



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE DIAGNOSTICO E
INVESTIGACION EN SALUD (SELADIS)**



**“DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE
LAS HORMONAS LEPTINA Y ADIPONECTINA EN
PACIENTES OBESOS ADULTOS RESIDENTES DE
ALTURA.”**

ELABORADO POR:

Univ. GUISELA FRANCO ARAMAYO

TESIS DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE LICENCIATURA EN BIOQUIMICA

**LA PAZ – BOLIVIA
2016**



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE
DIAGNÓSTICO E INVESTIGACIÓN EN SALUD (SELADIS)**



**“DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE
LAS HORMONAS LEPTINA Y ADIPONECTINA EN
PACIENTES OBESOS ADULTOS RESIDENTES DE
ALTURA.”**

ELABORADO POR:

Univ. GUISELA FRANCO ARAMAYO

ASESORES:

Dra. HEIDY GARCIA DE SALGUEIRO.

Dr. BERNARDO TORRICO ARZADY.

CO-ASESOR:

Dra. YELIZABAD MATELJAM

TESIS DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA

LA PAZ – BOLIVIA

2016

DEDICATORIA.

A Dios por haberme dado lo más preciado: LA VIDA.

A mis padres: Ruben y Bania, gracias mamita por impulsarme a no rendirme nunca y a ti papito por ser el motivo de ser alguien en la vida y creer en mí.

A los mejores compañeros de vida, mis hermanos. Yenny, Pati y Jorge.

A mi querido esposo: Rodrigo, gracias vidita por impulsarme, ayudarme en todo momento para la culminación de esta tesis, te amo!!!!

A mis amigos de la U: Gonzalo, Mery, Joselyn, Ariana, Claudia, y en general a todos los chicos del curso que compartimos momentos buenos, malos e inolvidables, éxitos amigos!!!!

AGRADECIMIENTOS.

- A Dios por haberme dado lo más preciado: LA VIDA.
- Al **Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnostico e Investigación en Salud (SELADIS)**, por haberme acogido en sus instalaciones y proporcionarme todos los recursos técnicos para la elaboración del mismo y por la experiencia adquirida.
- A la Dra. Heidy García de Salgueiro, por su entera dedicación, apoyo incondicional y amistad en la realización de la presente tesis.
- Al Dr. Bernardo Torrico Arzady por ayudarme en la realización de la presente tesis.
- Al Dr. Sergio Quisbert Barrera por su amistad y por sus consejos por la enseñanza brindada para la realización de la presente tesis. Gracias doc!!!
- A la Dra. Claudia Heredia Chucatin y por su amistad y ayuda incondicional brindada para la culminación de la investigación, gracias Claudita!!!!
- Al Dr. José Luis Choquehuanca por la enseñanza brindada para la realización de la presente tesis.

TABLA DE CONTENIDO

INDICE DE FIGURAS
INDICE DE GRAFICOS
INDICE DE TABLAS

I.	INTRODUCCION	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
III.	JUSTIFICACION.....	4
IV.	ANTECEDENTES.....	6
V.	MARCO TEÓRICO.....	8
A.	EL TEJIDO ADIPOSO COMO ÓRGANO ENDOCRINO.....	8
B.	FISIOLOGÍA DEL TEJIDO ADIPOSO.....	12
C.	HORMONAS DEL TEJIDO ADIPOSO.....	15
1.	ADIPONECTINA.....	15
2.	LEPTINA.....	23
D.	OBESIDAD	29
1.	Clasificación.....	29
2.	Epidemiología.....	31
3.	Etiología y fisiopatología.....	32
VI.	HIPOTESIS	39
VII.	OBJETIVOS.....	39
A.	OBJETIVO GENERAL.....	39
B.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
VIII.	DISEÑO METODOLÓGICO	40
A.	TIPO DE ESTUDIO.....	40
B.	SITIO DEL ESTUDIO.....	40
C.	POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	41
D.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	41
E.	CRITERIOS DE EXCLUSION.....	41
F.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	42
G.	DESCRIPCION DE LAS TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS.....	42

H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	49
I. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	50
IX. RESULTADOS.....	51
X. DISCUSION.....	59
XI. CONCLUSIÓN.....	62
XII. RECOMENDACIONES.....	62
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	63
XIV. ANEXOS.....	70

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. EFECTOS BENEFICIOSOS Y DELETÉREOS DE LAS ADIPOQUINAS.	11
FIGURA 2. METABOLISMO LIPÍDICO EN LOS ADIPOCITOS.....	13
FIGURA 3. CITACIONES DE LA ADIPONECTINA.....	17
FIGURA 4. ESTRUCTURA DEL MONÓMERO Y DE LOS HOMOCOMPLEJOS DE ADIPONECTINA.....	19
FIGURA 5. MODELO DE ACCIÓN DE LA ADIPONECTINA EN MUSCULO ESQUELÉTICO.	20
FIGURA 6. MODELO DE ACCIÓN DE ADIPONECTINA EN HÍGADO.....	21
FIGURA 7. ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA HORMONA LEPTINA	25
FIGURA 8. FUNCIONES DE LA LEPTINA	26

INDICE DE GRAFICOS

GRÁFICA Nº 1. NIVELES SÉRICOS EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL PARA LOS METABOLITOS DEL PERFIL LIPÍDICO.	52
GRÁFICA Nº 2. PROMEDIOS DE NIVELES SÉRICOS EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL PARA GLICEMIA E INSULINEMIA.....	52
GRÁFICA Nº 3. CORRELACIÓN ENTRE LA LEPTINA Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	53
GRÁFICA Nº 4. CORRELACIÓN ENTRE LA LEPTINA Y LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	53
GRÁFICA Nº 5. CORRELACIÓN ENTRE LA LEPTINA Y METABOLITOS DEL PERFIL LIPÍDICO EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	54
GRÁFICA Nº 6. CORRELACIÓN ENTRE ADIPONECTINA Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	55
GRÁFICA Nº 7. CORRELACIÓN ENTRE ADIPONECTINA Y CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	55
GRÁFICA Nº 8. CORRELACIÓN ENTRE ADIPONECTINA Y METABOLITOS DEL PERFIL LIPÍDICO EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.....	56

GRÁFICA 9. CORRELACIONES ENTRE ADIPONECTINA Y GLICEMIA, INSULINEMIA EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	57
GRÁFICA Nº 10. PROMEDIO DE NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA Y ADIPONECTINA EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	58
GRÁFICA Nº 11. CORRELACIONES ENTRE LEPTINA-ADIPONECTINA EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	58

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS ADIPOQUINAS.	10
TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD SEGÚN LA O.M.S.	30
TABLA 3. TIPOS DE OBESIDAD POR LA REGIONALIZACIÓN DE LA GRASA.	30
TABLA 4. VALORES DE CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL SEGÚN N.I.H.	30
TABLA 5. PROMEDIO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS EN EL GRUPO DE PACIENTES OBESOS Y EN EL GRUPO DE PACIENTES CONTROL.	51

