

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



**NIVELES PLASMÁTICOS DE ADIPONECTINA E INTERLEUCINA-1BETA Y
SU ASOCIACIÓN CON MARCADORES ANTROPOMÉTRICOS,
BIOQUÍMICOS Y CLÍNICOS EN MUJERES ADULTAS MEXICANAS CON
OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Por

L.N. JACOB JONATAN CRUZ SÁNCHEZ

Como requisito parcial para obtener el grado de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN

OCTUBRE 2018

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



**NIVELES PLASMÁTICOS DE ADIPONECTINA E INTERLEUCINA-1BETA Y
SU ASOCIACIÓN CON MARCADORES ANTROPOMÉTRICOS,
BIOQUÍMICOS Y CLÍNICOS EN MUJERES ADULTAS MEXICANAS CON
OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

TESIS

**QUE COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

PRESENTA

L.N. JACOB JONATAN CRUZ SÁNCHEZ

MONTERREY, NUEVO LEÓN

OCTUBRE DE 2018

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de evaluación de tesis **APROBÓ** la tesis titulada “**NIVELES PLASMÁTICOS DE ADIPONECTINA E INTERLEUCINA-1BETA Y SU ASOCIACIÓN CON MARCADORES ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS Y CLÍNICOS EN MUJERES ADULTAS MEXICANAS CON OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2**”, presentada por el L.N. Jacob Jonatan Cruz Sánchez, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Dr. en C. Heriberto Castro García

Presidente

Dra. en C. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández

Secretario

Dr. en C. Alberto Camacho Morales

Vocal

Monterrey, Nuevo León a 12 de octubre de 2018

**NIVELES PLASMÁTICOS DE ADIPONECTINA E INTERLEUCINA-1BETA Y
SU ASOCIACIÓN CON MARCADORES ANTROPOMÉTRICOS,
BIOQUÍMICOS Y CLÍNICOS EN MUJERES ADULTAS MEXICANAS CON
OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

Aprobación de Tesis

Dra. en C. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández
Presidente

Dr. en C. Heriberto Castro García
Secretario

Dr. en C. Alberto Camacho Morales
Vocal

DRA. EN C. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
P R E S E N T E

Nos permitimos comunicar a usted que hemos concluido la Dirección y Codirección de la tesis titulada: **“NIVELES PLASMÁTICOS DE ADIPONECTINA E INTERLEUCINA-1BETA Y SU ASOCIACIÓN CON MARCADORES ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS Y CLÍNICOS EN MUJERES ADULTAS MEXICANAS CON OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2”**, presentada por el L.N. Jacob Jonatan Cruz Sánchez, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le envío un cordial saludo.

Atentamente
“Alere Flammam Veritatis”
Monterrey, Nuevo León a 12 de octubre de 2018

Dra. en C. Ana Laura De la Garza
Hernández
Directora de Tesis

Dr. en C. Alberto Camacho Morales
Director externo

DEDICATORIA

“Si he visto más lejos que otros, es por estar parado sobre hombros de gigantes”.

- Isaac Newton

A mi familia.

A mis padres: Flavia Sánchez López y Sergio Cruz González.

A mi hermano: Isaí Cruz Sánchez.

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar agradeciendo a Dios, por darme la oportunidad de vivir esta gran experiencia.

A mis padres y a mi hermano, pilares de mi vida, y quienes siempre me han apoyado incondicionalmente en las decisiones que a lo largo de mi vida he tomado, gracias por enseñarme a creer y trabajar en los sueños.

A Elizabeth, a ti, especialmente, gracias por siempre darme ánimos y fuerzas en los momentos más difíciles, y por formar parte de mi vida.

A mis directores de tesis, Dra. Ana Laura de la Garza, por su continuo apoyo, retroalimentación y motivación. Fue un placer haber sido dirigido y haber aprendido de usted a lo largo de esta travesía. Al Dr. Alberto Camacho, por su apoyo y por darme la oportunidad de integrarme a su equipo, así como por sus acertadas observaciones. Agradezco a ambos por proporcionarme generosamente los medios para poder desarrollar este trabajo. Asimismo, agradezco a mi revisor de tesis, Dr. Heriberto Castro, por sus valiosas observaciones y comentarios para mejorar la tesis. Gracias también por brindarme su amistad.

Al Dr. José Gerardo González, jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de la Facultad de Medicina perteneciente a la UANL, por su valiosa participación en el reclutamiento de las pacientes, recolección de muestras, así como su activa intervención en el análisis de perfiles metabólicos.

A los profesores del núcleo básico de la maestría, por compartir siempre sus conocimientos y amor por la ciencia, en especial a la Dra. Blanca González, gracias por sus consejos.

Al equipo del laboratorio de proteómica, especialmente al Dr. Eduardo Campos y al M.C.N Gerardo Arredondo, a los dos, gracias por brindarme su amistad incondicional, por sus consejos académicos y personales, así como por esas pláticas por las tardes acompañadas de café. Gracias por hacerme sentir como en casa.

A mis compañeros y amigos de la maestría por brindarme su amistad desde el primer día, especialmente a Sandra Rodríguez e Israel Guerrero. Me considero afortunado de haberlos conocido a todos y compartir buenos momentos juntos.

A la M.N.C. Claudia Mimiaga y al M.N.C. Gabriel Alvarado, por ser siempre una gran fuente de inspiración y contagiarme de su amor por la nutrición, son grandes ejemplos a seguir.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través de la Convocatoria Sectorial Salud **No. 255317** para el Dr. en C. Alberto Camacho Morales.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	1
ÍNDICE DE TABLAS	2
ABREVIATURAS	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1. Obesidad	9
2.1.1. Definición y epidemiología	9
2.1.2. Diagnóstico	11
2.1.3. Fisiopatología de la obesidad.	13
2.1.3.1. Balance energético	14
2.1.3.2. Factores genéticos.....	16
2.2. Diabetes mellitus tipo 2.....	16
2.2.1. Definición y epidemiología	16
2.2.2. Diagnóstico	17
2.2.3. Fisiopatología	18
2.2.3.1. Resistencia a la insulina	19
2.3. Obesidad, inflamación y diabetes mellitus tipo 2	26
2.3.1. Tejido adiposo en salud y enfermedad.....	28
2.3.2. Adipocitocinas.....	30
2.3.2.1. Interleucina-1beta (IL-1 β)	32
2.3.2.2. Adiponectina	36
3. JUSTIFICACIÓN	43
4. HIPÓTESIS	44
5. OBJETIVOS	44
5.1. Objetivo general.....	44
5.2. Objetivos específicos	44
6. METODOLOGÍA	45
6.1. Diseño de estudio	45
6.2. Población de estudio.....	45
6.3. Criterios de inclusión.....	45
6.4. Criterios de exclusión.....	46
6.5. Criterios de eliminación	47
6.6. Cálculo del tamaño de la muestra	47
6.7. Obtención de la muestra de sangre	48
6.8. Determinación de parámetros antropométricos.....	48
6.8.1. Peso y talla	48
6.8.2. IMC.....	49
6.8.3. Circunferencia de cintura y cadera	49
6.8.4. Índice cintura-cadera	49

6.8.5.	Índice cintura-talla	50
6.9.	Determinación de parámetros bioquímicos	50
6.9.1.	Glucosa plasmática	50
6.9.2.	Insulina plasmática	50
6.9.3.	Perfil inflamatorio	51
6.9.3.1.	Determinación de adiponectina en plasma	51
6.9.3.2.	Determinación de IL-1 β en plasma	52
6.9.3.3.	Determinación del índice relativo Adiponectina/ IL-1 β	54
6.10.	Determinación de parámetros clínicos	54
6.10.1.	HOMA2-IR, HOMA2-%B y HOMA2-%S	54
6.10.2.	HOMA-AD	55
6.10.3.	QUICKI	55
6.10.4.	Presión arterial.....	55
6.11.	Análisis estadístico	56
6.12.	Consideraciones éticas	56
6.13.	Área de trabajo	57
7.	RESULTADOS	58
8.	DISCUSIÓN.....	68
8.1.	Niveles circulantes de adiponectina en plasma	69
8.2.	Niveles circulantes de IL-1 β en plasma	73
8.3.	Índice relativo Adiponectina/IL-1 β	76
8.4.	Correlación entre adiponectina e IL-1 β con la edad.....	77
8.5.	Correlación entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β	79
8.6.	Correlación entre los niveles de adiponectina e IL-1 β con glucosa e insulina en plasma	80
8.7.	Correlación entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β con parámetros antropométricos.....	81
8.8.	Correlación entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β con resistencia a la insulina.....	84
8.9.	Correlación entre niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β con la PAS Y PAD	87
8.10.	Correlación entre HOMA-AD e índices de obesidad central e inflamación	89
9.	CONCLUSIONES	91
10.	REFERENCIAS	93
11.	ANEXOS	116
11.1.	Hoja de registro de datos	116
11.2.	Formato historia clínica	117
11.3.	Formato consentimiento informado	118

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de la obesidad a través de los años.....	9
Figura 2. Componentes del balance energético.....	14
Figura 3. Patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2.....	19
Figura 4. Estructura monomérica de la insulina.....	20
Figura 5. Vía de señalización de la insulina.....	22
Figura 6. Funciones generales del tejido adiposo blanco.....	29
Figura 7. Vista general de los principales estresores que afectan la función del tejido adiposo.....	30
Figura 8. Activación de forma madura IL-1 β mediada por el inflamasoma NLRP3 durante la obesidad.....	35
Figura 9. Esquema representativo de las diferentes formas oligoméricas de la adiponectina.....	37
Figura 10. Adiponectina y sus receptores AdipoR1, AdipoR2 y T-cadherina....	38
Figura 11. Efectos metabólicos de la adiponectina.....	40
Figura 12. Acciones anti-inflamatorias de la adiponectina.....	41
Figura 13. Procedimiento del inmunoensayo ELISA para la determinación de las concentraciones de adiponectina en plasma.....	52
Figura 14. Procedimiento del inmunoensayo ELISA para la determinación de las concentraciones de IL-1 β en plasma.....	54
Figura 15. Niveles de adipocitocinas plasmáticas en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.....	62
Figura 16. Niveles del índice relativo adiponectina/ IL-1 en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.....	62
Figura 17. Diagrama del mecanismo que ocurre desde la hipoadiponectinemia hasta el comienzo de la DTM2.....	73

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del índice de masa corporal de acuerdo a la OMS.....	12
Tabla 2. Puntos de corte de medidas antropométricas para establecer riesgo cardiometabólico en mujeres adultas.....	13
Tabla 3. Criterios de la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2....	18
Tabla 4. Mediadores de la secreción de insulina.....	21
Tabla 5. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina.....	24
Tabla 6. Función de adipocitocinas relacionadas al proceso inflamatorio de la obesidad y DMT2.....	31
Tabla 7. Características demográficas, antropométricas, bioquímicas y clínicas de mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.....	60
Tabla 8. Edad, parámetros antropométricos y clínicos de mujeres adultas con obesidad y con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.....	61
Tabla 9. Coeficientes de correlación de <i>Spearman</i> entre adipocitocinas plasmáticas y variables antropométricas, bioquímicas y clínicas en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.....	65
Tabla 10. Correlaciones parciales de <i>Spearman</i> de adiponectina e IL-1 β con parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.....	66
Tabla 11. Coeficientes de correlación de <i>Spearman</i> entre el índice HOMA-AD y variables de riesgo cardiometabólico en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.....	67

ABREVIATURAS

ADA	Asociación Americana de Diabetes
AGL	Ácidos grasos libres
AGNE	Ácidos grasos no esterificados
AHA	Asociación Americana del Corazón
AMPK	Proteína quinasa activada por AMP
ANOVA	Análisis de varianza
ATP	Adenosín trifosfato
CC	Circunferencia de cintura
CCa	Circunferencia de cadera
DAMPs	Patrones moleculares asociados a daños
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ENSANUT	Encuesta Nacional en Salud y Nutrición
GIP	Polipéptido insulínico dependiente de glucosa
GLP	Péptido similar al glucagón
GLUT	Transportador de glucosa
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HOMA	Modelo de evaluación homeostático
IL	Interleucina
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
ICC	Índice cintura-cadera
ICT	Índice cintura-talla
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IMC	Índice de masa corporal
IRS	Sustrato receptor de insulina
kcal	Kilocaloría
kDa	Kilodalton
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LPS	Lipopolisacáridos
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos 1

NF- κ B	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NK	Natural killer
NLRP-3	Criopirina
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de momios
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR	Proteína C reactiva
PI3K	Fosfoinositol 3-quinasa
PKB	Proteína quinasa B
PPAR- α	Receptor activado por proliferador de peroxisoma alfa
PPRs	Receptores de reconocimiento de patrones
PTP	Proteína tirosina fosfatasa
QUICKI	Índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina
RBP-4	Proteína de unión a retinol 4
RCF	Fuerza centrífuga relativa
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RR	Riesgo relativo
SNC	Sistema nervioso central
SphK	Esfingosina quinasa
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
S1P	Esfingosina 1-fosfato
TAB	Tejido adiposo blanco
TAM	Tejido adiposo marrón
TLR	Receptor de tipo Toll
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
VIP	Péptido vasoactivo intestinal

RESUMEN

Introducción: La obesidad es un problema de salud pública con una prevalencia mayor en mujeres que en hombres. El incremento del tejido adiposo, principalmente visceral, está acompañado de inflamación subclínica, es decir, un desequilibrio en niveles circulantes de adipocitocinas como interleucina-1beta (IL-1 β) y adiponectina. La obesidad y la inflamación subclínica son factores importantes para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Objetivos: Comparar los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β en mujeres adultas con obesidad y con obesidad y DMT2, y sus correlaciones con parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos.

Material y métodos: Estudio transversal comparativo, que incluyó 95 mujeres adultas distribuidas en 3 grupos de estudio [grupo1: normopeso (NP); grupo 2: obesidad (OB); grupo 3: obesidad + DMT2 (OB+DMT2)]. Datos antropométricos, bioquímicos y clínicos fueron obtenidos. Las adipocitocinas plasmáticas se determinaron por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) utilizando kits comerciales (Invitrogen®). Para determinar diferencias en los niveles plasmáticos de adipocitocinas entre grupos, se realizó la prueba de ANOVA o Kruskal-Wallis. En el caso del análisis de correlación y correlaciones parciales se utilizó la prueba de *Spearman*. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como significancia estadística.

Resultados: Las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 presentaron niveles semejantes de adiponectina y significativamente menores en comparación con el grupo NP. Los niveles de IL-1 β en plasma fueron significativamente mayores en mujeres con OB y DMT2 y similares entre mujeres de los grupos OB y NP. Los niveles de adiponectina e IL-1 β en plasma se correlacionaron positivamente con la edad posterior al ajuste por circunferencia de cintura. Los niveles de adiponectina se correlacionaron con parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos de riesgo cardiometabólico. Los niveles de IL-1 β se correlacionaron únicamente con los valores de insulina y el índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI). Por otro lado, no se observó correlación significativa entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β .

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que la hipoadiponectinemia en mujeres OB y OB+DMT2 se encuentra asociado a la resistencia a la insulina. Por otro lado, los niveles elevados de IL-1 β parecieran asociarse a un estado más avanzado de la enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a public health problem with a higher prevalence in women than in men. The expansion of adipose tissue, mainly visceral, is accompanied by subclinical inflammation, that is, an imbalance in circulating levels of adipocytokines such as interleukin-1beta (IL-1 β) and adiponectin. Obesity and subclinical inflammation are important factors for the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Aims: To compare the plasma levels of adiponectin and IL-1 β in obese adult women with and without type 2 diabetes mellitus, and their correlations with anthropometric, biochemical and clinical parameters.

Methods: Comparative cross-sectional study, which included 95 adult women divided into 3 study groups [Group 1: normal weight (NP); group 2: obese (OB); group 3: obese + T2DM (OB + T2DM)]. Anthropometric, biochemical and clinical data were obtained. Plasma adipocytokines were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using an Invitrogen® kit. To determine differences in plasma levels of adipocytokines between groups, ANOVA or Kruskal-Wallis tests were performed. In the case of the correlation analysis, the Spearman or Pearson test was used. A value of $P < 0.05$ was considered as statistical significance.

Results: Women in the OB and OB + DMT2 groups had similar levels of adiponectin and significantly lower compared to the NP group. Plasma IL-1 β levels were significantly higher in women with OB+DMT2 and similar among women in the OB and NP groups. Plasma levels of adiponectin and IL-1 β correlated positively with age after adjustment for waist circumference. Adiponectin levels were correlated with anthropometric, biochemical and clinical parameters of cardiometabolic risk. Circulating levels of IL-1 β were correlated only with the insulin values and the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI). On the other hand, no significant correlation was observed between circulating levels of adiponectin and IL-1 β .

Conclusion: Our data suggest that hypoadiponectinemia in women with obesity and T2DM is associated with insulin resistance. On the other hand, elevated levels of IL-1 β seem to be associated with a more advanced stage of the disease.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial, y a su vez relacionada con un estado de inflamación de bajo grado, capaz de desencadenar diversas complicaciones en la salud, que incluyen dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (Boden, 2011). La obesidad y sus comorbilidades son un gran desafío de salud pública, incluso mayor a la que representa el hambre y la desnutrición (Bhupathiraju & Hu, 2016).

En la actualidad, la obesidad es considerada como un problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en países en vías de desarrollo, como México, llegando a afectar a niños, jóvenes y adultos (Stepien et al., 2014; Tahergorabi & Khazaei, 2013). De acuerdo a la prevalencia ajustada por la edad, en el año 2014, las mujeres adultas con obesidad representaban el 14.8% del total de la población mundial, mientras que los hombres con obesidad representaban el 10.8%, lo que podría indicar que las mujeres tienen mayor predisposición a padecer obesidad (Gonzalez-Muniesa et al., 2017).

La obesidad se encuentra estrechamente relacionada con la DMT2, a tal punto que ha surgido el término “diabesidad”, dado que ambos desordenes metabólicos generalmente comparten características en común como defectos en la secreción y acción de la insulina (Lois & Kumar, 2009). Uno de los mecanismos implicados en la resistencia a la insulina en tejidos periféricos (tejido adiposo y muscular), puede ser el aumento de secreción de adipocitocinas pro-inflamatorias y la disminución de adiponectina, lo que es conocido como un estado inflamatorio inducido por la obesidad (Chen, Chen, Wang, & Liang, 2015; Felber & Golay, 2002). A su vez, la resistencia a la insulina, como factor determinante para desarrollar DMT2, provoca un descenso en la captación de glucosa por las células diana en el músculo, hígado y tejido adiposo (Olokoba, Obateru, & Olokoba, 2012), provocando una acumulación excesiva de glucosa

en la circulación, hasta llegar a ser tóxica (glucotoxicidad), lo que finalmente conlleva a la deficiencia de insulina por la destrucción de las células beta (β) pancreáticas (Kahn, 1994).

Diferentes investigaciones en modelos celulares y clínicos han contribuido al hallazgo de mecanismos y/o biomarcadores que participan en la fisiopatología de la obesidad y la DMT2. Sin embargo, es común encontrar estudios con resultados distintos, lo que puede ser debido a que factores como la etnia, la edad y el estado fisiopatológico de cada persona podrían estar aportando cierta variabilidad. En este sentido, en los últimos años, el hallazgo de moléculas secretadas desde el tejido adiposo abre el panorama hacia el estudio de los posibles mecanismos que se encuentran implicados en el desarrollo de la DMT2.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Obesidad

2.1.1. Definición y epidemiología

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento en el número y tamaño de los adipocitos, causada por un balance positivo entre la ingesta de nutrientes y el gasto de energía, el cual puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2016). Es considerada actualmente como una epidemia a nivel global, que depende de distintas causas, desde factores genéticos, dieta, estilo de vida, trastornos endócrinos, fármacos, hasta factores psicológicos y socioeconómicos (Wright & Aronne, 2012). Además, es un factor de riesgo para desarrollar diversos trastornos como hipertensión, dislipidemias, enfermedades cardíacas, cáncer (principalmente de endometrio, hígado, riñón, próstata, colon y mama), trastornos del sueño, DMT2, entre otros trastornos metabólicos (Pereira-Santos, Costa, Assis, Santos, & Santos, 2015; Ponterio & Gnessi, 2015).

A nivel mundial, en el año 2016, de acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 13% de las personas en edad adulta (hombres y mujeres), padecían de obesidad, mientras que el 39% padecían de sobrepeso (OMS, 2016). Desde el año 1975, la prevalencia a nivel mundial de obesidad se ha triplicado. La prevalencia de obesidad es mayor en mujeres que en hombres (Figura 1) (Gonzalez-Muniesa et al., 2017).

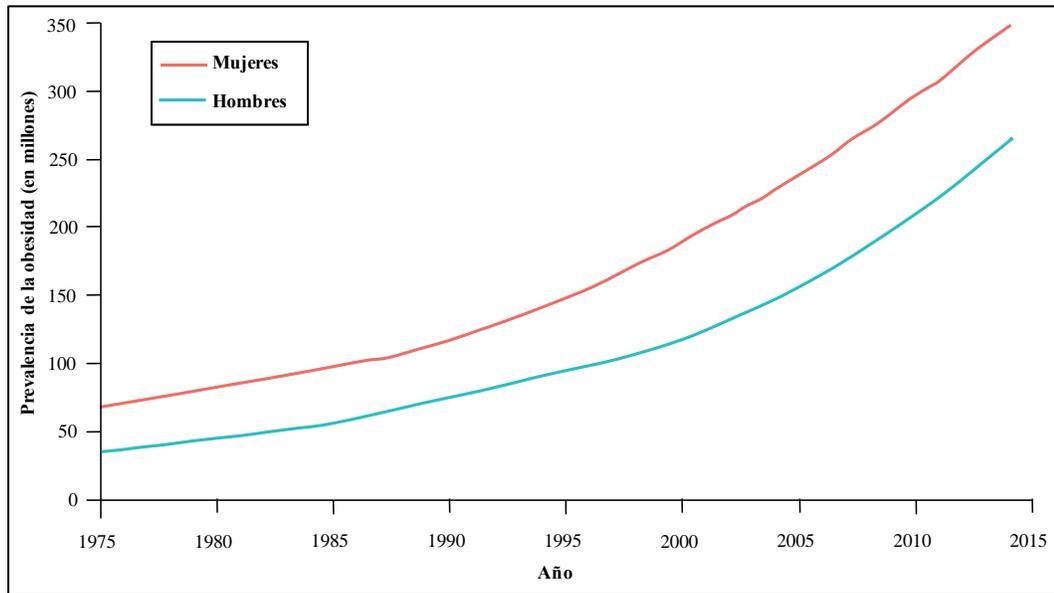


Figura 1. Prevalencia de la obesidad a través de los años. Adaptado de Gonzalez-Muniesa, P., Martinez-Gonzalez, M. A., Hu, F. B., Despres, J. P., Matsuzawa, Y., Loos, R. J. F., . . . Martinez, J. A. (2017). Obesity. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17034.

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 de Medio Camino (ENSANUT MC, 2016), existe una prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos (20 años o más) del 72.5%, 1.3 puntos porcentuales mayor que en el año 2012 (71.2%). En lo que respecta a la prevalencia de sobrepeso se encontró que el 75.6% de las mujeres presentan un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 en comparación de un 65.4% en hombres. Por otro lado, en cuanto a un IMC ≥ 30 , se encontró una tendencia similar, siendo las mujeres las más afectadas (38.6% vs. 27.7%) (ENSANUT MC, 2016). Por región geográfica, los resultados mostraron una mayor prevalencia de obesidad en el norte del país, en comparación con el centro, la Ciudad de México y la región del sur del país (37.8% vs. 29.5%, 33.5%, 34.5% respectivamente) (ENSANUT MC, 2016). En el estado de Nuevo León, el 36.6% de la población, incluyendo hombres y mujeres, padece de sobrepeso, mientras que 39.5% de la entidad, presenta obesidad (ENSANUT, 2012).

La prevalencia a nivel nacional de obesidad abdominal fue de 76.6%, encontrándose un porcentaje mayor en mujeres (87.7%) en comparación con los hombres (65.4%) (ENSANUT MC, 2016).

2.1.2. Diagnóstico

Para poder diagnosticar a una persona con obesidad existen diversos métodos, que incluyen la evaluación antropométrica, el análisis de impedancia bioeléctrica, la densitometría y otros estudios de imagen (Gonzalez-Muniesa et al., 2017). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el IMC para el diagnóstico de la obesidad (Tabla 1), en el que se utiliza el peso y la talla como medidas antropométricas para su estimación. Se puede calcular de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{Peso (kg)}{[Talla (m)]^2}$$

La OMS y las guías de la Asociación Americana del Corazón/La Sociedad de la Obesidad/Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC/TOS por sus siglas en inglés) para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos, establecen como punto de corte un IMC mayor o igual a 30 kg/m² para establecer un diagnóstico de obesidad. Este punto de corte se encuentra validado para la población hispana (Jensen et al., 2014).

Tabla 1. Clasificación del índice de masa corporal de acuerdo a la OMS.

Clasificación	IMC (kg/m²)
Bajo peso	< 18.5 kg/m ²
Normopeso	≥ 18.5 – 24.9 kg/m ²
Sobrepeso	≥ 25 – 29.9 kg/m ²
Obesidad tipo I	≥ 30 – 34.9 kg/m ²
Obesidad tipo II	≥ 35 – 39.9 kg/m ²
Obesidad tipo III	≥ 40 kg/m ²

IMC: índice de masa corporal

La obesidad abdominal o central, representa un factor de riesgo *per se* para enfermedades cardiovasculares independientemente del IMC (Casanueva et al., 2010). La circunferencia de cintura (CC) es una medida antropométrica simple y confiable para medir la obesidad abdominal, además de ser un indicador de riesgo para pacientes que son categorizados con normopeso o sobrepeso de acuerdo al IMC (Bhupathiraju & Hu, 2016).

A pesar de que el IMC es una herramienta imprecisa, es la más usada mundialmente para diagnosticar obesidad, es por esto que, además del IMC, es necesario medir la CC para poder discriminar entre la grasa subcutánea y la grasa visceral (Cerhan et al., 2014; Sahakyan et al., 2015). Además, las guías para el manejo del sobrepeso y obesidad en adultos AHA/TOS/ACC y la OMS establecen como punto de corte elevado una CC ≥ 88 cm en mujeres, e indica, además, un alto riesgo para desarrollar enfermedades cardiometabólicas (Jensen et al., 2014; OMS, 2008). Estudios muestran que la CC incluso ofrece mayor ventaja que el índice cintura-cadera (ICC), el cual actualmente es poco recomendado por las guías AHA/TOS/ACC para su uso como diagnóstico de obesidad (Jensen et al., 2014). En pacientes con diabetes, la asociación entre el ICC y el riesgo de enfermedades cardiovasculares es más fuerte incluso que la CC y el IMC (de Koning, Merchant, Pogue, & Anand, 2007; Pischon et al., 2008; van Dis, Kromhout, Geleijnse, Boer, & Verschuren, 2009).

Otro indicador para evaluar la adiposidad central en adultos, así como el riesgo cardiometabólico es el índice cintura-talla (ICT) (McCarthy & Ashwell, 2006; Yoo, 2016), resultado de la división de la CC (cm) entre la altura (cm). Este indicador resulta ser al igual que los otros indicadores, un indicador simple, no invasivo y práctico, que se correlaciona de manera adecuada con la cantidad de grasa visceral. La justificación para utilizar este índice es que, para cierta talla determinada, existe un grado aceptable de grasa almacenada en la parte superior del cuerpo. Se ha sugerido como punto de corte un ICT mayor o igual a 0.5 (Ashwell, Gunn, & Gibson, 2012) para la determinación de riesgo cardiometabólico, el cual es independiente del sexo y la etnia, además de que ese mismo valor puede ser utilizado tanto en niños como en adultos (August et al., 2008). En la tabla 2 se resumen los diferentes indicadores determinados por la OMS y las guías AHA/TOS/ACC para evaluar adiposidad central y riesgo cardiometabólico.

Tabla 2. Puntos de corte de medidas antropométricas para establecer riesgo cardiometabólico en mujeres adultas.

Indicador	Punto de corte	Riesgo cardiometabólico
IMC	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	Alto
CC	$\geq 88 \text{ cm}$	Muy alto
ICC	≥ 0.85	Muy alto
ICT	≥ 0.5	Alto

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; ICC: índice cintura-cadera; ICT: índice cintura-talla.

2.1.3. Fisiopatología de la obesidad.

El desarrollo de obesidad en un individuo se asocia principalmente al balance energético positivo entre la ingesta elevada de energía proveniente de la dieta y al decremento del gasto energético; sin embargo, la fisiopatología resulta ser más compleja e incluye factores adicionales, como ambientales, psicológicos,

genéticos, actividad física, fisiológicos, sociales, entre otros (Wright & Aronne, 2012).

2.1.3.1. Balance energético

Se puede definir como balance energético a la diferencia entre la ingesta energética (alimentos consumidos durante el día) y el gasto energético (energía utilizada por el cuerpo para procesos vitales y para realizar trabajos físicos). Este concepto se adecua a la primera ley de la termodinámica (ley de la conservación de la energía) que establece que la energía no se crea ni se destruye, sino que solo se transforma. Este ha sido de gran interés dado que existe una relación estrecha con la ganancia de tejido adiposo a largo plazo y por las alteraciones en las vías metabólicas que esto conlleva (Romieu et al., 2017). Se puede decir que existe un balance energético positivo cuando la ingesta energética excede al gasto energético. Este exceso de energía es almacenado en el tejido adiposo, el balance energético es tan sensible, que inclusive un desbalance en la ingesta energética diaria mínima (1 - 2%) representa grandes cambios en el peso corporal (aproximadamente una ganancia de 20 kg) en un periodo de 3 a 10 años (Hall et al., 2011; Romieu et al., 2017).

El balance energético consta de tres componentes principales: La ingesta energética (proveniente de la dieta), el gasto energético, y el almacenamiento energético (Figura 2) (Hall et al., 2012; Hill, Levine, & Saris, 2003).

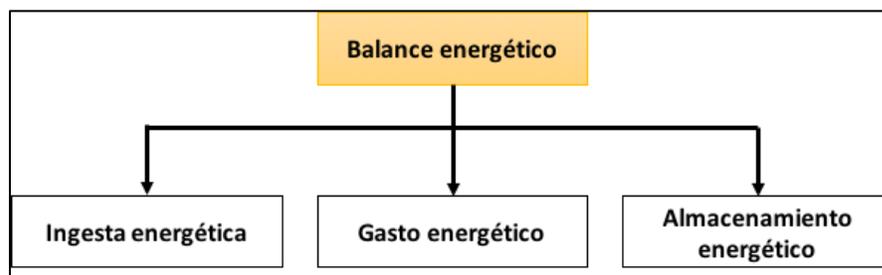


Figura 2. Componentes del balance energético. El balance energético consta de 3 componentes, la ingesta energética, el gasto energético y el almacenamiento de energía. Adaptado de Hill, J. O., Levine, J. S., & Saris, W. H. (2003). Energy expenditure and physical activity. New York, N.Y: Marcel Dekker, Inc.

La ingesta energética en humanos representa todas las kilocalorías (kcal) provenientes de los alimentos y bebidas consumidas que pueden ser metabolizadas en el cuerpo durante el día, en este sentido, se consideran los tres macronutrientes de la dieta, carbohidratos, lípidos y proteínas, y en condiciones selectivas del individuo, una pequeña porción el alcohol (Hall et al., 2012). En este sentido, la ingesta energética es principalmente regulada por el apetito, que a su vez es controlada por factores neuroreguladores (Kalra et al., 1999). Por otro lado, el gasto energético es constituido principalmente por tres componentes: metabolismo basal, termogénesis y actividad física (Astrup, 1999).

Con relación al almacenamiento energético, la principal reserva es el tejido adiposo, compuesto en un adulto con normopeso de aproximadamente 35,000 millones de adipocitos que contienen triglicéridos (0.4 a 0.6 μg de triglicéridos cada uno) lo que representa un almacenamiento de energía de aproximadamente 130,000 kcal. Por otro lado, una persona con obesidad mórbida suele tener cuatro veces más esta cantidad de adipocitos, lo que representa un almacén energético de aproximadamente un millón de kcal (Hall et al., 2012; Hirsch & Knittle, 1970).

El control de un adecuado balance energético corporal, se encuentra regulado por un sistema fisiológico complejo, que involucra al sistema nervioso central (SNC), a través de señales aferentes provenientes de la periferia sobre las reservas energéticas y señales eferentes que ejercen efecto sobre la ingesta y el gasto energético (Sandoval, Cota, & Seeley, 2008). El consumo de alimentos desencadena una cascada de señalizaciones a nivel gastrointestinal, las cuales se encuentran mediadas por distensión mecánica o por hormonas parácrinas, además de señales de nutrientes que regulan el apetito involucrando diversos neurotransmisores, péptidos cerebro-intestinales, neuropéptidos y aminoácidos (Gonzalez-Muniesa et al., 2017).

