicadores bioquímicos más elevados, excepto por el colesterol HDL el cual fue el más bajo, en comparación con los pacientes con normopeso y sobrepeso.
2. Se encontró que la presencia de SM también fue incrementando conforme al IMC, presentándose en mayor proporción en los individuos con obesidad, que en los pacientes con sobrepeso y normopeso.
3. Con relación a la presencia de TAV incrementado se observó un mayor porcentaje en individuos con SM que en individuos con TAV normal.

4. Se encontraron individuos con sobrepeso que presentaron TAV incrementado en menor proporción que los obesos, que además exhibieron SM.
5. Un aspecto importante es que todos los individuos obesos tuvieron TAV incrementado, aunque no todos presentaron SM.
6. Se observó que la presencia de MME estaba incrementada en personas con SM y TAV incrementado.
7. Aunque no se observaron cambios significativos en las subpoblaciones linfocitarias en relación con el IMC, TAV incrementado o la presencia de SM, se encontró un incremento de linfocitos totales y una disminución de granulocitos en personas con SM que además presentaban TAV incrementado.
8. No se detectó cambio significativo de las adipocitocinas en relación al IMC, TAV o con SM; sin embargo, la resistina se incrementó en personas que presentaban TAV incrementado sin SM.
9. Se observó una asociación de las subpoblaciones linfocitarias en relación con la MME en pacientes con TAV incrementado, pero sin presencia de SM. Obteniendo una correlación positiva de los linfocitos B y una correlación negativa de los linfocitos T con los kilogramos de MME.
10. Con respecto a la variabilidad de la concentración sanguínea tanto de linfocitos T como B, se puede decir que ésta se explica en mayor proporción cuando el TAV está incrementado, sugiriendo que los

cambios de la variabilidad están dados en un 40% en linfocitos T y en un 35% en linfocitos B por los kilogramos de MME.

Con los resultados del presente estudio se observó una asociación más fuerte entre exceso de TAV con desarrollo de SM, que sólo el diagnóstico de obesidad obtenido mediante el cálculo del IMC; sin embargo, no se puede negar la importancia que tiene el exceso de peso corporal en alterar negativamente las medidas antropométricas, de composición corporal y de indicadores bioquímicos, que son necesarios para diagnosticar a una persona con presencia de SM.

En este sentido, se podría sugerir que el tener incrementado el TAV acompañado de las alteraciones de los indicadores bioquímicos si se relacionó con los cambios en leucocitos a nivel de sangre periférico. Con relación a las adipocitocinas, sólo la resistina se presentó incrementada en personas con TAV incrementado, pero sin presencia de SM, sugiriendo de alguna manera que la resistina podría servir como predictor de SM.