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACC:** Acetil coenzima A carboxilasa.
- Acetil-CoA sintasa:** Acetil coenzima A sintasa.
- ACTH:** Hormona adrenocorticotrópica.
- AdipoR1 y 2:** Receptor de la adiponectina 1 y 2.
- AGL:** Ácidos grasos libres.
- AMPc:** Adenosin monofosfato cíclico.
- AMPK:** Adenosin monofosfato-kinasa.
- Apo CII:** Apolipoproteína CII.
- AQP7:** Acuoporina 7.
- ASP:** Proteína estimuladora de la acilación.
- COL-total:** Colesterol-total.
- DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2.
- ELISA:** Ensayo Inmunoabsorbente unido a una enzima.
- ENDSA:** Encuesta Nacional de Demografía y Salud.
- FAS:** Sintetasa de ácidos grasos.
- GCT:** Grasa Corporal Total.
- Gi:** Proteína G inhibitoria.
- GLUT-4:** Transportador de glucosa-4.
- Gs:** Proteína G estimuladora.
- HDL-col:** Lipoproteína de alta densidad-colesterol.
- HSL:** Lipasa hormona sensible.
- IL-6:** Interleuquina-6.
- IMC:** Índice de Masa Corporal
- LDL-col:** Lipoproteína de baja densidad de colesterol.
- LPL:** Enzima Lipoproteína Lipasa.
- Malonil-Co-A:** Malonil-Coenzima-A.
- MGL:** Monoglicéridolipasa.
- MSH:** Hormona melanocito estimulante.
- NYP:** Neuropeptido Y.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PAI-1: Inhibidor del factor activador del plasminógeno-1.

PDE: Fosfodiesterasa.

PDH-c: Complejo de la piruvato deshidrogenasa.

PI3-K: Fosfoinositol-3-kinasa.

PKA: Proteína quinasa A.

PPAR- α : Receptor activacion-proliferacion peroxisomal- α

RI: Resistencia a la Insulina.

TG: Triglicéridos.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α .

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

VLDL-col: Lipoproteína de muy baja densidad de colesterol.

RESUMEN

La obesidad es una patología crónica y degenerativa, multifactorial con efectos en la integridad de la persona que la padece, desde un nivel molecular hasta la esfera psicosocial. Existen varios estudios en diferentes grupos poblacionales que han correlacionado a la leptina y adiponectina con la obesidad.

El objetivo del presente estudio fue asociar las concentraciones séricas de leptina y adiponectina en pacientes obesos adultos residentes de altura. Se incluyeron 30 pacientes obesos adultos como población de estudio y 30 pacientes sanos como población control. Se determinaron indicadores antropométricos: Índice de Masa Corporal (I.M.C), circunferencia abdominal (C.A.), e indicadores bioquímicos tales como: perfil lipídico, glicemia determinados mediante el método enzimático colorimétrico de TRINDER, insulinemia por medio del método de Quimioluminiscencia, leptina y adiponectina mediante el Ensayo Inmunoabsorbente unido a una enzima (E.L.I.S.A). El análisis estadístico incluyó: Media, Desviación Estándar, prueba de t student y correlación de Pearson. El grupo de pacientes obesos obtuvo una media de IMC de 37.31 kg/m^2 y en el grupo de pacientes control fue de 24.24 kg/m^2 ; en el caso de la C.A. la media fue de 127.55 cm y en el grupo control fue de 92.08 cm . En cuanto a la determinación de la leptina se obtuvo una media de 17.51 ng/mL en el grupo de pacientes obesos y de 6.55 ng/mL en el grupo de pacientes control. La leptina se asoció positiva y fuertemente con el IMC ($r: 0.534$ con $p < 0.001$) y con la CA ($r: 0.298$ con $p < 0.05$); en el caso de los metabolitos del perfil lipídico no se observó ningún tipo de asociación significativa con la leptina.

Los resultados para la determinación de adiponectina se obtuvo una media de 3.96 ug/mL en el grupo de pacientes obesos y de 7.52 ug/mL en el grupo de pacientes control, no se encontró asociación significativa con la glicemia ($r: 0.173$ con $p > 0.05$), insulinemia ($r: 0.077$ con $p > 0.05$), IMC ($r: 0.092$ con $p > 0.05$), tampoco con la CA ($r: 0.152$ con $p > 0.05$) ni con los metabolitos del perfil lipídico.

Los resultados obtenidos en este trabajo nos llevan a la conclusión de que el IMC y la CA se asocian significativamente con la concentración de leptina sérica en pacientes obesos, no

se encontró asociación significativa entre la glicemia, insulinemia, metabolitos del perfil lipídico con la adiponectina. En este estudio no se encontró asociación entre la concentración de la leptina sérica con la concentración de adiponectina sérica.

Palabras clave: Obesidad, Leptina, Adiponectina, Glicemia, Insulina, Perfil Lipídico.

ABSTRACT

Obesity is a chronic and degenerative, multifactorial pathology with effects on the integrity of the person suffering from it, from a molecular level to the psychosocial sphere. There are several studies in different population groups that have correlated leptin and adiponectin with obesity.

The aim of the present study was to associate serum concentrations of leptin and adiponectin in adult obese patients living at height. Thirty adult obese patients were included as study population and 30 healthy patients as control population. Anthropometric indicators were determined: Body Mass Index (BMI), abdominal circumference (CA), and biochemical indicators such as: lipid profile, glycemia determined by the enzymatic colorimetric method of TRINDER, insulinemia using the method of Chemiluminescence, leptin and adiponectin The Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Statistical analysis included: Mean, Standard Deviation, Student's t test, and Pearson's correlation. The group of obese patients had a mean BMI of 37.31 kg / m² and in the control group was 24.24 kg / m²; In the case of C.A. The mean was 127.55 cm and in the control group was 92.08 cm. The mean leptin concentration was 17.51 ng / mL in the obese patient group and 6.55 ng / mL in the control group. Leptin was positively and strongly associated with BMI (r: 0.534 with p <0.001) and with AC (r: 0.298 with p <0.05); In the case of metabolites of the lipid profile no significant association with leptin was observed.

The results for adiponectin determination averaged 3.96 ug / mL in the obese patient group and 7.52 ug / mL in the control group, no significant association was found with glycemia (r: 0.173 with p > 0.05), insulinemia (r: 0.077 with p > 0.05), BMI (r: 0.092 with p > 0.05), nor with CA (r: 0.152 with p > 0.05) or lipid profile metabolites.

The results obtained in this work lead us to the conclusion that the BMI and CA are significantly associated with serum leptin concentration in obese patients, there was no significant association between glycemia, insulinemia and lipid profile metabolites with adiponectin. In this study, no association was found between serum leptin concentration and serum adiponectin concentration.