2.1.3.2. Factores genéticos

La susceptibilidad a la obesidad es compleja e involucra, además del balance energético, factores genéticos. Por ejemplo, el apetito puede estar regulado por diferentes rutas metabólicas genéticamente programadas, como se ha demostrado con algunos casos de deficiencia de leptina. Cuando el desarrollo de la obesidad es atribuido por el defecto de un gen específico, por ejemplo, un defecto en el gen que codifica para leptina, esta es conocida como obesidad monogénica. Por otro lado, ciertas variaciones en algunos genes (*FTO*, *BDNF*, *MC4R*, *ADIPOQ*, entre otros) pueden ser responsables también de la génesis de la obesidad, debido a que estas variaciones interactúan con el ambiente respondiendo de manera diferente entre cada individuo (Singh, Kumar, & Mahalingam, 2017).

2.2. Diabetes mellitus tipo 2

2.2.1. Definición y epidemiología

La DMT2 representa alrededor del 90 al 95% de todos los tipos de diabetes diagnosticadas (Bruno et al., 2005; Holman, Young, & Gadsby, 2015). Existe escasa información acerca de la prevalencia de DMT2 en países de ingresos bajos y medios, sin embargo, en países de ingresos altos del 87 al 91% del total de personas con diabetes padecen DMT2 (IDF, 2017). Anteriormente, la DMT2 era conocida como diabetes no dependiente de insulina o diabetes de los adultos, aunque esto ha cambiado debido a que en la última década ha incrementado la incidencia y prevalencia en la población joven de manera alarmante (Dabelea et al., 2014). Se caracteriza por una resistencia a la insulina e inicialmente una relativa deficiencia de esta. Así mismo, en la DMT2 no se presenta destrucción de las células beta pancreáticas por el sistema inmunológico. Las personas con este tipo de diabetes generalmente no necesitan tratamiento con insulina, al menos en etapas tempranas (ADA, 2016).

Diversos factores, como los antecedentes heredo-familiares, obesidad, y la falta actividad física, son causas que se encuentran relacionadas en la aparición de la DMT2 (Gharibeh et al., 2010). Aproximadamente un 90% de los pacientes con DMT2 presentan obesidad en cualquier grado, sugiriendo que la obesidad representa el principal factor de riesgo para desarrollar DMT2 (Hossain, Kawar, & El Nahas, 2007).

En México, la DMT2 representa graves problemas de incapacidad, como ceguera, insuficiencia renal crónica y amputaciones no traumáticas, además, la DMT2 se encuentra dentro de las 10 causas de hospitalización frecuente en adultos (Rojas-Martínez et al., 2018). De acuerdo a la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OCDE), México ocupa los primeros lugares en cuanto a prevalencia de diabetes y obesidad en población adulta (15.9% y 34.4% respectivamente) (OECD, 2018). De acuerdo a los resultados de la ENSANUT 2012, a la obesidad se le atribuye el 48.5% de los casos de diabetes diagnosticados (Jiménez-Corona, Rojas-Martinez, Villalpando, Barquera, & Aguilar-Salinas, 2012). En específico, la incidencia de DMT2 en adultos mayores a 20 años, incrementó de un 7% a 8.9% en el periodo del 2006 al 2012. Para el año 2050, se estima que esta tasa incremente hasta un 13.7 a 22.5%, llegando a afectar aproximadamente de 15 a 25 millones de personas (Meza et al., 2015).

2.2.2. Diagnóstico

La Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), en sus guías del 2016 establecen como puntos de corte para el diagnóstico de DMT2 los criterios descritos en la Tabla 3 (ADA, 2016).

Tabla 3. Criterios de la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Parámetro	Valor
Glucosa plasmática en ayuno (8 hrs)	≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
Glucosa postpandrial*	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	≥ 6.5% (48 mmol/mol)
Glucosa plasmática aleatoria**	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

*2 horas posteriores a la prueba de tolerancia a la glucosa. De acuerdo a la OMS, se debe de utilizar una carga de 75 g de glucosa anhidra diluida en agua.** Para pacientes que presenten síntomas clásicos de hiper o hipoglucemia.

2.2.3. Fisiopatología

La DMT2 es un trastorno metabólico caracterizado por una hiperglucemia crónica como resultado de alteraciones en la secreción de insulina en el páncreas y la acción de la insulina en tejidos periféricos (resistencia a la insulina) (Felber & Golay, 2002). La DMT2 se encuentra altamente relacionada con la obesidad y un estilo de vida sedentario (Sullivan, Morrato, Ghushchyan, Wyatt, & Hill, 2005). En la figura 3 se muestra brevemente la propuesta científica para explicar la patogénesis de la DMT2.

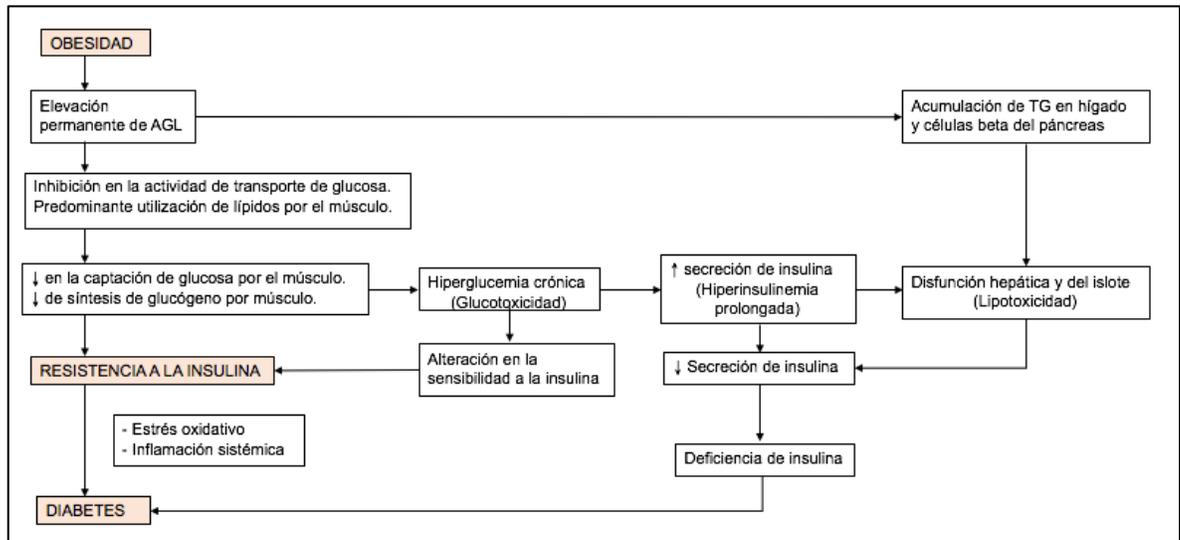


Figura 3. Patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2. El incremento en los niveles plasmáticos de AGL se asocia directamente a la presencia de obesidad, este incremento inhibe la actividad del transportador de glucosa, por lo tanto, existe una predominante utilización de lípidos por el tejido muscular, disminuyendo la captación de glucosa y síntesis de glucógeno por el músculo. Además, se propone que los AGL se acumulan en hígado y células beta pancreáticas, esto, aunado al aumento en la secreción de insulina (hiperinsulinemia prolongada) conlleva a un estado de lipotoxicidad, provocando resistencia a la insulina y Diabetes mellitus tipo 2. AGL: ácidos grasos libres; TG: triglicéridos. Adaptado de Verma, M.E. Hussain, Obesity and diabetes: An update, Diab Met Syndr: Clin Res Rev (2016).

2.2.3.1. Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina puede definirse como una respuesta deficiente del organismo en la utilización de la hormona insulina, desencadenando una disminución en la captación de glucosa en los diferentes tejidos periféricos (cerebro, hígado, músculo y tejido adiposo) (Wilcox, 2005). La insulina es una hormona que fue aislada por primera vez en el año 1921 por *Frederick Banting* y *Charles Best* (Bliss, 2013). Esta hormona es de naturaleza proteica que, en su forma biológicamente activa se encuentra en circulación sanguínea con una estructura monomérica, compuesta por dos cadenas, A y B (Figura 4). La cadena A se encuentra compuesta por 21 aminoácidos, mientras que la cadena B, por 30 aminoácidos. Así mismo, estas dos cadenas se encuentran unidas por 2 puentes disulfuro y tiene un peso molecular de 58 kDa (De Meyts, 2004). La insulina es sintetizada y secretada por las células β del páncreas, específicamente en los islotes de Langerhans.

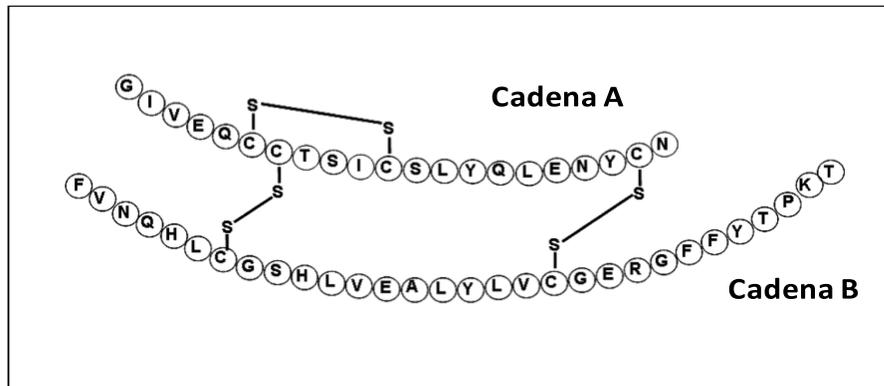


Figura 4. Estructura monomérica de la insulina. En la imagen se pueden apreciar las dos cadenas (A y B) por las que se encuentra compuesta la insulina, así como los dos puentes disulfuro por las que se encuentran unidas. Adaptado de Mayer, J. P., Zhang, F., & DiMarchi, R. D. (2007). Insulin structure and function. *Biopolymers*, 88(5), 687-713.

La insulina cumple funciones de gran importancia a nivel fisiológico, regulando el suministro de energía a nivel celular y el equilibrio de macronutrientes, llevando a cabo procesos anabólicos durante periodos del suministro de alimentos. Además, es esencial en el transporte intracelular de glucosa a todos los tejidos dependientes de insulina (músculo y tejido adiposo), estimulando la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) desde el citoplasma a la membrana plasmática (Draznin, 2006). En células del músculo, el ingreso de glucosa favorece la síntesis y almacenamiento de glucógeno, además de la utilización en primera instancia de los hidratos de carbono, en lugar de los aminoácidos o ácidos grasos. De esta manera, la insulina promueve la síntesis de lípidos y glucógeno en estas células, inhibiendo a su vez, la lipólisis y gluconeogénesis (Wilcox, 2005). La secreción de insulina responde a diferentes estímulos como derivados de la respuesta a la glucosa, arginina, lípidos, y a estímulos neuronales y hormonales (Tabla 4) (Wilcox, 2005).

Tabla 4. Mediadores de la secreción de insulina.

Estímulo	Nutriente	Hormona	Neuronal
Estimulante	Glucosa	Hormona del crecimiento	β -adrenérgico
		Glucagón	
		GLP-1	
		GIP	
	Aminoácidos (cetonas)	Secretina	Vagal (parasimpático)
		Colecistoquinina	
		Gastrina	
		VIP	
		Péptido liberador de Gastrina	
	Inhibitorio		Adrenocorticoesteroides
		Somatostatina	
		Adrenalina	
		Noradrenalina	
		Galanina	α -adrenérgico
		Neuropéptido Y	
		Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	
	Prostaglandina E		

GLP-1: péptido similar al glucagón; GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; VIP: péptido vasoactivo intestinal. Adaptado de Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev, 26(2). 19-39

De manera normal, la señalización de la insulina resulta de una serie de eventos que ocurren en cascada, de manera inicial por la unión de la insulina al receptor de insulina, el cual es autofosforilado y posteriormente son activadas las quinasas receptoras de tirosina que fosforilan la tirosina de los sustratos receptores de insulina (Hirsch & Knittle, 1970) como IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4, Gab1 y Shc (Choi & Kim, 2010). La fosforilación de los IRS conlleva a la activación de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), y posteriormente a la activación de la proteína quinasa B (PKB) (también conocido como Akt) y quinasas serina/treonina (PKC lambda y delta); la proteína B quinasa activada, a su vez fosforila a su sustrato AS160, el cual estimula la translocación de GLUT-4 del citosol a la membrana plasmática. En cuanto a los mecanismos inhibitorios se encuentra la desfosforilación e inactivación del receptor de insulina por la

proteína tirosina fosfatasa (PTPs), además, la fosfatasa y homólogo de tensión suprimido en el cromosoma 10 (fosfatasa lipídica) hidroliza el fosfatidilinositol 3,4,5 – trifosfato a PIP2, antagonizando la vía de PI3K (Figura 5) (Ahmad, 2013).

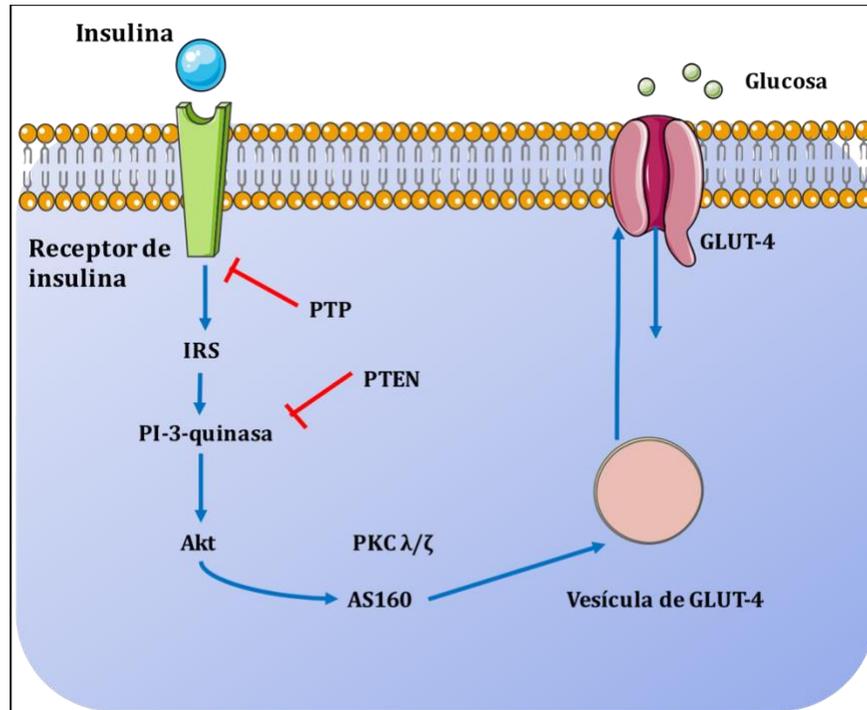


Figura 5. Vía de señalización de la insulina. La insulina se une al receptor de insulina, el cual se autofosforila, y desfosforila al IRS, el cual es captado por la PI-3-quinasa, ésta activa a Akt y a las PKC, la Akt fosforila a su sustrato AS160, induciendo la translocación de las vesículas de GLUT-4 hacia la membrana celular, para poder transportar a la glucosa al interior de la célula.

La resistencia a la insulina se define como la respuesta anormal a la glucosa por la insulina endógena o exógena. La obesidad es la causa más común de resistencia a la insulina, diversos factores se encuentran involucrados, pero se le atribuye principalmente al aumento considerable en los niveles circulantes de los ácidos grasos libres y a las adipocitocinas (Semple, Savage, Cochran, Gorden, & O'Rahilly, 2011).

La resistencia a la insulina en la obesidad y DMT2 se caracteriza por defectos a diferentes niveles (Tabla 5) y puede deberse a (Pessin & Saltiel, 2000; Saltiel, 2012):

- Disminución en la concentración de la actividad de la quinasa
- Las concentraciones y fosforilación de IRS-1 e IRS-2
- Actividad de la PI3K
- Translocación del transportador de glucosa
- Actividad de enzimas intracelulares

Estos defectos están dados principalmente por la interacción con hormonas circulantes, adipocitocinas y sustratos metabólicos, como los AGL, los cuales son producto de los adipocitos que modulan la acción de la insulina (Stumvoll, Goldstein, & van Haefen, 2007). Durante el estado obesogénico se produce un incremento en el almacenamiento de triglicéridos (principalmente en tejido adiposo visceral y subcutáneo) lo que provoca la incapacidad de los adipocitos de suprimir la lipólisis, generando un incremento en los AGL y glicerol en la circulación, agravando de esta manera la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y el tejido hepático (Boden, 2011; Boden & Shulman, 2002).

Por otro lado, la inflamación inducida por la obesidad juega un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina, sin embargo, a la fecha aún se desconoce si la inflamación del tejido adiposo es una causa, o una consecuencia de la resistencia a la insulina (Bluher, 2016). En los últimos años se ha señalado al tejido adiposo como órgano endócrino, debido a que libera una gran cantidad de adipocitocinas como la adiponectina, resistina, TNF- α e IL-6, entre otras (Rosen & Spiegelman, 2006; Scherer, 2006). Un ejemplo es que, a nivel molecular, el TNF- α incrementa la fosforilación de serina del IRS-1 y disminuye la expresión del glucotransportador GLUT-4 contribuyendo de esta manera a la resistencia a la insulina.

Tabla 5. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina.

Causa	Mecanismo	Efecto
Lipotoxicidad Inflamación Hiperglucemia Disfunción mitocondrial Estrés del retículo endoplásmico	Activación de las quinasas Ser/Thr	Fosforilación inhibitoria de las moléculas de señalización de la insulina
Mutaciones genéticas	Mutaciones puntuales en el receptor de insulina y moléculas de señalización de insulina	Aumento en el recambio de proteínas. Menor expresión y afinidad de ligandos. Disminución en la capacidad de señalización.
	SNP que provoca el aumento de la expresión génica	Aumento en la acción de PTEN que conlleva a niveles disminuidos de PIP3
Lipotoxicidad	Hiperactivación de la proteína fosfatasa (PP2A)	Fosforilación disminuida del receptor de insulina y moléculas de señalización de insulina.
Inflamación	Activación de SOCS3 inducida por citocinas	Inhibición o actividad del receptor tirosina quinasa. Competencia en la unión de IRS al receptor de insulina. Incremento en la degradación de IRS.
	Reducción en la expresión de genes inducido por citocinas	Disminución de la expresión de las moléculas de señalización de la insulina
Hiperglucemia	Glicación de las moléculas de señalización de la insulina	Afinidad reducida para el receptor de insulina. Disminución en las capacidades de unión de factores de transcripción.
	Hiperactivación de la proteína fosfatasa PP2A	Reducción de la fosforilación del receptor de insulina y moléculas de señalización de insulina.
Hiperinsulinemia	Hiperactivación de PHLPP1 y Grb14	Disminución de la fosforilación de AKT Ser 473. Competencia en la unión de IRS al receptor de insulina.

Grb14: proteína unida al receptor del factor de crecimiento 14; SOCS3: supresor de la señalización de citocinas 3; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; IRS: sustrato del receptor de insulina; PP2A: fosfoproteína fosfatasa 2A; PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa; PIP3: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato. Adaptado de Boucher, J., Kleinridders, A., & Kahn, C. R. (2014). Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 6(1).

Para la evaluación de la resistencia a la insulina existen diferentes métodos. La pinza euglicémica hiperinsulinémica es considerado como el método de referencia, sin embargo, esta técnica resulta poco efectiva para el uso rutinario

en la práctica clínica (Buchanan, Watanabe, & Xiang, 2010), por lo que se ha propuesto la herramienta HOMA1-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) (Wallace, Levy, & Matthews, 2004), el cual ha sido utilizado en estudios epidemiológicos. Sin embargo, el índice HOMA se considera tiene ciertas limitaciones que pueden sesgar los resultados, como el deterioro de las células β del páncreas a través de los años, o la falta de un instrumento universal validado para la cuantificación de la insulina, o que aún no se han establecido puntos de corte (Mantzoros, Nathan, & Mulder, 2016). Para determinar el HOMA1-IR, se utiliza la siguiente ecuación:

$$HOMA1 - IR = \frac{\text{Insulina en ayuno} \left(\frac{uU}{L}\right) \times \text{glucosa en ayuno} \left(\frac{mmol}{L}\right)}{22.5}$$

En el año 1998 se actualizó el modelo de índice HOMA, nombrado como HOMA2, basado en logaritmos computacionales. Este nuevo modelo ha sido ajustado para poder corregir las variaciones que tenía el modelo HOMA1 antes mencionados. Este modelo fue recalibrado con la finalidad de proporcionar la función de las células β pancreáticas (HOMA2-%B), y la sensibilidad a la insulina (HOMA2-%S) tomando como referencia el 100% en adultos jóvenes sanos (Song, Hwang, Ahn, & Park, 2016). Otro método utilizado es el índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI), el cual es una variación de HOMA1 (Bird & Hawley, 2016), calculado como:

$$QUICKI = 1/[\log (I \mu UI/mL) + \log (G mg/mL)]$$

En donde:

I = Insulina plasmática en ayunas
G = Glucosa plasmática en ayunas

Más recientemente, en el año 2007 se propuso una variación del índice HOMA1, que incluía como denominador los valores plasmáticos de adiponectina (adipocitocina derivada de los adipocitos) (Matsuhisa et al., 2007). Este índice,

nombrado HOMA-AD, incluye como medición indirecta de adiposidad a los niveles de adiponectina. Este índice ha resultado ser mejor predictor de la resistencia a la insulina que el índice HOMA-IR, en población japonesa con y sin diagnóstico de DMT2 (Matsuhisa et al., 2007). La ecuación propuesta de HOMA-AD es la siguiente:

$$HOMA - AD = \frac{[Insulina plasmática (\mu UI/mL) \times Glucosa plasmática (mg/dL)]}{Adiponectina plasmática (\mu g/mL)}$$

La glucotoxicidad, provocada por una hiperglucemia crónica, puede inducir la apoptosis en las células β pancreáticas, debido a la glicación de proteínas circulantes y productos finales de la glicación avanzada, provocando finalmente una disminución o deficiencia en la secreción de insulina. La deficiencia de insulina puede ser evaluado mediante el método HOMA- β , utilizando la siguiente ecuación (Wallace et al., 2004):

$$HOMA - \beta = \left[20 * insulina \text{ en ayuno } \left(\frac{uU}{L} \right) \right] / glucosa \text{ en ayuno } \left(\frac{mmol}{L} \right) - 3$$

2.3. Obesidad, inflamación y diabetes mellitus tipo 2

La obesidad está relacionada a un estado de inflamación crónica de bajo grado, mientras que la DMT2 se considera el resultado del estado de inflamación precedente (Gregor & Hotamisligil, 2011). Sin embargo, los mecanismos que unen a la inflamación sistémica de bajo grado con la obesidad y la DMT2 son poco conocidos, aunque, es evidente que existe una relación entre estos (Olefsky & Glass, 2010), de hecho, se estima que aproximadamente del 60 al 90% de los pacientes diagnosticados con DMT2, presentan cierto grado de obesidad (Harris & Zimmet, 1992). Diversos mecanismos han sido investigados como la microbiota intestinal, que tiene un papel importante durante la obesidad al incrementarse la permeabilidad intestinal, lo que resulta en un aumento en los niveles circulantes

de lipopolisacáridos (LPS) provenientes de bacterias gram positivas del intestino (Amar et al., 2011). Los LPS pueden iniciar una cascada proinflamatoria mediante la activación de receptores de reconocimiento de patrones (PPRs) como TLR4 (receptor de LPS) en adipocitos, que produce inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina y finalmente DMT2 (Musso, Gambino, & Cassader, 2011).

Por otro lado, los AGL promueven inflamación de manera directa al unirse a los receptores TLR4 y TLR2 por medio de la proteína adaptadora fetuina A, lo que activa al factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) y JNK1 dando como resultado el incremento tanto en síntesis como en secreción de quimiocinas como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) de los adipocitos o hepatocitos. La secreción de estas quimiocinas produce la infiltración de macrófagos proinflamatorios o M1 (Saltiel & Olefsky, 2017).

En la obesidad, los adipocitos se encuentran atrofiados, debido al exceso de triglicéridos almacenados dentro de ellos. Como consecuencia de la atrofia del tejido adiposo, los macrófagos comienzan a infiltrarse (fenotipo pro-inflamatorio) (Stienstra et al., 2011). Este proceso conlleva a una cascada de procesos (Figura 7) que involucran la infiltración de otras células del sistema inmune, como neutrófilos y linfocitos T CD8+ y la producción abundante de adipocitocinas pro-inflamatorias y disminución de adipocitocinas anti-inflamatorias, lo que provoca resistencia a la insulina (Olefsky & Glass, 2010).

El adipocito atrofiado, no es capaz de almacenar más energía y los ácidos grasos provenientes de la dieta y de la lipólisis en el tejido adiposo (principalmente del tejido adiposo visceral) comienzan a circular libremente por el torrente sanguíneo en forma de ácidos grasos no esterificados (AGNE) (Hamilton, Paglia, Kwan, & Deitel, 1995). Los AGNE provocan una inhibición en la captación de la glucosa, la síntesis de glucógeno y glucólisis, causando

resistencia a la insulina y finalmente la diabetes mellitus tipo 2 (Figura 3) (Bjorntorp, 1990; Verma & Hussain, 2017). Sin embargo, el tejido adiposo no es el principal sitio de expresión de adipocitocinas durante la obesidad, otros tejidos pueden verse afectados por esta enfermedad, y por lo tanto sintetizar y secretar citocinas inflamatorias, como el cerebro (De Souza et al., 2005), el hígado (Cai et al., 2005), el páncreas (Ehses et al., 2007) y el tejido muscular (Saghizadeh, Ong, Garvey, Henry, & Kern, 1996).

2.3.1. Tejido adiposo en salud y enfermedad

Existen dos tipos de tejido adiposo presentes en el cuerpo humano: el tejido adiposo marrón (TAM) y el tejido adiposo blanco (TAB). Los adipocitos presentes en cada uno de los dos tipos de tejidos varían en función y forma, los adipocitos presentes en el TAM suelen ser más pequeños que los adipocitos del TAB y presentan mayor cantidad de mitocondrias, de ahí la coloración marrón (Proenca et al., 2014). El TAM, tiene como función principal la oxidación de lípidos para la producción de calor (termogénesis) y es más evidente en los primeros años de vida. En este sentido, este tejido se va reemplazando con tejido adiposo blanco a medida que pasa el tiempo sin desaparecer completamente (Lee, Swarbrick, & Ho, 2013). A pesar de esto, tiene poca participación en funciones metabólicas implicadas en procesos patológicos como la obesidad y la resistencia a la insulina (Coelho, Oliveira, & Fernandes, 2013).

Hace algunos años, el tejido adiposo blanco (TAB) era considerado como un compartimento para el almacén de energía en forma de triglicéridos. Sin embargo, en la actualidad es considerado un órgano complejo que tiene diversas funciones como regulación del apetito, reproducción, coagulación, inmunomodulación, entre muchas otras (Figura 6) (Shoelson, Herrero, & Naaz, 2007).

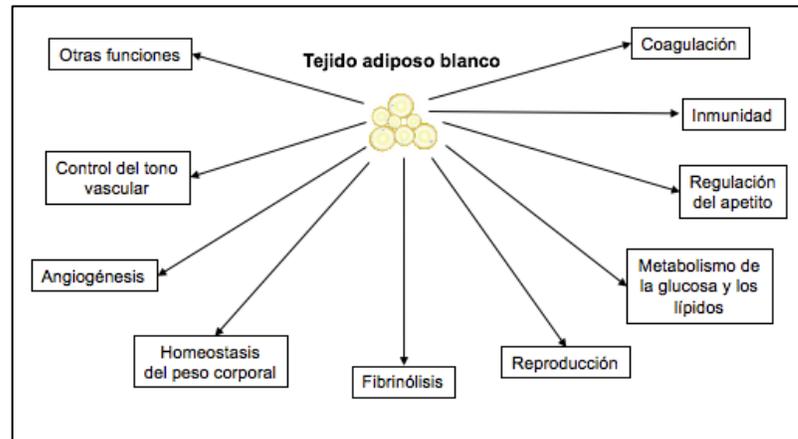


Figura 6. Funciones generales del tejido adiposo blanco.

Muchas de estas funciones se pueden llevar a cabo debido a que en el tejido adiposo se sintetizan y secretan alrededor de 600 metabolitos, lípidos y péptidos llamados adipocitocinas, muchas de ellas implicadas en procesos inflamatorios que aún siguen siendo estudiadas (Fasshauer & Bluher, 2015; Lehr, Hartwig, & Sell, 2012).

El tejido adiposo, es un tejido heterogéneo, compuesto principalmente de adipocitos y preadipocitos. Sin embargo, también están presentes otros tipos de células, como los fibroblastos, pericitos, linfocitos, células T y macrófagos. Todos los tipos de células presentes en el tejido adiposo son indispensables para el mantenimiento de su fisiología y metabolismo (Cruz-Sánchez, Treviño-de Alba, & de la Garza, 2018; Lee, Wu, & Fried, 2013; Macdougall et al., 2018; Rafols, 2014). En los adipocitos se llevan a cabo dos rutas metabólicas, la lipogénesis y lipólisis. La lipogénesis (también llevada a cabo en el hígado), que es la síntesis de ácidos grasos, en donde participa la glucosa como principal sustrato (Kersten, 2001). Al haber cantidades elevadas de glucosa en sangre, se estimula la liberación de insulina e inhibición de glucagón en el páncreas, la hormona leptina es la encargada de inhibir la lipogénesis (Harris, 2014). Por otro lado, durante la lipólisis, los triglicéridos contenidos dentro de los adipocitos son degradados de manera gradual, pasando por diglicéridos, monoglicéridos, para finalmente terminar ácidos grasos y glicerol (Langin, 2006).

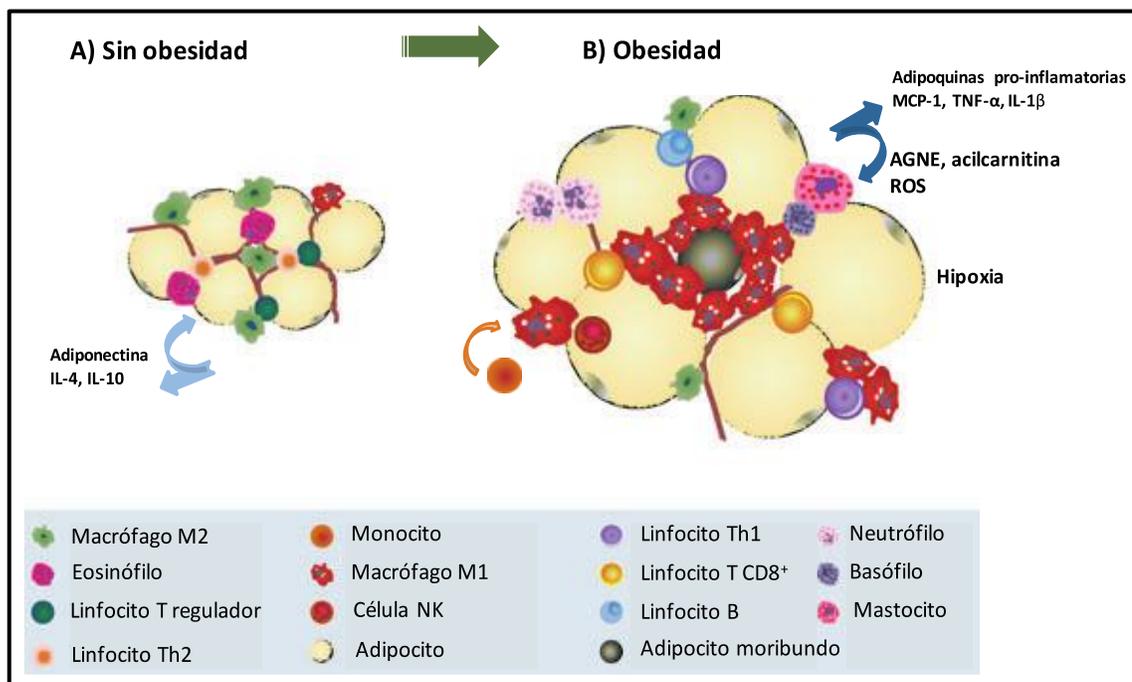


Figura 7. Vista general de los principales estresores que afectan la función del tejido adiposo. **A)** En ausencia de obesidad, los adipocitos almacenan triglicéridos de manera normal, la represión de lipólisis mediada por insulina se da forma normal y la presencia de AGNE, glucosa, hipoxia e inflamación se encuentran en niveles fisiológicos. Además, la secreción de adipocitocinas anti-inflamatorias como adiponectina, IL-4 e IL-10 mantienen la sensibilidad a la insulina. **B)** Durante la obesidad, existe hipertrofia e hiperplasia en el tejido adiposo: los adipocitos acumulan triglicéridos en exceso. Las alteraciones en la secreción de adipocitocinas pro-inflamatorias son pronunciadas y disminuye la secreción de adiponectina. Además, existen cambios en las poblaciones de células del sistema inmune del tejido adiposo, principalmente de macrófagos M1, los cuales rodean a los adipocitos formando “estructuras tipo corona”, lo que provoca hipoxia y muerte celular. AGNE: ácidos grasos no esterificados; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; IL-1 β : interleucina-1beta. Adaptado de β Johnson, A. R., Milner, J. J., & Makowski, L. (2012). The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*, 249(1), 218-238.