PERSPECTIVAS

- Incorporar la medición de citocinas como IL-6, IL-4, IL-10, IL-8, IL-17, entre otras, que ayuden a dilucidar mejor el proceso inflamatorio, permitiendo inferir sobre el tipo de respuesta.
- Agregar un anticuerpo monoclonal específico para neutrófilos que permita tener datos más certeros.
- Utilizar un equipo de composición corporal que proporcione valores más precisos, como el uso del estándar de oro, densitometría dual de rayos x. Aunque el equipo InBody720 tiene un 99% de correlación con el estándar de oro no lo es.
- Incorporar algún tipo de intervención que permita observar cuáles son los cambios que se presentan en las distintas variables.
- Realizar la medición de insulina que permita analizar la presencia de resistencia a la insulina.
- Utilizar un equipo que detecte lípidos y glucosa en sangre periférica y no capilar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas A., Lichtman A., Pillai A. Inmunología celular y molecular. VII. ed. (México, D.F., 2012), p.316.
2. Acosta E. (2012). Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquímica Clín Latinoam* 46 (2), 183-194.
3. Aguilar-Valles A., Inoue W., Rummel C., Luheshi G. N. (2015). Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology*, 124-134
4. Ajuwon K., Spurlock M. (2005). Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288 (5), R1220-1225.
5. Al-Suhaimi E., Shehzad A. (2013). Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res* 18, 12.
6. Álvarez-Castro P., Sangiao-Alvarellos S., Brandón-Sandá I., Cordido F. (2011). Función endocrina en la obesidad. *Endocrinol Nutr* 58 (8), 422-432.
7. Balistreri C., Caruso C., Candore G. (2010). The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm* 2010, 1-19.
8. Barnes M., Carson M., Nair M. (2015). Non-traditional cytokines: How catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system. *Cytokine* 72 (2), 210-219.
9. Blancas-Flores G., Almanza-Pérez J., López-Roa R., Alarcón-Aguilar F., García-Macedo R., Cruz M. (2010). Obesity as an inflammatory process. *Bol Med Hosp Infant Mex* 67, 88-96.
10. Bluher M. (2014). Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab* 3 (3), 230-240.
11. Bocca G., Corpeleijn E., Stolk R., Wolffenbuttel B., Sauer P. (2014). Effect of obesity intervention programs on adipokines, insulin resistance, lipid profile, and low-grade inflammation in 3- to 5-y-old children. *Pediatr Res* 75 (2), 352-357.
12. Borel A., Nazare J., Smith J., Almeras N., Tremblay A., Bergeron J., Poirier P., Despres J. (2012). Improvement in insulin sensitivity following a 1-year lifestyle intervention program in viscerally obese men: contribution of abdominal adiposity. *Metabolism* 61 (2), 262-272.
13. Briffa J., McAinch A., Poronnik P., Hryciw D. (2013). Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 305 (12), F1629-1636.
14. Caimi G., Hopps E., Noto D., Canino B., Montana M., Lucido D., Lo Presti R., Aversa M. R. (2013). Protein oxidation in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 7 (1), 38-41.
15. Cantley J. (2014). The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis. *Mamm Genome* 25 (9-10), 442-454.
16. Cao H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 220 (2), T47-59.

17. Carvalho A., Rocha D., McIntyre R., Mesquita L., Kohler C., Hyphantis T., Sales P., Machado-Vieira R., Berk M. (2014). Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 59, 28-37.
18. Casanueva E., Kaufer M., Pérez A., Arroyo P. *Nutriología Médica. Evaluación del estado nutricional*. III ed. (2008).
19. Chao W., Yen C., Wu Y., Chen S., Hsieh C., Chang T., Ou H., Shieh C. (2014). Increased resistin may suppress reactive oxygen species production and inflammasome activation in type 2 diabetic patients with pulmonary tuberculosis infection. *Microbes Infect*, 195-204
20. Chatzigeorgiou A., Karalis K., Bornstein S., Chavakis T. (2012). Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. *Diabetologia* 55 (10), 2583-2592.
21. Chen L., Liu W., Lai S., Li Y., Wang X., Zhang H. (2013). Insulin resistance, serum visfatin, and adiponectin levels are associated with metabolic disorders in chronic hepatitis C virus-infected patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25 (8), 935-941.
22. Codoñer-Franch P., Alonso-Iglesias E. (2015). Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta* 438 (1), 46-54.
23. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 9 (2), 191-200.
24. Cui X., Wang C., Li L., Fan D., Zhou Y., Wu D., Cui Q., Fu F., Wu L. (2012). Insulin decreases myocardial adiponectin receptor 1 expression via PI3K/Akt and FoxO1 pathway. *Cardiovasc Res* 93 (1), 69-78.
25. De Luis D., Aller R., Gonzalez M., Conde R., Izaola O., de la Fuente B. (2013). Serum visfatin levels and metabolic syndrome criteria in obese female subjects. *Diabetes Metab Res Rev* 29 (7), 576-581.
26. De Luis D., Gonzalez M., Conde R., Aller R., Izaola O. (2010). Resistin levels and inflammatory markers in patients with morbid obesity. *Nutr Hosp* 25 (4), 630-634.
27. DeFuria J., Belkina A., Jagannathan-Bogdan M., Snyder-Cappione J., Carr J., Nersesova Y., Markham D., Strissel K., Watkins A., Zhu M., Allen J., Bouchard J., Toraldo G., Jasuja R., Obin M., McDonnell M., Apovian C., Denis G., Nikolajczyk B. (2013). B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110 (13), 5133-5138.
28. Deng T., Lyon C., Minze L., Lin J., Zou J., Liu J., Ren Y., Yin Z., Hamilton D., Reardon P., Sherman V., Wang H., Phillips K., Webb P., Wong S., Wang R., Hsueh W. (2013). Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab* 17 (3), 411-422.
29. Dennis R., Ponnappan U., Kodell R., Garner K., Parkes C., Bopp M., Padala K., Peterson C., Padala P., Sullivan D. (2015). Immune function and muscle adaptations to resistance exercise in older adults: study protocol for a randomized controlled trial of a nutritional supplement. *Trials* 16 (1), 1-14
30. Derosa G., Fogari E., D'Angelo A., Bianchi L., Bonaventura A., Romano D., Maffioli P. (2013). Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: an observational study. *Inflammation* 36 (4), 914-920.
31. Duffaut C., Zakaroff-Girard A., Bourlier V., Decaunes P., Maumus M., Chiotasso P., Sengenès C., Lafontan M., Galitzky J., Bouloumie A. (2009). Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an

- adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29 (10), 1608-1614.
32. Dunmore S., Brown J. (2013). The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 216 (1), T37-45.
 33. Fasshauer M., Waldeyer T., Seeger J., Schrey S., Ebert T., Kratzsch J., Lossner U., Bluher M., Stumvoll M., Faber R., Stepan H. (2008). Serum levels of the adipokine visfatin are increased in pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69 (1), 69-73.
 34. Fathy S., Morshed G. (2014). Peripheral blood lymphocyte subsets (CD4+, CD8+ T cells), leptin level and weight loss after laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese patients. *Arch Med Sci* 10 (5), 886-890.
 35. Feng Y., Hong X., Li Z., Zhang W., Jin D., Liu X., Zhang Y., Hu F., Wei L., Zang T., Xu X. (2006). Prevalence of metabolic syndrome and its relation to body composition in a Chinese rural population. *Obesity (Silver Spring)* 14 (11), 2089-2098.
 36. Fernández-Bergés D., Consuegra-Sánchez L., Peñafiel J., Cabrera A., Vila J., Félix-Redondo F., Segura-Fregoso A., Lapetra J., Guembe M., Vega T., Fitó M., Elosua R., Díaz O., Marrugat J. (2014). Perfil metabólico-inflamatorio en la transición obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus en población mediterránea. Estudio DARIOS inflamatorio. *Rev Esp Cardiol* 67 (8), 624-631.
 37. Fortis A., Garcia-Macedo R., Maldonado-Bernal C., Alarcon-Aguilar F., Cruz M. (2012). The role of innate immunity in obesity. *Salud Pública de México* 54 (2), 171-177.
 38. Friebe D., Neef M., Kratzsch J., Erbs S., Dittrich K., Garten A., Petzold-Quinque S., Bluher S., Reinehr T., Stumvoll M., Bluher M., Kiess W., Korner A. (2011). Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia* 54 (5), 1200-1211.
 39. Gallagher D., Heymsfield S., Heo M., Jebb S., Murgatroyd P., Sakamoto Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 72 (3), 694-701.
 40. Giby V., Ajith T. (2014). Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 6 (8), 570-579.
 41. Gómez J., Rodríguez A., Catalan V., Fruhbeck G. (2008). Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Revista Española de Obesidad* 6 (5), 264-279.
 42. Gomez R., Conde J., Gomez J., Lago F., Gualillo O. (2009). Adipocytokines: emerging mediators of the immune response and inflammation. *Reumatol Clin* 5 Suppl 1, 6-12.
 44. Gotthelf S. (2013). Prevalencia de síndrome metabólico según definición de la International Diabetes Federation (IDF) en adolescentes escolarizados de la provincia de Salta, Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 42 (2), 119-126.
 45. Gregor M., Hotamisligil G. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 29, 415-445.
 46. Gutiérrez J., Rivera-Dommarco J., Shamah-Levy T., Villalpando-Hernández S., Franco A., Cuevas-Nasu L., Romero-Martínez M., Hernández-Avila M. (2012).