Key words: Obesity, Leptin, Adiponectin, Glycemia, Insulin, Lipid profile.

I. INTRODUCCION

La obesidad es la patología nutricional más prevalente de los países desarrollados (Fussenegger, D; Pietrobelli, A; Widhal, 2008). Se define como el exceso de grasa corporal o de tejido adiposo, siendo el resultado de una excesiva ingesta de nutrientes y/o de un gasto energético disminuido, mantenido de forma crónica.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad ha sido catalogada como la “epidemia del siglo XXI”, siendo uno de los mayores problemas de salud pública en nuestros tiempos (Gonzales D. S., 2009). El tejido adiposo secreta sustancias que tienen un importante papel en la regulación metabólica del organismo, estas son conocidas como adipoquinas. Las cuales son: **leptina y adiponectina.**

Las adipoquinas son polipéptidos multifuncionales asociados con obesidad, resistencia a la insulina (RI) y eventos cardiovasculares. Los bajos niveles plasmáticos de adiponectina y los elevados niveles de leptina por lo general coexisten en pacientes obesos y se estima que ambos marcadores pueden cumplir un papel relevante en la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (Hung, J., Chu, N.F ; Fan, S.C, 2006)

En los seres humanos, los niveles plasmáticos de adiponectina se asocian inversamente con el índice de masa corporal, la concentración de triglicéridos y RI, mientras que se relacionan de manera positiva con el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDL-col). Los resultados de estudios recientes determinaron que la adiponectina cumple un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa, sensibilidad a la insulina y protección de enfermedad cardiovascular (Hung, J., Chu, N.F ; Fan, S.C, 2006).

El presente estudio asoció las concentraciones séricas de leptina y adiponectina con el perfil antropométrico, perfil lipídico, insulinemia y glicemia en pacientes obesos adultos

y en un grupo de pacientes control, ambos grupos de pacientes provenientes de la ciudad de La Paz- Bolivia durante el tercer trimestre de la gestión 2014.

Si bien el paciente obeso puede mejorar su calidad de vida con una dieta equilibrada y ejercicio físico, la asociación entre las adipoquinas (leptina y adiponectina), perfil antropométrico, perfil lipídico, insulinemia y glicemia se podría ayudar con un mejor control del paciente obeso, en la prevención de complicaciones asociadas a la obesidad, tanto en el pronóstico como en el control terapéutico.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La obesidad se ha asociado con la aparición de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, digestivas, respiratorias, osteoarticulares y neoplásicas. Sin embargo, en las últimas décadas el incremento de mortalidad está fundamentalmente relacionado con los problemas cardiovasculares así como también por la susceptibilidad a padecer otra de las enfermedades crónica-metabólicas común en nuestro medio: Diabetes Mellitus tipo 2.

En Bolivia desde 1998 se cuenta con estadísticas en las cuales se observa el aumento de la incidencia de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres mayores a 18 años, lo que motiva a buscar nuevos biomarcadores de laboratorio que coadyuven al diagnóstico precoz y oportuno de enfermedades desencadenadas por la obesidad.

La leptina y adiponectina son biomarcadores que se relacionan con la aparición de enfermedades metabólicas y cardiovasculares en el paciente obeso. Por lo tanto, es de gran interés determinar si estos biomarcadores podrían ser de utilidad clínica para el paciente obeso, ya que en la actualidad existen muy pocos estudios en nuestro país acerca de su importancia clínica.

III. JUSTIFICACION.

La obesidad representa un serio problema epidemiológico en el mundo constituyéndose como uno de los mayores desafíos de salud pública en el siglo XXI. Aproximadamente 17 millones de personas mueren cada año por causas relacionadas con ella: el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La prevalencia de la obesidad se ha triplicado en muchos países del mundo, siendo responsable del 2% al 8% de los costes de salud y de un 10% a 13% de las muertes en diferentes partes del mundo (Morales, 2010).

En los países de América latina, la prevalencia de la obesidad aumentó considerablemente en todos los grupos sociales, particularmente en aquellos de bajo nivel socioeconómico (Hernández, et al. 2003).

En Bolivia la primera Encuesta Nacional de Diabetes, Hipertensión, Obesidad y Factores de Riesgo Asociados realizada con el apoyo de OPS/OMS en las ciudades de La Paz, El Alto, Santa Cruz y Cochabamba en 1998 reportó una prevalencia de DM2 del 7.6% en mujeres y del 6.8% en hombres, esta prevalencia aumenta progresivamente con la edad y se encuentra relacionada con el sobrepeso y la obesidad. (Encuesta Nacional de Diabetes, Hipertensión, Obesidad y Factores de riesgo asociados, 1998).

La motivación de la realización del presente trabajo, ha sido el de estudiar en nuestro medio a dos hormonas producidas por el tejido adiposo (leptina y adiponectina), como orientadoras a la prevención de complicaciones de la obesidad, debido a que ambas hormonas se asocian con importantes problemas de salud como ser la DM2 y enfermedades cardiovasculares, que indican un pronóstico malo para el paciente obeso.

El primer efecto descrito para la leptina fue en relación a la modulación del apetito y gasto energético. A medida que disminuye la masa adiposa, también lo hacen los niveles circulantes de esta hormona. De esta manera, existen mecanismos para compensar el déficit nutricional, aumentando la ingesta y disminuyendo el gasto energético.

La adiponectina es una de las pocas adipoquinas conocidas que presenta un efecto positivo en la salud metabólica y cardiovascular. La adiponectina está disminuida en condiciones de obesidad, este fenómeno ha sido implicado en la génesis de resistencia insulínica, disfunción endotelial, dislipidemia, enfermedad cardiovascular entre otras. Gran parte de estas acciones podrían estar dadas por su importante efecto antiinflamatorio.

La realización del estudio permitió conocer si existe o no asociación alguna entre la concentración de leptina sérica con la concentración de adiponectina sérica en el paciente obeso residente de altura.

Con los resultados obtenidos se incrementará el acervo científico sobre el tema, aportando datos que permiten establecer si existe o no la asociación antes mencionada y partiendo de ello tener una línea base para la realización de posteriores estudios, así como también generar beneficios al paciente y al médico tratante brindando una herramienta de laboratorio para mejorar el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de esta enfermedad.

IV. ANTECEDENTES.

A. Adiponectina

Viso et al. (2013) encontraron que la adiponectina mostró una correlación inversa con edad, presión arterial diastólica así como con los triglicéridos (TG) y HDL-col, en la totalidad de la muestra, los sujetos mostraron bajas concentraciones de adiponectina en sangre, implicando alto riesgo de aterosclerosis por la presencia de obesidad.