2.3.2. Adipocitocinas

El tejido adiposo regula funciones metabólicas del cuerpo gracias a su capacidad para sintetizar y secretar diversas proteínas, metabolitos, y lípidos. A estos factores se les denomina adipocitocinas (Fasshauer & Bluher, 2015; Ouchi, Parker, Lugus, & Walsh, 2011). Estas adipocitocinas contribuyen en diversos procesos como la regulación del apetito y saciedad, la distribución de la grasa corporal, el gasto energético, inflamación y en la presión sanguínea. Algunas adipocitocinas y sus funciones se encuentran resumidas en la Tabla 6 (Bluher &

Mantzoros, 2015), esto lo pueden realizar tanto a nivel local, como a nivel sistemático (Kershaw & Flier, 2004).

Tabla 6. Función de adipocitocinas relacionadas al proceso inflamatorio de la obesidad y DMT2.

Adipocitocinas	Función
TNF- α	Citocina pro-inflamatoria, participa en la inflamación sistémica y en el desarrollo de la resistencia a la insulina en la obesidad, afectando la señalización del receptor de insulina.
IL-6	Citocina pro-inflamatoria, implicada en respuestas de fase aguda, y en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y en la homeostasis del peso corporal.
IL-18	Citocina pro-inflamatoria, implicada en la aparición de aterosclerosis.
Leptina	Promueve expresión de otras adipocitocinas pro-inflamatorias y participa en la regulación del apetito y gasto energético.
Resistina	Hormona pro-inflamatoria relacionada a la obesidad y resistencia a la insulina.
PAI-1	Inhibidor de la fibrinólisis, involucrado en aterosclerosis, niveles plasmáticos de esta citocina se encuentran elevados en la obesidad y la resistencia a la insulina.
Visfatina	Citocina posiblemente involucrada en la obesidad y resistencia a la insulina.
RBP-4	Implicado en la resistencia a la insulina, distribución de la grasa visceral y dislipidemias.
Adiponectina	Hormona anti-inflamatoria, protector en la patogénesis de la DMT2 al mejorar la sensibilidad a la insulina.
SFRP5	Adipocitocina con propiedades anti-inflamatorias, podría estar implicado en la patogénesis de la DMT2.
Omentina	Adipocitocina nueva, con propiedades anti-inflamatorias, modula la sensibilidad a la insulina.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleucina-6; IL-18: interleucina-18; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; RBP-4: proteína de unión a retinol 4. Adaptado de Fasshauer, M., & Bluher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 36(7), 461-470.

Estos factores, en su mayoría son secretados por adipocitos maduros (Fain, Madan, Hiler, Cheema, & Bahouth, 2004), sin embargo, debido a que el tejido

adiposo es heterogéneo, es decir, está compuesto por diversos tipos celulares, estas adipocitocinas pueden ser secretadas por fibroblastos, pre-adipocitos, células estromales y del sistema inmune (Rafols, 2014).

La obesidad induce a una producción anormal de adipocitocinas, contribuyendo un estado constante y crónico de inflamación de bajo grado (Cao, 2014). Esto es debido a que durante la obesidad se produce atrofia o incremento en el tamaño de los adipocitos, lo que favorece un desbalance de la síntesis y secreción de las adipocitocinas, provocando un desequilibrio homeostático (Ravussin & Smith, 2002) que puede derivar en el desarrollo de diversas enfermedades metabólicas y cardiovasculares (Rasouli & Kern, 2008).

2.3.2.1. Interleucina-1beta (IL-1 β)

IL-1 β es una proteína de 269 aminoácidos (Siders & Mizel, 1995), es miembro de la familia de citocinas IL-1, una familia que engloba a una gran variedad de citocinas con distintas propiedades (Dinarello, 2009; Sims et al., 2001). IL-1 β es codificado por el gen IL1B que se encuentra en el cromosoma 2q (Persson et al., 2009), curiosamente este cromosoma fue el primero en ser asociado con la susceptibilidad a la DMT2 en 1996 por Hanis et al. en una muestra de personas México-americanas (Hanis et al., 1996). La forma inactiva llamada pro-IL-1 β tiene un peso molecular de 31 kDa, mientras que el peso molecular de la forma activa o madura de IL-1 β es de 17 kDa (Dinarello, 1996; Lopez-Castejon & Brough, 2011; Takeuchi & Akira, 2010). Existen dos receptores específicos para IL-1 β , el receptor de interleucina 1 beta tipo I (IL-1RI) o también conocido como CD121a y el tipo 2 (IL-1RII) o CD121b, ambos con un único dominio transmembrana (Ruscitti et al., 2015). Por un lado, IL-1RI se expresa por todas las células que responden a IL-1, de forma predominante en células T, células epiteliales y endoteliales y fibroblastos, mientras que IL-1RII se expresa abundantemente en linfocitos B, fagocitos mononucleares, leucocitos polimorfonucleares y células de la médula ósea (Boraschi & Tagliabue, 2013).

IL-1 β es una citocina que ejerce diversos efectos biológicos que van desde los efectos beneficiosos al mediar la respuesta del huésped contra infecciones por microorganismos patógenos, como los perjudiciales, al facilitar la invasión tumoral o promover el daño tisular en la patogénesis de enfermedades crónicas degenerativas (Apte et al., 2006). Esta citocina es producida principalmente por monocitos, macrófagos y células dendríticas (Eder, 2009). Recientemente se ha reportado que las células β pancreáticas podrían producir IL-1 β al ser expuestas a altas concentraciones de glucosa, esto ha sido observado en estudios en cultivos celulares y en tejidos de pacientes con DMT2 (Maedler et al., 2002).

Para que esta citocina ejerza sus diferentes efectos, es necesario que pase de su forma inactiva pro-IL-1 β , a su forma activa IL-1 β , la cual es la forma secretada. Este proceso involucra la formación de un gran complejo intracelular llamado inflamasoma. A la fecha diferentes inflamasomas han sido descritos en la literatura, siendo el dominio de unión a proteína-nucleótido y a proteína que contiene pirina repetida rica en leucina 3 (NLRP3) o también llamado cryopirina, el de mayor interés en la inflamación inducida por obesidad (Sepehri et al., 2017).

Para pasar de la forma inactiva pro-IL-1 β a la forma activa o madura IL-1 β se requiere de dos señales, la primera señal (también llamada "cebado") está dada por glucosa, ácido úrico, AGL saturados, ceramidas o lipopolisacáridos, factores que se encuentran elevados en sujetos con obesidad (Latz, 2010; Rheinheimer, de Souza, Cardoso, Bauer, & Crispim, 2017; Vandanmagsar et al., 2011) y que son conocidos también como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPS) (Stienstra, Tack, Kanneganti, Joosten, & Netea, 2012). Los PAMPS y DAMPS son reconocidos y acoplados al receptor similar a Toll (TLR), provocando la activación de las vías de señalización dependientes de NF- κ B en el núcleo celular, esto induce la transcripción de pro-IL-1 β (Cogswell et al., 1994) y de los componentes relacionados al inflamasoma NLRP3, posteriormente estas pasan al citoplasma en formas inactivas (Bauernfeind et al., 2009). La segunda señal, consiste en la oligomerización y ensamble de la forma activa del inflamasoma NLRP3, para esto

es necesario el reclutamiento de ASC (*apoptosis-associated speck-like protein*), el cual es una proteína que consta de dos dominios, el dominio CARD (dominio de reclutamiento y activación de caspasa) y el dominio PYD (dominio pyrin), para después pasar al citoplasma. En el citoplasma NLRP y ASC se unen a pro-caspasa 1 para pasar a la forma activa caspasa-1, provocando la transformación de pro-IL-1 β a la forma activa IL-1 β y su posterior secreción (Figura 8) (Bryan, Dorfleutner, Rojanasakul, & Stehlik, 2009; Kim, Park, Park, & Lee, 2015; Shao, Xu, Han, Su, & Liu, 2015). De manera breve, se han descrito tres posibles modelos de cómo sucede el ensamble y activación del inflamasoma NLRP3 (Schroder & Tschopp, 2010):

1. El ATP extracelular provoca la salida de potasio: El ATP actúa como agonista del NLRP3, esto provoca la salida de potasio del medio intracelular a través del canal P2X7. En este modelo se propone que la salida de potasio es el activador principal del inflamasoma NLRP3, mientras que el ATP extracelular es el principal desencadenante de la secreción de IL-1 β por la vía de P2X7 (Hari et al., 2014; Rheinheimer et al., 2017).
2. Los DAMPs/PAMPs desencadenan la formación de ROS mitocondriales: NADPH oxidasa y otros sistemas oxidativos se ven afectados por ROS provocando la activación del inflamasoma (Crane, Bauler, Wehrly, & Bosio, 2014; Lawlor & Vince, 2014).
3. Irritantes ambientales: Los irritantes ambientales (sílice, asbestos, amiloide- β y alumbre) forman estructuras cristalinas al ser fagocitados por los macrófagos. Estas estructuras causan la ruptura de lisosomas, liberando el contenido lisosomal por conducto de la catepsina B. En este modelo, se propone que, bajo estímulos de sílice, se secreta IL-1 β por acción de la activación del inflamasoma (Shao et al., 2015; Tozser & Benko, 2016).

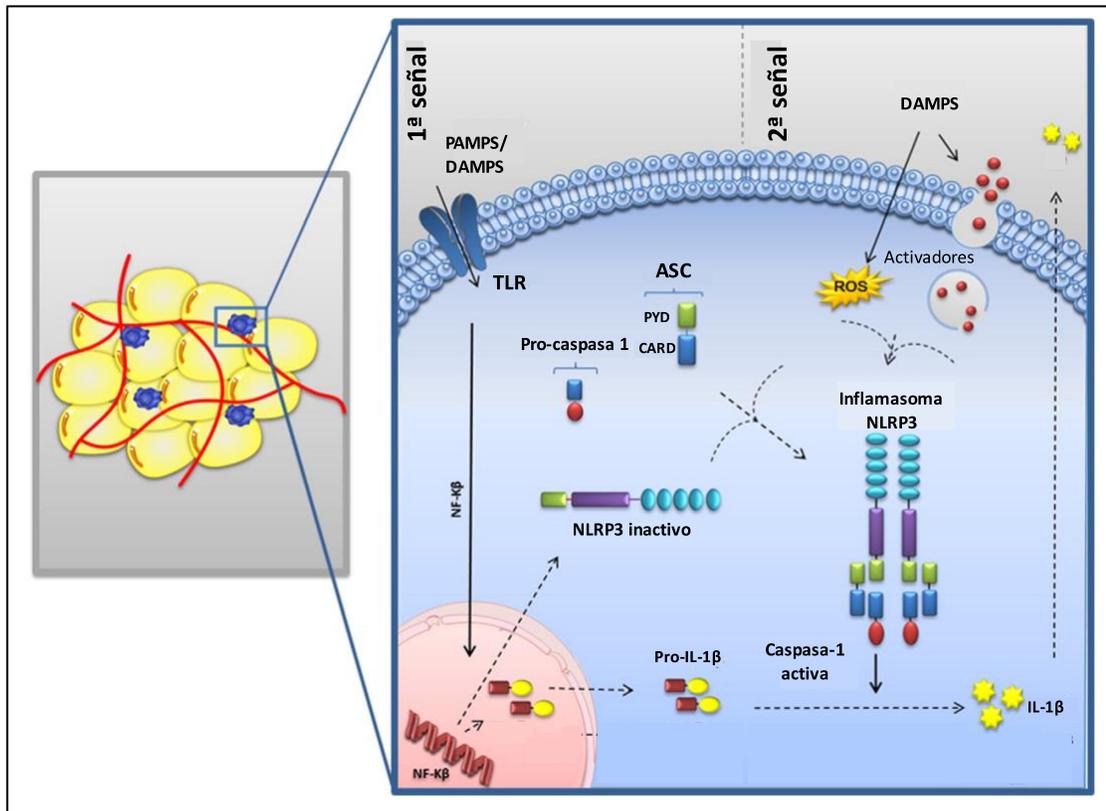


Figura 8. Activación de forma madura IL-1 β mediada por el inflammasoma NLRP3 durante la obesidad. PAMPS: patrones moleculares asociados a patógenos; DAMPS: patrones moleculares asociados a daño; TLR: receptor similar a Toll; ROS: especies reactivas de oxígeno; ASC: *apoptosis-associated speck-like protein*; CARD: dominio de reclutamiento y activación de caspasa; PYD: dominio pirin. Adaptado de Rheinheimer, J., de Souza, B. M., Cardoso, N. S., Bauer, A. C., & Crispim, D. (2017). Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*, 74, 1-9.

Yin et al. en el 2014 compararon la expresión de NLRP3 en el tejido adiposo subcutáneo de mujeres delgadas y con obesidad, los resultados mostraron que la expresión de NLRP3 es mayor en mujeres con obesidad cuando se compara con mujeres delgadas (Yin et al., 2014). En un estudio de cohorte de hombres con obesidad y DMT2 se observó correlación entre la pérdida de peso y una expresión disminuida de NLRP3 e IL-1 β , así como una correlación positiva entre IL-1 β del tejido adiposo y una reducción de glucosa plasmática (Vandanmagsar et al., 2011).

2.3.2.2. Adiponectina

La adiponectina (también conocida como Acrp30 o AdipoQ) es una proteína plasmática con estructura similar al colágeno y al factor de complemento C1q (Hickman & Whitehead, 2012; Kawano & Arora, 2009) y que fue descubierta en 1995 (Scherer, Williams, Fogliano, Baldini, & Lodish, 1995). El gen en los humanos que codifica para la adiponectina se encuentra ubicado en el cromosoma 3q26, región que es conocida por estar asociada a la susceptibilidad al síndrome metabólico y DMT2 (Al Khaldi, Mojiminiyi, AlMulla, & Abdella, 2015). La adiponectina es sintetizada como un polipéptido monomérico principalmente por los adipocitos del tejido adiposo blanco, que posteriormente se oligomeriza en trímeros, hexámeros y multímeros de orden superior (Hickman & Whitehead, 2012). Aunque la adiponectina es principalmente sintetizada por los adipocitos del tejido adiposo blanco, otras células como los osteoblastos, cardiomiocitos y el músculo esquelético contribuyen también a la síntesis de la adiponectina (Wang, Ma, & Lau, 2017), incluso la adiponectina sintetizada por los cardiomiocitos es biológicamente activa y con función a nivel fisiológico (Wang et al., 2010). Aunque el tejido adiposo blanco es la principal fuente de adiponectina, en sujetos adultos con obesidad las concentraciones de adiponectina se correlacionan inversamente con el porcentaje de grasa corporal (Abdelgadir, Karlsson, Berglund, & Berne, 2013; Ahl et al., 2015; Weyer et al., 2001).

Compuesta de 244 aminoácidos (Shatat, Freeman, Vuguin, Dimartino-Nardi, & Flynn, 2009), con un peso molecular de 30 kDa (Gimeno & Klamann, 2005; Koerner, Kratzsch, & Kiess, 2005), se encuentra presente en el plasma y dentro de los adipocitos. Este monómero puede también polimerizarse en tres diferentes formas oligoméricas: como trímero, hexámero, que corresponden a estructuras de bajo peso molecular (aproximadamente de 180 kDa) mayormente presentes en el plasma y como una estructura multimérica de alto peso molecular (400 – 600 kDa) (Figura 9) mayormente presente en el medio intracelular y forma biológicamente activa en hígado (Koerner et al., 2005; Magkos & Sidossis, 2007; Pajvani et al., 2003).

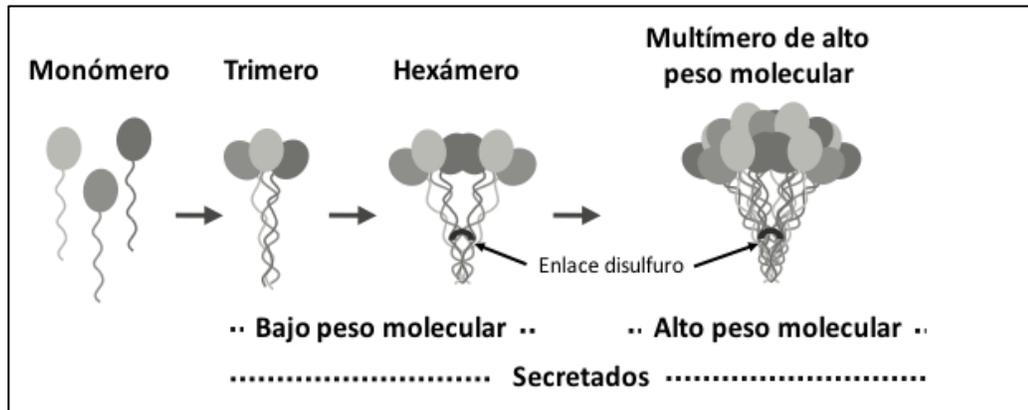


Figura 9. Esquema representativo de las diferentes formas oligoméricas de la adiponectina. La formación del hexámero y multímero de alto peso molecular estables, dependen de enlaces disulfuro. Adaptado de Hickman, I. J., & Whitehead, J. P. (2012). Structure, Signalling and Physiologic Role of Adiponectin-Dietary and Exercise- Related Variations. *Current Medicinal Chemistry*, 19(32), 5427-5443.

Se han descrito dos receptores integrales de la adiponectina (Toshimasa Yamauchi et al., 2003), el receptor AdipoR1, que es mayormente expresado en el tejido muscular, aunque también se ha reportado que se expresa en tejido hepático, pancreático (Wang et al., 2004), en células endoteliales y macrófagos (Yamauchi, Iwabu, Okada-Iwabu, & Kadowaki, 2014); y AdipoR2, expresado en mayor cantidad en el tejido hepático (Kawano & Arora, 2009) y tejidos importantes para el metabolismo de la glucosa. Ambos receptores (AdipoR1 y AdipoR2) contienen siete dominios que atraviesan la membrana celular. La adiponectina ejerce sus funciones al unirse a sus receptores en la región carboxilo terminal, mientras que la región amino terminal citoplasmático interactúa con la proteína adaptadora APPL1 (Wang et al., 2017). Además de AdipoR1 y AdipoR2, recientemente se ha descubierto un tercer receptor de adiponectina, el receptor T-cadherina (Takeuchi, Adachi, Ohtsuki, & Furihata, 2007) el cual carece de un dominio extracelular y es un receptor de anclaje específico para los hexámeros y multímeros de alto peso molecular de adiponectina (Thundyil, Pavlovski, Sobey, & Arumugam, 2012; Wang et al., 2017). T-cadherina es altamente expresado en células del endotelio vascular (Takeuchi et al., 2007), sin embargo, en estudios *in vitro* con células C2C12 de mioblastos, la adiponectina se une al receptor T-cadherina, pero no en

hepatocitos (Nicolas et al., 2017), lo que pone en duda el rol funcional de la T-cadherina como receptor de adiponectina. Estudios en ratones han demostrado que el receptor T-cadherina es esencial para que la adiponectina ejerza sus efectos cardioprotectores (Denzel et al., 2010), además de estar relacionada con la secreción de insulina en páncreas de ratones adultos y en cultivo de células β pancreáticas humanas (Figura 10) (Tyrberg et al., 2011).

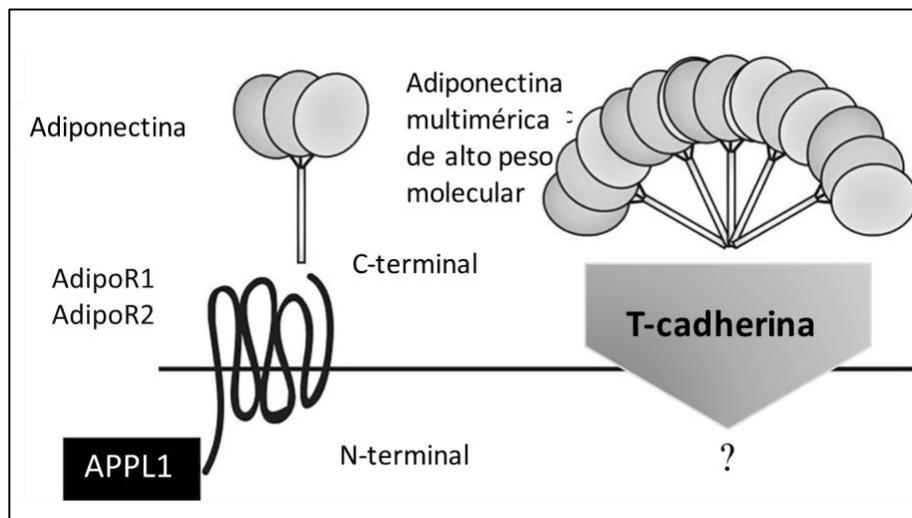


Figura 10. Adiponectina y sus receptores AdipoR1, AdipoR2 y T-cadherina. La adiponectina se une a los receptores AdipoR1 y AdipoR2 en la región carboxilo terminal, estos receptores contienen siete dominios que atraviesan la membrana plasmática, la región amino-terminal interactúa con la proteína adaptadora APPL1. Por otro lado, se ha postulado a T-cadherina como un receptor específico de adiponectina multimérica de alto peso molecular, sin embargo, las funciones biológicas de este receptor son aún desconocidas. Adaptado de Wang, Y., Ma, X. L., & Lau, W. B. (2017). Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends Endocrinol Metab*, 28(7), 519-530.

La adiponectina es una proteína que regula diversos procesos metabólicos debido a su capacidad de modular la sensibilidad a la insulina, ser anti-inflamatoria y promover la secreción de insulina por el páncreas, además de ejercer efectos cardioprotectores (Fasshauer & Bluher, 2015). La adiponectina participa de manera activa en el metabolismo de lípidos y glucosa al unirse al receptor AdipoR1, a través de la activación de la AMP protein-quinasa (AMPK), en el tejido hepático y muscular, estimulando de esta manera la utilización de glucosa y suprimiendo la gluconeogénesis hepática y la síntesis de lípidos de

novo, promoviendo además la oxidación de los ácidos grasos (Figura 11) (Kadowaki & Yamauchi, 2005; Yamauchi et al., 2002).

Por otro lado, al unirse la adiponectina al receptor AdipoR2 incrementa el metabolismo energético y de ácidos grasos por medio del incremento en la expresión de los ligandos del receptor activado por proliferador de peroxisoma alfa (PPAR- α) (Yamauchi et al., 2003; Yamauchi et al., 2007).

La disminución en las concentraciones intracelulares de ceramidas es resultado de la unión de la adiponectina a los receptores AdipoR1 y AdipoR2, en este proceso la enzima ceramidasa ácida hidroliza la ceramida en esfingosina y ácidos grasos libres, posteriormente la esfingosina es fosforilada por la esfingosina quinasa (SphK) produciéndose esfingosina 1-fosfato (S1P) (metabolito lisofosfolípido bioactivo), molécula que después actúa como molécula de señalización, inhibiendo la apoptosis (Reibe-Pal & Febbraio, 2017; Yamauchi et al., 2014) y contribuyendo a la disminución de la inflamación. Este proceso es independiente de la activación de AMPK (Holland et al., 2011). Las ceramidas representan un grupo de lípidos que son sintetizados a partir de ácidos grasos y esfingosina, se encuentran involucrados en procesos celulares regulando vías de señalización importantes como la diferenciación celular, apoptosis, diferenciación, proliferación, entre otros (Laviad et al., 2008; Mizutani, Kihara, & Igarashi, 2005; Shah et al., 2008). Se ha reportado en estudios *in vitro* (mioblastos C2C12) que la inhibición de la biosíntesis de ceramida por la vía de la sobreexpresión de la ceramidasa ácida (Chavez, Holland, Bar, Sandhoff, & Summers, 2005), así como una disminución en las concentraciones celulares de ceramidas, podrían prevenir la resistencia a la insulina asociada a la obesidad (Holland et al., 2007).

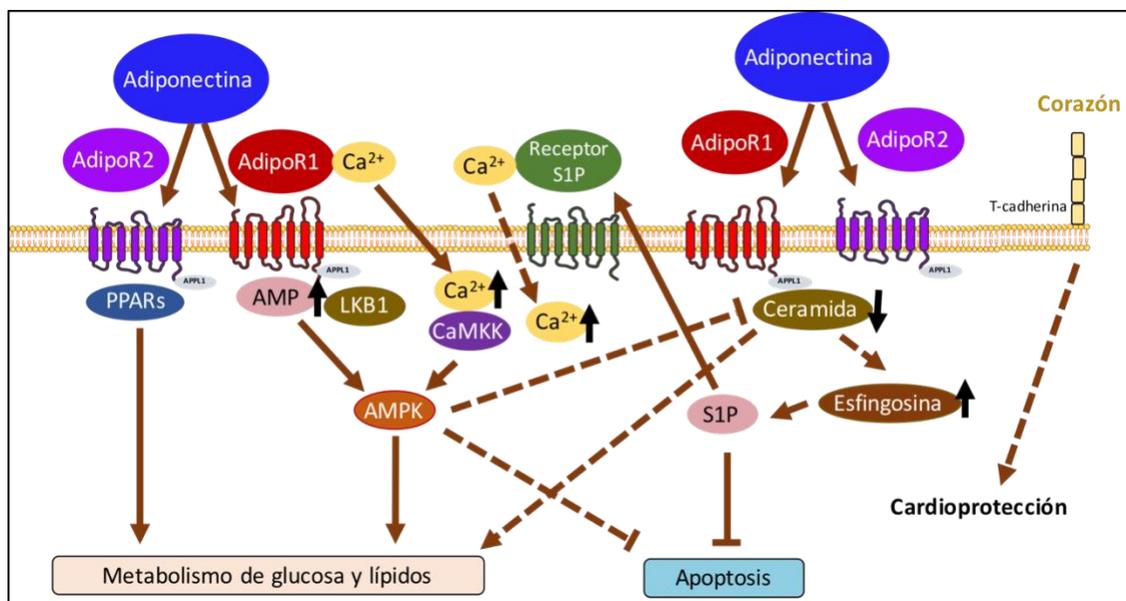


Figura 11. Efectos metabólicos de la adiponectina. La adiponectina ejerce sus efectos reguladores del metabolismo de glucosa y lípidos al unirse a receptores específicos AdipoR1 y AdipoR2, aumentando la actividad de la quinasa activada por AMP (AMPK) y de los PPARs. Para la completa activación de AMPK, AdipoR1 induce la entrada de Ca²⁺, el cual es necesario para la activación de Ca²⁺/calmodulina proteína quinasa (CaMKK), tanto como Ca²⁺/CaMKK y AMP/LKB1 son necesarios para que la activación de AMPK se lleve a cabo. El Ca²⁺ intracelular también es necesario para la activación de la enzima esfingosina quinasa 1 (SphK1). AdipoR1 y AdipoR2 disminuyen las concentraciones celulares de ceramida, la ceramida es hidrolizada por la enzima ceramidasa ácida produciéndose esfingosina, la cual posteriormente es fosforilada por la esfingosina quinasa en esfingosina 1 fosfato (S1P) inhibiendo la apoptosis. Evidencia proveniente de estudios en modelos murinos sugieren que la adiponectina posee efectos cardioprotectores al unirse al receptor T-cadherina. Adaptado de Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M., . . . Kadowaki, T. (2007). Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*, 13(3), 332-339.

La adiponectina representa el 0.01% de todas las proteínas presentes en el plasma, se ha reportado que circula en plasma en una concentración de 0.5 – 30 µg/mL (Scherer et al., 1995). La evidencia sugiere que las mujeres presentan niveles significativamente mayores de adiponectina en comparación con los hombres (7.4 ± 2.9 vs 5.4 ± 2.3 µg/mL $P < 0.0001$), esto puede ser atribuido al hecho de que, fisiológicamente, las mujeres presentan mayor tejido adiposo que los hombres (Cnop et al., 2003; Horenburg, Fischer-Posovszky, Debatin, & Wabitsch, 2008; Laughlin, Barrett-Connor, & May, 2007; Rasul, Ilhan, Reiter, Baumgartner-Parzer, & Kautzky-Willer, 2011). Sin embargo, esta diferencia en las concentraciones plasmáticas de adiponectina por sexo, puede deberse al efecto inhibitorio que tiene la testosterona sobre la adiponectina (Martos-Moreno,

Barrios, & Argente, 2006). Estudios en modelos murinos muestran que la vida media de la adiponectina plasmática es de 75 minutos, con aclaramiento mediado por el hígado. La adiponectina de alto peso molecular es la que tiene menor tasa de aclaramiento y que en niveles plasmáticos se mantiene constante, a pesar del recambio rápido (Halberg et al., 2009; Robinson, Prins, & Venkatesh, 2011).

A pesar de la creciente evidencia, el papel fisiológico específico de la adiponectina sigue siendo desconocido. En humanos, la adiponectina ejerce diversos efectos, como la sensibilización a la insulina, cardioprotección y la acción anti-inflamatoria (Figura 12) (Robinson et al., 2011).

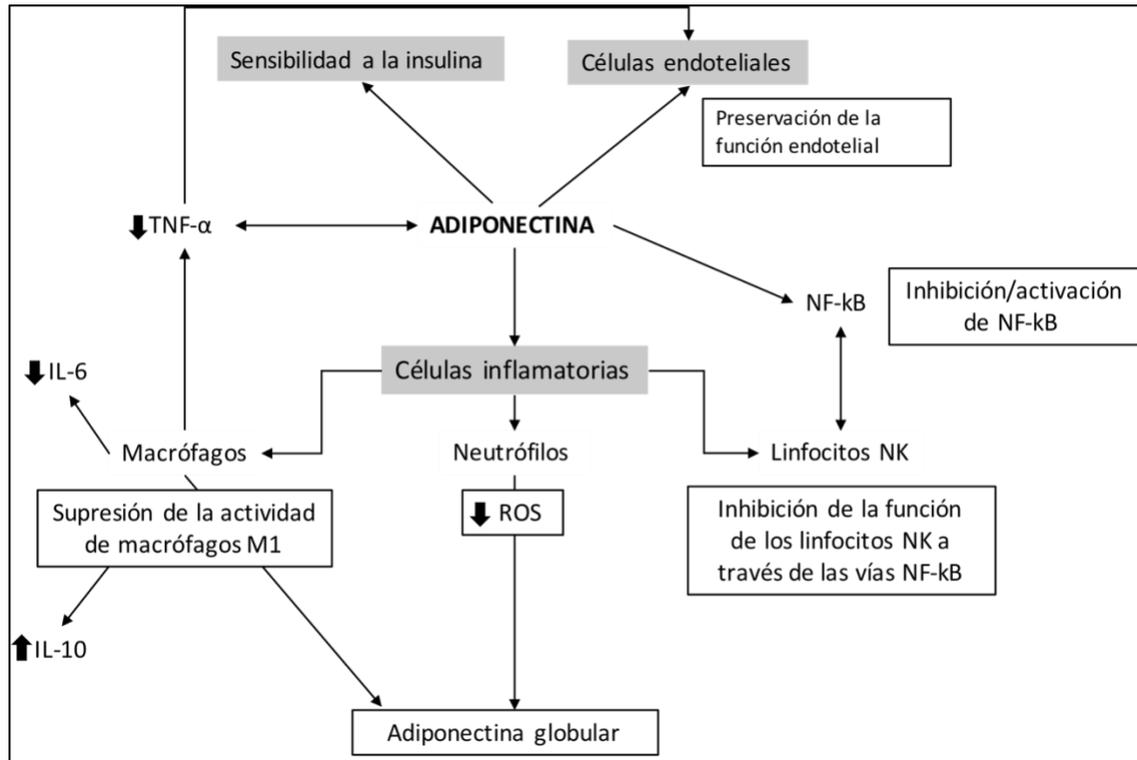


Figura 12. Acciones anti-inflamatorias de la adiponectina. Adaptado de Robinson, K., Prins, J., & Venkatesh, B. (2011). Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. Crit Care, 15(2), 22.

Por otro lado, aunque la adiponectina es secretada por los adipocitos, durante la obesidad, las concentraciones plasmáticas de esta proteína se encuentran disminuidas. La hipoadiponectinemia se encuentra asociado a la obesidad,

resistencia a la insulina, DMT2, así como con aterosclerosis e hipertensión arterial (Han, Sakuma, Shin, & Koh, 2009).

En un meta-análisis realizado en el año 2009, se evaluaron 13 estudios prospectivos con un total de 14,598 sujetos y 2623 casos de incidencia de DMT2 en diferentes poblaciones (caucásicos, afroamericanos, asiáticos, indios, hispanos) con el objetivo de encontrar asociación entre los niveles de adiponectina plasmática y el riesgo de presentar DMT2. Los resultados encontrados sugieren que un incremento de 1 $\mu\text{g/mL}$ en los niveles de adiponectina plasmática reduce hasta un 28% el riesgo de presentar DMT2 en todas las diferentes poblaciones estudiadas (RR: 0.72; IC95% 0.67 – 0.78; $P < 0.001$) (Li, Shin, Ding, & van Dam, 2009). En este contexto, en un meta-análisis realizado en el 2013, que incluyó 43 estudios no prospectivos y 5 prospectivos, con un total de 17 698 adultos, de los cuales 8220 presentaban hipertensión, los resultados muestran una reducción de un 6% en el riesgo de presentar hipertensión por cada 1 $\mu\text{g/mL}$ de incremento de adiponectina plasmática (IC 95% 0.92 – 0.97) (Kim, Kim, Ding, Townsend, & Lipsitz, 2013). Finalmente, en un estudio prospectivo realizado en Japón en el año 2014, evaluaron los niveles de adiponectina circulante en 4591 sujetos sanos. Se les dio seguimiento durante tres años y al término del seguimiento se analizaron los nuevos casos de DMT2 (214 participantes), encontrando que los que habían desarrollado DMT2, eran más ancianos, con un IMC mayor, ICC, mayor área de grasa visceral, glucosa plasmática en ayuno, HbA1c, HOMA-IR y con una media menor en los niveles séricos de adiponectina (Yamamoto et al., 2014).