- Encuesta Nacional De Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 1-196
47. Hadji L., Berger E., Soula H., Vidal H., Geloën A. (2014). White adipose tissue resilience to insulin deprivation and replacement. *PLoS One* 9 (8), 1-12.
 48. Han S., Jeon K., Kim M., Kim H., Lee A. (2011). Obesity with a body mass index under 30 does not significantly impair the immune response in young adults. *Nutr Res* 31 (5), 362-369.
 49. Haro M., Antonio M., Ponce y Ponce G., Andrés Núñez A., Ruiz- Esparza J., Soria C., Clarck I., Maciel G. (2012). Hipertrofia ventricular en el paciente con obesidad. *Salud Pública y Nutrición* 13 (1).
 50. Hernández J., Duchi P. (2015). Waist-to-height ratio and its usefulness in detection of the cardiovascular and metabolic risk. *Rev Cubana Endocrinol* 26 (1), 66-76.
 51. Hsieh Y., Shen C., Huang W., Chin C., Kuo Y., Hsieh M., Yu H., Chang T., Lin T., Chiu Y., Chen C., Kuo H., Tung S. (2014). Resistin-induced stromal cell-derived factor-1 expression through Toll-like receptor 4 and activation of p38 MAPK/ NFkappaB signaling pathway in gastric cancer cells. *J Biomed Sci* 21, 21-59.
 52. Huh J., Park Y., Ham M., Kim J. (2014.). Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Molecules and cells*. 37 (5), 365-371.
 53. Ilavska S., Horvathova M., Szabova M., Nemessanyi T., Jahnova E., Tulinska J., Liskova A., Wsolova L., Staruchova M., Volkovova K. (2012). Association between the human immune response and body mass index. *Hum Immunol* 73 (5), 480-485.
 54. Ip B., Hogan A., Nikolajczyk B. (2015). Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 26 (2), 91-100.
 55. Jagannathan M., McDonnell M., Liang Y., Hasturk H., Hetzel J., Rubin D., Kantarci A., Van Dyke T., Ganley-Leal L., Nikolajczyk B. (2010). Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia* 53 (7), 1461-1471.
 56. Jankovic A., Korac A., Srdic-Galic B., Buzadzic B., Otasevic V., Stancic A., Vucetic M., Markelic M., Velickovic K., Golic I., Korac B. (2014). Differences in the redox status of human visceral and subcutaneous adipose tissues--relationships to obesity and metabolic risk. *Metabolism* 63 (5), 661-671.
 57. Johnson A., Milner J., Makowski L. (2012). The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev* 249 (1), 218-238.
 58. Kadoglou N., Fotiadis G., Kapelouzou A., Kostakis A., Liapis C., Vrabas I. (2013). The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 30 (2), e41-50.
 59. Kalupahana N., Moustaid-Moussa N., Claycombe K. (2012). Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 33 (1), pp. 26-34.
 60. Kammoun H., Kraakman M., Febbraio M. (2014). Adipose tissue inflammation in glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 15 (1), 31-44.
 61. Kanneganti T., Dixit V. (2012). Immunological complications of obesity. *Nat Immunol* 13 (8), 707-712.