Stefan et al. (2003) encontraron una correlación negativa entre la adiponectina plasmática y la producción endógena de glucosa, lo que apoya un papel de esta hormona en el metabolismo de la glucosa. Todo ello sugiere el rol de la hipo adiponectinemia en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2.

(Gonzales D. S., 2009) realizaron un estudio en 56 individuos con diagnóstico de sobrepeso y obesidad bajo un régimen de alimentación hipocalórica y la adiponectina se encontró significativamente baja al inicio del programa en todos los participantes, mayor en mujeres que en hombres, para la glicemia e insulina sérica, los valores estuvieron dentro del rango normal sin diferencias significativas por sexo. Los participantes con sobrepeso tuvieron concentraciones significativamente mayores de adiponectina que los obesos desde el inicio hasta el final del programa.

Los niveles plasmáticos bajos de adiponectina se han correlacionado con la obesidad (Hu, Liang, & Spiegelman, 1996) (Arita et al., 1999), con la resistencia a insulina y la hiperinsulinemia (Weyer, y otros, 2001) (Kern, Di Gregorio, Lu, Rassouli, & Ranganathan, 2003), incluso en individuos no obesos (Abbasi, y otros, 2004). La adiponectina promueve la sensibilidad a insulina, protege de la obesidad y por tanto, se ha sugerido que podría ser utilizada para mejorar la sensibilidad a insulina en pacientes diabéticos y obesos (Fruebis, y otros, 2001) (Yamauchi, y otros, 2001).

Por otro lado, estudios realizados en niños y adolescentes han mostrado que los niveles de adiponectina guardan una relación con ciertos indicadores de riesgo cardiovascular

semejantes a la que se observa en adultos, la concentración de adiponectina mostro una relación inversa con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la concentración de insulina, los triglicéridos, y una relación directa con HDL-col (Ong K, Bee L, Ruoh Y et al, 2004).

B. Leptina.

Existen estudios acerca de la determinación de la leptina en la cual existe una relación directamente proporcional entre la concentración de triglicéridos y leptina en sangre, según (Trayhum, Hoggard, Mercer, & Rayner, 1999), la leptina puede estar elevada en la obesidad, no solamente por la resistencia a la hormona, sino también por altas cantidades de grasa corporal. (Hotta, y otros, 2001) Sugieren que el aumento de las concentraciones de leptina está relacionada con la cantidad de grasa corporal total (GCT), debido a la disminución de la sensibilidad a esta hormona, es decir, a su resistencia.

Existen investigaciones acerca de la relación leptina/adiponectina solo en niños como es el caso de (Hung, J., Chu, N.F ; Fan, S.C, 2006), quienes realizaron un estudio en 580 niños taiwaneses y demostraron que la relación leptina/adiponectina se asociaron de forma positiva con la insulina en los varones y mujeres, concluyendo que la relación leptina/adiponectina parece ser mejor marcador de la disfunción de las células β que la leptina o adiponectina sola.

V. MARCO TEÓRICO.

A. EL TEJIDO ADIPOSO COMO ÓRGANO ENDOCRINO.

Clásicamente el tejido adiposo ha sido considerado como un tejido que almacena energía debido a su gran capacidad de captar ácidos grasos libres del torrente circulatorio y acumularlos en forma de TG es por ello que, los estudios de este tejido se han centrado en determinar su relación con el metabolismo y almacenamiento de ácidos grasos, el desarrollo del propio tejido y su respuesta a señales endocrinas y neurales (Hidalgo, A, 2006).

Como glándula secretora, el tejido adiposo presenta características poco usuales; En primer lugar, a pesar de ser un tejido localizado lo podemos encontrar en todo el organismo formando depósitos locales que no están físicamente interconectados. En segundo lugar, el tejido adiposo está formando por diferentes tipos celulares que incluyen adipocitos maduros, pre adipocitos, fibroblastos y macrófagos. Todos ellos contribuyen, en mayor o menor grado a la función secretora del tejido adiposo.

Por otro lado, ya desde los años 40, se hipotetizaba sobre la existencia de una comunicación entre el tejido adiposo y otros tejidos es así que durante la última década se han identificado diferentes proteínas secretadas por los adipocitos que actúan sobre otros tejidos (Hidalgo, A, 2006).

La clonación y descripción del gen de la leptina (Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedeman, J.M, 1994) supuso el mayor impulso en el estudio del tejido adiposo como parte activa y reguladora del metabolismo.

Actualmente, se conoce que el tejido adiposo secreta un gran número de péptidos bioactivos y proteínas conocidas en conjunto con el nombre de adipoquinas. Estos factores secretados por el tejido adiposo tienen un papel central en el control de la homeostasis, ya que intervienen en la regulación de procesos fisiológicos tales como: la ingesta de alimento,

el balance energético, la acción de la insulina, el metabolismo lipídico y glucídico, la angiogénesis, el remodelado vascular, la presión sanguínea y la coagulación (Hidalgo, A, 2006).

De esta manera, algunos depósitos de grasa contribuyen más activamente que otros a la producción de adipoquinas específicas (Fried, S, K., Bunkin, D, A., Greenberg, A, S., 1994) (Dusserre, E., Moulin, P., Vidal, H., 2000)

Es conocido que el tejido adiposo incrementa en la obesidad y disminuye en síndromes lipoatróficos. La cantidad de TG almacenados en las células de dicho tejido es uno de los principales indicadores del peso del tejido adiposo. Por tanto, los niveles de producción de una adipoquina específica podrían estar alterados como consecuencia de la alteración del peso del tejido adiposo. Sin embargo, esta relación no es clara en la mayoría de los casos. La obesidad y la lipoatrofia son estados patológicos asociados con problemas metabólicos tales como la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2, además de estar relacionadas con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. A partir de estas asociaciones, resulta probable que la alteración de las adipoquinas en estos estados patológicos sea la responsable de la aparición de las complicaciones secundarias características de estas patologías (Hidalgo, A, 2006).

La lista de las adipoquinas descritas ha ido creciendo en los últimos años y existen indicios de que la lista será aún mayor. Algunas de las adipoquinas, tales como el angiotensinógeno y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), están implicadas en la homeostasis vascular. Otras adipoquinas como la adiposina, la proteína estimuladora de la acilación (ASP), el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), la interleuquina-6 (IL-6) y la resistina están asociadas con la aparición y mantenimiento de la resistencia a insulina. Por el contrario, adipoquinas como la leptina y la adiponectina están asociadas a una mayor sensibilidad a insulina (Hidalgo, A, 2006).

A continuación se presenta una tabla de la clasificación de las adipoquinas de mayor importancia:

Tabla 1. Clasificación de las adipoquinas.