3. JUSTIFICACIÓN

La DMT2, es una enfermedad que, de acuerdo a los datos epidemiológicos, va en incremento (IDF, 2015), llegando a ser un problema grave de salud pública en países en vías de desarrollo como México (Meza et al., 2015). El sobrepeso y la obesidad en México se incrementaron 1.3 puntos porcentuales en cuanto a la prevalencia del año 2012 al año 2016 (ENSANUT MC, 2016). Aproximadamente de un 60% a un 90% de los casos de pacientes diagnosticados con DMT2 presentan obesidad (Harris & Zimmet, 1992), por lo que la identificación de posibles marcadores de daño metabólico en este escenario es prioritario para la prevención de la DMT2.

En este contexto, existen pocos estudios en mujeres adultas centrados en identificar y cuantificar los niveles de las adipocitocinas secretadas por el tejido adiposo en la población mexicana. Así mismo, los estudios realizados en esta población para determinar correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de adipocitocinas con parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos, han obtenido resultados inconsistentes. Esto puede ser debido a que la etnia es un determinante importante que influye en las concentraciones plasmáticas de las adipocitocinas. Además, aún existen ciertas controversias en lo que corresponde al papel de la inflamación, sobrepeso y obesidad en el desarrollo de la DMT2 que merecen ser evaluadas.

Por lo anterior, el propósito de este estudio es evaluar la relación entre los niveles de adipocitocinas en sangre de mujeres adultas con obesidad del noreste mexicano con y sin DMT2, así como su relación con parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos. Nuestros resultados pueden ser utilizados en la identificación de biomarcadores, que puedan coadyuvar en la prevención y tratamiento de la DMT2 en la población ya mencionada.

4. HIPÓTESIS

1. Las mujeres adultas con obesidad y DMT2 presentan niveles plasmáticos de IL- β elevados y de adiponectina disminuidos en relación a las mujeres con obesidad e IMC normal.
2. Existe una correlación significativa entre los niveles de adipocitocinas plasmáticas y los parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Analizar los niveles de adipocitocinas plasmáticas y su correlación con parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos en mujeres adultas con normopeso, obesidad y con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

5.2. Objetivos específicos

1. Determinar parámetros antropométricos y clínicos en los grupos de estudio.
2. Evaluar el perfil glucémico y de inflamación en los grupos de estudio.
3. Correlacionar los perfiles antropométricos, bioquímicos y clínicos con los niveles de adipocitocinas plasmáticas de los grupos de estudio.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño de estudio

Estudio transversal comparativo correlacional.

6.2. Población de estudio

Se incluyeron 95 pacientes de sexo femenino del servicio de endocrinología del Hospital Universitario “José Eleuterio González”, 45 de ellas con diagnóstico de obesidad, sin ninguna enfermedad concomitante, y 26 con diagnóstico de obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Para el grupo control, se incluyeron un total de 24 mujeres adultas sanas con normopeso. Previo a su participación se les realizó un interrogatorio para determinar datos generales y toxicomanías (Anexos 11.1 y 11.2). Todas las participantes firmaron el formato de consentimiento informado (Anexo 11.3).

6.3. Criterios de inclusión

Grupo con obesidad (OB)

- Mujeres
- Edad entre 18 a 70 años
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Sin diagnóstico de enfermedades concomitantes

Grupo con obesidad y DMT2 (OB+DMT2)

- Mujeres
- Edad: 18 a 70 años
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

- Pacientes que cumplan con dos o más puntos, de acuerdo a los criterios de diagnóstico de la ADA (American Diabetes, 2018).
 - Glucosa en ayuno (de 8 horas) mayor o igual a 126 mg/dL (7.0 mmol/L).
 - Glucosa postprandial mayor o igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L), dos horas posteriores a la prueba de tolerancia a la glucosa. De acuerdo a la OMS, se debe de utilizar una carga de 75 g de glucosa anhidrida disuelta en agua.
 - Hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor o igual a 6.5% (48 mmol/mol).
 - Para los pacientes que presentan los síntomas clásicos de hiperglucemia o hipoglucemia: glucosa en plasma mayor o igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
- Las pacientes deben de presentar un tiempo de evolución de la DMT2 no mayor a 6 meses, con sensibilidad a la metformina y/o sulfonilureas (glipzipida).

Grupo de mujeres control (NP)

- Mujeres
- Edad entre 18 -70 años
- IMC normal (18.5 – 24.9 kg/m²)
- Sin diagnóstico previo de enfermedades infecciosas o crónico degenerativas o uso de medicamentos que alteren el metabolismo de la glucosa.

6.4. Criterios de exclusión

Grupo OB

- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado
- Pacientes con enfermedades concomitantes

Grupo OB-DMT2

- No disponer de datos bioquímicos completos.
- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes en etapa terminal o en etapa crónica.
- Insuficiencia hepática crónica, alcoholismo y otras toxicodependencias.
- Insuficiencia renal crónica.
- Demencia y enfermedades psiquiátricas graves.
- Pacientes con medicamentos que alteren el perfil de lípidos y glucosa, como estatinas, ezetimiba, insulina o tiazolidedionas, glucocorticoides o bloqueadores del receptor II de angiotensina II.

6.5. Criterios de eliminación

- Pacientes con datos bioquímicos y/o clínicos incompletos.
- Muestra insuficiente.
- Pacientes que decidan ya no ser parte del estudio.

6.6. Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra del presente trabajo se determinó mediante la ecuación para calcular la diferencia de dos medias en grupos independientes con base en una de las variables principales de estudio (adiponectina), de un trabajo previo realizado por *Tong et al.* (2016):

$$n = \frac{(\sigma^2 + \sigma^2/K) (Z_{1\beta} + Z_{1\alpha/2})^2}{\mu_1 - \mu_2}$$

Las variables de la ecuación se sustituyeron con los siguientes valores:

$$Z_{1\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{1\beta} = 1.2816$$

$$K = 1$$

Adiponectina:

$$\text{Controles} = 16 \pm 18.6 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{Obesidad} = 2.5 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$$

Dando como resultado un mínimo de 21 mujeres por cada grupo, y teniendo en cuenta el factor de desgaste del 15% (por ejemplo, degrado de muestra, datos incompletos y pacientes que decidan ya no ser parte del estudio), se obtiene un total de 25 mujeres por cada grupo de estudio.

6.7. Obtención de la muestra de sangre

Las muestras de los pacientes se obtuvieron de sangre venosa periférica (5 mL), con ayuno previo de 8 a 12 horas. Se realizó una toma de muestra utilizando tubos *Vacutainer* con anticoagulante etilendiaminotetracético (EDTA).

Las muestras de sangre se centrifugaron a 1300 Relative Centrifugal Force (RCF) por 10 minutos a 4°C en una centrífuga (*ependorf 5819R*), para separar el plasma del paquete celular. El plasma fue transferido a dos tubos *ependorf* de 1 mL, con alícuotas de 750 µL de plasma cada uno. Posteriormente los tubos se almacenaron a - 40°C para posteriores análisis.

6.8. Determinación de parámetros antropométricos

6.8.1. Peso y talla

El peso y la talla se determinaron por medio de métodos estándar, utilizando una báscula con estadímetro (Tanita BW 30071, Tokio, Japón) previamente calibrado, y que cumplió con la normativa internacional.

6.8.2. IMC

El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos, entre la altura en metros elevado al cuadrado, tal como se muestra en la siguiente ecuación:

$$IMC = \frac{Peso (kg)}{[Talla (m)]^2}$$

6.8.3. Circunferencia de cintura y cadera

Para la medición de la CC, el paciente se debe encontrar completamente vertical, posteriormente se ubica el hueso de la cadera superior y la parte superior de la cresta iliaca derecha, la cinta métrica (flexible pero no estirable) se coloca de manera ajustada (no comprimida), paralela al piso, sobre el abdomen a nivel de la cresta iliaca, la lectura se toma una vez que el paciente termine de expirar (Han, van Leer, Seidell, & Lean, 1995). Por otro lado, la circunferencia de cadera se estima a partir de la mayor extensión lateral de la cadera, de igual manera en un plano horizontal, este debe ser medido inmediatamente después de medir la CC (WHO, 1995).

6.8.4. Índice cintura-cadera

El índice cintura-cadera (ICC) se obtuvo dividiendo la circunferencia de cintura (cm) entre la circunferencia de cadera (cm), de acuerdo a lo establecido por la OMS (WHO, 1998).

$$ICC = \frac{CC(cm)}{CCa (cm)}$$

6.8.5. Índice cintura-talla

El índice cintura-talla (ICT) es el resultado de la división entre la CC en centímetros y la talla en centímetros.

$$ICT = \frac{CC(cm)}{talla(cm)}$$

6.9. Determinación de parámetros bioquímicos

6.9.1. Glucosa plasmática

Medida de la concentración de glucosa libre en plasma, es utilizado para el diagnóstico y monitoreo de pacientes con DMT2. La glucosa plasmática fue determinada por espectrofotometría, a través del equipo ESPRIT (Diagnostic Chemicals Limited), por personal calificado del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de la UANL.

6.9.2. Insulina plasmática

La insulina es una hormona anabólica secretada por las células β del páncreas, que tiene como función la captación de glucosa, glucogénesis, lipogénesis, y es el principal regulador en la homeostasis de la glucosa plasmática. La medición de la concentración de insulina plasmática, obtenida posterior a un periodo de ayuno de 8 a 12 horas, fue evaluado mediante el método de electroquimioluminiscencia con el equipo Cobas 6411 (Roche Diagnostics) por personal calificado del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de la UANL.

6.9.3. Perfil inflamatorio

6.9.3.1. Determinación de adiponectina en plasma

Los niveles de adiponectina plasmática fueron determinados a través de un kit comercial de ELISA tipo sándwich de acuerdo a las especificaciones del fabricante (Invitrogen, Thermo-Fisher Scientific, USA) (No. de catálogo KHP0041). Las muestras de plasma fueron diluidas 1:2000 en buffer ELISA 1X, incluido en el kit. Todos los reactivos del kit se dejaron reposar a temperatura ambiente antes de ser usados. La placa fue leída en un lector de microplaca a 450 nm (GloMax Discover, Promega). Todos los reactivos utilizados fueron provistos por el fabricante, y fueron los siguientes:

Reactivos:

- Buffer de lavado 1X: 20 mL del buffer ELISA 10X fue diluido en 180 mL de agua miliQ.
- Solución anticuerpo de detección 1X: La solución del anticuerpo de detección 1X fue diluido 1:1000 en buffer ELISA 1X; 10 µL de anticuerpo de detección con 10 mL de buffer ELISA 1X
- Solución HRP 1X: Para la solución HRP 1X, fue necesario hacer una solución 1:100 en buffer ELISA 1X a partir de una solución HRP 100X.
- Solución sustrato TMB: listo para usar.
- Solución stop: listo para usar.
- Estándar liofilizado de adiponectina humana: El estándar liofilizado de adiponectina humana de 64 ng/mL fue reconstituido en 1 mL de agua miliQ, se agitó suavemente y se dejó reposando por 15 minutos. Posteriormente, diluciones en serie fueron realizadas para obtener diferentes concentraciones.

El procedimiento seguido se encuentra esquematizado en la Figura 13.

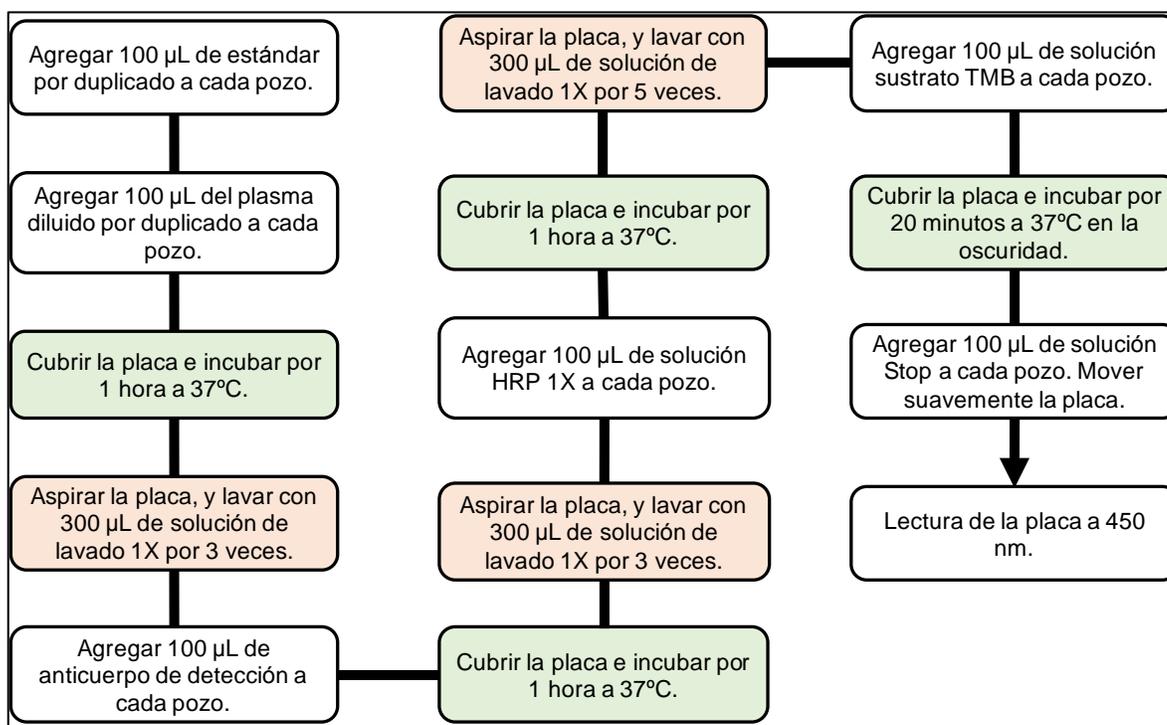


Figura 13. Procedimiento del inmunoensayo ELISA para la determinación de las concentraciones de adiponectina en plasma. El tiempo aproximado de realización del ensayo fue aproximadamente de 3.5 horas.

6.9.3.2. Determinación de IL-1 β en plasma

Los niveles de IL-1 β en plasma se determinaron a través de un kit comercial de ELISA tipo sándwich siguiendo las instrucciones del fabricante (Invitrogen, Thermo-Fisher Scientific; Cat. #: 88-7261). Las muestras fueron diluidas previamente a un factor 1:5 con buffer ELISA/ELISPOT 1X. Los reactivos utilizados fueron los siguientes:

Reactivos:

- Buffer de lavado: PBS 1X, 0.005% de Tween-20.
- Solución Stop: H₂SO₄ 2N
- ELISA/ELISPOT 1X (Ref #: 00-4202-43; Lot #: 4320437): 10 mL de ELISA/ELISPOT 5X fueron agregados a 40 mL de agua miliQ.

- Buffer de unión (Ref #: 00-0000-50; Lot #: 4350120): Por placa, 2.5 mL de buffer de unión 1X fueron añadidos a 22.5 mL de agua miliQ.
- Anticuerpo de captura 1X (Ref # 14-7018-67; Lot #: 4315967): Por placa, 48 uL de anticuerpo de captura 250X fueron agregados a 12 mL de buffer de unión 1X.
- Anticuerpo de detección 1X (Ref #: 33-7110-67; Lot #: 4315968): Por placa, 48 uL fueron agregados a 12 mL del diluyente ELISA/ELISPOT 1X.
- Enzima Avidina-HRP 1X (Ref #: 00-4100-93; Lot #: 4337569): Por placa, 48 uL de la enzima 250X fueron agregados a 12 mL de buffer ELISA/ELISPOT 1X.
- Sustrato solución TMB 1X (Ref #: 00-4201-52; Lot #: E108515): Solución lista para el uso.
- Estándar liofilizado de IL-1 β humano (Ref #: 14-7018-67; Lot #: 4330045): Por placa, 0.7 mL de agua miliQ fueron agregados al vial, se agitó suavemente y se dejó reposar durante 15 minutos. 100 uL del estándar reconstituido fueron agregados a 9900 uL de buffer ELISA/ELISPOT 1X para preparar la concentración más alta del estándar (150 pg/mL). Posteriormente, diluciones en serie fueron realizadas para obtener diferentes concentraciones.

El procedimiento seguido para la realización del ensayo se muestra en la figura 14.

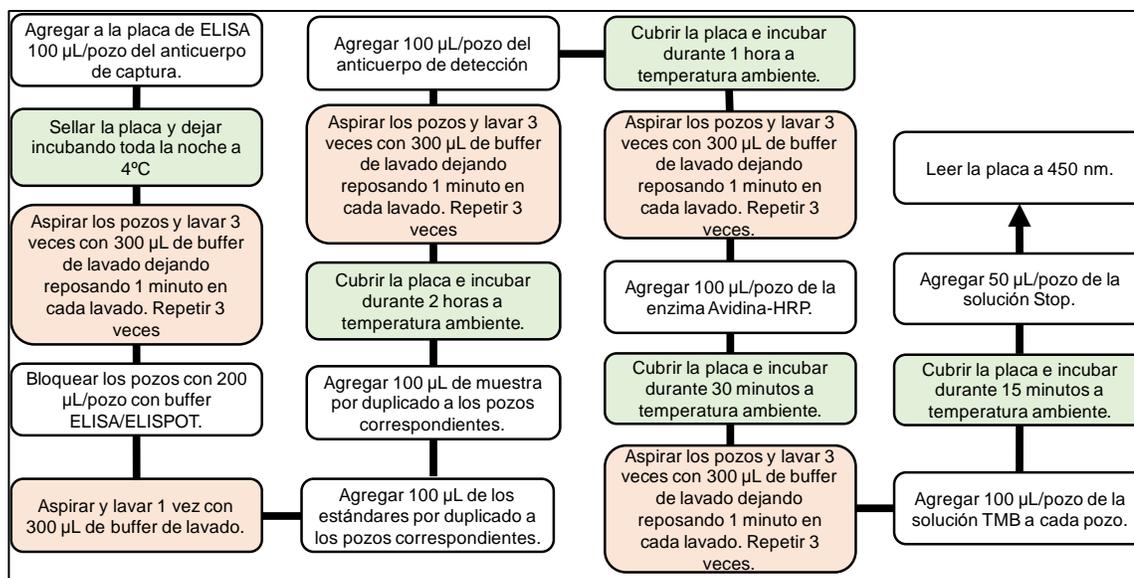


Figura 14. Procedimiento del inmunoensayo ELISA para la determinación de las concentraciones de IL-1 β en plasma.

6.9.3.3. Determinación del índice relativo Adiponectina/ IL-1 β

El índice relativo Adiponectina/IL-1 β es el resultado de la división de los valores de adiponectina entre los valores de IL-1 β en plasma.

6.10. Determinación de parámetros clínicos

6.10.1. HOMA2-IR, HOMA2-%B y HOMA2-%S

El modelo de evaluación homeostática 2 (HOMA2) es utilizado para la evaluación del funcionamiento de las células β pancreáticas (HOMA2-%B), resistencia a la insulina (HOMA2-IR) y la sensibilidad a la insulina (HOMA2-%S), a partir de concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa en ayuno de 8 a 12 horas (Wallace et al., 2004). Para la determinación de los tres modelos, se utilizó el software *HOMA2 Calculator* gratuito (disponible en <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>) desarrollado por la Universidad de Oxford, y el cual ha sido validado y utilizado en otros estudios.

6.10.2. HOMA-AD

El índice HOMA fue determinado de acuerdo a lo propuesto por Matsuhisa *et al.* en el año 2007, el cual es una modificación del índice HOMA1-IR. A diferencia del índice HOMA1-IR, HOMA-AD se ajusta a valores de adiponectina plasmática. La fórmula para determinar el índice HOMA-AD es la siguiente:

$$HOMA - AD = \frac{[Insulina plasmática (\mu UI/mL) \times Glucosa plasmática (mg/dL)]}{Adiponectina plasmática (\mu g/mL)}$$

6.10.3. QUICKI

El índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI) es un índice utilizado para la determinación de resistencia a la insulina. Es el resultado de una transformación matemática derivado de manera empírica de los niveles plasmáticos de insulina y glucosa en ayunas. Es también, una variación del índice HOMA1-IR, a diferencia que este transforma los datos al tomar el logaritmo y el recíproco del producto insulina-glucosa, el índice QUICKI es determinado mediante la siguiente fórmula:

$$QUICKI = 1/[\log (I \mu UI/mL) + \log (G mg/mL)]$$

En donde:

I = Insulina plasmática en ayunas
G = Glucosa plasmática en ayunas

6.10.4. Presión arterial

La presión arterial se determinó por duplicado utilizando un esfigmomanómetro, siguiendo el método de Korotkoff, el cual es considerado el método de referencia para este procedimiento. Como primer paso, se tiene que localizar la arteria braquial, una vez localizada, el paciente tiene que relajar el brazo en el que se tomará la medición. La arteria braquial es ocluida por una

manga inflable que se coloca alrededor de la parte superior del brazo, esta se va inflando por encima de la presión sistólica. Una vez que la manga se va desinflando de manera gradual, se restablece el pulso sanguíneo, el cual va acompañado de sonidos que pueden ser detectados por un estetoscopio que se encuentra colocado debajo de la manga sobre la arteria braquial (Pickering et al., 2005). La presión arterial sistólica es tomada mientras el músculo cardíaco se contrae y bombea sangre oxigenada a los vasos sanguíneos, mientras que la presión arterial diastólica se toma una vez que el músculo cardíaco se relaja y se vuelve a llenar con sangre.

6.11. Análisis estadístico

Se realizó el análisis exploratorio de las variables con la finalidad de obtener estadística descriptiva e identificar el tipo de distribución de las variables cuantitativas. Los datos se muestran como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil de acuerdo a la normalidad de las variables. La comparación entre grupos se realizó utilizando la prueba de análisis de varianza (ANOVA) de un factor o equivalente no paramétrica *Kruskall Wallis*. La correlación entre los niveles plasmáticos de adipocitocinas con parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos se realizó mediante el coeficiente de correlación de *Spearman*. Se determinaron además las correlaciones parciales ajustadas por variables de confusión. Se consideró el valor de $P < 0.05$ como diferencia estadísticamente significativa. Los análisis mencionados previamente se llevaron a cabo mediante el software SPSS versión 21.

6.12. Consideraciones éticas

Para el presente estudio se consideraron los aspectos éticos de la declaración de Helsinki (Association, 2013) de la asociación médica internacional que involucra los principios éticos para la investigación médica en humanos. El estudio representó riesgos mínimos, debido a que los procedimientos que se le realizó no interfirieron con la enfermedad actual de las pacientes. Previo a la

inclusión de los participantes se les solicitó firmar el documento de consentimiento informado.

Los procedimientos que fueron realizados a las pacientes fueron de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud vigente estipulados en el capítulo I, del artículo 13 al 27, de dicha Ley. Además, el estudio se realizó de acuerdo a los lineamientos establecidos por la unidad de bioseguridad del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, de la Universidad Autónoma de Nuevo León (CIDICS-UANL).

6.13. Área de trabajo

El presente trabajo se llevó a cabo en la Unidad de Diagnóstico Molecular (UDM) del departamento de bioquímica y medicina molecular, en el servicio de endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL); así como en la unidad de Neurociencias del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) de la UANL.

7. RESULTADOS

Los resultados que se muestran a continuación (Tabla 7) corresponden a los datos demográficos, antropométricos, bioquímicos y clínicos de 95 mujeres pertenecientes a los tres grupos de estudio (NP, OB y OB+DMT2). La edad media de las mujeres del grupo OB+DMT2 (50.19 ± 11.77 años) fue significativamente mayor que la de las mujeres de los grupos OB y NP (40.16 ± 9.29 años, 36.96 ± 11.27 años, respectivamente; $P > 0.05$), sin embargo, no se observó diferencia significativa en la edad media entre los grupos OB y NP.

En lo que respecta a variables antropométricas, las mujeres del grupo NP presentaron valores de IMC significativamente menores en comparación con las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 [21.79 (3.39) kg/m^2 , 34.20 (6.82) kg/m^2 , 34.99 (7.67) kg/m^2 , respectivamente; $P = 0.000$]. No se observaron diferencias significativas en las medianas del IMC entre mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 ($P = 0.721$). Patrones semejantes fueron observados durante el análisis de comparación entre grupos incluyendo las variables de adiposidad central, como CC, CCa, ICC e ICT, en donde se obtuvieron valores menores en mujeres del grupo NP, en comparación con mujeres de los grupos OB y OB+DMT2.

Los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas fueron significativamente menores en mujeres del grupo NP y OB [82.00 (12.75) mg/dL , 96.50 (17.75) mg/dL] en comparación con mujeres del OB+DMT2 [145.00 (62.00) mg/dL ; $P = 0.000$]. Por otro lado, los niveles de insulina plasmática fueron significativamente menores en las mujeres del grupo NP [6.85 (5.18) $\mu\text{U}/\text{mL}$], en comparación con mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 [17.20 (13.08) $\mu\text{U}/\text{mL}$, 20.80 (14.10) $\mu\text{U}/\text{mL}$, respectivamente; $P = 0.000$]. Diferencias significativas no fueron observadas al realizar la comparación entre los grupos OB y OB+DMT2 ($P = 0.350$).

La mediana de HOMA2-IR fue significativamente menor en mujeres del grupo NP en comparación con las medianas de mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 ($P = 0.000$), no se observó diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de HOMA2-IR de los grupos OB y OB+DMT2 ($P = 0.246$). En lo que respecta a los valores de HOMA2-%B, estos fueron significativamente menores en mujeres del grupo OB+DMT2 en comparación con los valores de las mujeres del grupo OB [86.00 (71.75), 130.30 (67.60), respectivamente; $P = 0.001$], sin embargo, en este trabajo, aunque los valores de HOMA2-%B fueron mayores en mujeres del grupo NP y OB, el valor de P no alcanzó el nivel de significancia para determinar diferencias significativas en el grupo NP en comparación con los grupos OB y OB+DMT2. Valores de HOMA2-%S, QUICKI y HOMA-AD fueron significativamente mayores en el grupo NP que en mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 [$P = 0.000$, para todos los casos], diferencias significativas en estas variables no fueron observadas entre mujeres de los grupos OB y OB+DMT2.

En cuanto a los valores de presión arterial, no se encontró diferencia en las medias de PAS entre los grupos OB y OB+DMT2, sin embargo, estas fueron significativamente mayores en comparación con el grupo NP (130.36 ± 15.75 mmHg, 130.81 ± 24.09 mmHg, 104.38 ± 10.56 mmHg respectivamente; $P = 0.000$), entrando a la clasificación de pre-hipertensión, de acuerdo a las nuevas guías publicadas por la Asociación Americana del Corazón (AHA). Mientras que la mediana de la PAD de mujeres del grupo NP fue menor al ser comparado con las mujeres del grupo OB [70.00 (17.50) mmHg vs. 81.50 (13.25) mmHg respectivamente; $P < 0.05$], sin embargo, no se observó diferencia significativa en las medianas de PAD entre las mujeres del grupo NP con las mujeres del grupo OB+DMT2, ni entre los grupos OB y OB+DMT2.

Tabla 7. Características demográficas, antropométricas, bioquímicas y clínicas de mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.

Variables	Grupo NP (n=24)	Grupo OB (n=45)	Grupo OB+DMT2 (n=26)	Valores de referencia	P
Edad (años)	36.96 ± 11.27 ^a	40.16 ± 9.29 ^a	50.19 ± 11.77 ^b	-	0.000
IMC (kg/m ²)	21.79 (3.39) ^a	34.20 (6.82) ^b	34.99 (7.67) ^b	18.5 – 24.9 (kg/m ²) ¹	0.000†
CC (cm)	70.75 (12.75) ^a	102.00 (15.25) ^b	103.00 (18.75) ^b	< 80 ¹	0.000†
CCa (cm)	94.01 ± 6.32 ^a	117.60 ± 15.04 ^b	116.04 ± 14.22 ^b	-	0.000
ICC	0.76 ± 0.05 ^a	0.88 ± 0.08 ^b	0.91 ± 0.09 ^b	< 0.85 ¹	0.000
ICT	0.45 ± 0.03 ^a	0.66 ± 0.07 ^b	0.68 ± 0.07 ^b	< 0.5 ¹	0.000
Glucosa (mg/dL)	82.00 (12.75) ^a	96.50 (17.75) ^b	145.00 (62.00) ^c	70 – 100 (mg/dL) ³	0.000†
Insulina (μU/mL)	6.85 (5.18) ^a	17.20 (13.08) ^b	20.80 (14.10) ^b	-	0.000†
Adiponectina (μg/mL)	4.82 (2.81) ^a	2.73 (1.65) ^b	3.12 (1.38) ^b	-	0.000†
IL-1β (pg/mL)	12.56 (7.56) ^a	12.29 (5.69) ^a	19.65 (6.11) ^b	-	0.000†
Índice relativo Adiponectina/ IL-1β	0.36 (0.50) ^a	0.20 (0.18) ^b	0.18 (0.11) ^b	-	0.000†
HOMA2-IR	0.87 (0.68) ^a	2.18 (1.35) ^b	2.80 (1.91) ^b	-	0.000†
HOMA2-%B	109.90 (30.40) ^{a,b}	130.30 (67.60) ^a	86.00 (71.75) ^b	-	0.001†
HOMA2-%S	116.00 (115.38) ^a	45.90 (38.70) ^b	35.70 (26.65) ^b	-	0.000†
QUICKI	0.36 (0.05) ^a	0.31 (0.04) ^b	0.29 (0.03) ^b	-	0.000†
HOMA-AD	148.29 (170.95) ^a	628.03 (711.68) ^b	774.55 (953.38) ^b	-	0.000†
PAS (mmHg)	104.38 ± 10.56 ^a	130.36 ± 15.75 ^b	130.81 ± 24.09 ^b	< 120 (mmHg) ²	0.000
PAD (mmHg)	70.00 (17.50) ^a	81.50 (13.25) ^b	80.50 (22.00) ^{a,b}	< 80 (mmHg) ²	0.001†

Datos mostrados como media ± DE o mediana (rango intercuartil). IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; CCa: circunferencia de cadera; ICC: índice cintura-cadera; ICT: índice cintura-talla; IL-1β: Interleucina 1 beta; HOMA2-IR: Modelo de evaluación de la homeostasis 2-Resistencia a la insulina; HOMA2-%B: Modelo de evaluación de la homeostasis 2 para la función de las células β; HOMA2-%S, Modelo de evaluación de la homeostasis 2 para la sensibilidad a la insulina; QUICKI: Índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina; HOMA-AD, Modelo de evaluación de la homeostasis-Adiponectina; PAS: presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica.¹Organización Mundial de la Salud (2011).²Asociación Americana del Corazón (2017).³Asociación Americana de la Diabetes. †Realizado mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Subíndices diferentes representan diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la proporción de mujeres con los diferentes grados de obesidad entre los grupos OB y OB+DMT2, de acuerdo a la clasificación de IMC, el 53.5% de las mujeres de ambos grupos presentaba obesidad tipo I, mientras que el 28.2% obesidad tipo II y el 18.3% tipo III (Tabla 8).

Tabla 8. Edad, parámetros antropométricos y clínicos de mujeres adultas con obesidad y con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

Grupos	Obesidad tipo I n (%)	Obesidad tipo II n (%)	Obesidad tipo III n (%)
OB	25 (55.6)	11 (24.4)	9 (20)
OB + DMT2	13 (50)	9 (34.6)	4 (15.4)
Total	38 (53.5)	20 (28.2)	13 (18.3)

Las concentraciones de adiponectina e IL-1 β fueron medidos a partir del plasma de las mujeres pertenecientes a los tres grupos de estudio. Dentro del análisis comparativo se observó que las concentraciones de adiponectina en plasma fueron significativamente mayores en mujeres del grupo NP [4.82 (2.81) $\mu\text{g/mL}$] comparado con las concentraciones encontradas en mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 [2.73 (1.65) $\mu\text{g/mL}$ vs. 3.12 (1.38) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente; $P = 0.000$]. Diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de adiponectina entre mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 no fueron encontradas (Figura 15A). En relación con los niveles en plasma de IL-1 β , no se observó diferencia significativa entre mujeres de los grupos NP y OB, no obstante, niveles elevados en plasma de IL-1 β fueron encontrados en mujeres del grupo OB+DMT2 comparado con mujeres de los grupos OB ($P = 0.001$) y NP ($P = 0.000$) (Figura 15B). Además, el análisis del índice relativo Adiponectina/IL-1 β se realizó como fue propuesto por Tong *et al.* (2016) en donde se observó que valores elevados de dicho índice correspondían a mujeres del grupo NP con diferencia significativa en comparación con las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 ($P < 0.001$), sin embargo, no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 (Figura 16).