62. Kathleen L., Escott-Stump S., *Krause Dietoterapia*. (Barcelona, España, 2009).
63. Kover K., Tong P. Y., Watkins D., Clements M., Stehno-Bittel L., Novikova L., Bittel D., Kibiryeveva N., Stuhlsatz J., Yan Y., Ye S. Q., Moore W. V. (2013). Expression and regulation of nampt in human islets. *PLoS One* 8 (3), e58767.
64. Kredel L., Siegmund B. (2014). Adipose-tissue and intestinal inflammation - visceral obesity and creeping fat. *Front Immunol* 5, 1-12.
65. Lee M., Wu Y., Fried S. (2013). Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med* 34 (1), 1-11.
66. Lee S., Kwak H. (2014). Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 10 (2), 54-59.
67. López A. (2011). Determinación de los niveles de resistina en sangre en respuesta al tratamiento con electroacupuntura en pacientes obesos. Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía. Sección de estudios de posgrado e investigación. Instituto Politecnico Nacional.
68. López A., Pérez R. (2012). Nutrición y síndrome metabólico. *Nutrición clínica* 32 (3), 92-97.
69. Loureiro C., Mota A., Muc M., Vale S., Angelo F., Todo-Bom A. (2012). Valores de resistina, adiponectina e leptina em doentes com asma e excesso de peso. *Rev port imunoalergol* 20 (2), 121-128.
70. Lucas S., Verwaerde C., Wolowczuk I. (2009). Is the adipose tissue the key road to inflammation? *Immunology and Immunogenetics Insights* 1, 4-14.
71. Lumeng C. (2013). Innate immune activation in obesity. *Mol Aspects Med* 34 (1), 12-29.
72. Lynch L., O'Connell J., Kwasnik A., Cawood T., O'Farrelly C., O'Shea D. (2009). Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)* 17 (3), 601-605.
73. Makki K., Froguel P., Wolowczuk I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013, 1-12.
74. Manzur F., Alvear C., Alayón A. (2010). Adipocytes, visceral obesity, inflammation and cardiovascular disease. *Revista Colombiana de Cardiología*. 17 (5), 207-213.
75. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G., Gitto E., Arrigo T. (2015). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci* 16 (1), 378-400.
76. Martos-Moreno G., Kopchick J., Argente J. (2013). Adipokines in healthy and obese children. *An Pediatr (Barc)* 78 (3), 1-30.
77. Matsuda M., Shimomura I. (2014). Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 15 (1), 1-10.
78. Menzaghi C., Coco A., Salvemini L., Thompson R., De Cosmo S., Doria A., Trischitta V. (2006). Heritability of serum resistin and its genetic correlation with insulin resistance-related features in nondiabetic Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (7), 2792-2795.

79. Moreira M. (2010). Which of the anthropometric measures to define excess weight is the best discriminator of cardiovascular risk? *Med Clin (Barc)* 134 (9), 396-398.
80. Mraz M., Haluzik M. (2014). The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol* 222 (3), R113-127.
81. Muse E., Feldman D., Blaha M., Dardari Z., Blumenthal R., Budoff M., Nasir K., Criqui M., Cushman M., McClelland R., Allison M. (2015). The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 239 (1), 101-108.
82. Namwongprom S., Rerkasem K., Wongthanee A., Pruenglampoo S., Mangklabruks A. (2014). Relationship between body composition parameters and metabolic syndrome in young Thai adults. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 6 (4), 227-232.
83. Nava H., Zamudio P., García A., Noyola M., Pizaña A., Hernández C., Reynoso R. (2011). Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad. *Neumol Cir Torax* 70 (4), 261-266.
84. NCBI. (2014). Metabolic Syndrome X. Sitio del Instituto Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). USA
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=syndrome+metabolic+x>
85. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., Otsu M., Hara K., Ueki K., Sugiura S., Yoshimura K., Kadowaki T., Nagai R. (2009). CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 15 (8), 914-920.
86. Orellana R., Alonzo O., Wyss F. (2012). Caracterización de la función diastólica y sistólica en pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico. *Rev Guatem Cardiol* 22 (1), 32-36.
87. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2015). 10 datos sobre la obesidad. www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/
88. Park B., Yoon J. (2013). Relative skeletal muscle mass is associated with development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab J* 37 (6), 458-464.
89. Priceman S., Kujawski M., Shen S., Cherryholmes G., Lee H., Zhang C., Kruper L., Mortimer J., Jove R., Riggs A., Yu H. (2013). Regulation of adipose tissue T cell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110 (32), 13079-13084.
90. Rausch M., Weisberg S., Vardhana P., Tortoriello D. (2008). Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond)* 32 (3), 451-463.
91. Reis C., Bressan J., Alfenas R. (2010). Effect of the diet components on adiponectin levels. *Nutr Hosp* 25 (6), 881-888.
92. Remón P., González S., Arpa G. (2013). Waist-to-height ratio as a fat accumulation variable to assess cardiovascular risk. *Rev Cub Med Mil* 42 (4), 444-450.
93. Revollo J., Korner A., Mills K., Satoh A., Wang T., Garten A., Dasgupta B., Sasaki Y., Wolberger C., Townsend R., Milbrandt J., Kiess W., Imai S. (2007). Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 6 (5), 363-375.