TIPO	ADIPOQUINA		FUNCION
HORMONAS.	PRO INFLAMATORIA.	LEPTINA.	Homeostasis energética. Producción de proteína C reactiva.
		VISFATINA.	Insulino resistencia.
		RESISTINA.	
	ANTI-INFLAMATORIAS.	OMENTINA.	Insulino sensibilizante.
		ADIPONECTINA.	Protectora de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.
PROTEINA DE FASE AGUDA.	PRO-INFLAMATORIA	PAI-1 (inhibidor del activador de plasminógeno 1)	Potente inhibidor del sistema fibrinolítico.
		SAA (amiloide sérico A)	Reclutamiento de macrófagos. Promueve expresión de IL y TNF del endotelio. Induce lipólisis.
	ANTI-INFLAMATORIA.	LIPOCALINA	Antagonista de moléculas proinflamatorias. Efecto supresor en liberación de citoquinas por macrófagos.
CITOQUINAS.	PRO-IFLAMATORIAS.	IL-6	Efectos en el metabolismo glucídico y peptídico.
		TNF α	Resistencia a la insulina.
QUIMIOCINAS.	PRO-IFLAMATORIAS.	MICP-1 (proteína atrayente de monocitos)	Quimioatrayente clave en la infiltración de macrófagos.
		TGF- β (factor de crecimiento transformante β)	Regulación de la proliferación y diferenciación celular. Regulador de apoptosis y de la liberación de factores porinflamatorios.

Fuente: Lic. Alejandra Salvo (2008).

Esta red de adipoquinas se interrelacionan entre ellas mismas y con otras moléculas que son de vital importancia para el diálogo que se establece entre los diferentes tejidos como el músculo, el hígado y el tejido adiposo (figura 1) (Hidalgo, A, 2006).

Figura 1. Efectos beneficiosos y deletéreos de las adipoquinas.

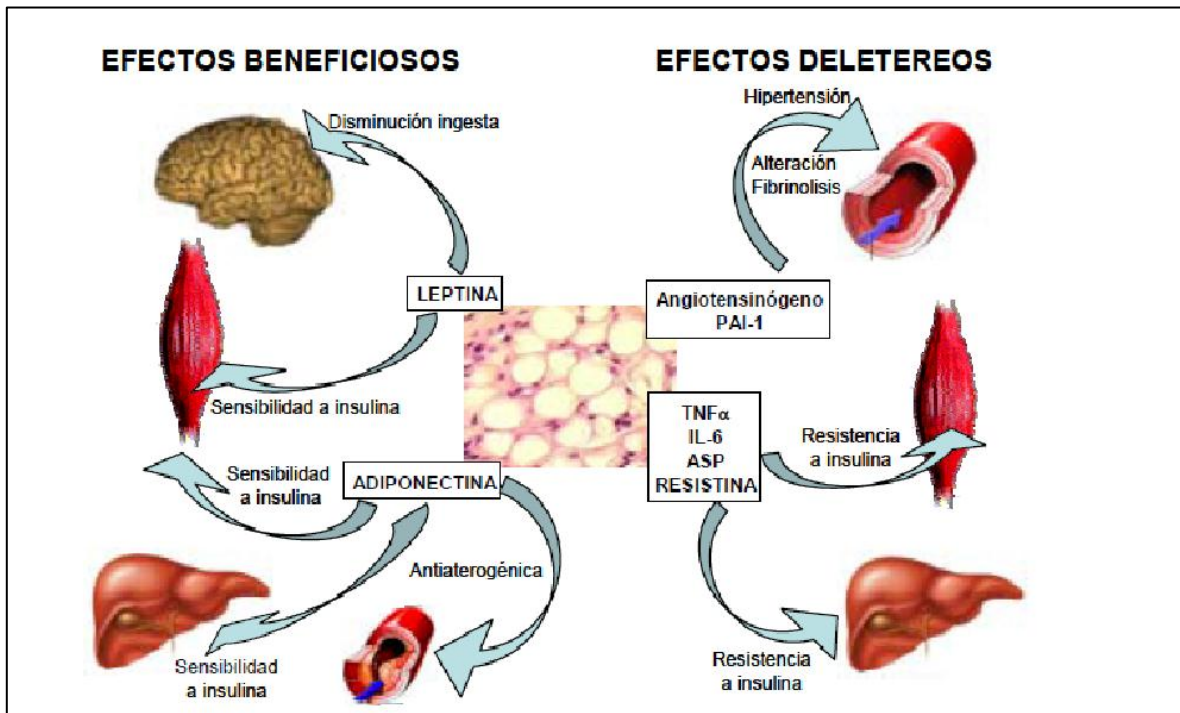


Figura 1. Factores secretados por el tejido adiposo implicados en la homeostasis energética, sensibilidad a insulina y la homeostasis vascular. La adiponectina protege de la formación de ateromas. La leptina sensibiliza a la insulina y regula el balance energético disminuyendo la ingesta. En individuos obesos, la leptina está incrementada pero presentan resistencia a esta hormona. La adiponectina estimula la sensibilidad a insulina a nivel periférico y está disminuida en la obesidad.

Fuente: Selenscing, Dante, 2010

B. FISIOLÓGÍA DEL TEJIDO ADIPOSO.

El tejido adiposo es definido como el principal sitio para el almacenaje de energía, con el incremento de la ingesta alimentaria y/o la disminución del gasto de energía, el exceso de la misma se deposita de manera eficiente en el tejido adiposo en forma de triglicéridos neutros; Sin embargo, cuando la alimentación es escasa y/o se incrementan los requerimientos energéticos, las reservas de lípidos son liberadas para proporcionar el combustible energético (Dante A, Selenscig, 2010).

Los triglicéridos provenientes de la dieta (exógenos) ingresan a circulación plasmática desde la linfa en forma de quilomicrones. El hígado sintetiza y secreta la lipoproteína de muy baja densidad de colesterol (VLDL-col), la cual transporta los triglicéridos endógenos sintetizados desde el hígado hasta los tejidos extrahepáticos (Dante A, Selenscig, 2010).