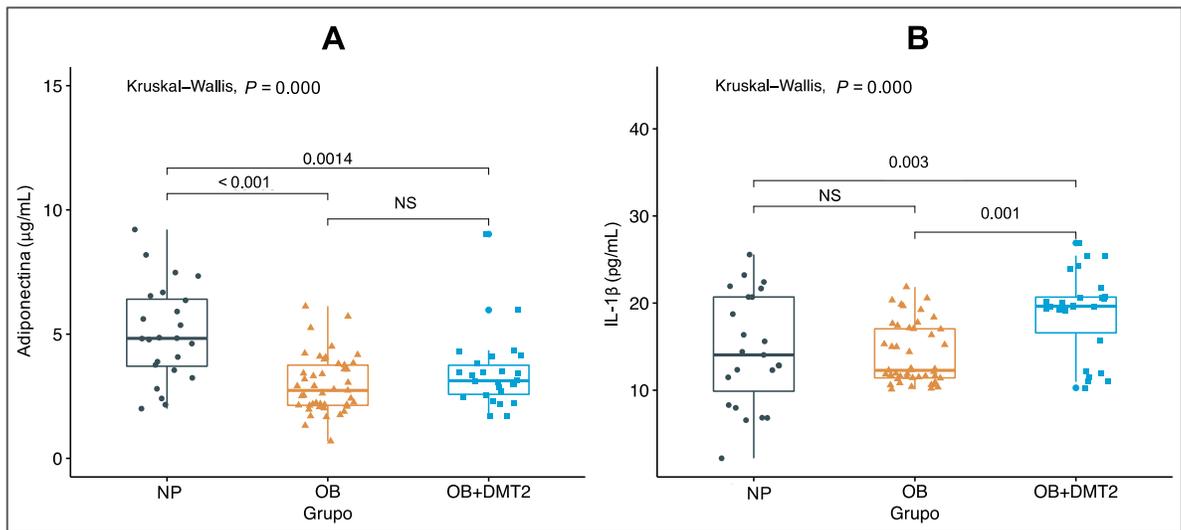


Figura 15. Niveles de adipocitocinas plasmáticas en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2. **A)** Niveles plasmáticos de adiponectina. **B)** Niveles plasmáticos de IL-1 β . NS: no significativo; los valores de P fueron calculados utilizando la prueba de Kruskal-Wallis.

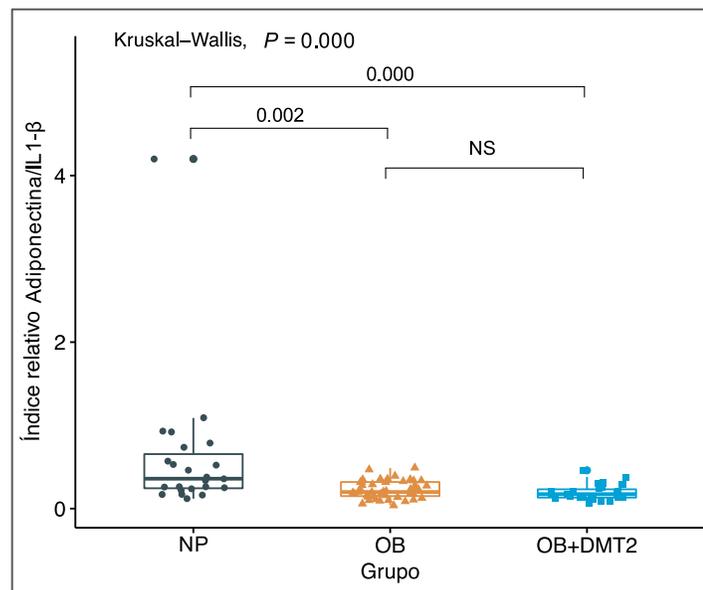


Figura 16. Niveles del índice relativo adiponectina/ IL-1 en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2. NS: no significativo; los valores de P fueron calculados utilizando la prueba de Kruskal-Wallis.

Para la determinación de las correlaciones entre las adipocitocinas (adiponectina e IL-1 β) entre los parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos se utilizó el coeficiente de correlación de *Spearman* debido a la distribución de las variables cuantitativas (Tabla 9).

En un primer análisis se evaluó la correlación entre los niveles de adiponectina plasmática y la edad, debido a que algunos estudios muestran que los niveles de adiponectina incrementan con la edad, sin embargo, aunque la correlación fue positiva, esta no alcanzó la significancia estadística ($\rho = 0.142$; $P = 0.170$). Posterior a este primer análisis, se ajustó por circunferencia de cintura, debido a que esta variable es una de los principales factores de confusión para los niveles de adiponectina plasmática. Una vez realizado el ajuste por CC, fue posible observar una correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad y los niveles plasmáticos de adiponectina ($\rho = 0.273$; $P = 0.008$). Por otro lado, se observó correlación positiva entre los niveles de IL-1 β con la edad ($\rho = 0.218$; $P = 0.038$) independientemente de la circunferencia de cintura.

Los niveles de adiponectina plasmática se correlacionaron negativamente con el IMC ($\rho = -0.251$; $P = 0.014$) y con variables de adiposidad central, CC ($\rho = -0.313$; $P = 0.002$), ICC ($\rho = -0.460$; $P = 0.000$) e ICT ($\rho = -0.229$; $P = 0.007$). Por otro lado, se observaron correlaciones positivas estadísticamente significativas entre los niveles de IL-1 β e IMC ($\rho = 0.216$; $P = 0.036$), CC ($\rho = 0.261$; $P = 0.012$) e ICT ($\rho = 0.245$; $P = 0.018$). En relación al ICC, se observó una correlación positiva, sin embargo, esta no alcanzó la significancia estadística ($\rho = 0.187$; $P = 0.074$).

Así mismo, se analizó la correlación entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β con parámetros metabólicos. Se observó que los niveles plasmáticos de insulina se correlacionaron de manera negativa con los niveles plasmáticos de adiponectina ($\rho = -0.511$; $P = 0.000$) y de manera positiva con IL-1 β ($\rho = 0.273$; $P = 0.008$). En este trabajo, no se encontró una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de adiponectina y los niveles de glucosa plasmática ($\rho = -0.188$; $P = 0.083$), sin embargo, fue posible observar correlación significativa entre los niveles de IL-1 β y glucosa plasmática ($\rho = 0.221$; $P = 0.042$). En cuanto a los índices de sensibilidad a la insulina (HOMA2-%S y QUICKI), resistencia a la insulina (HOMA2-IR), función de las células β

pancreáticas (HOMA2-%B), los niveles plasmáticos de adiponectina se correlacionaron negativamente con los índices HOMA2-IR ($\rho = -0.463$; $P = 0.000$), HOMA2-%B ($\rho = -0.308$; $P = 0.005$) y positivamente con HOMA2-%S ($\rho = 0.463$; $P = 0.000$) y QUICKI ($\rho = 0.459$; $P = 0.000$). Por otro lado, se observaron correlaciones significativas entre niveles de IL-1 β con HOMA2-IR ($\rho = 0.243$; $P = 0.029$), HOMA2-%S ($\rho = -0.243$; $P = 0.029$) y QUICKI ($\rho = -0.301$; $P = 0.005$), sin embargo, no hubo correlación significativa entre los niveles de IL-1 β y HOMA2-%B ($\rho = -0.031$; $P = 0.784$).

Además, se observaron correlaciones negativas estadísticamente significativas entre valores de adiponectina plasmática y PAS, y PAD ($\rho = -0.204$, $P = 0.049$; $\rho = -0.236$, $P = 0.022$ respectivamente). Esto no fue posible al realizar el análisis de correlación entre variables de presión arterial con los niveles plasmáticos de IL-1 β .

Adicionalmente, se realizó la correlación entre las adipocitocinas plasmáticas (adiponectina e IL-1 β), sin encontrar correlación significativa entre ellas ($\rho = -0.116$; $P = 0.262$).

Tabla 9. Coeficientes de correlación de *Spearman* entre adipocitocinas plasmáticas y variables antropométricas, bioquímicas y clínicas en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.

Variables	Adiponectina (µg/mL)		IL-1β (pg/mL)	
	rho	P	rho	P
Edad (años)	0.142	0.170	0.267	0.009
IMC (kg/m ²)	-0.251	0.014	0.216	0.036
CC (cm)	-0.313	0.002	0.261	0.012
CCa (cm)	-0.229	0.028	0.206	0.049
ICC	-0.460	0.000	0.187	0.074
ICT	-0.277	0.007	0.245	0.018
PAS (mmHg)	-0.204	0.049	0.176	0.089
PAD (mmHg)	-0.236	0.022	0.079	0.451
Insulina (µU/mL)	-0.511	0.000	0.273	0.008
Glucosa (mg/dL)	-0.188	0.083	0.221	0.042
HOMA2-IR	-0.463	0.000	0.243	0.029
HOMA2-%B	-0.308	0.005	-0.031	0.784
HOMA2-%S	0.463	0.000	-0.243	0.029
QUICKI	0.459	0.000	-0.301	0.005
IL-1β (pg/mL)	-0.116	0.262	-	-
Adiponectina (µg/mL)	-	-	-0.116	0.262

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; CCa: circunferencia de cadera; ICC: índice cintura-cadera; ICT: índice cintura-talla; HOMA2-IR: Modelo de evaluación de la homeostasis 2-Resistencia a la insulina; HOMA2-%B: Modelo de evaluación de la homeostasis 2 para la función de las células β; HOMA2-%S, Modelo de evaluación de la homeostasis 2 para la sensibilidad a la insulina; QUICKI: Índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IL-1β: Interleucina 1 beta . Valores de P calculados por la prueba de correlación de *Spearman*.

Posteriormente, se realizó un análisis de correlación parcial de *Spearman*, ajustado con edad (Tabla 10), para determinar la correlación entre las adipocitocinas y los parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos. Interesantemente, al realizar el ajuste por edad, los niveles plasmáticos de adiponectina mantuvieron correlación significativa con las variables

antropométricas, bioquímicas y clínicas. Por otro lado, los niveles plasmáticos de IL-1 β solo mantuvieron correlaciones significativas con los niveles de insulina plasmática ($\rho = 0.268$; $P = 0.010$) y el índice QUICKI ($\rho = -0.265$; $P = 0.016$). En este análisis no se observó una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β .

Tabla 10. Correlaciones parciales de Spearman de adiponectina e IL-1 β con parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.

Variables	Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)		IL-1 β (pg/mL)	
	ρ	$P^\#$	ρ	$P^\#$
IMC (kg/m^2)	-0.298	0.004	0.160	0.123
CC (cm)	-0.383	0.000	0.187	0.074
CCa (cm)	-0.272	0.009	0.151	0.153
ICC	-0.542	0.000	0.104	0.327
ICT	-0.366	0.000	0.150	0.152
PAS (mmHg)	-0.279	0.007	0.086	0.411
PAD (mmHg)	-0.256	0.013	0.050	0.636
Insulina ($\mu\text{UI/mL}$)	-0.524	0.000	0.268	0.010
Glucosa (mg/dL)	-0.288	0.007	0.110	0.318
HOMA2-IR	-0.490	0.000	0.211	0.061
HOMA2-%B	-0.287	0.009	0.072	0.525
HOMA2-%S	-0.490	0.000	-0.210	0.061
QUICKI	0.497	0.000	-0.265	0.016
IL-1 β (pg/mL)	-0.162	0.120	-	-
Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	-	-	-0.162	0.120

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; CCa: circunferencia de cadera; ICC: índice cintura-cadera; ICT: índice cintura-talla; HOMA2-IR: Modelo de evaluación de la homeostasis 2-Resistencia a la insulina; HOMA2-%B: Modelo de evaluación de la homeostasis 2 para la función de las células β ; HOMA2-%S, Modelo de evaluación de la homeostasis 2 para la sensibilidad a la insulina; QUICKI: Índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina; PAS: presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica; IL-1 β : Interleucina-1beta. $^\#P$ ajustado por edad.

Finalmente se realizó un análisis de correlaciones bivariadas entre el índice HOMA-AD y variables de riesgo cardiometabólico (Tabla 11). Correlaciones significativas fueron observadas entre el índice HOMA-AD y las variables de riesgo cardiometabólico.

Tabla 11. Coeficientes de correlación de *Spearman* entre el índice HOMA-AD y variables de riesgo cardiometabólico en mujeres adultas normopeso, con obesidad, y con obesidad y DMT2.

Variables	HOMA-AD	
	rho	P
IMC (kg/m ²)	0.569	0.000
CC (cm)	0.625	0.000
CCa (cm)	0.459	0.000
ICC	0.673	0.000
ICT	0.610	0.000
PAS (mmHg)	0.397	0.000
PAD (mmHg)	0.336	0.001
IL-1 β (pg/mL)	0.277	0.010

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; CCa: circunferencia de cadera; ICC: índice cintura-cadera; ICT: índice cintura-talla; HOMA2-IR: Modelo de evaluación de la homeostasis 2-Resistencia a la insulina; HOMA2-%B: Modelo de evaluación de la homeostasis 2 para la función de las células β ; HOMA2-%S, Modelo de evaluación de la homeostasis 2 para la sensibilidad a la insulina; QUICKI: Índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina; PAS: presión arterial sistólica; PAD presión arterial diastólica. Valores de *P* calculados por la prueba de correlación de *Spearman*.

8. DISCUSIÓN

La prevalencia de DMT2 en México ha ido incrementando en los últimos años, según el último reporte de la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición de medio camino (2016). Por otro lado, se estima que en México el 15.7% del presupuesto total en salud se invierte en la atención de la DMT2 (Barquera et al., 2013). La DMT2 es la principal comorbilidad relacionada con la obesidad (Chatzigeorgiou, Kandaraki, Papavassiliou, & Koutsilieris, 2014), ya que uno de los principales factores de riesgo para desarrollar DMT2 es el exceso de tejido adiposo en el cuerpo (principalmente en la región abdominal o central). Así, es interesante observar como el sobrepeso y la obesidad han ido en incremento paralelamente con la DMT2, no sólo en México, sino en muchos otros países, principalmente en países de ingreso bajo y medio (Gonzalez-Muniesa et al., 2017).

El tejido adiposo juega un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la DMT2. Anteriormente el tejido adiposo, era conocido como un órgano de almacén energético, sin embargo, en los últimos años ha cobrado gran importancia, debido a que es un órgano heterogéneo endócrino altamente activo (Ahima & Flier, 2000), con la capacidad de secretar adipocitocinas que regulan procesos metabólicos e inflamatorios (Jurjus et al., 2016; Trayhurn & Beattie, 2001). Durante la obesidad, el tejido adiposo tiende a atrofiarse y a expandirse, debido al balance energético positivo (exceso de nutrientes provenientes de la dieta y sedentarismo), lo que conlleva a un desbalance en la producción de adipocitocinas (Galic, Oakhill, & Steinberg, 2010). Por un lado, existe un aumento en la secreción de adipocitocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1 β , resistina, etc.), y estas a su vez, entre otros factores, provocan la disminución en la síntesis de adipocitocinas protectoras anti-inflamatorias, como la adiponectina y la omentina (Popko et al., 2010). Este proceso es conocido como inflamación crónica de bajo grado, y existe evidencia para afirmar que este desequilibrio inflamatorio, conlleva a la resistencia a la insulina, y finalmente al diagnóstico de DMT2 (Ghoshal & Bhattacharyya, 2015; Popko et al., 2010).

8.1. Niveles circulantes de adiponectina en plasma

En recientes investigaciones se ha observado que los niveles circulantes de adiponectina se relacionan con el desarrollo de DMT2 (Dastani et al., 2012; Goto et al., 2017; Kondo et al., 2002; Li et al., 2009; Ryo et al., 2004; Vionnet et al., 2000). Sin embargo, a pesar de estos resultados semejantes entre estudios, la mayoría se han realizado evaluando poblaciones asiáticas o caucásicas europeas o norteamericanas. Pocos estudios han evaluado los niveles de adiponectina involucrando a la población femenina adulta mexicana.

En este trabajo, los niveles plasmáticos de adiponectina fueron mayores en mujeres del grupo NP comparado con los grupos OB y OB+DMT2, no obstante, no fue posible observar diferencias significativas entre mujeres de los grupos OB y OB+DMT2. Estos resultados difieren de algunos estudios publicados, por ejemplo, en un estudio transversal que incluyó 135 sujetos (78 mujeres) de Kuwait se encontró que los sujetos con sobrepeso/obesidad, sensibles a la insulina, presentaron niveles de adiponectina significativamente mayores que los sujetos con resistencia a la insulina, a pesar de tener IMC y CC semejantes (Mojiminiyi, Abdella, Al Arouj, & Ben Nakhi, 2007). Otros estudios también han mostrado que sujetos con obesidad presentan niveles mayores de adiponectina circulante al ser comparado con sujetos con obesidad y DMT2 (Kim et al., 2006; Tong et al., 2016). No obstante, los niveles elevados de adiponectina encontrados en sujetos con obesidad en comparación con los sujetos con obesidad y DMT2, los atribuyen a que, los sujetos con obesidad tenían valores significativamente menores de HOMA-IR que los sujetos con obesidad y DMT2. Sin embargo, en nuestro estudio, las mujeres del grupo OB y OB+DMT2 tuvieron valores semejantes tanto de HOMA-IR como de QUICKI, lo que podría explicar la discrepancia de estos resultados. Otra posible explicación del por qué en algunos estudios las mujeres con obesidad y DMT2 presentan niveles menores de adiponectina circulante comparado con mujeres con obesidad, puede ser debido a que las mujeres con obesidad y DMT2 presentan mayor deterioro en el metabolismo de la glucosa, y mayor concentración de ácidos grasos libres,

colesterol LDL, triglicéridos, factores que contribuyen a tener niveles bajos de adiponectina.

En México, en un estudio transversal realizado en Guadalajara, Jalisco, por Torres-Castillo et al. que incluyó 345 mujeres adultas se demostró que los bajos niveles de adiponectina circulante incrementó 2.1 veces el riesgo de presentar un fenotipo metabólicamente no saludable relacionado a la obesidad (OR 2.106; IC95% 1.143 – 3.880) (Torres-Castillo et al., 2018). En población infantil mexicana (8 a 16 años) también ha sido evaluado los niveles de adiponectina entre niños con IMC normal, con obesidad, y con obesidad y DMT2. Los resultados en esta población no mostraron diferencia significativa en los niveles de adiponectina entre niños con IMC normal (percentil 50 y 75) y niños con IMC dentro del percentil 95, sin embargo, los niños con DMT2 e IMC dentro del percentil 95, mostraron niveles disminuidos de adiponectina comparados con los niños control. Además, en este estudio mostraron que los niveles altos de adiponectina se asociaron con una menor prevalencia de DMT2 en esta población. Este fue el primer estudio en evaluar la asociación entre los niveles de adiponectina con el riesgo de desarrollar DMT2 en población infantil mexicana (Cruz et al., 2004).

Estudios prospectivos han aportado evidencia que sugiere la asociación entre los niveles de adiponectina con el riesgo de desarrollar DMT2. Por ejemplo, en un estudio de cohorte que incluyó a población hispana, los niveles de adiponectina fueron inversamente asociados con el riesgo de desarrollar DMT2 incluso después de ajustar el modelo con variables demográficas (sexo y etnia), de adiposidad y de resistencia a la insulina (OR: 0.54; IC95% 0.38 – 0.76) (Hanley et al., 2011). En otro estudio prospectivo que incluyó una población de nativos Pima originarios de Estados Unidos, con diagnóstico de obesidad y CC elevados al inicio del estudio, también fue reportado que los niveles elevados de adiponectina plasmática al inicio del estudio disminuyen el riesgo de desarrollar DMT2 comparado con sujetos que al inicio del estudio presentaron

hipoadiponectinemia (OR: 0.63; IC95% 0.43 – 0.92; P = 0.02). Además, un estudio de casos y controles anidado dentro de la cohorte europea EPIC, mostró que los niveles plasmáticos de adiponectina fueron significativamente menores en las personas que desarrollaron DMT2 [adiponectina = 5.34 ± 3.49 $\mu\text{g/mL}$; IMC = 30.1 ± 4.8 kg/m^2] comparados con el grupo control [adiponectina = 6.87 ± 4.58 $\mu\text{g/mL}$; IMC = 26.4 ± 3.5 kg/m^2] al inicio del estudio. Estos resultados respaldan la idea de que la adiponectina tiene un papel importante en el desarrollo de la DMT2 (Spranger, Kroke, Mohlig, Bergmann, et al., 2003).

A la fecha, tres revisiones sistemáticas y meta-análisis asociaron a la hipoadiponectinemia con el riesgo de desarrollar DMT2 (Li et al., 2009; Liu et al., 2016; Y. Wang et al., 2018). En la revisión sistemática y meta-análisis de estudios prospectivos conducido por Li et al., mostraron el efecto protector de niveles altos de adiponectina circulante con la disminución en el riesgo de presentar DMT2 después del ajuste multivariado. Por cada 1-log $\mu\text{g/mL}$ de incremento de adiponectina circulante, disminuye de 22% hasta 33% el riesgo de presentar DMT2 (RR 0.72; IC95% 0.67 – 0.78), este resultado es independiente del método de medición de adiponectina, tiempo de seguimiento, método por el que fue diagnosticado la DMT2 ni de la proporción de mujeres (Li et al., 2009). En otro meta-análisis que incluyó 5 estudios, cuatro de ellos fueron estudios prospectivos y uno de casos y controles anidado, mostró que los niveles bajos de adiponectina incrementaban el riesgo de presentar DMT2 (RR: 0.47; IC95% 0.32 - 0.61), sin embargo, en este análisis hubo una gran heterogeneidad entre estudios (Liu et al., 2016). En la revisión más reciente, la cual fue conducida por Chang et al., incluyeron 33 estudios prospectivos (64,696 sujetos) para evaluar los niveles de adiponectina con el riesgo de desarrollar DMT2. Los resultados obtenidos mostraron que los niveles bajos de adiponectina incrementan de 39 a 53% el riesgo de presentar DMT2 (RR: 0.53; IC95% 0.47 - 0.61) y que por cada 5 $\mu\text{g/mL}$ de incremento en los niveles de adiponectina circulante protegía hasta un 25% del riesgo de presentar DMT2. La heterogeneidad de este estudio fue moderada ($I^2=48.7\%$, $P = 0.001$) (Wang et al., 2018).

A la fecha, se desconoce el mecanismo exacto por el cual la obesidad provoca hipoadiponectinemia, sin embargo, se propone que la obesidad puede inducir la muerte de adipocitos y el reclutamiento de células del sistema inmune, además de activar macrófagos a un estado fenotípicamente inflamatorio (M1) (Esser, Legrand-Poels, Piette, Scheen, & Paquot, 2014), proceso que inicia la síntesis y secreción de adipocitocinas pro-inflamatorias, como IL-1 β contrario a lo que sucede en el tejido adiposo de una persona delgada, en el que hay una síntesis y secreción de adipocitocinas anti-inflamatorias, como la adiponectina (Makki et al., 2013). En este sentido, una reducción del peso corporal a base de ejercicio o por cirugía bariátrica disminuye el número de macrófagos en el tejido adiposo y disminuye las concentraciones plasmáticas de adipocitocinas pro-inflamatorias (Esser et al., 2014). Por otro lado, el estado de obesidad generalmente se acompaña de una resistencia a la insulina (Schuster, 2010), que a su vez, la resistencia a la insulina inducida por la obesidad está relacionada con el aumento en la producción de adipocitocinas pro-inflamatorias (Khan & Joseph, 2014). Si se considera que la insulina puede tener efectos anti-inflamatorios, entonces la resistencia a la insulina induce la inflamación (Dandona, Aljada, & Bandyopadhyay, 2004). Además, la obesidad y la DMT2 provocan, estrés en el retículo endoplásmico de los adipocitos, generando condiciones que incrementan la síntesis de lípidos y activando un gran número de adipocitocinas pro-inflamatorias y suprimiendo otras, como la adiponectina.

Por otro lado, la hipoadiponectinemia disminuye la captación de glucosa, oxidación de ácidos grasos, e incrementa la gluconeogénesis, además disminuye la oxidación de ácidos grasos libres tanto en el músculo, como en el hígado e incrementa la resistencia a la insulina en tejidos periféricos. Al haber una disminución en la captación de glucosa y al incrementar la gluconeogénesis da como resultado niveles elevados glucosa en la circulación persistente y finalmente DMT2 (Figura 17) (Sheng & Yang, 2008).

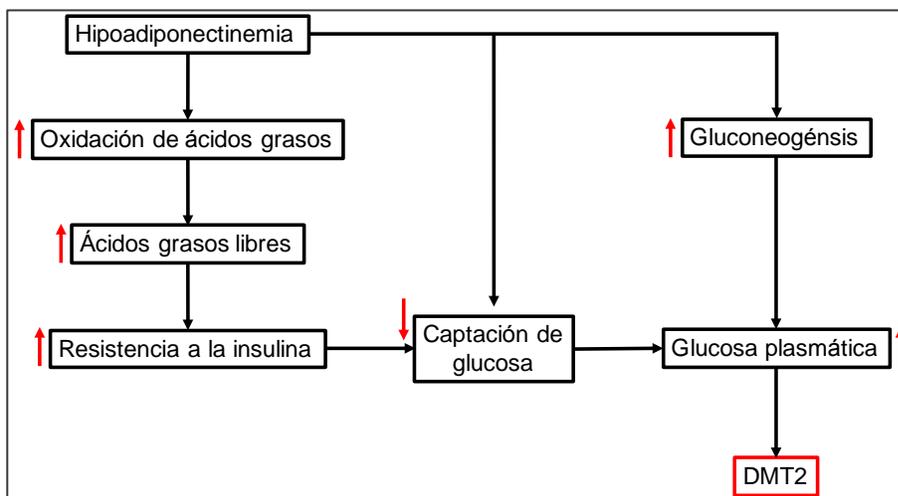


Figura 17. Diagrama del mecanismo propuesto que ocurre desde la hipoadiponectinemia hasta el comienzo de la DMT2. DMT2: diabetes mellitus tipo 2. Adaptado de Sheng, T., & Yang, K. (2008). Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics*, 35(6), 321-326.

8.2. Niveles circulantes de IL-1 β en plasma

Estudios observacionales han evidenciado la relación de la resistencia a la insulina con la inflamación sistémica de bajo grado, y han reportado que niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL- β se encuentran presentes tanto en el plasma como en el tejido adiposo de humanos (Ouchi et al., 2011). Sin embargo, este tema continúa en debate, debido a los resultados contrastantes que existen entre estudios. En este trabajo, concentraciones mayores de IL-1 β fueron encontrados en mujeres del grupo OB+DMT2 en comparación con mujeres de los grupos OB y NP, sin embargo, las concentraciones de IL-1 β en plasma entre los grupos OB y NP fueron similares.

En México, pocos estudios han evaluado los niveles de IL-1 β en la población adulta femenina con las características que en este trabajo se planteó. En la literatura es más frecuente encontrar estudios en población pediátrica, como el de Balas-Nakash et al., en donde encontraron niveles elevados de IL-1 β circulantes en niños con sobrepeso u obesidad (según IMC y grasa corporal total) en comparación con niños con peso normal (Balas-Nakash et al., 2013).

Concentraciones semejantes de IL-1 β en suero de mujeres con obesidad y con normopeso han sido reportados en mujeres de Corea del Sur, sin embargo, dentro de las limitaciones de este estudio es que no incluyó dentro de la muestra, a un grupo de mujeres con obesidad y DMT2 (Kang et al., 2016). En otro estudio realizado por O'Rourke et al. que incluyó a sujetos (hombres y mujeres) con obesidad mórbida (IMC > 35 kg/m²) y sujetos delgados sanos como grupo control, y a quienes se les determinó el perfil inflamatorio tanto en el sobrenadante de células mononucleares de sangre periférica (CMSP), como en suero, encontraron concentraciones significativamente menores de IL-1 β en el sobrenadante del cultivo de CMSP de los sujetos con obesidad mórbida comparado con el de sujetos delgados, mientras que en el suero, IL-1 β no fue detectado en ambos grupos (O'Rourke et al., 2006). En un estudio transversal realizado en mujeres afroamericanas, que incluyó a dos grupos, el primero compuesto por mujeres con obesidad sin ninguna alteración metabólica y otro grupo con mujeres con obesidad y prediabetes, no encontraron diferencias significativas en los niveles de IL-1 β circulantes. Más reciente, en el 2016, en un estudio realizado en Estados Unidos en mujeres adultas, tampoco encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de IL-1 β entre mujeres con peso normal y con sobrepeso u obesidad; si bien, los niveles de IL-1 β fueron mayores en el grupo de mujeres con sobrepeso u obesidad, no fue lo suficiente para alcanzar significancia estadística (Al-Safi et al., 2016). Otro estudio transversal en población de Vietnam, que incluyó a hombres y mujeres, mostró que los niveles plasmáticos de IL-1 β se encontraban elevados de manera substancial en sujetos con obesidad y DMT2, comparado con sujetos con obesidad y peso normal, además, en este estudio se observó diferencia significativa en los niveles de IL-1 β entre sujetos con obesidad y peso normal, siendo más altos en sujetos con obesidad (Tong et al., 2016).

Actualmente existen escasas revisiones sistemáticas y meta-análisis que nos den un panorama más amplio del riesgo de DMT2 asociado a los niveles elevados de IL-1 β . La única revisión sistemática y meta-análisis (Liu et al., 2016)

que incluyó 3 estudios prospectivos (Marques-Vidal et al., 2012; Mirza et al., 2012; Spranger, Kroke, Mohlig, Hoffmann, et al., 2003) para evaluar la asociación entre las concentraciones de IL-1 β con el riesgo de desarrollar DMT2 en mujeres y hombres, encontraron que existía una relativa baja relación entre los niveles de IL-1 β y el riesgo de desarrollar DMT2 (RR 0.87; IC95% 0.59 – 1.15). Cabe destacar que este meta-análisis incluyó un estudio con una muestra pequeña y un tiempo corto de seguimiento, aunque también, fue el único que incluyó a una población México-americana (Mirza et al., 2012).

Existen dos posibles explicaciones del por qué la discrepancia de los resultados de este trabajo con los estudios reportados. Primero, los niveles de citocinas varían entre individuos, por lo que se sugiere que las diferencias con otros estudios, puede ser atribuible a la variación que existe entre la población humana (Kyzer, Binyamini, Chaimoff, & Fishman, 1999). Segundo, la falta de otros parámetros bioquímicos como el perfil de lípidos, o inclusive otros marcadores de inflamación, que podrían aportar mayor información con respecto al estado metabólico de las mujeres del grupo control, debido a que es posible que una persona sana presente un fenotipo metabólicamente obeso, o mujeres del grupo OB que presenten un fenotipo metabólicamente sano.

Evidencia en modelos murinos sugiere que la IL-1 β se encuentra profundamente involucrada en el desarrollo de la resistencia a la insulina a partir de la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad (Tack, Stienstra, Joosten, & Netea, 2012; Wen et al., 2011). La producción de IL-1 β proviene de diferentes señales metabólicas sinérgicas en la obesidad y la DMT2. En el páncreas, factores que provocan estrés en las células β pancreáticas, como la constante elevación en los niveles de ácidos grasos libres y glucosa circulantes, contribuyen a la inflamación de los islotes pancreáticos, el cual es mediado por la producción de IL-1 β a consecuencia de la activación del inflammasoma NLRP3 por las mismas células β pancreáticas y por macrófagos infiltrados. La persistente inflamación crónica provoca disfunción de los islotes y finalmente DMT2 (Burke

et al., 2015; Maedler et al., 2002). Por otro lado, en el tejido adiposo también ocurre la respuesta pro-inflamatoria. Los adipocitos comienzan a atrofiarse y a morir debido al aumento en el almacén de nutrientes, principalmente a través de mecanismos relacionados al estrés del retículo endoplásmico y a la hipoxia. El tejido adiposo (principalmente macrófagos M1) estresado comienza a secretar adipocitocinas pro-inflamatorias que promueven a su vez resistencia a la insulina. Los macrófagos son la principal fuente de secreción de IL-1 β , además de las células T. De manera general, la IL-1 β mantiene su activación de forma autócrina y parácrina, lo que exacerba la respuesta inflamatoria crónica en la obesidad y la DMT2 (Herder, Dalmas, Boni-Schnetzler, & Donath, 2015; Zhao, Dharmadhikari, Maedler, & Meyer-Hermann, 2014). Maedler et al. demostraron por primera vez que las células β pancreáticas de sujetos con DMT2 producían IL-1 β , seguido de la activación de NF- κ B lo que contribuye a la disminución en la función de las células β pancreáticas (Maedler et al., 2002). Lo que plantea la posibilidad de que en mujeres con obesidad y DMT2, el tejido pancreático aporte una cantidad agregada de IL-1 β , y esto se refleje en los niveles altos en este grupo de mujeres. A partir de estos antecedentes, los resultados de este trabajo sugieren que los niveles de IL-1 β podría ser un marcador de un estado inflamatorio más avanzado.