94. Ripka W., Rotta C., Ulbricht L., Neves E. (2014). Body composition evaluated by skinfolds, bioimpedance and body mass index in adults. 79-289. *Rev. int. med. cienc. act. ffs. deporte* 14 (54), 279-289.
95. Romacho T., Sanchez-Ferrer C., Peiro C. (2013). Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm* 2013, 1-15.
96. Rosen E., Spiegelman B. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell* 156, 20-44.
97. Ryder E., Diez-Ewald M., Mosquera J., Fernandez E., Pedreanez A., Vargas R., Pena C., Fernandez N. (2014). Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*, 197-204
98. Samsam-Shariat S., Bolhasani M., Sarrafzadegan N., Najafi S., Asgary S. (2014). Relationship between blood peroxidases activity and visfatin levels in metabolic syndrome patients. *ARYA Atheroscler* 10 (4), 218-226.
99. Sánchez J., López D., Pinzón O., Sepúlveda J. (2010). Adipokines and metabolic syndrome: multiple aspects of a complex pathophysiological process. *Rev Colomb Cardiol* 17 (4), 167-176.
100. Sarvottam K., Yadav R. (2014). Obesity-related inflammation & cardiovascular disease: Efficacy of a yoga-based lifestyle intervention. *Indian J Med Res* 139 (6), 822-834.
101. Schuster J., Vogel P., Eckhardt C., Morelo S. (2014). Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in predicting components of metabolic syndrome in young adults. *Nutr Hosp* 30 (4), 806-812.
102. Silha J., Krsek M., Skrha J., Sucharda P., Nyomba B., Murphy L. (2003). Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 149 (4), 331-335.
103. Simar D., Verstehey S., Donkin I., Liu J., Hesson L., Nylander V., Fossum A., Barres R. (2014). DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism* 63 (9), 1188-1197.
104. Secretaría de la Salud del Distrito Federal (SSDF). (2014). Sobrepeso y obesidad. Sitio de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, (SSDF). México, D.F. http://www.salud.df.gob.mx/ssdf/index.php?option=com_content&task=view&id=4034
105. Stojavljevic S., Gomercic Palcic M., Virovic Jukic L., Smircic Duvnjak L., Duvnjak M. (2014). Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 20 (48), 18070-18091.
106. Suganami T., Yuan X., Shimoda Y., Uchio-Yamada K., Nakagawa N., Shirakawa I., Usami T., Tsukahara T., Nakayama K., Miyamoto Y., Yasuda K., Matsuda J., Kamei Y., Kitajima S., Ogawa Y. (2009). Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated Fatty acid/toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. *Circ Res* 105 (1), 25-32.
107. Sypniewska G. (2015). Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. *Clin Biochem*, 370-376
108. Tachibana N., Yamashita Y., Nagata M., Wanezaki S., Ashida H., Horio F., Kohno M. (2014). Soy beta-conglycinin improves glucose uptake in skeletal muscle and