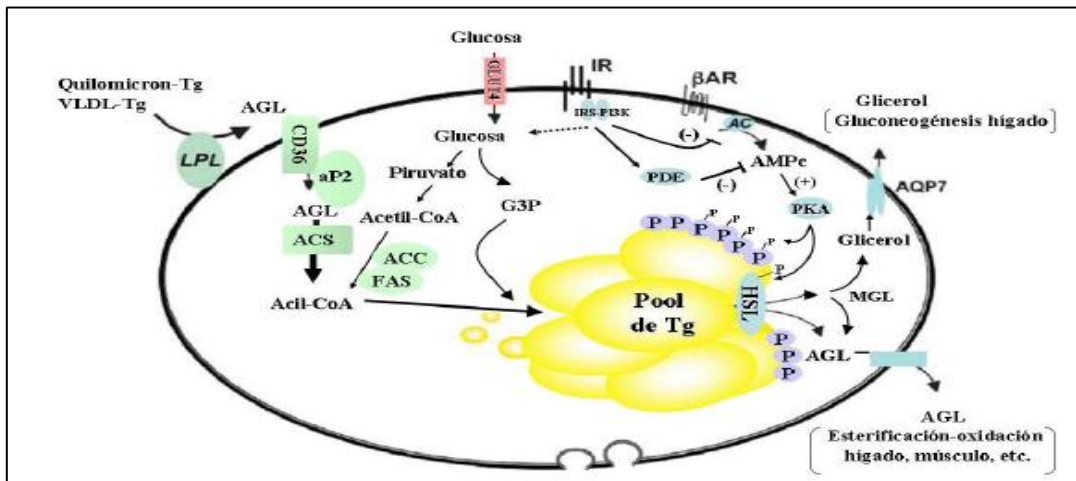
La enzima lipoproteína lipasa (LPL) presente en el endotelio capilar de los tejidos extrahepáticos, entre ellos el tejido adiposo hidroliza los triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL-col y quilomicrones). Estas lipoproteínas se unen a la enzima por lo cual tienen gran afinidad debido a la presencia de apolipoproteína CII (Apo CII) como parte integral de estas lipoproteínas, liberando progresivamente ácidos grasos libres (AGL) y glicerol. Los ácidos grasos libres son captados por la célula adiposa a través del CD36 transportados al interior de la misma por la proteína Ap2, luego, por acción de la acetil-CoA sintasa son transformados en el acil derivado, acil-CoA. Los ácidos grasos son principalmente reesterificados y almacenados como triglicéridos, mientras que el glicerol es captado principalmente por las células hepáticas.

En el tejido adiposo, la glucosa es transportada al interior de la célula por el transportador de glucosa GLUT-4, el cual está estimulado por la insulina. Una vez en el citoplasma, la glucosa es metabolizada hasta piruvato que ingresa a la mitocondria y por descarboxilación oxidativa irreversible (a través del complejo de la piruvato deshidrogenasa-PDHc) se transforma en acetil-CoA. El acetil-CoA sale de la mitocondria hacia el citosol como citrato (condensación con el oxalacetato), donde es desdoblado a oxalacetato y acetil-CoA. El

acetil-CoA es transformado a malonil-CoA por descarboxilación irreversible catalizada por acetil-CoA carboxilasa (ACC).

Luego, el malonil-Co-A es elongado por el complejo de la sintetasa de ácidos grasos (FAS) para formar acil-CoA. A partir de este y el glicerol-3-P se sintetizan los triglicéridos formando parte del pool de triglicéridos. En esta vía metabólica intervienen glicerol-3-P aciltransferasa, ácido lisofosfatídico acil transferasa y diacil-glicerol aciltransferasa, esta última enzima es clave en el control de este proceso (Proscur, A.L., Ignatieva, E.V., 2002). Los adipocitos contienen enzimas capaces de escindir los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos (triglicérido lipasa y lipasa hormona sensible (HSL)). Los ácidos grasos producto de esta lipólisis son transportados por la sangre unidos a la albúmina y pueden ser utilizados por tejidos no adiposos (hígado, músculo esquelético, cardíaco, etc.) oxidándose o reesterificándose según las condiciones nutricionales (Fig.2)

Figura 2. Metabolismo lipídico en los adipocitos.



En la figura se muestran las principales vías metabólicas de los lípidos y de la glucosa en el tejido adiposo. Además se señalan algunas enzimas, transportadoras y receptores importantes de estas vías metabólicas.

Fuente: Modificado de Sethi y Vidal-Puig, 2007

La activación de los receptores β adrenérgicos lleva a la generación de AMPc (Adenosin monofosfato cíclico) por estimulación de la enzima adenilato ciclasa de membrana. Esta vía está mediada por la proteína G estimuladora (Gs) la cual está positivamente ligada a la enzima. El AMPc activa la proteína quinasa A (PKA) la cual media a través de fosforilaciones la activación de la HSL. Al contrario, la estimulación del receptor $\alpha 2$ -

adrenérgico promueve la inhibición de la adenilato ciclasa por medio de la proteína G inhibitoria (Gi), reduciendo el contenido intracelular de AMPc e inhibiendo la lipólisis (Lafontan, 1995).

La HSL fosforilada se mueve desde el citosol hacia la superficie de la célula adiposa. La fosforilación de la familia de proteínas localizadas en la superficie de la gota grasa, las perilipinas, es también requerida antes de que HSL pueda catalizar la hidrólisis de los triglicéridos. Las perilipinas no fosforiladas crean una barrera entre la HSL y los lípidos, previniendo la lipólisis, mientras que la fosforilación de las perilipinas por la PKA permite a la HSL acceder a la superficie de la gota grasa. La acción de la HSL sobre los triglicéridos presenta especificidad por los ésteres unidos en posición 1 y 3 (Yeaman, 1990).

También se debe considerar la acción ATGL en los procesos de hidrólisis de triglicéridos. La hidrólisis de los monoglicéridos remanentes para dar un glicerol y un ácido graso, ocurre por la acción de la monoglicéridolipasa (MGL), que no se encuentra bajo control hormonal y cuya abundancia en la célula es suficiente para evitar la acumulación de productos intermediarios de la lipólisis (Horowitz, 2003). El glicerol generado luego de la degradación metabólica de los triglicéridos es transportado a través de la membrana plasmática por medio de la acuoporina 7 (AQP7) (Mac Dougald, O. A., Burant, C.F., 2005).

Entre las hormonas que favorecen la velocidad de lipólisis de los depósitos de triglicéridos se encuentran: adrenalina, noradrenalina, glucagón, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) hormona melanocito estimulante (MSH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), etc. La insulina es la única hormona que antagoniza con la acción de las hormonas lipolíticas.

La insulina inhibe la lipólisis a nivel de la adenilato ciclasa inhibiendo la formación de AMPc y a nivel de la fosfodiesterasa (PDE) estimulando la degradación del AMPc, esto se realiza a través del mediador de efectos metabólicos de la insulina, la fosfoinositol-3-kinasa (PI3-K), que activa por fosforilación a la PDE (Langin, D; Holm, C. Lafontan, M., 1996).

Dadas sus funciones, no es sorprendente que el tejido adiposo esté exquisitamente diseñado para responder a los cambios agudos de las señales nutricionales. En realidad, a nivel molecular y bioquímico, los adipocitos están equipados con la maquinaria necesaria para responder a la estimulación hormonal, por ejemplo, el adipocito es sensible a la insulina (la cual estimula la captación de glucosa y la lipogénesis e inhibe la lipólisis) y está sujeto a la regulación adrenérgica la cual estimula la lipólisis (Sethi, J. K. & Vidal-Puig, A.J., 2007).