8.3. Índice relativo Adiponectina/IL-1 β

En este estudio, valores elevados del Índice relativo Adiponectina/IL-1 β (índice relativo A/IL-1 β) correspondían a mujeres del grupo NP a comparación de los grupos OB y OB+DMT2. Sin embargo, aunque en mujeres del grupo OB+DMT2 los valores del Índice relativo A/IL-1 β eran menores en comparación con mujeres del grupo OB, esta no alcanzó la significancia estadística. A la fecha, en México ningún estudio ha evaluado el índice relativo A/IL-1 β en la población femenina. El único estudio que ha evaluado este índice es el conducido por Tong et al. en población vietnamita, desarrollado por ellos mismos (Tong et al., 2016). Sin embargo, en este estudio solo datos de correlación entre el Índice relativo A/IL-1 β e índices de resistencia a la insulina (HOMA-IR y QUICKI) fueron

mostrados. La racionalidad de este índice surge a partir de los resultados obtenidos de un estudio previo en donde el índice adiponectina/resistina fue propuesto como marcador para el diagnóstico de resistencia a la insulina, DMT2 y síndrome metabólico (Lau & Muniandy, 2011). Sin embargo, sería arriesgado proponer que el índice relativo $A/IL-1\beta$ es un posible predictor de resistencia a la insulina, para esto son necesarios más estudios en diferentes poblaciones que determinen la sensibilidad, especificidad y puntos de corte de este índice. Por último, como fue mencionado, este índice no ha sido evaluado en otros estudios, por lo que hace de este trabajo un avance relevante en el conocimiento, con la esperanza de ser incluido en futuros análisis.

8.4. Correlación entre adiponectina e $IL-1\beta$ con la edad

Evidencia sugiere que la resistencia a la insulina incrementa paralelamente con la edad, lo que podría predecir bajas concentraciones de adiponectina en adultos mayores (Cnop et al., 2003). Interesantemente, en este trabajo, encontramos que los niveles plasmáticos de adiponectina se correlacionaron positiva y significativamente con la edad, después de realizar el ajuste con la circunferencia de cintura, variable de confusión que sesga los niveles de adiponectina plasmática. Estos resultados se alinean con lo reportado por Obata et al., en los que en mujeres japonesas, la edad se correlaciona con los niveles de adiponectina positivamente posterior al ajuste por CC, independientemente del diagnóstico de DMT2 (Obata et al., 2013). También se ha observado una correlación positiva entre los niveles de adiponectina con la edad en población mixta de Jordania con DMT2 (Aleidi, Issa, Bustanji, Khalil, & Bustanji, 2015). Igualmente, en otro estudio conducido por Isobe et al. en mujeres japonesas se observó también una correlación positiva, y además sugiere que la elevación de los niveles plasmáticos de adiponectina en mujeres, se da de forma brusca hasta los 50 años de edad, y posteriormente la producción de esta adipocitocina, se va dando de forma gradual (Isobe et al., 2005). En México, un estudio realizado en el estado de San Luis Potosí que incluyó a mujeres, de las cuales el 70%

presentaba sobrepeso u obesidad de acuerdo al IMC, se observó correlación positiva y significativa entre los niveles plasmáticos de adiponectina con la edad en el análisis de regresión simple ($r = 0.23$; $P = 0.03$) (Ochoa-Martinez, Cardona-Lozano, Carrizales-Yanez, & Perez-Maldonado, 2018).

El aumento en las concentraciones de adiponectina con la edad puede ser debido a dos factores principalmente. Primero, se ha evidenciado que las hormonas sexuales esteroideas (testosterona y estrógeno) también tienen la capacidad de inhibir la producción de adiponectina (Aleidi et al., 2015; Bottner et al., 2004; Nishizawa et al., 2002), sin embargo, estas hormonas van decreciendo a medida que incrementa la edad y, por lo tanto, van induciendo un incremento en la producción de adiponectina. Un factor adicional que se encuentra involucrado en el aumento de las concentraciones de adiponectina junto con la edad, es atribuido a una disminución en la función renal, lo que provoca una reducción en el aclaramiento de la adiponectina por el riñón (Isobe et al., 2005).

En lo que respecta a la correlación de IL-1 β con la edad, en este trabajo también se observó una correlación positiva y significativa entre estas dos variables, incluso después de ajustar por CC. Se ha reportado que los niveles de citocinas pro-inflamatorias especialmente la IL-6 y TNF- α incrementan con la edad, incluso en individuos aparentemente sanos (Cohen, Pieper, Harris, Rao, & Currie, 1997; Ershler, Sun, & Binkley, 1994; Fagiolo et al., 1993; Ferrucci et al., 2005; Wei, Xu, Davies, & Hemmings, 1992), sin embargo, a la fecha, el mecanismo exacto por el cual ocurre esto no ha quedado del todo claro. Un mecanismo propuesto involucra al tejido adiposo. Es bien sabido que la proporción de tejido adiposo, tanto visceral como total, incrementa con la edad y que además hay una disminución de hormonas sexuales posterior a la menopausia. En 2014, un estudio conducido por Malutan et al. mostró que las mujeres en etapa menopáusica presentaban niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-8 y TNF- α) en suero comparado con mujeres fértiles, posiblemente debido a que la menopausia se encuentra acompañado por

disfunción de monocitos y macrófagos debido a la deficiencia de estrógeno (Malutan, Dan, Nicolae, & Carmen, 2014). Otro posible mecanismo es el asociado al estrés oxidativo relacionado con la edad, que además involucra una respuesta inflamatoria y por lo tanto un aumento en la secreción de citocinas pro-inflamatorias (Singh & Newman, 2011).

8.5. Correlación entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β .

En este estudio, aunque no se observó una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de adiponectina con IL-1 β , el coeficiente de correlación mostró una tendencia negativa, es decir, al incrementar los niveles circulantes de IL-1 β , disminuyen los niveles de adiponectina. Otros estudios reportan una correlación negativa significativa entre adiponectina e IL-1 β en sujetos con obesidad y DMT2 en Vietnam (Tong et al., 2016) y en adultos mayores con DMT2 y disfunción cognitiva en Polonia (Gorska-Ciebiada, Saryusz-Wolska, Borkowska, Ciebiada, & Loba, 2016). Por otro lado, en mujeres de Grecia con diabetes gestacional no se observó correlación significativa entre los niveles séricos de adiponectina e IL-1 β al ser comparado con mujeres sin diabetes gestacional (Vitoratos et al., 2008). En un estudio prospectivo que buscó la asociación en los niveles de adiponectina e IL-1 β con el desarrollo de síndrome metabólico y que incluyó hombres y mujeres de Finlandia, no se observó correlación parcial significativa (ajustado por edad y sexo) entre los niveles circulantes de IL-1 β y adiponectina (Ahonen, Saltevo, Kautiainen, Kumpusalo, & Vanhala, 2012).

La IL-1 β es considerada una adipocitocina pro-inflamatoria, con la capacidad de disminuir la secreción de adiponectina en los adipocitos y provocar resistencia a la insulina (Lagathu et al., 2006; Simons, van den Pangaart, van Roomen, Aerts, & Boon, 2005). Estudios *in vitro* y en modelos murinos muestran que IL-1 β atenúa la expresión y secreción de adiponectina, posiblemente a través de la sobre regulación de otras citocinas como IL-6 (Lagathu et al., 2006).

8.6. Correlación entre los niveles de adiponectina e IL-1 β con glucosa e insulina en plasma

En este trabajo, las concentraciones de adiponectina plasmática se correlacionaron inversamente con los niveles plasmáticos de glucosa e insulina y en ayunas en mujeres adultas con obesidad y DMT2. Estos resultados son consistentes con los reportados en otros trabajos. En población mixta vietnamita se ha reportado correlación inversa entre las concentraciones de adiponectina plasmática con los niveles de glucosa e insulina (Tong et al., 2016), en población masculina con DMT2 y síndrome metabólico de Malasia (Lau & Muniandy, 2011), en sujetos caucásicos y nativos Pima norteamericanos con obesidad y DMT2 (Weyer et al., 2001) y en pacientes con DMT2 y urolitiasis (Devasia et al., 2017). En población infantil mexicana, los niveles de adiponectina se asoció fuertemente con los niveles plasmáticos de insulina (Cruz et al., 2004). Estudios en tejidos humanos y animales, mantienen la postura de que la adiponectina tiene un papel importante en la modulación de metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a los efectos de la insulina (Wasim et al., 2006). La adiponectina puede reducir la producción de glucosa en el hígado e incrementar la utilización de glucosa por el músculo, posiblemente por mecanismos que involucran la oxidación de ácidos grasos y reduciendo la cantidad de AGL circulantes (Yang et al., 2001). En modelos murinos (wild-type y resistentes a la insulina) se ha observado que el tratamiento con inyecciones de adiponectina recombinante resulta en una disminución aguda significativa de los niveles plasmáticos de glucosa independiente de los niveles de insulina plasmática (Berg, Combs, Du, Brownlee, & Scherer, 2001).

En cuanto a IL-1 β , esta solo se correlacionó negativamente con los niveles de insulina en plasma, pero no con la glucosa. Evidencia del papel de la respuesta inflamatoria durante el desarrollo de la DMT2 ha ido en aumento en los últimos años. IL-1 β ha sido reportado que contribuye en la disfuncionalidad de las células β pancreáticas (Maedler et al., 2002), la IL-1 β ha sido reconocida por estimular su propia producción a través de retroalimentación positiva en las células β al

estar en constante estímulo a la glucosa. IL-1 β , además, atrae a células del sistema inmune, principalmente macrófagos, lo que contribuye a una fuente extra de IL-1 β y otras citocinas pro-inflamatorias (Boni-Schnetzler et al., 2008; Ehses et al., 2007), agravando el estado inflamatorio, no solo en el tejido pancreático, sino en todos los tejidos dependientes de insulina. La resistencia a la insulina puede conllevar a una respuesta adaptativa compensatoria a través de diversos mecanismos, que incluye el incremento en la cantidad en la secreción de insulina de las células β pancreáticas, la elevación de la producción endógena de insulina, y la disminución en la captación de glucosa por tejidos periféricos dependientes de insulina (Boni-Schnetzler & Donath, 2013).

8.7. Correlación entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β con parámetros antropométricos

En este estudio los niveles de adiponectina plasmática se correlacionaron negativamente con el IMC, CC, ICC e ICT incluso posterior al ajuste por edad. Los resultados que muestran la correlación negativa entre las concentraciones de adiponectina e IMC en mujeres adultas mexicanas en este trabajo concuerdan con reportes previos en mujeres afroamericanas y caucásicas (Cnop et al., 2003; Cohen et al., 2011), en población asiática (Hotta et al., 2000), camerunés (Ayina et al., 2016), vietnamita (hombres y mujeres) (Tong et al., 2016), y en población masculina de Malasia (Lau & Muniandy, 2011). En población mexicana, de acuerdo a los resultados de la cohorte MTC ES Maestras, en mujeres postmenopausicas los niveles de adiponectina se asociaron negativamente con el IMC (Rinaldi et al., 2015). Tong et al. en el 2016 mostró que los niveles de adiponectina fueron abundantes en el plasma de sujetos sanos normopeso; mientras que en sujetos con obesidad y con OB+DMT2 fueron significativamente menores a pesar de que la adiponectina es secretada únicamente por el tejido adiposo (Tong et al., 2016). Weyer et al. en su estudio conducido en 2001, reportó que la obesidad y DMT2 se asociaron con la presencia de hipoadiponectinemia en diferentes grupos étnicos, y que la hipoadiponectinemia se relacionó más con el grado de resistencia a la insulina, que con el grado de adiposidad e intolerancia

a la glucosa (Weyer et al., 2001). Contrariamente, los niveles de adiponectina en sujetos con obesidad, se identificaron disminuidos, a pesar de tener más cantidad de tejido adiposo, lo que plantea una interesante paradoja. Estudios previos de acuerdo a sus resultados especulan que la supresión de la adiponectina durante la obesidad puede estar dado por retroalimentación negativa autócrina en el tejido adiposo blanco (Lu, 2006). Otra hipótesis plantea que la disminución en los niveles de adiponectina es debido a que existe una regulación mutua y negativa entre TNF- α y adiponectina, la expresión de TNF- α se correlaciona positivamente con el IMC, por lo que TNF- α podría ser la adipocitocina que suprime los niveles de adiponectina cuando el tejido adiposo incrementa (Lihn, Pedersen, & Richelsen, 2005).

La CC, ICC, ICT son herramientas que han sido utilizadas para la evaluación de la distribución de la grasa corporal. Independientemente de la masa corporal, un incremento de tejido adiposo en la región central o abdominal representa un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas (Spolidoro et al., 2013). Valores en mujeres de CC, ICC e ICT mayores a 80 cm, 0.85 y 0.5 respectivamente, representan riesgo de morbilidad (OMS, 2008). En este estudio los niveles de adiponectina se correlacionaron negativa y significativamente con indicadores de obesidad abdominal (CC, ICC e ICT), obteniendo resultados similares a los reportados en estudios previos. La CC fue inversamente correlacionada con los niveles de adiponectina sérica en población caucásica norteamericana (Ahl et al., 2015), de Camerún (Ayina et al., 2016), en mujeres de México (Rinaldi et al., 2015), Argentina (Bonneau, Pedrozo, & Berg, 2014), Irán (Kajbafi, Saki, AfsharManesh, & Farideh, 2015), y del sur de África (van Zyl, van der Merwe, van Rooyen, Joubert, & Walsh, 2017). En lo que respecta al ICC, se ha reportado correlación inversa con los niveles de adiponectina en población femenina mexicana (Rinaldi et al., 2015), en población mixta de Camerún (Ayina et al., 2016) y en mujeres árabes con síndrome de ovario poliquístico (Al-Awadi et al., 2016). Para el caso de ICT, reportes indican que existe una correlación

inversa con los niveles de adiponectina en mujeres con obesidad y riesgo de presentar DMT2 (Ayina et al., 2016; Rinaldi et al., 2015; Zeng et al., 2016).

De acuerdo al análisis de correlación de *Spearman*, la IL-1 β se correlacionó positivamente con el IMC, la CC, CCa y el ICT, sin embargo, al ajustar las correlaciones por edad, las correlaciones significativas se perdieron. La falta de correlación entre los niveles de IL-1 β en plasma y los parámetros antropométricos contrasta con los encontrados en unos estudios, sin embargo, concuerda con otros. En el estudio realizado por Satpathy et al. en hombres y mujeres con diagnóstico de obesidad y periodontitis de la India, los niveles de IL-1 β se correlacionaron significativamente con CC e ICC, sin embargo, en este estudio no realizaron ajuste por ninguna otra variable de confusión, lo que podría estar sesgando los resultados (Satpathy et al., 2015). En un estudio de casos y controles de mujeres caucásicas y afroamericanas dentro de la cohorte de WHI-OS en Estados Unidos, no observaron correlación significativa entre las concentraciones de IL-1 β con el IMC y la CC en mujeres del grupo control (IMC = 25.6 kg/m²) (Wang et al., 2011). Estos resultados proponen la idea de que los niveles de IL-1 β se encuentran asociados más a la resistencia a la insulina que a la adiposidad. Por otro lado, en un ensayo controlado aleatorizado en el que a sujetos con obesidad y DMT2 se les administró 100 mg/día de anakinra (un antagonista del receptor de interleucina-1 humano recombinante) o placebo durante 13 semanas mostró que los sujetos a los que se les administró el tratamiento con anakinra mejoraron la glucemia, la función secretoria de las células β pancreáticas y redujeron significativamente los marcadores de inflamación sistémica, sin embargo, cambios significativos en el IMC no fueron observados (Larsen et al., 2007).

La patogenicidad del tejido adiposo durante la obesidad difiere de acuerdo a la localización, visceral o subcutáneo. Por un lado, la expansión del tejido adiposo en la región abdominal o visceral ha sido correlacionada fuertemente con la resistencia a la insulina, DMT2 y enfermedades cardiovasculares tanto en

humanos como en modelos animales (Emanuela et al., 2012; Hayashi et al., 2003). El tejido adiposo visceral es el tejido más activo, desde el punto de vista metabólico, y es más susceptible a la lipólisis que el tejido adiposo subcutáneo (van Harmelen et al., 2002), está asociado a una mayor producción de adipocitocinas pro-inflamatorias, como IL-1 β (Ballak, Stienstra, Tack, Dinarello, & van Diepen, 2015), IL-6 (Ballak et al., 2015; You et al., 2008), TNF- α (Ballak et al., 2015; Bertin et al., 2000; van Harmelen et al., 2002), PAI-I (Alessi et al., 1997; You et al., 2008) y proteína C reactiva (PCR) (You et al., 2008); además de ser la fuente de producción de adiponectina. Se ha observado en tejido humano de sujetos con obesidad y DMT2, que existe correlación positiva entre el tamaño de los adipocitos con la producción de adipocitocinas pro-inflamatorias, como TNF- α , IL-6 y la PCR; así como una correlación negativa entre el tamaño de los adipocitos con la producción de adiponectina (Bahceci et al., 2007).

8.8. Correlación entre los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β con resistencia a la insulina

El método de referencia para la medición de sensibilidad a la insulina es la pinza euglucémica hiperinsulinémica, sin embargo, es un método costoso y tardado, por lo que se desarrollaron métodos eficaces y menos invasivos para la determinación de resistencia/sensibilidad a la insulina, como el índice HOMA1-IR, HOMA2-IR, HOMA2%B y QUICKI (Gutch, Kumar, Razi, Gupta, & Gupta, 2015). La resistencia a la insulina es descrita como un umbral de respuesta elevado a la insulina en el músculo esquelético, tejido adiposo, e hígado; así como una reducción en el transporte de glucosa en las células del músculo, y un incremento en la producción de glucosa en hígado (Lascar et al., 2018).

En nuestro estudio, los niveles plasmáticos de adiponectina se correlacionaron positivamente con los índices HOMA2-%S y QUICKI, es decir, a mayor cantidad de adiponectina en plasma, mayor sensibilidad a la insulina. Por otro lado, correlaciones negativas fueron observadas entre las concentraciones de adiponectina en plasma con los índices HOMA2-IR, HOMA2-%B. La

correlación significativa se mantiene aún después de realizar el ajuste por edad. Estudios en otras poblaciones han mostrado que los niveles de adiponectina se correlacionan positiva y significativamente con la sensibilidad a la insulina, en mujeres nativas Pima de Norteamérica (Tschritter et al., 2003), en mujeres de Vietnam (Tong et al., 2016), en mujeres de Korea con síndrome de ovario poliquístico (Shin, Lee, & Lee, 2011). Estos resultados son consistentes con otros estudios (Ayina et al., 2016; Tong et al., 2016). Las concentraciones de adiponectina se han correlacionado negativamente con el índice HOMA-B en hombres y mujeres con DMT2 de Sudán (Abdelgadir et al., 2013). En México, aún persiste la escasa información en población femenina con obesidad y DMT2. Un estudio transversal realizado en población infantil (niños y niñas) con normopeso y con obesidad mostró que existía una asociación inversa entre los niveles de adiponectina y HOMA-IR (Klünder-Klünder, Cruz, Garcia-Macedo, & Flores-Huerta, 2013). Estudios *in vitro* muestran que los receptores de adiponectina son los responsables de mediar una mayor fosforilación de AMPK y la actividad de PPAR- α mediante la unión con adiponectina, lo que propicia la oxidación efectiva de los ácidos grasos y la captación de glucosa (Yadav, Kataria, Saini, & Yadav, 2013). Lihn et al. en el 2003 realizaron un estudio en un grupo de familiares de primera línea de pacientes con DMT2, en donde encontraron que los familiares de primera línea se caracterizaron por tener más resistencia a la insulina, y niveles de expresión de mRNA de adiponectina en el tejido adiposo significativamente menores comparado con el grupo control. La expresión de mRNA de adiponectina se correlacionó positivamente con la sensibilidad a la insulina en sujetos control, pero no en los familiares de primer grado, lo que podría sugerir que la expresión del gen de la adiponectina se encuentra alterado en relación con la resistencia a la insulina antes del desarrollo de la DMT2 (Lihn et al., 2003). En este sentido, la hiperinsulinemia incrementa las concentraciones de ácidos grasos libres e induce una disminución de los niveles de adiponectina que en su conjunto contribuye al estado de resistencia a la insulina (Oda et al., 2008). De hecho, se ha demostrado que la adiponectina mejora la sensibilidad a

la insulina y la inflamación en un modelo animal de obesidad inducido por la dieta (Proenca et al., 2014).

Por otro lado, de acuerdo al análisis de las correlaciones parciales de *Spearman* ajustado por edad, la IL-1 β se correlacionó positivamente solo con los niveles plasmáticos de insulina en ayunas y negativamente con el índice QUICKI, sin embargo, correlaciones significativas con parámetros antropométricos de obesidad y obesidad central no fueron hallados. Evidencia reciente sugiere que IL-1 β se encuentra implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina y disfunción de las células β de los islotes pancreáticos, dado que ha sido reportado que niveles elevados de expresión de IL-1 β en el tejido adiposo y en plasma se correlacionan positivamente con la resistencia a la insulina (Meier et al., 2002; Moschen et al., 2011). Niveles elevados de expresión de IL-1 β ha sido reportado en tejido adiposo de ratones con obesidad y resistentes a la insulina (inducido por dieta y ob/ob), mientras que en células 3T3-L1 y en adipocitos humanos la fosforilación de los componentes de la vía de señalización de la insulina (incluyendo IRS-1 y PKB) se inhibía al ser tratados con IL-1 β (Lagathu et al., 2006). En el año 2002, se le tomó gran importancia a la IL-1 β , debido a que se demostró por primera vez que la hiperglucemia (característica de la DMT2) incrementaba la producción de IL-1 β por las células β pancreáticas acompañado por la disfunción de los islotes y una menor producción de insulina (Maedler et al., 2002). Los efectos nocivos de la IL-1 β pueden ser inhibidos por el antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1ra), su antagonista natural, el cual es producido por el tejido adiposo, hígado y bazo (Carstensen et al., 2010; Juge-Aubry et al., 2003).

8.9. Correlación entre niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β con la PAS Y PAD

Existe evidencia que muestra que los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan inversamente tanto con la PAS y la PAD relacionada a la adiposidad (Kim et al., 2013; Peri-Okonny et al., 2017). En este trabajo, la adiponectina plasmática se correlacionó de manera inversa tanto con la PAS y la PAD de las mujeres del estudio, aún después del ajuste por edad. Las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 presentaron niveles semejantes de presión arterial, correspondientes a un estado pre-hipertenso de acuerdo a las nuevas guías de la AHA (Whelton et al., 2018). Estudios, en su mayoría prospectivos, han asociado a la hipoadiponectinemia con el riesgo de presentar hipertensión incluso en población aparentemente sana (Chow et al., 2007). En un estudio transversal, los niveles de adiponectina se relacionaron inversamente con la PAS independientemente de la adiposidad en adolescentes con sobrepeso de España (De Las Heras, Lee, Bacha, Tfayli, & Arslanian, 2011). En un estudio de casos y controles anidado realizado en mujeres caucásicas y afroamericanas postmenopáusicas, los niveles bajos circulantes de adiponectina se asociaron con el riesgo de desarrollar hipertensión en un periodo de 5.9 años posterior al ajuste con variables de confusión (Wang et al., 2012). Kim et al. realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de estudios prospectivos en donde evaluaron la asociación de la hipoadiponectinemia con el riesgo de desarrollar hipertensión. Los resultados mostraron que aquellos sujetos que desarrollaron hipertensión tenían 1.64 $\mu\text{g/mL}$ (IC95% -2.07, - 1.21) de adiponectina circulante menos comparado con adultos normotensos. Además reportaron que por cada 1 $\mu\text{g/mL}$ de incremento en los niveles de adiponectina se asoció con una reducción del 6% en el riesgo de desarrollar hipertensión (IC95% 0.92, 0.97) (Kim et al., 2013).

La pieza que vincula a la DMT2 y la hipertensión es la obesidad y el exceso en la adiposidad visceral (Sowers, 2013). La inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo que persiste en el tejido adiposo conllevan a la elevación en la producción de angiotensinógeno y angiotensina II lo que conlleva a la activación

del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (Boustany et al., 2004; Massiera et al., 2001). La adiponectina ha sido identificada como un antagonista de la producción de la angiotensina II, la cual es conocida por incrementar los niveles de presión arterial y deteriorar la vasculatura (Kintscher & Unger, 2005), sin embargo, los niveles de adiponectina se encuentran depletados durante la obesidad y DMT2. La adiponectina, además, estimula la producción de óxido nítrico en el endotelio (Chen, Montagnani, Funahashi, Shimomura, & Quon, 2003), inhibe la producción y actividad del TNF- α en los macrófagos y disminuye la generación de EROs (Wang et al., 2012). Por sus propiedades anti-inflamatorias y anti-oxidantes la adiponectina puede prevenir el incremento de la presión arterial relacionada a la obesidad.

Por otro lado, los niveles plasmáticos de IL-1 β no se correlacionaron significativamente con la PAS y PAD, incluso después del ajuste por edad. Esto es consistente con algunos estudios prospectivos. Sin embargo, previos estudios epidemiológicos han mostrado que la IL-1 β se encuentra asociado con el aumento de la PAS y PAD o con un estado hipertenso (Dalekos, Elisaf, Bairaktari, Tsolas, & Siamopoulos, 1997). No obstante, con evidencia más reciente, predominantemente estudios transversales o retrospectivos, aún no ha quedado claro si la inflamación es una causa o consecuencia de la hipertensión. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles anidado que incluyó a 1600 mujeres afroamericanas y caucásicas post-menopáusicas, los niveles de IL-1 β no se asociaron con el riesgo de desarrollar hipertensión, posterior al ajuste multivariado (Wang et al., 2011). La obesidad per se representa un riesgo para el desarrollo de hipertensión, y puede ser una variable de confusión entre la inflamación y la hipertensión. Por otro lado, la inflamación y la obesidad comparten vías en común que conllevan a la hipertensión, como la sobre regulación del SRAA (Engeli et al., 2003) y alteraciones en las funciones de la insulina (Yudkin, 2003). En un estudio conducido por Wang et al. demostraron que las concentraciones plasmáticas de la PCR de alta sensibilidad incrementaban el riesgo de desarrollar hipertensión arterial en mujeres

afroamericanas y caucásicas ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$; $CC < 77 \text{ cm}$), lo que sugiere que la asociación entre la inflamación y el riesgo de desarrollar hipertensión puede estar más acentuado en personas delgadas (Wang et al., 2011).

8.10. Correlación entre HOMA-AD e índices de obesidad central e inflamación

En Japón, Matsuhisa et al. en el 2007 propusieron el índice HOMA-AD, un índice modificado del índice HOMA-IR para la identificación de la resistencia a la insulina. El índice HOMA-AD incorpora en el denominador, las concentraciones circulantes de adiponectina total y por lo tanto incluye una medición indirecta de adiposidad (Matsuhisa et al., 2007). HOMA-AD ha demostrado ser mejor predictor de resistencia a la insulina en población japonesa con y sin DMT2 comparado con el índice HOMA-IR (Matsuhisa et al., 2007).

En este estudio, HOMA-AD fue mayor en mujeres de los grupos OB y OB+DMT2, que en mujeres normopeso. El índice HOMA-AD se correlacionó positivamente con el IMC, CC, ICC, ICT, PAS, PAD e IL-1 β . A la fecha, pocos estudios han estudiado la correlación entre el índice HOMA-AD e índices de adiposidad, presión arterial e inflamación; en población mexicana no fue posible localizar publicaciones para contrastar estos resultados. En Brasil, un estudio transversal realizado por Vilela et al. en población adulta sin diagnóstico de DMT2, encontraron que el índice HOMA-AD se correlacionó positivamente con el IMC, CC, PAS, PAD y con la PCR (Vilela et al., 2016). Otro estudio transversal realizado en adolescentes con obesidad mostró una correlación positiva entre el índice HOMA-AD y CC (Masquio et al., 2015). En otro estudio realizado en Brasil con niños con obesidad, el índice HOMA-AD se asoció positivamente con los niveles de resistina, una adipocitocina de naturaleza pro-inflamatoria (Simões et al., 2018). En un estudio de casos y controles anidado que incluyó a infantes con y sin obesidad residentes de Brasil, se encontró asociación entre el índice HOMA-AD con los niveles de adiponectina, PCR y la PAS (Gomes Domingos et al.,

2014). Makni et al. en el 2012 encontró correlación positiva entre HOMA-AD, CC, PAS y PAD en niñas con síndrome metabólico de Túnez (Makni et al., 2012).

A manera de resumen, valores similares en los valores de HOMA2-IR fueron observadas entre las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2, lo que podría explicar que las mujeres de estos grupos tengan valores similares de adiponectina en plasma. Por otro lado, los niveles de IL-1 β se asocian mayormente a un estado de severidad de la inflamación más crónico, por lo que en mujeres con OB+DTM2 los valores de IL-1 β se encuentran elevados de manera significativa con respecto a los grupos OB y NP.

9. CONCLUSIONES

1. Las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 presentaron valores de IMC, CC, CCa, ICC e ICT semejantes, y significativamente mayores comparado con mujeres del grupo NP. Además, los grupos OB y OB+DMT2 mostraron valores mayores de PAS comparado con mujeres NP. Las mujeres del grupo OB presentaron valores de PAD significativamente mayores al ser comparado con el grupo NP.
2. Las mujeres del grupo OB+DTM2 presentaron valores plasmáticos de glucosa significativamente mayores en comparación con las mujeres de los grupos NP y OB. Las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 presentaron hiperinsulinemia en comparación con las mujeres del grupo NP.
3. Las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 presentaron mayor resistencia a la insulina (HOMA2-IR y HOMA-AD) que el grupo NP. Además, las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2 presentaron menor sensibilidad a la insulina, evaluado por HOMA2-%S y QUICKI que el grupo NP. Los valores de HOMA2-%B fueron significativamente mayores en mujeres del grupo OB comparado con mujeres del grupo OB+DMT2.
4. Una hiperadiponectinemia fue observada en las mujeres del grupo NP en comparación con las mujeres de los grupos OB y OB+DMT2. Los niveles plasmáticos de IL-1 β fueron mayores en mujeres con OB+DMT2 comparado con mujeres de los grupos NP y OB.
5. No hubo correlación significativa entre los niveles de adiponectina e IL-1 β en plasma.
6. La adiponectina plasmática se correlacionó negativamente con parámetros antropométricos de obesidad, no obstante, no hubo correlación entre los niveles circulantes de IL-1 β y parámetros antropométricos.

7. Los niveles plasmáticos de adiponectina e IL-1 β se correlacionaron positivamente con la edad, posterior al ajuste con la circunferencia de cintura.
8. Los niveles de adiponectina se correlacionaron negativamente con la glucosa e insulina en plasma, y con índices de resistencia a la insulina independientemente de la edad.
9. Los niveles plasmáticos de IL-1 β se correlacionaron positivamente con los niveles de insulina en ayunas y negativamente con los valores de QUICKI independientemente de la edad.
10. Los niveles plasmáticos de adiponectina se correlacionaron negativamente con los valores de PAS y PAD independiente de la edad.