- ameliorates hepatic insulin resistance in Goto-Kakizaki rats. *Nutr Res* 34 (2),160-167.
109. Talukdar S., Oh da Y., Bandyopadhyay G., Li D., Xu J., McNelis J., Lu M., Li P., Yan Q., Zhu Y., Ofrecio J., Lin M., Brenner M. B., Olefsky J. M. (2012). Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* 18 (9), 1407-1412.
110. Tarkowski A., Bjersing J., Shestakov A., Bokarewa M. I. (2010). Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med* 14 (6B), 1419-1431.
111. Tchkonja T., Thomou T., Zhu Y., Karagiannides I., Pothoulakis C., Jensen M. D., Kirkland J. L. (2013). Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab* 17 (5), 644-656.
112. Telejko B., Kuzmicki M., Zonenberg A., Szamatowicz J., Wawrusiewicz-Kurylonek N., Nikolajuk A., Kretowski A., Gorska M. (2009). Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 84 (1), 68-75.
113. Tilg H., Moschen A. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 6 (10), 772-783.
114. van der Weerd K., Dik W., Schrijver B., Schweitzer D., Langerak A., Drexhage H., Kiewiet R., van Aken M., van Huisstede A., van Dongen J., van der Lelij A., Staal F., van Hagen P. (2012). Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes* 61 (2), 401-408.
115. Viardot A., Heilbronn L., Samocho-Bonet D., Mackay F., Campbell L., Samaras K. (2012). Obesity is associated with activated and insulin resistant immune cells. *Diabetes Metab Res Rev* 28 (5), 447-454.
116. Winer D., Winer S., Chng M., Shen L., Engleman E. (2014). B Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cell Mol Life Sci* 71 (6), 1033-1043.
117. Winer D., Winer S., Shen L., Wadia P., Yantha J., Paltser G., Tsui H., Wu P., Davidson M., Alonso M., Leong H., Glassford A., Caimol M., Kenkel J., Tedder T., McLaughlin T., Miklos D., Dosch H., Engleman E. (2011). B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med* 17 (5), 610-617.
118. Wozniak S., Gee L., Wachtel M., Frezza E. (2009). Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 54 (9), 1847-1856.
119. Xu X., Su S., Wang X., Barnes V., De Miguel C., Ownby D., Pollock J., Snieder H., Chan W., Wang X. (2015). Obesity is associated with more activated neutrophils in African American male youth. *International Journal of Obesity* 39, 26-32.
120. Yang H., Youm Y., Vandanmagsar B., Ravussin A., Gimble J., Greenway F., Stephens J., Mynatt R., Dixit V. (2010). Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol* 185 (3), 1836-1845.
121. Zimmet P., Alberti K. G., Kaufman F., Tajima N., Silink M., Arslanian S., Wong G., Bennett P., Shaw J., Caprio S., Group I. D. F. C. (2007). The metabolic syndrome

in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 8 (5), 299-306.

122. Zulet A., Puchau B., Navarro C., Martí A., Martínez J. (2007). Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp* 22 (5), 511-527.

ANEXO 1



**UNIVERSIDAD ATÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

Ficha de datos clínicos.

Fecha: _____

1. Identificación personal:

Nombre: _____ Sexo: (M) (F) Edad: _____
Tel: _____ Fecha de nacimiento: _____

Dirección: _____

2. Datos antropométricos:

Talla (m) _____ Peso _____ Circunferencia de Cintura _____

IMC _____ TA _____

3. Antecedentes heredo familiares:

Obesidad	
Hipertensión	
Hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia	
Diabetes	
Enf. Cardiovascular	
Otra (s).	

4. Datos gineco-obstétricos (mujeres).

Menarca _____ Fecha de la última menstruación: ___/___/___

Gestas _____ Partos _____ Cesáreas _____

5. Antecedentes patológicos personales:

() Diabetes I () Bulimia nerviosa () Colitis
() Diabetes II () Anorexia nerviosa () Ulceras
() Hipertrigliceridemia () S. intestino corto
() Hiperuricemia (gota) () Gastritis
() Hipercolesterolemia Otras: _____

6. Datos Bioquímicos:

Colesterol total _____ HDL _____
Triglicéridos _____ LDL _____
Glucosa _____

ANEXO 2



UNIVERSIDAD ATÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F., a _____

A quien corresponda.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio. “Relación de las adipocitocinas y poblaciones linfocitarias en pacientes con obesidad visceral”, que se realiza en esta institución y cuyos objetivos consisten en: Obtener información sobre los mecanismos inmunológicos desencadenados por el sobrepeso u obesidad y el síndrome metabólico

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en obtener sangre periférica y punción capilar, así como asistir a mi cita para la valoración de la composición corporal y que los riesgos para mi persona son: los dos piquetes que se requieren para obtener las 2 muestras de sangre (periférica y capilar).

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: información sobre los mecanismos inmunológicos desencadenados por el sobrepeso, obesidad y el síndrome metabólico; formación de personal de la salud y publicación de los resultados del estudio.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.	Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)	
Domicilio.	Teléfono

Nombre y firma del testigo.	Firma.
Domicilio.	

Nombre y firma del Investigador responsable.	Firma.
Domicilio.	

c. c. p. Paciente o familiar

c. c. p. Investigador (conservar en el expediente de la investigación).