C. HORMONAS DEL TEJIDO ADIPOSO.

1. ADIPONECTINA

La adiponectina es una proteína de 30k Da producida abundantemente por el tejido adiposo (Maeda, K; Okubo, K; Shimomura, I; Funahashi, T; Matsuzawa, Y & Matsubar, K., 1996) (Scherer, Williams, Fogoliano, Baldini, & Lodish, 1995).

Está presente en el flujo sanguíneo en tres formas principales: trímero, hexámero y como adiponectina de alto peso molecular (HMW) (12 a 18 subunidades) (Kadowaki, Yamauchi, Kubota, Hara, & Ueki, 2006)

En contraste con la mayoría de las adipoquinas, la adiponectina circulante se correlaciona negativamente con el índice de masa corporal (Brichart & Delporte, 2003) y disminuye en las personas obesas, en pacientes con diabetes tipo 2 o con enfermedades cardiovasculares (Ouchi, 2007).

La disminución de los niveles de adiponectina plasmática en la diabetes y obesidad se relaciona con el desarrollo de RI (Beavers, y otros, 2000). Más aún, (Yamauchi, y otros, 2001) observaron que un decrecimiento de la expresión de adiponectina involucran un entorno hormonal anormal, estrés oxidativo y un estado pro-inflamatorio, condiciones que prevalecen en la obesidad y el síndrome metabólico.

Los principales receptores de adiponectina son AdipoR1 y AdipoR2. Ellos pertenecen a la familia de receptores que contienen siete dominios transmembrana, pero son estructural y

funcionalmente distintos del grupo de los receptores acoplados a proteínas G (Dante A, Selenscig, 2010). AdipoR1 se expresa abundantemente en el músculo y estrechamente vinculado a la activación de la vía AMPK que regula la inhibición de la gluconeogénesis junto con una mayor oxidación de ácidos grasos. AdipoR2 se expresa en músculo y en hígado y parece asociarse con la activación de la vía del PPAR- α , la inhibición de la inflamación y el estrés oxidativo (Capeau, 2007).

a) Antecedentes.

La adiponectina fue clonada y descrita durante los años 1995 y 1996 por cuatro grupos independientes utilizando técnicas diferentes. En bibliografía encontramos diferentes denominaciones, siendo el más utilizado: Adiponectina.

El primer grupo en publicar sus resultados fué el dirigido por Philip Scherer en el año 1995, en el que aislaron el cDNA de ratón utilizando la técnica de hibridación sustractiva a partir de RNA expresado durante la diferenciación a adipocito de los fibroblastos 3T3-L1 (Scherer, Williams, Fogoliano, Baldini, & Lodish, 1995). A la proteína que codificaba se le dio el nombre de Acrp30 debido a la homología del dominio globular del C-terminal con el del factor del complemento C1q.

El extremo N-terminal de esta proteína estaba formado por un dominio colágeno rico en repeticiones Gly-X-Pro. Además, era una proteína que se expresaba específicamente en el tejido adiposo y que se podía encontrar en el suero en concentraciones de 5-40 ug/ml, representando hasta el 0.05% de las proteínas séricas. En el siguiente trabajo, en el año 1996, se describió la secuencia del cDNA y la estructura de la adiponectina humana a partir de técnicas de secuenciación masiva de librerías de cDNA (Maeda, K; Okubo, K; Shimomura, I; Funahashi, T; Matsuzawa, Y & Matsubar, K., 1996).

En este caso, la proteína se denominó apM1 (*Adipose Most Abundant Gene Transcript 1*) y se observó que compartía gran homología estructural y de secuencia con la proteína murina. Igual que en caso anterior, era una proteína específica de tejido adiposo y se encontraba de

forma abundante en sangre. En ese mismo año, se describió un gen de ratón específico del tejido adiposo y cuya expresión estaba disminuida en ratones y humanos obesos (Hu, Liang, & Spiegelman, 1996). En este caso, la adiponectina fue llamada adipo Q.

También en 1996, adiponectina fue purificada del plasma humano mediante técnicas de cromatografía de afinidad y posteriormente secuenciada. Se la denominó GBP28 y era completamente homologa a la proteína apM1 publicada con anterioridad (Nakano, Tobe, Choi-Muira, Mazda, Mazda, & Tomita, 1996).

Desde su primera descripción, la adiponectina está siendo redescubierta por los expertos y es, actualmente, una de las adipoquinas más estudiadas (Figura 3A). Esto es debido a su posible papel como nexo de unión de obesidad, resistencia a la insulina y los problemas vasculares (Figura 3B) (Hidalgo, A, 2006).

Figura 3. Citaciones de la adiponectina

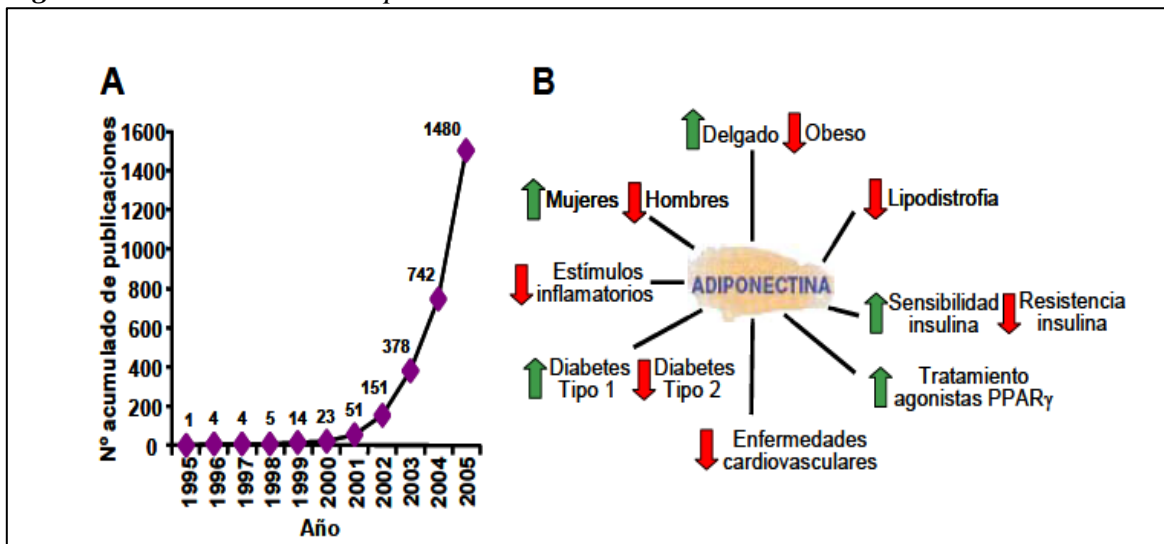


Figura 3. A) Citaciones a adiponectina. Número acumulado de publicaciones. Se representa el número de publicaciones que citaban a la adiponectina en un año determinado desde que se descubrió en el año 1995, según la base de datos de Pubmed (www.pubmed.gov). **B) Factores o estados patológicos que afectan a los niveles de adiponectina.** Resumen de las diferentes condiciones o enfermedades que están asociadas a niveles altos (flecha verde) o niveles bajos (flecha roja) de adiponectina.