10. REFERENCIAS

- Abdelgadir, M., Karlsson, A. F., Berglund, L., & Berne, C. (2013). Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1), 15. doi:10.1186/1758-5996-5-15
- ADA. (2016). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 39 Suppl 1, S13-22. doi:10.2337/dc16-S005
- Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*, 11(8), 327-332.
- Ahl, S., Guenther, M., Zhao, S., James, R., Marks, J., Szabo, A., & Kidambi, S. (2015). Adiponectin Levels Differentiate Metabolically Healthy vs Unhealthy Among Obese and Nonobese White Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(11), 4172-4180. doi:10.1210/jc.2015-2765
- Ahmad, S. I. (2013). Diabetes: An Old Disease, a New Insight. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. doi:10.1007/978-1-4614-5441-0
- Ahonen, T. M., Saltevo, J. T., Kautiainen, H. J., Kumpusalo, E. A., & Vanhala, M. J. (2012). The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 22(3), 285-291. doi:10.1016/j.numecd.2010.07.001
- Al Khaldi, R., Mojiminiyi, O., AlMulla, F., & Abdella, N. (2015). Associations of TERC Single Nucleotide Polymorphisms with Human Leukocyte Telomere Length and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*, 10(12), e0145721. doi:10.1371/journal.pone.0145721
- Al-Awadi, A. M., Sarray, S., Arekat, M. R., Saleh, L. R., Mahmood, N., & Almawi, W. Y. (2016). The high-molecular weight multimer form of adiponectin is a useful marker of polycystic ovary syndrome in Bahraini Arab women. *Clin Nutr ESPEN*, 13, e33-e38. doi:10.1016/j.clnesp.2016.03.078
- Al-Safi, Z. A., Liu, H., Carlson, N. E., Chosich, J., Harris, M., Bradford, A. P., . . . Polotsky, A. J. (2016). Omega-3 Fatty Acid Supplementation Lowers Serum FSH in Normal Weight But Not Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(1), 324-333. doi:10.1210/jc.2015-2913
- Aleidi, S., Issa, A., Bustanji, H., Khalil, M., & Bustanji, Y. (2015). Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Saudi Pharm J*, 23(3), 250-256. doi:10.1016/j.jsps.2014.11.011
- Alessi, M. C., Peiretti, F., Morange, P., Henry, M., Nalbone, G., & Juhan-Vague, I. (1997). Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*, 46(5), 860-867.
- Amar, J., Chabo, C., Waget, A., Klopp, P., Vachoux, C., Bermudez-Humaran, L. G., . . . Burcelin, R. (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*, 3(9), 559-572. doi:10.1002/emmm.201100159

- American Diabetes, A. (2018). 15. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl 1), S152-S153. doi:10.2337/dc18-S015
- Apte, R. N., Dotan, S., Elkabets, M., White, M. R., Reich, E., Carmi, Y., . . . Voronov, E. (2006). The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. *Cancer Metastasis Rev*, 25(3), 387-408. doi:10.1007/s10555-006-9004-4
- Ashwell, M., Gunn, P., & Gibson, S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 13(3), 275-286. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x
- Association, W. M. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20), 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Astrup, A. (1999). Macronutrient balances and obesity: the role of diet and physical activity. *Public Health Nutr*, 2(3A), 341-347.
- August, G. P., Caprio, S., Fennoy, I., Freemark, M., Kaufman, F. R., Lustig, R. H., . . . Endocrine, S. (2008). Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(12), 4576-4599. doi:10.1210/jc.2007-2458
- Ayina, C. N. A., Noubiap, J. J. N., Etoundi Ngoa, L. S., Boudou, P., Gautier, J. F., Mengnjo, M. K., . . . Sobngwi, E. (2016). Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population. *Lipids in Health and Disease*, 15(1). doi:10.1186/s12944-016-0264-x
- Bahceci, M., Gokalp, D., Bahceci, S., Tuzcu, A., Atmaca, S., & Arikan, S. (2007). The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest*, 30(3), 210-214.
- Bajzova, M., Kovacikova, M., Vitkova, M., Klimcakova, E., Polak, J., Kovacova, Z., . . . Stich, V. (2008). Retinol-binding protein 4 expression in visceral and subcutaneous fat in human obesity. *Physiol Res*, 57(6), 927-934.
- Balas-Nakash, M., Perichart-Perera, O., Benitez-Arciniega, A., Tolentino-Dolores, M., Mier-Cabrera, J., & Vadillo-Ortega, F. (2013). [Association between adiposity, inflammation and cardiovascular risk factors in school-aged Mexican children]. *Gac Med Mex*, 149(2), 196-203.
- Ballak, D. B., Stienstra, R., Tack, C. J., Dinarello, C. A., & van Diepen, J. A. (2015). IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine*, 75(2), 280-290. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.005
- Barquera, S., Campos-Nonato, I., Aguilar-Salinas, C., Lopez-Ridaura, R., Arredondo, A., & Rivera-Dommarco, J. (2013). Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health*, 9, 3. doi:10.1186/1744-8603-9-3
- Bauernfeind, F. G., Horvath, G., Stutz, A., Alnemri, E. S., MacDonald, K., Speert, D., . . . Latz, E. (2009). Cutting edge: NF-kappaB activating pattern

- recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol*, 183(2), 787-791. doi:10.4049/jimmunol.0901363
- Berg, A. H., Combs, T. P., Du, X., Brownlee, M., & Scherer, P. E. (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 7(8), 947-953. doi:10.1038/90992
- Bertin, E., Nguyen, P., Guenounou, M., Durlach, V., Potron, G., & Leutenegger, M. (2000). Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*, 26(3), 178-182.
- Bhupathiraju, S. N., & Hu, F. B. (2016). Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res*, 118(11), 1723-1735. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306825
- Bird, S. R., & Hawley, J. A. (2016). Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2(1), e000143. doi:10.1136/bmjsem-2016-000143
- Bjorntorp, P. (1990). "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*, 10(4), 493-496.
- Bliss, M. (2013). *The Discovery of Insulin* (1st edition ed.).
- Bluher, M. (2016). Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)*, 130(18), 1603-1614. doi:10.1042/CS20160005
- Bluher, M., & Mantzoros, C. S. (2015). From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 64(1), 131-145. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.016
- Boden, G. (2011). Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 18(2), 139-143. doi:10.1097/MED.0b013e3283444b09
- Boden, G., & Shulman, G. I. (2002). Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*, 32 Suppl 3, 14-23.
- Boni-Schnetzler, M., & Donath, M. Y. (2013). How biologics targeting the IL-1 system are being considered for the treatment of type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*, 76(2), 263-268. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04297.x
- Boni-Schnetzler, M., Thorne, J., Parnaud, G., Marselli, L., Ehses, J. A., Kerr-Conte, J., . . . Donath, M. Y. (2008). Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta -cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(10), 4065-4074. doi:10.1210/jc.2008-0396
- Bonneau, G. A., Pedrozo, W. R., & Berg, G. (2014). Adiponectin and waist circumference as predictors of insulin-resistance in women. *Diabetes Metab Syndr*, 8(1), 3-7. doi:10.1016/j.dsx.2013.10.005
- Boraschi, D., & Tagliabue, A. (2013). The interleukin-1 receptor family. *Semin Immunol*, 25(6), 394-407. doi:10.1016/j.smim.2013.10.023
- Bottner, A., Kratzsch, J., Muller, G., Kapellen, T. M., Bluher, S., Keller, E., . . . Kiess, W. (2004). Gender differences of adiponectin levels develop during

- the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(8), 4053-4061. doi:10.1210/jc.2004-0303
- Boustany, C. M., Bharadwaj, K., Daugherty, A., Brown, D. R., Randall, D. C., & Cassis, L. A. (2004). Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287(4), R943-949. doi:10.1152/ajpregu.00265.2004
- Bruno, G., Runzo, C., Cavallo-Perin, P., Merletti, F., Rivetti, M., Pinach, S., . . . Pagano, G. (2005). Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults Aged 30-49 Years: The population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care*, 28(11), 2613-2619. doi:10.2337/diacare.28.11.2613
- Bryan, N. B., Dorfleutner, A., Rojanasakul, Y., & Stehlik, C. (2009). Activation of inflammasomes requires intracellular redistribution of the apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain. *J Immunol*, 182(5), 3173-3182. doi:10.4049/jimmunol.0802367
- Buchanan, T. A., Watanabe, R. M., & Xiang, A. H. (2010). Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(11), 4874-4876. doi:10.1210/jc.2010-2167
- Burke, S. J., Stadler, K., Lu, D., Gleason, E., Han, A., Donohoe, D. R., . . . Collier, J. J. (2015). IL-1beta reciprocally regulates chemokine and insulin secretion in pancreatic beta-cells via NF-kappaB. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 309(8), E715-726. doi:10.1152/ajpendo.00153.2015
- Cai, D., Yuan, M., Frantz, D. F., Melendez, P. A., Hansen, L., Lee, J., & Shoelson, S. E. (2005). Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*, 11(2), 183-190. doi:10.1038/nm1166
- Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*, 220(2), T47-59. doi:10.1530/JOE-13-0339
- Carstensen, M., Herder, C., Kivimaki, M., Jokela, M., Roden, M., Shipley, M. J., . . . Tabak, A. G. (2010). Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes*, 59(5), 1222-1227. doi:10.2337/db09-1199
- Casanueva, F. F., Moreno, B., Rodriguez-Azaredo, R., Massien, C., Conthe, P., Formiguera, X., . . . Balkau, B. (2010). Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidaemia in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73(1), 35-40. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03727.x
- Cerhan, J. R., Moore, S. C., Jacobs, E. J., Kitahara, C. M., Rosenberg, P. S., Adami, H. O., . . . Berrington de Gonzalez, A. (2014). A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc*, 89(3), 335-345. doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.011
- Chatzigeorgiou, A., Kandaraki, E., Papavassiliou, A. G., & Koutsilieris, M. (2014). Peripheral targets in obesity treatment: a comprehensive update. *Obes Rev*, 15(6), 487-503. doi:10.1111/obr.12163
- Chavez, J. A., Holland, W. L., Bar, J., Sandhoff, K., & Summers, S. A. (2005). Acid ceramidase overexpression prevents the inhibitory effects of

- saturated fatty acids on insulin signaling. *J Biol Chem*, 280(20), 20148-20153. doi:10.1074/jbc.M412769200
- Chen, H., Montagnani, M., Funahashi, T., Shimomura, I., & Quon, M. J. (2003). Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, 278(45), 45021-45026. doi:10.1074/jbc.M307878200
- Chen, L., Chen, R., Wang, H., & Liang, F. (2015). Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol*, 2015, 508409. doi:10.1155/2015/508409
- Choi, K., & Kim, Y. B. (2010). Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*, 25(2), 119-129. doi:10.3904/kjim.2010.25.2.119
- Chow, W. S., Cheung, B. M., Tso, A. W., Xu, A., Wat, N. M., Fong, C. H., . . . Lam, K. S. (2007). Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension*, 49(6), 1455-1461. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.086835
- Cnop, M., Havel, P. J., Utzschneider, K. M., Carr, D. B., Sinha, M. K., Boyko, E. J., . . . Kahn, S. E. (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 46(4), 459-469. doi:10.1007/s00125-003-1074-z
- Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*, 9(2), 191-200. doi:10.5114/aoms.2013.33181
- Cogswell, J. P., Godlevski, M. M., Wisely, G. B., Clay, W. C., Leesnitzer, L. M., Ways, J. P., & Gray, J. G. (1994). NF-kappa B regulates IL-1 beta transcription through a consensus NF-kappa B binding site and a nonconsensus CRE-like site. *J Immunol*, 153(2), 712-723.
- Cohen, H. J., Pieper, C. F., Harris, T., Rao, K. M., & Currie, M. S. (1997). The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 52(4), M201-208.
- Cohen, S. S., Gammon, M. D., Signorello, L. B., North, K. E., Lange, E. M., Fowke, J. H., . . . Matthews, C. E. (2011). Serum adiponectin in relation to body mass index and other correlates in black and white women. *Ann Epidemiol*, 21(2), 86-94. doi:10.1016/j.annepidem.2010.10.011
- Crane, D. D., Bauler, T. J., Wehrly, T. D., & Bosio, C. M. (2014). Mitochondrial ROS potentiates indirect activation of the AIM2 inflammasome. *Front Microbiol*, 5, 438. doi:10.3389/fmicb.2014.00438
- Cruz, M., Garcia-Macedo, R., Garcia-Valerio, Y., Gutierrez, M., Medina-Navarro, R., Duran, G., . . . Kumate, J. (2004). Low Adiponectin Levels Predict Type 2 Diabetes in Mexican Children. *Diabetes Care*, 27(6), 1451-1453. doi:10.2337/diacare.27.6.1451
- Cruz-Sánchez, J., Treviño-de Alba, C., & de la Garza, A. L. (2018). An Evidence-Based Review of Dietary Supplements on Inflammatory Biomarkers in Obesity. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 6(2), 284-293. doi:10.12944/crnfsj.6.2.04
- Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., . . . Study, S. f. D. i. Y. (2014). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes

- among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*, 311(17), 1778-1786. doi:10.1001/jama.2014.3201
- Dalekos, G. N., Elisaf, M., Bairaktari, E., Tsolas, O., & Siamopoulos, K. C. (1997). Increased serum levels of interleukin-1 β in the systemic circulation of patients with essential hypertension: Additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 129(3), 300-308. doi:10.1016/s0022-2143(97)90178-5
- Dandona, P., Aljada, A., & Bandyopadhyay, A. (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*, 25(1), 4-7.
- Dastani, Z., Hivert, M. F., Timpson, N., Perry, J. R., Yuan, X., Scott, R. A., . . . Kathiresan, S. (2012). Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals. *PLoS Genet*, 8(3), e1002607. doi:10.1371/journal.pgen.1002607
- de Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J., & Anand, S. S. (2007). Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*, 28(7), 850-856. doi:10.1093/eurheartj/ehm026
- De Las Heras, J., Lee, S., Bacha, F., Tfayli, H., & Arslanian, S. (2011). Cross-sectional association between blood pressure, in vivo insulin sensitivity and adiponectin in overweight adolescents. *Horm Res Paediatr*, 76(6), 379-385. doi:10.1159/000331462
- De Meyts, P. (2004). Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays*, 26(12), 1351-1362. doi:10.1002/bies.20151
- De Souza, C. T., Araujo, E. P., Bordin, S., Ashimine, R., Zollner, R. L., Boschero, A. C., . . . Velloso, L. A. (2005). Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*, 146(10), 4192-4199. doi:10.1210/en.2004-1520
- Denzel, M. S., Scimia, M. C., Zumstein, P. M., Walsh, K., Ruiz-Lozano, P., & Ranscht, B. (2010). T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest*, 120(12), 4342-4352. doi:10.1172/JCI43464
- Devasia, D., Meiyappan, K., Mohanraj, P. S., Narayanan, D. L., Senthilkumar, G. P., & Yasir, M. (2017). Association Between Adiponectin and Insulin Resistance in Diabetic Urolithiasis. *Oman Med J*, 32(2), 131-134. doi:10.5001/omj.2017.23
- Dinarello, C. A. (1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*, 87(6), 2095-2147.
- Dinarello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*, 27, 519-550. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132612
- Draznin, B. (2006). Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 α : the two sides of a coin. *Diabetes*, 55(8), 2392-2397. doi:10.2337/db06-0391

- Eder, C. (2009). Mechanisms of interleukin-1beta release. *Immunobiology*, 214(7), 543-553. doi:10.1016/j.imbio.2008.11.007
- Ehses, J. A., Perren, A., Eppler, E., Ribaux, P., Pospisilik, J. A., Maor-Cahn, R., . . . Donath, M. Y. (2007). Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes*, 56(9), 2356-2370. doi:10.2337/db06-1650
- Emanuela, F., Grazia, M., Marco de, R., Maria Paola, L., Giorgio, F., & Marco, B. (2012). Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab*, 2012, 476380. doi:10.1155/2012/476380
- Engeli, S., Feldpausch, M., Gorzelnik, K., Hartwig, F., Heintze, U., Janke, J., . . . Sharma, A. M. (2003). Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*, 52(4), 942-947.
- Ershler, W. B., Sun, W. H., & Binkley, N. (1994). The role of interleukin-6 in certain age-related diseases. *Drugs Aging*, 5(5), 358-365.
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 105(2), 141-150. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.006
- Fagiolo, U., Cossarizza, A., Scala, E., Fanales-Belasio, E., Ortolani, C., Cozzi, E., . . . Paganelli, R. (1993). Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol*, 23(9), 2375-2378. doi:10.1002/eji.1830230950
- Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P., & Bahouth, S. W. (2004). Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, 145(5), 2273-2282. doi:10.1210/en.2003-1336
- Fasshauer, M., & Bluher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 36(7), 461-470. doi:10.1016/j.tips.2015.04.014
- Felber, J. P., & Golay, A. (2002). Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26 Suppl 2, S39-45. doi:10.1038/sj.ijo.0802126
- Ferrucci, L., Corsi, A., Lauretani, F., Bandinelli, S., Bartali, B., Taub, D. D., . . . Longo, D. L. (2005). The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*, 105(6), 2294-2299. doi:10.1182/blood-2004-07-2599
- Galic, S., Oakhill, J. S., & Steinberg, G. R. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, 316(2), 129-139. doi:10.1016/j.mce.2009.08.018
- Gharibeh, M. Y., Al Tawallbeh, G. M., Abboud, M. M., Radaideh, A., Alhader, A. A., & Khabour, O. F. (2010). Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*, 36(6 Pt 1), 443-449. doi:10.1016/j.diabet.2010.05.003
- Ghoshal, K., & Bhattacharyya, M. (2015). Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes*, 6(1), 151-166. doi:10.4239/wjd.v6.i1.151
- Gimeno, R. E., & Klamn, L. D. (2005). Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol*, 5(2), 122-128. doi:10.1016/j.coph.2005.01.006

- Gomes Domingos, A. L., Luiz Lins Machado-Coelho, G., Pinheiro Volp, A. C., Luiz Pereira de Oliveira, F., Santana Caldas, I., & Nascimento de Freitas, S. (2014). Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. *Nutr Hosp*, *30*(1), 66-74. doi:10.3305/nh.2014.30.1.7322
- Gonzalez-Muniesa, P., Martinez-Gonzalez, M. A., Hu, F. B., Despres, J. P., Matsuzawa, Y., Loos, R. J. F., . . . Martinez, J. A. (2017). Obesity. *Nat Rev Dis Primers*, *3*, 17034. doi:10.1038/nrdp.2017.34
- Gorska-Ciebiada, M., Saryusz-Wolska, M., Borkowska, A., Ciebiada, M., & Loba, J. (2016). Adiponectin, leptin and IL-1 beta in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment. *Metab Brain Dis*, *31*(2), 257-266. doi:10.1007/s11011-015-9739-0
- Goto, A., Noda, M., Goto, M., Yasuda, K., Mizoue, T., Yamaji, T., . . . Group, J. S. (2017). Plasma adiponectin levels, ADIPOQ variants, and incidence of type 2 diabetes: A nested case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*, *127*, 254-264. doi:10.1016/j.diabres.2017.03.020
- Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, *29*, 415-445. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322
- Gutch, M., Kumar, S., Razi, S. M., Gupta, K. K., & Gupta, A. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*, *19*(1), 160-164. doi:10.4103/2230-8210.146874
- Halberg, N., Schraw, T. D., Wang, Z. V., Kim, J. Y., Yi, J., Hamilton, M. P., . . . Scherer, P. E. (2009). Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes*, *58*(9), 1961-1970. doi:10.2337/db08-1750
- Hall, K. D., Heymsfield, S. B., Kemnitz, J. W., Klein, S., Schoeller, D. A., & Speakman, J. R. (2012). Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr*, *95*(4), 989-994. doi:10.3945/ajcn.112.036350
- Hall, K. D., Sacks, G., Chandramohan, D., Chow, C. C., Wang, Y. C., Gortmaker, S. L., & Swinburn, B. A. (2011). Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet*, *378*(9793), 826-837. doi:10.1016/S0140-6736(11)60812-X
- Hamilton, B. S., Paglia, D., Kwan, A. Y., & Deitel, M. (1995). Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med*, *1*(9), 953-956.
- Han, S. H., Sakuma, I., Shin, E., & Koh, K. K. (2009). Antiatherosclerotic and Anti-Insulin Resistance Effects of Adiponectin: Basic and Clinical Studies. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *52*(2), 126-140. doi:10.1016/j.pcad.2009.06.004
- Han, T. S., van Leer, E. M., Seidell, J. C., & Lean, M. E. (1995). Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*, *311*(7017), 1401-1405.
- Hanis, C. L., Boerwinkle, E., Chakraborty, R., Ellsworth, D. L., Concannon, P., Stirling, B., . . . Bell, G. I. (1996). A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility

- locus on chromosome 2. *Nat Genet*, 13(2), 161-166. doi:10.1038/ng0696-161
- Hanley, A. J., Wagenknecht, L. E., Norris, J. M., Bergman, R., Anderson, A., Chen, Y. I., . . . Haffner, S. M. (2011). Adiponectin and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans: the IRAS Family Study. *Diabetes Care*, 34(10), 2231-2236. doi:10.2337/dc11-0531
- Hari, A., Zhang, Y., Tu, Z., Detampel, P., Stenner, M., Ganguly, A., & Shi, Y. (2014). Activation of NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact. *Sci Rep*, 4, 7281. doi:10.1038/srep07281
- Harris, M. I., & Zimmet, P. (1992). *Classification of mellitus and other categories of glucose intolerance*. Chichester: John Wiley.
- Harris, R. B. (2014). Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta*, 1842(3), 414-423. doi:10.1016/j.bbadis.2013.05.009
- Hayashi, T., Boyko, E. J., Leonetti, D. L., McNeely, M. J., Newell-Morris, L., Kahn, S. E., & Fujimoto, W. Y. (2003). Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*, 26(3), 650-655.
- Herder, C., Dalmas, E., Boni-Schnetzler, M., & Donath, M. Y. (2015). The IL-1 Pathway in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Complications. *Trends Endocrinol Metab*, 26(10), 551-563. doi:10.1016/j.tem.2015.08.001
- Hickman, I. J., & Whitehead, J. P. (2012). Structure, Signalling and Physiologic Role of Adiponectin-Dietary and Exercise- Related Variations. *Current Medicinal Chemistry*, 19(32), 5427-5443. doi:10.2174/092986712803833155
- Hill, J. O., Levine, J. S., & Saris, W. H. (2003). *Energy expenditure and physical activity*. New York, N.Y: Marcel Dekker, Inc.
- Hirsch, J., & Knittle, J. L. (1970). Cellularity of obese and nonobese human adipose tissue. *Fed Proc*, 29(4), 1516-1521.
- Holland, W. L., Knotts, T. A., Chavez, J. A., Wang, L. P., Hoehn, K. L., & Summers, S. A. (2007). Lipid mediators of insulin resistance. *Nutr Rev*, 65(6 Pt 2), S39-46.
- Holland, W. L., Miller, R. A., Wang, Z. V., Sun, K., Barth, B. M., Bui, H. H., . . . Scherer, P. E. (2011). Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med*, 17(1), 55-63. doi:10.1038/nm.2277
- Holman, N., Young, B., & Gadsby, R. (2015). Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med*, 32(9), 1119-1120. doi:10.1111/dme.12791
- Horenburg, S., Fischer-Posovszky, P., Debatin, K. M., & Wabitsch, M. (2008). Influence of sex hormones on adiponectin expression in human adipocytes. *Horm Metab Res*, 40(11), 779-786. doi:10.1055/s-0028-1083780
- Hossain, P., Kavar, B., & El Nahas, M. (2007). Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*, 356(3), 213-215. doi:10.1056/NEJMp068177

- Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., . . . Matsuzawa, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(6), 1595-1599.
- IDF. (2015). International Federation of Diabetes: Diabetes Atlas 7th Edition. Retrieved from <http://www.diabetesatlas.org/>
- Isobe, T., Saitoh, S., Takagi, S., Takeuchi, H., Chiba, Y., Katoh, N., & Shimamoto, K. (2005). Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol*, 153(1), 91-98. doi:10.1530/eje.1.01930
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., . . . Obesity, S. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*, 63(25 Pt B), 2985-3023. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.004
- Jiménez-Corona, A., Rojas-Martinez, R., Villalpando, A., Barquera, S., & Aguilar-Salinas, C. (2012). Diabetes mellitus: La urgente necesidad de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. Instituto Nacional de Salud Pública, Encuesta Nacional en Salud y Nutrición 2012. Retrieved from <http://ensanut.insp.mx/doctos/seminario/M0302.pdf>
- Juge-Aubry, C. E., Somm, E., Giusti, V., Pernin, A., Chicheportiche, R., Verdumo, C., . . . Meier, C. A. (2003). Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes*, 52(5), 1104-1110.
- Jurjus, A., Eid, A., Al Kattar, S., Zeenny, M. N., Gerges-Geagea, A., Haydar, H., . . . Jurjus, R. A. (2016). Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: The links. *BBA Clin*, 5, 16-24. doi:10.1016/j.bbacli.2015.11.002
- Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 26(3), 439-451. doi:10.1210/er.2005-0005
- Kahn, C. R. (1994). Insulin Action, Diabetogenesis, and the Cause of Type II Diabetes. *Diabetes*, 43(8), 1066-1085. doi:10.2337/diab.43.8.1066
- Kajbafi, M., Saki, A., AfsharManesh, M., & Farideh, S. (2015). The Relationship between Waist Circumference and Serum Adiponectin Levels, Dietary Intake and Blood Pressure in Normal Weight, Overweight, and Obese Women. *Journal of Obesity and Metabolic Research*, 2(2), 97. doi:10.4103/2347-9906.156529
- Kalra, S. P., Dube, M. G., Pu, S., Xu, B., Horvath, T. L., & Kalra, P. S. (1999). Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*, 20(1), 68-100. doi:10.1210/edrv.20.1.0357
- Kang, Y. E., Kim, J. M., Joung, K. H., Lee, J. H., You, B. R., Choi, M. J., . . . Kim, H. J. (2016). The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*, 11(4), e0154003. doi:10.1371/journal.pone.0154003

- Kawano, J., & Arora, R. (2009). The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J Cardiometab Syndr*, 4(1), 44-49. doi:10.1111/j.1559-4572.2008.00030.x
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2548-2556. doi:10.1210/jc.2004-0395
- Kersten, S. (2001). Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep*, 2(4), 282-286. doi:10.1093/embo-reports/kve071
- Khan, M., & Joseph, F. (2014). Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. *Scientifica (Cairo)*, 2014, 328592. doi:10.1155/2014/328592
- Kim, C., Park, J., Park, J., Kang, E., Ahn, C., Cha, B., . . . Lee, H. (2006). Comparison of body fat composition and serum adiponectin levels in diabetic obesity and non-diabetic obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 14(7), 1164-1171. doi:10.1038/oby.2006.133
- Kim, D. H., Kim, C., Ding, E. L., Townsend, M. K., & Lipsitz, L. A. (2013). Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 62(1), 27-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453
- Kim, E. H., Park, M. J., Park, S., & Lee, E. S. (2015). Increased expression of the NLRP3 inflammasome components in patients with Behcet's disease. *J Inflamm (Lond)*, 12, 41. doi:10.1186/s12950-015-0086-z
- Kintscher, U., & Unger, T. (2005). Vascular protection in diabetes: a pharmacological view of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Acta Diabetol*, 42 Suppl 1, S26-32. doi:10.1007/s00592-005-0178-y
- Klünder-Klünder, M., Cruz, M., Garcia-Macedo, R., & Flores-Huerta, S. (2013). Inflammatory cytokines adiponectin, resistin, IL-6 and IFN- γ are associated with insulin resistance in eutrophic and obese children. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*, 71.
- Koerner, A., Kratzsch, J., & Kiess, W. (2005). Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19(4), 525-546. doi:10.1016/j.beem.2005.07.008
- Kondo, H., Shimomura, I., Matsukawa, Y., Kumada, M., Takahashi, M., Matsuda, M., . . . Matsuzawa, Y. (2002). Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 51(7), 2325-2328.
- Kyzer, S., Binyamini, J., Chaimoff, C., & Fishman, P. (1999). The Effect of Surgically Induced Weight Reduction on the Serum Levels of the Cytokines: Interleukin-3 and Tumor Necrosis Factor. *Obesity Surgery*, 9(3), 229-234. doi:10.1381/096089299765553089
- Lagathu, C., Yvan-Charvet, L., Bastard, J. P., Maachi, M., Quignard-Boulange, A., Capeau, J., & Caron, M. (2006). Long-term treatment with interleukin-1 β induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia*, 49(9), 2162-2173. doi:10.1007/s00125-006-0335-z
- Langin, D. (2006). Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res*, 53(6), 482-491. doi:10.1016/j.phrs.2006.03.009

- Larsen, C. M., Faulenbach, M., Vaag, A., Volund, A., Eshes, J. A., Seifert, B., . . . Donath, M. Y. (2007). Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, *356*(15), 1517-1526. doi:10.1056/NEJMoa065213
- Lascar, N., Brown, J., Pattison, H., Barnett, A. H., Bailey, C. J., & Bellary, S. (2018). Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *6*(1), 69-80. doi:10.1016/s2213-8587(17)30186-9
- Latz, E. (2010). The inflammasomes: mechanisms of activation and function. *Curr Opin Immunol*, *22*(1), 28-33. doi:10.1016/j.coi.2009.12.004
- Lau, C. H., & Muniandy, S. (2011). Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*, *10*, 8. doi:10.1186/1475-2840-10-8
- Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., & May, S. (2007). Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones. *Int J Obes (Lond)*, *31*(3), 457-465. doi:10.1038/sj.ijo.0803427
- Laviad, E. L., Albee, L., Pankova-Kholmyansky, I., Epstein, S., Park, H., Merrill, A. H., Jr., & Futerman, A. H. (2008). Characterization of ceramide synthase 2: tissue distribution, substrate specificity, and inhibition by sphingosine 1-phosphate. *J Biol Chem*, *283*(9), 5677-5684. doi:10.1074/jbc.M707386200
- Lawlor, K. E., & Vince, J. E. (2014). Ambiguities in NLRP3 inflammasome regulation: is there a role for mitochondria? *Biochim Biophys Acta*, *1840*(4), 1433-1440. doi:10.1016/j.bbagen.2013.08.014
- Lee, M. J., Wu, Y., & Fried, S. K. (2013). Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*, *34*(1), 1-11. doi:10.1016/j.mam.2012.10.001
- Lee, P., Swarbrick, M. M., & Ho, K. K. (2013). Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev*, *34*(3), 413-438. doi:10.1210/er.2012-1081
- Lehr, S., Hartwig, S., & Sell, H. (2012). Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl*, *6*(1-2), 91-101. doi:10.1002/prca.201100052
- Li, S., Shin, H. J., Ding, E. L., & van Dam, R. M. (2009). Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *302*(2), 179-188. doi:10.1001/jama.2009.976
- Lihn, A. S., Ostergard, T., Nyholm, B., Pedersen, S. B., Richelsen, B., & Schmitz, O. (2003). Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *284*(2), E443-448. doi:10.1152/ajpendo.00358.2002
- Lihn, A. S., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2005). Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*, *6*(1), 13-21. doi:10.1111/j.1467-789X.2005.00159.x
- Liu, C., Feng, X., Li, Q., Wang, Y., Li, Q., & Hua, M. (2016). Adiponectin, TNF-alpha and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, *86*, 100-109. doi:10.1016/j.cyto.2016.06.028

- Lois, K., & Kumar, S. (2009). Obesity and diabetes. *Endocrinología y Nutrición*, 56, 38-42. doi:10.1016/s1575-0922(09)73516-8
- Lopez-Castejon, G., & Brough, D. (2011). Understanding the mechanism of IL-1beta secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*, 22(4), 189-195. doi:10.1016/j.cytogfr.2011.10.001
- Lu, H.-L. (2006). Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes. *World Journal of Gastroenterology*, 12(11), 1747. doi:10.3748/wjg.v12.i11.1747
- Macdougall, C. E., Wood, E. G., Loschko, J., Scagliotti, V., Cassidy, F. C., Robinson, M. E., . . . Longhi, M. P. (2018). Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets. *Cell Metab*, 27(3), 588-601 e584. doi:10.1016/j.cmet.2018.02.007
- Maedler, K., Sergeev, P., Ris, F., Oberholzer, J., Joller-Jemelka, H. I., Spinas, G. A., . . . Donath, M. Y. (2002). Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*, 110(6), 851-860. doi:10.1172/JCI15318
- Magkos, F., & Sidossis, L. S. (2007). Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10(5), 571-575. doi:10.1097/MCO.0b013e3282bf6ea8
- Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*, 2013, 139239. doi:10.1155/2013/139239
- Makni, E., Moalla, W., Lac, G., Aouichaoui, C., Cannon, D., Elloumi, M., & Tabka, Z. (2012). The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. *Ann Endocrinol (Paris)*, 73(1), 26-33. doi:10.1016/j.ando.2011.12.002
- Malutan, A. M., Dan, M., Nicolae, C., & Carmen, M. (2014). Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine changes related to menopause. *Prz Menopauzalny*, 13(3), 162-168. doi:10.5114/pm.2014.43818
- Mantzoros, C., Nathan, D. M., & Mulder, J. E. (2016). Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. Retrieved from
- Marques-Vidal, P., Schmid, R., Bochud, M., Bastardot, F., von Kanel, R., Paccaud, F., . . . Vollenweider, P. (2012). Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. the CoLaus study. *PLoS One*, 7(12), e51768. doi:10.1371/journal.pone.0051768
- Martos-Moreno, G. A., Barrios, V., & Argente, J. (2006). Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol*, 155(3), 429-434. doi:10.1530/eje.1.02227
- Masquio, D. C., Ganen Ade, P., Campos, R. M., Sanches Pde, L., Corgosinho, F. C., Caranti, D., . . . Damaso, A. R. (2015). Cut-off values of waist circumference to predict metabolic syndrome in obese adolescents. *Nutr Hosp*, 31(4), 1540-1550. doi:10.3305/nh.2015.31.4.8442
- Massiera, F., Bloch-Faure, M., Ceiler, D., Murakami, K., Fukamizu, A., Gasc, J. M., . . . Teboul, M. (2001). Adipose angiotensinogen is involved in adipose

- tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*, 15(14), 2727-2729. doi:10.1096/fj.01-0457fje
- Matsuhisa, M., Yamasaki, Y., Emoto, M., Shimabukuro, M., Ueda, S., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2007). A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract*, 77(1), 151-154. doi:10.1016/j.diabres.2006.10.005
- McCarthy, H. D., & Ashwell, M. (2006). A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message--'keep your waist circumference to less than half your height'. *Int J Obes (Lond)*, 30(6), 988-992. doi:10.1038/sj.ijo.0803226
- Meier, C. A., Bobbioni, E., Gabay, C., Assimacopoulos-Jeannet, F., Golay, A., & Dayer, J. M. (2002). IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab*, 87(3), 1184-1188. doi:10.1210/jcem.87.3.8351
- Meza, R., Barrientos-Gutierrez, T., Rojas-Martinez, R., Reynoso-Noveron, N., Palacio-Mejia, L. S., Lazcano-Ponce, E., & Hernandez-Avila, M. (2015). Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med*, 81, 445-450. doi:10.1016/j.ypmed.2015.10.015
- Mirza, S., Hossain, M., Mathews, C., Martinez, P., Pino, P., Gay, J. L., . . . Fisher-Hoch, S. P. (2012). Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*, 57(1), 136-142. doi:10.1016/j.cyto.2011.09.029
- Mizutani, Y., Kihara, A., & Igarashi, Y. (2005). Mammalian Lass6 and its related family members regulate synthesis of specific ceramides. *Biochem J*, 390(Pt 1), 263-271. doi:10.1042/BJ20050291
- Mojiminiyi, O. A., Abdella, N. A., Al Arouj, M., & Ben Nakhi, A. (2007). Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*, 31(2), 213-220. doi:10.1038/sj.ijo.0803355
- Moschen, A. R., Molnar, C., Enrich, B., Geiger, S., Ebenbichler, C. F., & Tilg, H. (2011). Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Mol Med*, 17(7-8), 840-845. doi:10.2119/molmed.2010.00108
- Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2011). Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med*, 62, 361-380. doi:10.1146/annurev-med-012510-175505
- Nicolas, A., Aubert, R., Bellili-Munoz, N., Balkau, B., Bonnet, F., Tichet, J., . . . Fumeron, F. (2017). T-cadherin gene variants are associated with type 2 diabetes and the Fatty Liver Index in the French population. *Diabetes Metab*, 43(1), 33-39. doi:10.1016/j.diabet.2016.05.005
- Nishizawa, H., Shimomura, I., Kishida, K., Maeda, N., Kuriyama, H., Nagaretani, H., . . . Matsuzawa, Y. (2002). Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 51(9), 2734-2741.

- O'Rourke, R. W., Kay, T., Lyle, E. A., Traxler, S. A., Deveney, C. W., Jobe, B. A., . . . Rosenbaum, J. T. (2006). Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity. *Clinical and Experimental Immunology*, *146*(1), 39-46. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03186.x
- Obata, Y., Yamada, Y., Takahi, Y., Baden, M. Y., Saisho, K., Tamba, S., . . . Matsuzawa, Y. (2013). Relationship between serum adiponectin levels and age in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *79*(2), 204-210. doi:10.1111/cen.12041
- Ochoa-Martinez, A. C., Cardona-Lozano, E. D., Carrizales-Yanez, L., & Perez-Maldonado, I. N. (2018). Serum Concentrations of New Predictive Cardiovascular Disease Biomarkers in Mexican Women Exposed to Lead. *Arch Environ Contam Toxicol*, *74*(2), 248-258. doi:10.1007/s00244-017-0491-9
- Oda, N., Imamura, S., Fujita, T., Uchida, Y., Inagaki, K., Kakizawa, H., . . . Itoh, M. (2008). The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism*, *57*(2), 268-273. doi:10.1016/j.metabol.2007.09.011
- OECD. (2018). OECD Reviews of Health Systems: Mexico 2016. *OECD Reviews of Health Systems*. doi:10.1787/19901410
- Olefsky, J. M., & Glass, C. K. (2010). Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*, *72*, 219-246. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135846
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*, *27*(4), 269-273. doi:10.5001/omj.2012.68
- OMS. (2008). Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*.
- OMS. (2016). Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, *11*(2), 85-97. doi:10.1038/nri2921
- Pajvani, U. B., Du, X., Combs, T. P., Berg, A. H., Rajala, M. W., Schulthess, T., . . . Scherer, P. E. (2003). Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*, *278*(11), 9073-9085. doi:10.1074/jbc.M207198200
- Pereira-Santos, M., Costa, P. R., Assis, A. M., Santos, C. A., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, *16*(4), 341-349. doi:10.1111/obr.12239
- Peri-Okonny, P. A., Ayers, C., Maalouf, N., Das, S. R., de Lemos, J. A., Berry, J. D., . . . Vongpatanasin, W. (2017). Adiponectin protects against incident hypertension independent of body fat distribution: observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes Metab Res Rev*, *33*(2). doi:10.1002/dmrr.2840
- Persson, C., Engstrand, L., Nyren, O., Hansson, L. E., Enroth, H., Ekstrom, A. M., & Ye, W. (2009). Interleukin 1-beta gene polymorphisms and risk of gastric

- cancer in Sweden. *Scand J Gastroenterol*, 44(3), 339-345. doi:10.1080/00365520802556015
- Pessin, J. E., & Saltiel, A. R. (2000). Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*, 106(2), 165-169. doi:10.1172/JCI10582
- Pickering, T. G., Hall, J. E., Appel, L. J., Falkner, B. E., Graves, J., Hill, M. N., . . . Roccella, E. J. (2005). Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*, 111(5), 697-716. doi:10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6
- Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M. B., Overvad, K., . . . Riboli, E. (2008). General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*, 359(20), 2105-2120. doi:10.1056/NEJMoa0801891
- Ponterio, E., & Gnassi, L. (2015). Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses*, 7(7), 3719-3740. doi:10.3390/v7072787
- Popko, K., Gorska, E., Stelmaszczyk-Emmel, A., Plywaczewski, R., Stoklosa, A., Gorecka, D., . . . Demkow, U. (2010). Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF-alpha and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res*, 15 Suppl 2, 120-122.
- Proenca, A. R., Sertie, R. A., Oliveira, A. C., Campaaa, A. B., Caminhotto, R. O., Chimin, P., & Lima, F. B. (2014). New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res*, 0, 0. doi:10.1590/1414-431X20132911
- Rafols, M. E. (2014). Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr*, 61(2), 100-112. doi:10.1016/j.endonu.2013.03.011
- Rasouli, N., & Kern, P. A. (2008). Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(11 Suppl 1), S64-73. doi:10.1210/jc.2008-1613
- Rasul, S., Ilhan, A., Reiter, M. H., Baumgartner-Parzer, S., & Kautzky-Willer, A. (2011). Relations of adiponectin to levels of metabolic parameters and sexual hormones in elderly type 2 diabetic patients. *Gen Med*, 8(2), 93-102. doi:10.1016/j.genm.2011.01.004
- Ravussin, E., & Smith, S. R. (2002). Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*, 967, 363-378.
- Reibe-Pal, S., & Febbraio, M. A. (2017). Adiponectin serenades ceramidase to improve metabolism. *Mol Metab*, 6(3), 233-235. doi:10.1016/j.molmet.2017.01.011
- Rheinheimer, J., de Souza, B. M., Cardoso, N. S., Bauer, A. C., & Crispim, D. (2017). Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*, 74, 1-9. doi:10.1016/j.metabol.2017.06.002
- Rinaldi, S., Biessy, C., de la Luz Hernandez, M., Lajous, M., Ortiz-Panozo, E., Yunes, E., . . . Romieu, I. (2015). Endogenous hormones, inflammation, and body size in premenopausal Mexican women: results from the

- Mexican Teachers' Cohort (MTC, ESMaestras). *Cancer Causes Control*, 26(3), 475-486. doi:10.1007/s10552-015-0527-2
- Robinson, K., Prins, J., & Venkatesh, B. (2011). Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*, 15(2), 221. doi:10.1186/cc10021
- Rojas-Martínez, R., Basto-Abreu, A., Aguilar-Salinas, C. A., Zárate-Rojas, E., Villalpando, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2018). Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Pública de México*, 60(3, may-jun), 224. doi:10.21149/8566
- Romieu, I., Dossus, L., Barquera, S., Blottiere, H. M., Franks, P. W., Gunter, M., . . . Obesity. (2017). Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control*, 28(3), 247-258. doi:10.1007/s10552-017-0869-z
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847-853. doi:10.1038/nature05483
- Ruscitti, P., Cipriani, P., Carubbi, F., Liakouli, V., Zazzeroni, F., Di Benedetto, P., . . . Giacomelli, R. (2015). The role of IL-1beta in the bone loss during rheumatic diseases. *Mediators Inflamm*, 2015, 782382. doi:10.1155/2015/782382
- Ryo, M., Nakamura, T., Kihara, S., Kumada, M., Shibazaki, S., Takahashi, M., . . . Funahashi, T. (2004). Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*, 68(11), 975-981.
- Saghizadeh, M., Ong, J. M., Garvey, W. T., Henry, R. R., & Kern, P. A. (1996). The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest*, 97(4), 1111-1116. doi:10.1172/JCI118504
- Sahakyan, K. R., Somers, V. K., Rodriguez-Escudero, J. P., Hodge, D. O., Carter, R. E., Sochor, O., . . . Lopez-Jimenez, F. (2015). Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med*, 163(11), 827-835. doi:10.7326/M14-2525
- Saltiel, A. R. (2012). Insulin resistance in the defense against obesity. *Cell Metab*, 15(6), 798-804. doi:10.1016/j.cmet.2012.03.001
- Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 127(1), 1-4. doi:10.1172/JCI92035
- Sandoval, D., Cota, D., & Seeley, R. J. (2008). The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. *Annu Rev Physiol*, 70, 513-535. doi:10.1146/annurev.physiol.70.120806.095256
- Satpathy, A., Ravindra, S., Thakur, S., Kulkarni, S., Porwal, A., & Panda, S. (2015). Serum interleukin-1 β in subjects with abdominal obesity and periodontitis. *Obesity Research & Clinical Practice*, 9(5), 513-521. doi:10.1016/j.orcp.2015.01.005
- Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55(6), 1537-1545. doi:10.2337/db06-0263
- Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 270(45), 26746-26749.

- Schroder, K., & Tschopp, J. (2010). The inflammasomes. *Cell*, 140(6), 821-832. doi:10.1016/j.cell.2010.01.040
- Schuster, D. P. (2010). Obesity and the development of type 2 diabetes: the effects of fatty tissue inflammation. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 3, 253-262.
- Semple, R. K., Savage, D. B., Cochran, E. K., Gorden, P., & O'Rahilly, S. (2011). Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*, 32(4), 498-514. doi:10.1210/er.2010-0020
- Sepehri, Z., Kiani, Z., Afshari, M., Kohan, F., Dalvand, A., & Ghavami, S. (2017). Inflammasomes and type 2 diabetes: An updated systematic review. *Immunol Lett*, 192, 97-103. doi:10.1016/j.imlet.2017.10.010
- Shah, C., Yang, G., Lee, I., Bielawski, J., Hannun, Y. A., & Samad, F. (2008). Protection from high fat diet-induced increase in ceramide in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *J Biol Chem*, 283(20), 13538-13548. doi:10.1074/jbc.M709950200
- Shao, B. Z., Xu, Z. Q., Han, B. Z., Su, D. F., & Liu, C. (2015). NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*, 6, 262. doi:10.3389/fphar.2015.00262
- Shatat, I. F., Freeman, K. D., Vuguin, P. M., Dimartino-Nardi, J. R., & Flynn, J. T. (2009). Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res*, 65(6), 691-695. doi:10.1203/PDR.0b013e31819ea776
- Sheng, T., & Yang, K. (2008). Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics*, 35(6), 321-326. doi:10.1016/S1673-8527(08)60047-8
- Shin, H. Y., Lee, D. C., & Lee, J. W. (2011). Adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Korean J Fam Med*, 32(4), 243-248. doi:10.4082/kjfm.2011.32.4.243
- Shoelson, S. E., Herrero, L., & Naaz, A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 132(6), 2169-2180. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.059
- Siders, W. M., & Mizel, S. B. (1995). Interleukin-1 β Secretion. A POSSIBLE MULTISTEP PROCESS THAT IS REGULATED IN A CELL TYPE-SPECIFIC MANNER. *Journal of Biological Chemistry*, 270(27), 16258-16264. doi:10.1074/jbc.270.27.16258
- Simões, N. F., Domingos, A. L. G., De Oliveira, F. L. P., Caldas, I. S., Guedes, M. R., Fajardo, V. C., & De Freitas, S. N. (2018). Resistin and visfatin concentrations are related to central obesity and inflammation in Brazilian children. *Nutrire*, 43(1). doi:10.1186/s41110-018-0060-7
- Simons, P. J., van den Pangaart, P. S., van Roomen, C. P., Aerts, J. M., & Boon, L. (2005). Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor- α - and interleukin-1 β -treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine*, 32(2), 94-103. doi:10.1016/j.cyto.2005.08.003
- Sims, J. E., Nicklin, M. J., Bazan, J. F., Barton, J. L., Busfield, S. J., Ford, J. E., . . . Young, P. R. (2001). A new nomenclature for IL-1-family genes. *Trends Immunol*, 22(10), 536-537.

- Singh, R. K., Kumar, P., & Mahalingam, K. (2017). Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*, 340(2), 87-108. doi:10.1016/j.crvi.2016.11.007
- Singh, T., & Newman, A. B. (2011). Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev*, 10(3), 319-329. doi:10.1016/j.arr.2010.11.002
- Song, Y. S., Hwang, Y. C., Ahn, H. Y., & Park, C. Y. (2016). Comparison of the Usefulness of the Updated Homeostasis Model Assessment (HOMA2) with the Original HOMA1 in the Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus in Koreans. *Diabetes Metab J*, 40(4), 318-325. doi:10.4093/dmj.2016.40.4.318
- Sowers, J. R. (2013). Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*, 61(5), 943-947. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612
- Spolidoro, J. V., Pitrez Filho, M. L., Vargas, L. T., Santana, J. C., Pitrez, E., Hauschild, J. A., . . . Piva, J. P. (2013). Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clin Nutr*, 32(1), 93-97. doi:10.1016/j.clnu.2012.05.020
- Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., & Pfeiffer, A. F. (2003). Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 361(9353), 226-228. doi:10.1016/S0140-6736(03)12255-6
- Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Hoffmann, K., Bergmann, M. M., Ristow, M., . . . Pfeiffer, A. F. (2003). Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, 52(3), 812-817.
- Stepien, M., Stepien, A., Wlazel, R. N., Paradowski, M., Banach, M., & Rysz, J. (2014). Obesity indices and inflammatory markers in obese non-diabetic normo- and hypertensive patients: a comparative pilot study. *Lipids Health Dis*, 13, 29. doi:10.1186/1476-511X-13-29
- Stienstra, R., Tack, C. J., Kanneganti, T. D., Joosten, L. A., & Netea, M. G. (2012). The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab*, 15(1), 10-18. doi:10.1016/j.cmet.2011.10.011
- Stienstra, R., van Diepen, J. A., Tack, C. J., Zaki, M. H., van de Veerdonk, F. L., Perera, D., . . . Kanneganti, T. D. (2011). Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(37), 15324-15329. doi:10.1073/pnas.1100255108
- Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2007). Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Res*, 32(1-2), 19-37.
- Sullivan, P. W., Morrato, E. H., Ghushchyan, V., Wyatt, H. R., & Hill, J. O. (2005). Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*, 28(7), 1599-1603.
- Tack, C. J., Stienstra, R., Joosten, L. A., & Netea, M. G. (2012). Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family. *Immunol Rev*, 249(1), 239-252. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01145.x
- Tahergorabi, Z., & Khazaei, M. (2013). The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler*, 9(4), 247-253.

- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, *140*(6), 805-820. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022
- Takeuchi, T., Adachi, Y., Ohtsuki, Y., & Furihata, M. (2007). Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. *Med Mol Morphol*, *40*(3), 115-120. doi:10.1007/s00795-007-0364-9
- Thundyil, J., Pavlovski, D., Sobey, C. G., & Arumugam, T. V. (2012). Adiponectin receptor signalling in the brain. *Br J Pharmacol*, *165*(2), 313-327. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01560.x
- Tong, H. V., Luu, N. K., Son, H. A., Hoan, N. V., Hung, T. T., Velavan, T. P., & Toan, N. L. (2016). Adiponectin and pro-inflammatory cytokines are modulated in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. doi:10.1111/jdi.12579
- Torres-Castillo, N., Campos-Perez, W., Gonzalez-Becerra, K., Hernandez-Canaveral, I., Vizmanos, B., Munoz-Valle, J., & Martinez-Lopez, E. (2018). Waist Circumference Is an Anthropometric Parameter That Identifies Women with Metabolically Unhealthy Phenotypes. *Nutrients*, *10*(4). doi:10.3390/nu10040447
- Tozser, J., & Benko, S. (2016). Natural Compounds as Regulators of NLRP3 Inflammasome-Mediated IL-1beta Production. *Mediators Inflamm*, *2016*, 5460302. doi:10.1155/2016/5460302
- Trayhurn, P., & Beattie, J. H. (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*, *60*(3), 329-339.
- Tschritter, O., Fritsche, A., Thamer, C., Haap, M., Shirkavand, F., Rahe, S., . . . Stumvoll, M. (2003). Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*, *52*(2), 239-243.
- Tyrberg, B., Miles, P., Azizian, K. T., Denzel, M. S., Nieves, M. L., Monosov, E. Z., . . . Ranscht, B. (2011). T-cadherin (Cdh13) in association with pancreatic beta-cell granules contributes to second phase insulin secretion. *Islets*, *3*(6), 327-337. doi:10.4161/isl.3.6.17705
- van Dis, I., Kromhout, D., Geleijnse, J. M., Boer, J. M., & Verschuren, W. M. (2009). Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: study conducted in 20,000 Dutch men and women aged 20-65 years. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *16*(6), 729-734. doi:10.1097/HJR.0b013e328331dfc0
- van Harmelen, V., Dicker, A., Ryden, M., Hauner, H., Lonnqvist, F., Naslund, E., & Arner, P. (2002). Increased lipolysis and decreased leptin production by human omental as compared with subcutaneous preadipocytes. *Diabetes*, *51*(7), 2029-2036.
- van Zyl, S., van der Merwe, L. J., van Rooyen, F. C., Joubert, G., & Walsh, C. M. (2017). The relationship between obesity, leptin, adiponectin and the components of metabolic syndrome in urban African women, Free State, South Africa. *South African Journal of Clinical Nutrition*, *30*(3), 68-73. doi:10.1080/16070658.2017.1267380
- Vandanmagsar, B., Youm, Y. H., Ravussin, A., Galgani, J. E., Stadler, K., Mynatt, R. L., . . . Dixit, V. D. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-

- induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 17(2), 179-188. doi:10.1038/nm.2279
- Verma, S., & Hussain, M. E. (2017). Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr*, 11(1), 73-79. doi:10.1016/j.dsx.2016.06.017
- Vilela, B. S., Vasques, A. C., Cassani, R. S., Forti, A. C., Pareja, J. C., Tambascia, M. A., . . . Geloneze, B. (2016). The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *PLoS One*, 11(8), e0158751. doi:10.1371/journal.pone.0158751
- Vionnet, N., Hani, E. H., Dupont, S., Gallina, S., Francke, S., Dotte, S., . . . Froguel, P. (2000). Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*, 67(6), 1470-1480. doi:10.1086/316887
- Vitoratos, N., Valsamakis, G., Mastorakos, G., Boutsiadis, A., Salakos, N., Kouskouni, E., & Creatsas, G. (2008). Pre- and early post-partum adiponectin and interleukin-1beta levels in women with and without gestational diabetes. *Hormones (Athens)*, 7(3), 230-236.
- Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487-1495.
- Wang, H., Zhang, H., Jia, Y., Zhang, Z., Craig, R., Wang, X., & Elbein, S. C. (2004). Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) as a candidate for type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes*, 53(8), 2132-2136.
- Wang, L., Manson, J. E., Gaziano, J. M., Liu, S., Cochrane, B., Cook, N. R., . . . Sesso, H. D. (2011). Circulating inflammatory and endothelial markers and risk of hypertension in white and black postmenopausal women. *Clin Chem*, 57(5), 729-736. doi:10.1373/clinchem.2010.156794
- Wang, L., Manson, J. E., Gaziano, J. M., Liu, S., Cochrane, B., Cook, N. R., . . . Sesso, H. D. (2012). Plasma adiponectin and the risk of hypertension in white and black postmenopausal women. *Clin Chem*, 58(10), 1438-1445. doi:10.1373/clinchem.2012.191080
- Wang, Y., Lau, W. B., Gao, E., Tao, L., Yuan, Y., Li, R., . . . Ma, X. L. (2010). Cardiomyocyte-derived adiponectin is biologically active in protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 298(3), E663-670. doi:10.1152/ajpendo.00663.2009
- Wang, Y., Ma, X. L., & Lau, W. B. (2017). Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends Endocrinol Metab*, 28(7), 519-530. doi:10.1016/j.tem.2017.03.004
- Wang, Y., Meng, R. W., Kunutsor, S. K., Chowdhury, R., Yuan, J. M., Koh, W. P., & Pan, A. (2018). Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Sci Rep*, 8(1), 406. doi:10.1038/s41598-017-18709-9
- Wasim, H., Al-Daghri, N. M., Chetty, R., McTernan, P. G., Barnett, A. H., & Kumar, S. (2006). Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians. *Cardiovasc Diabetol*, 5, 10. doi:10.1186/1475-2840-5-10

- Wei, J., Xu, H., Davies, J. L., & Hemmings, G. P. (1992). Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Sci*, 51(25), 1953-1956.
- Wen, H., Gris, D., Lei, Y., Jha, S., Zhang, L., Huang, M. T., . . . Ting, J. P. (2011). Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol*, 12(5), 408-415. doi:10.1038/ni.2022
- Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R. E., & Tataranni, P. A. (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(5), 1930-1935. doi:10.1210/jcem.86.5.7463
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., . . . Wright, J. T., Jr. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 71(19), e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
- WHO. (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 854, 1-452.
- WHO. (1998). Obesity – Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. *World Health Organization*.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*, 26(2), 19-39.
- Wright, S. M., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdom Imaging*, 37(5), 730-732. doi:10.1007/s00261-012-9862-x
- Yadav, A., Kataria, M. A., Saini, V., & Yadav, A. (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*, 417, 80-84. doi:10.1016/j.cca.2012.12.007
- Yamamoto, S., Matsushita, Y., Nakagawa, T., Hayashi, T., Noda, M., & Mizoue, T. (2014). Circulating adiponectin levels and risk of type 2 diabetes in the Japanese. *Nutr Diabetes*, 4, e130. doi:10.1038/nutd.2014.27
- Yamauchi, T., Iwabuchi, M., Okada-Iwabuchi, M., & Kadowaki, T. (2014). Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 28(1), 15-23. doi:10.1016/j.beem.2013.09.003
- Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., . . . Kadowaki, T. (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 423(6941), 762-769. doi:10.1038/nature01705
- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., . . . Kadowaki, T. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 8(11), 1288-1295. doi:10.1038/nm788
- Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabuchi, M., . . . Kadowaki, T. (2007). Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*, 13(3), 332-339. doi:10.1038/nm1557

- Yang, W. S., Lee, W. J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C. L., . . . Chuang, L. M. (2001). Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8), 3815-3819. doi:10.1210/jcem.86.8.7741
- Yin, Z., Deng, T., Peterson, L. E., Yu, R., Lin, J., Hamilton, D. J., . . . Hsueh, W. A. (2014). Transcriptome analysis of human adipocytes implicates the NOD-like receptor pathway in obesity-induced adipose inflammation. *Mol Cell Endocrinol*, 394(1-2), 80-87. doi:10.1016/j.mce.2014.06.018
- Yoo, E. G. (2016). Waist-to-height ratio as a screening tool for obesity and cardiometabolic risk. *Korean J Pediatr*, 59(11), 425-431. doi:10.3345/kjp.2016.59.11.425
- You, T., Nicklas, B. J., Ding, J., Penninx, B. W., Goodpaster, B. H., Bauer, D. C., . . . Kritchevsky, S. B. (2008). The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63(4), 414-419.
- Yudkin, J. S. (2003). Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27 Suppl 3, S25-28. doi:10.1038/sj.ijo.0802496
- Zeng, W. F., Li, Y., Sheng, C. S., Huang, Q. F., Kang, Y. Y., Zhang, L., . . . Wang, J. G. (2016). Association of Anthropometric and Bioelectrical Impedance Analysis Measures of Adiposity with High Molecular Weight Adiponectin Concentration. *PLoS One*, 11(5), e0156041. doi:10.1371/journal.pone.0156041
- Zhao, G., Dharmadhikari, G., Maedler, K., & Meyer-Hermann, M. (2014). Possible role of interleukin-1beta in type 2 diabetes onset and implications for anti-inflammatory therapy strategies. *PLoS Comput Biol*, 10(8), e1003798. doi:10.1371/journal.pcbi.1003798

11. ANEXOS

11.1. Hoja de registro de datos



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN



HOJA DE REGISTRO DE DATOS

No. Folio: _____

Nombre: _____

Antropometría:

Peso (kg): _____ Talla (cm): _____

Circunferencia de cintura (cm): _____ Circunferencia de cadera (cm): _____

Índice cintura-cadera (cm): _____ Índice cintura-talla: _____

IMC: _____

Clínicos

Presión arterial sistólica (mmHg): _____ Presión arterial diastólica (mmHg): _____

11.2. Formato historia clínica



HISTORIA CLÍNICA



No. Folio: _____

Nombre: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ e-mail: _____

Edad: _____ Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): _____

Lugar de origen: _____ Lugar actual de residencia: _____

Ocupación: _____

Alergias: Sí No

Antecedente de uso de tabaco: Sí No Tabaquismo actual: Sí No

Consumo de alcohol: Sí No Frecuencia: _____

Otras toxicomanías: _____

Último periodo menstrual: _____

Medicamentos: Sí No

Medicamento	Dosis	Frecuencia

Suplementos: Sí No

Suplemento	Dosis	Frecuencia

Consideraciones médicas importantes

¿Presenta alguna enfermedad o malestar actualmente? Sí No

Enfermedad/malestar	Fecha de diagnóstico

11.3. Formato consentimiento informado



Formato de Consentimiento Informado escrito.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León

1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio	Biomarcadores de daño tisular en sujetos obesos diabéticos y no diabéticos.
Nombre del Investigador Principal	Alberto Camacho Morales
Institución	Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León"
Servicio/Departamento	Bioquímica y Medicina Molecular
Teléfono de Contacto	8112423604
Persona de Contacto	Alberto Camacho Morales

Esta forma de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.

También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidas que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación. Para ingresar al estudio, usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

1.- PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El desarrollo de obesidad y sobrepeso incrementan el riesgo de presentar enfermedades, entre ellas la diabetes tipo 2 y el cáncer. Sin embargo, no conocemos en qué momento aparecen estas enfermedades en una persona con obesidad o sobrepeso. En este estudio analizaremos a partir de una muestra de sangre de sujetos con obesidad o sobrepeso dos señales químicas que nos puedan decir si la persona presenta tendencia a padecer diabetes.

¿Qué sucederá durante el estudio?
Antes de que pueda comenzar el estudio, el médico o el personal del estudio hablarán con usted acerca del estudio. Luego, tendrá que firmar esta forma antes de que el médico o el personal del estudio puedan comenzar a llevar a cabo cualquiera de los procedimientos para determinar si usted reúne los requisitos para participar en el estudio.

Si acepta participar en el estudio usted proporcionará muestras de sangre de aproximadamente dos cucharaditas (10 mL) de su brazo. Estas muestras son opcionales y si cambia de opinión, usted puede solicitar que las muestras se destruyan.

2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

El médico del Hospital Universitario con la participación de los Dr. med. Gerardo González González del estudio verificarán que usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Se incluirán a los pacientes de edad mayor a 18 años y hasta los 70 años que acudan a la consulta externa de estos centros de atención y que presenten diagnóstico de obesidad definido como un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m² con y sin Diabetes Mellitus (DM) como única comorbilidad asociada. Los pacientes control serán seleccionados de acuerdo a la no presencia de enfermedad y que no presenten los criterios de inclusión descritos anteriormente.

Se realizará a los pacientes incluidos una valoración antropométrica inicial que incluye medición de peso, talla y se calculará el IMC. Además, se medirá la circunferencia de cintura y cadera. Se realizarán cálculos de composición corporal. Se identificarán a los pacientes con diagnóstico de DM tipo II o bien se definirá la presencia de DM de acuerdo a la presencia de alguno de estos 3 criterios de inclusión:

1. Glicemia (en cualquier momento) ≥ 200 mg/dL, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso).
2. Dos o más glicemias ≥ 126 mg/dL.
3. Curva de tolerancia a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga ≥ 200 mg/dL.

Criterios de exclusión:

1. Edad inferior a 18 años y superior a 70 años.
2. No disponer de los parámetros de bioquímica sanguínea y perfiles de glucosa.
3. Pacientes que no hayan firmado su consentimiento informado para participar en el estudio.
4. Tiempo de evolución de la diabetes mayor de 6 meses sensibilidad a la metformina.
5. Paciente terminal o crónico en visita a domicilio.
6. insuficiencia hepática crónica, alcoholismo y otras toxicodependencias.
7. insuficiencia renal crónica en diálisis.
8. Demencia y enfermedades psiquiátricas graves.

3.- MEDICAMENTO/DISPOSITIVO DE ESTUDIO

El estudio no incluye ningún medicamento o dispositivo que se quiera probar o estudiar.

4.- PROCEDIMIENTOS

Por la naturaleza del estudio, no se requiere ningún procedimiento, tan sólo se realizará la extracción de sangre del brazo del sujeto.

5.- TERAPIAS ALTERNATIVAS

Este estudio no representa ninguna terapia para tratar alguna enfermedad, por lo que, en caso de no participar en el estudio, usted no se verá afectado.

6.- RIESGOS Y MOLESTIAS

Los riesgos de la extracción de sangre del brazo incluyen dolor, moretones, sensación de mareo y en algunas ocasiones infrecuentes, infección o entumecimiento. Se tomarán precauciones para evitar estas dificultades.

También existen riesgos no físicos asociados a la participación en este estudio, como los riesgos asociados a la pérdida de privacidad o confidencialidad. Por ejemplo, si se divulgará su identidad durante la participación. Sin embargo, los investigadores creen que los riesgos relacionados con divulgación de identidad son mínimos debido a que se adoptarán estrictos procedimientos de privacidad y confidencialidad para la investigación.

7.- POSIBLES BENEFICIOS

Si bien no existe un beneficio directo de su participación en el estudio, su participación puede contribuir a un mayor conocimiento e identificación de nuevos métodos para prevenir enfermedades como la diabetes y el cáncer. Los investigadores no se comunicarán con usted ni con su médico en relación con la investigación ni con ninguna información sobre los resultados de las muestras que usted dona para este estudio.

8.- NUEVOS HALLAZGOS

Si así se requiere, el médico del estudio le informará a usted o a su representante legal acerca de cualquier hallazgo significativo que se desarrolle durante el transcurso de este estudio que pudiera afectar el deseo de seguir participando en este estudio. Usted tiene el derecho de conocerla y tomar la decisión si continúa o no en el estudio.

9.- RETIRO Y TERMINACIÓN

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo. El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Que el patrocinador del estudio cancele el estudio.
2. Que el médico considere que es lo mejor para usted.
3. Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
4. Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.
5. Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en usted.

Si usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

1. Notificar a su médico tratante del estudio

2. Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

10.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS

Los medicamentos, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo. La donación de muestras de sangre que usted acepte, no recibirá reembolso.

11.- CONFIDENCIALIDAD/EXPEDIENTE CLÍNICO

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo Agencias reguladoras (Secretaría de Salud SSA), locales, así como a comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como Secretaría de Salud y Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución podrán inspeccionar el expediente clínico, incluso los que fueron recabados antes de su inicio de participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio y otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parto o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como pacientes en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, usted, así como su representante autorizan el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

12.- INTERVENCIÓN DEL MÉDICO FAMILIAR

Se le informará a su médico de cabecera acerca de su participación en este estudio, enviándole la información médica pertinente si lo solicita, así como cualquier información médica relevante. Para que los médicos de la institución conozcan de su participación en el estudio, los expedientes clínicos cuentan con un identificador para que el médico de cabecera se ponga en contacto con el Investigador.

13.- COMPENSACIÓN Y TRATAMIENTO DE LESIONES

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del uso del medicamento/dispositivo o procedimiento en estudio, deberá usted notificar a su médico para que el proporcione los cuidados necesarios para el tratamiento de dicha complicación. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

Si desea mayor información podrá contactar **Lic. Antonio Zapata de la Riva** al teléfono (81) 83294050 ext. 2870 a 2874.

14.- DECLARACIÓN

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa.

Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

Nombre del Investigador Principal	Alberto Camacho Morales
Teléfono de Contacto	8112423604
Teléfono de emergencias	8112423604

Dudas en relación a sus derechos en la Investigación **Dr. José Gerardo Garza Leal**, presidente del Comité de Ética en Investigación. Dudas en relación a sus derechos como paciente **Lic. Antonio Zapata de la Riva**.



Formato de Consentimiento Informado escrito.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"
Universidad Autónoma de Nuevo León

6

Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, 66460 en Monterrey, Nuevo León México.

Teléfonos: 81-83294050 exts 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

TÍTULO DEL ESTUDIO: BIOMARCADORES DE DAÑO TISULAR EN SUJETOS OBESOS DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS

RESÚMEN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO Y FIRMAS

Mi participación es completamente voluntaria.

Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.

Confirmando que puedo negarme a participar o suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin sanciones.

Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.

Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.

Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.

Acepto que mis materiales biológicos recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.

Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.

Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.

Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Fecha

Firma del Sujeto

Nombre en letra de molde

ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO

He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha

Firma de la persona que obtuvo el consentimiento/Investigador Principal

Nombre en letra de molde