Fuente: adaptado de Trujillo and Scherer, 2005.

b) Estructura.

La adiponectina humana se encuentra codificada por el gen apM1 en el cromosoma 3, en el locus 3q27 (Takahashi, y otros, 2000). Este locus se ha relacionado con susceptibilidad para padecer diabetes (Vionnet, y otros, 2000). Ocupa aproximadamente 17kb y está formado por 3 exones y 2 intrones. La adiponectina humana tiene una secuencia de 247 aminoácidos y un peso molecular de 30 k Da (Hidalgo, A, 2006).

El transcrito derivado de este gen es específico de tejido adiposo y es el que se encuentra en mayor cantidad en el mismo (Maeda, K; Okubo, K; Shimomura, I; Funahashi, T; Matsuzawa, Y & Matsubar, K., 1996). La adiponectina pertenece a una super familia de proteínas solubles que comparten homología con los colágenos VIII y X y el factor del complemento C1q (Hidalgo, A, 2006).

En la estructura de la adiponectina hay 4 dominios. En el extremo amino terminal encontramos la secuencia señal, que permite la secreción de la adiponectina, seguida de una región sin homología, un dominio colágeno y en el extremo carboxi terminal, un dominio globular (Scherer, Williams, Fogoliano, Baldini, & Lodish, 1995).

Los monómeros de adiponectina forman homotrímeros y estructuras más complejas formadas por la unión de estos trímeros mediante puentes disulfuro. Estas estructuras más complejas incluyen las de bajo peso molecular (LMW) formadas por hexámeros de 180 k Da, y de alto peso molecular (HMW) formado por 12-18meros con un peso molecular mayor de 400 k Da (Fig.4). Los adipocitos pueden secretar LMW y HMW de la adiponectina estas son las formas predominantes en el suero sanguíneo (Tsao, Murrey, Hug, Lee, & Lodish, 2002), existen estudios de que el trímero es la forma que posee mayor actividad biológica y que los complejos LMW y HMW pueden actuar como precursores de la forma trimérica. Ambos complejos podrían ser reducidos a trímeros tras la actuación de una hipotética reductasa presente en suero o en la membrana de las células diana (Pajvani, y otros, 2003).

Figura 4. Estructura del monómero y de los homocomplejos de adiponectina

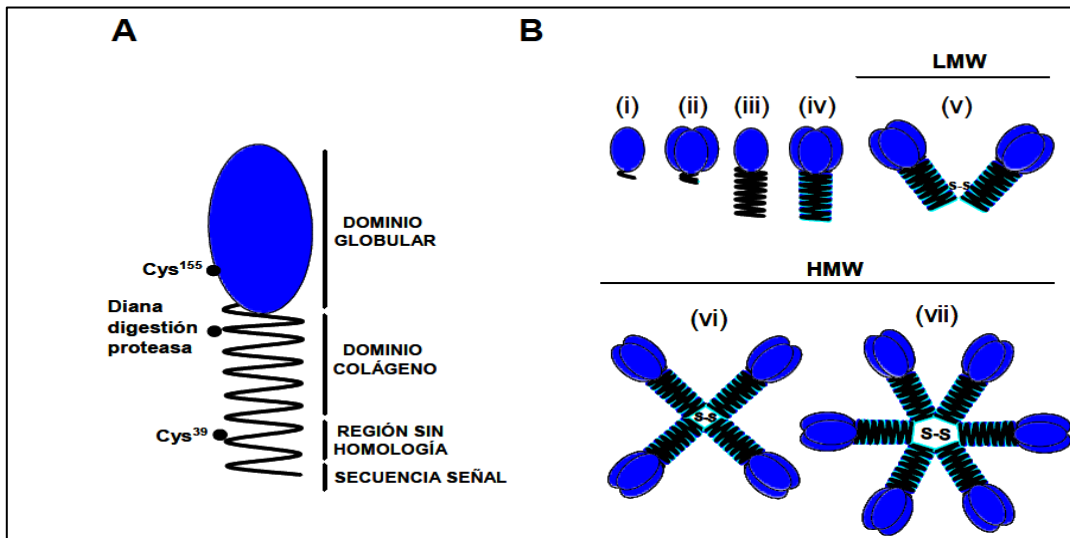


Figura 4. Estructura del monómero y de los homocomplejos de adiponectina.

- A) Representación esquemática del monómero de adiponectina con el dominio globular en el extremo C-terminal y la secuencia señal en el extremo N-terminal. Se indica la ubicación de los aminoácidos con los que forma los puentes disulfuro y el lugar de actuación de la proteasa.
- B) (i) monómero y (ii) homotrímero, (v) hexámero o supracomplejo de bajo peso molecular (LMW). Los supracomplejos de alto peso molecular (HMW) están formados por complejos de doce (vi) y dieciocho (vii) monómeros.

Fuente: Maymó, 2010

c) *Funciones.*

Entre las funciones más importantes, están las propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas ya que disminuye la síntesis de moléculas de adhesión endoteliales e inhibe la respuesta inflamatoria, exhibiendo efectos beneficiosos sobre los trastornos cardiovasculares y metabólicos como la aterosclerosis y la resistencia a la insulina (Dante A, Selenscig, 2010).

Esta adipocina se encuentra involucrada en el metabolismo de hidratos de carbono y de lípidos sensibilizando los tejidos a la acción de la insulina (Maury & Britchard, 2010).

Al respecto la adiponectina tiene la capacidad de aumentar la acción de la insulina sobre hepatocitos, lo que favorece la disminución de la producción hepática de glucosa (Scherer P. , 2003), por otro lado, estimula la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético disminuyendo la glicemia y los niveles plasmáticos de ácidos grasos y

triglicéridos (Havel, 2004). Además, los niveles de adiponectina se correlacionan negativamente con el incremento de la lipólisis y la liberación de ácidos grasos (Fasshauer, Klein, Neuman, & Eszlinger, 2001).

d) Mecanismo de acción.

La adiponectina puede regular la fosforilación del receptor de la insulina (Stefan et al, 2002) y regular su actividad tirosina quinasa (Yamauchi, y otros, 2001), paso esencial en la cascada de señalización de la insulina.

El mecanismo mediante el cual la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina parece estar relacionado principalmente con el incremento en la oxidación de ácidos grasos mediante la activación de la quinasa dependiente de AMP y el aumento de la expresión de PPAR α en músculo esquelético e hígado (Figuras 5 y 6) (Fruebis, y otros, 2001) (Yamauchi, y otros, 2002) (Yamauchi, y otros, 2003 a).

Figura 5. Modelo de acción de la adiponectina en músculo esquelético.

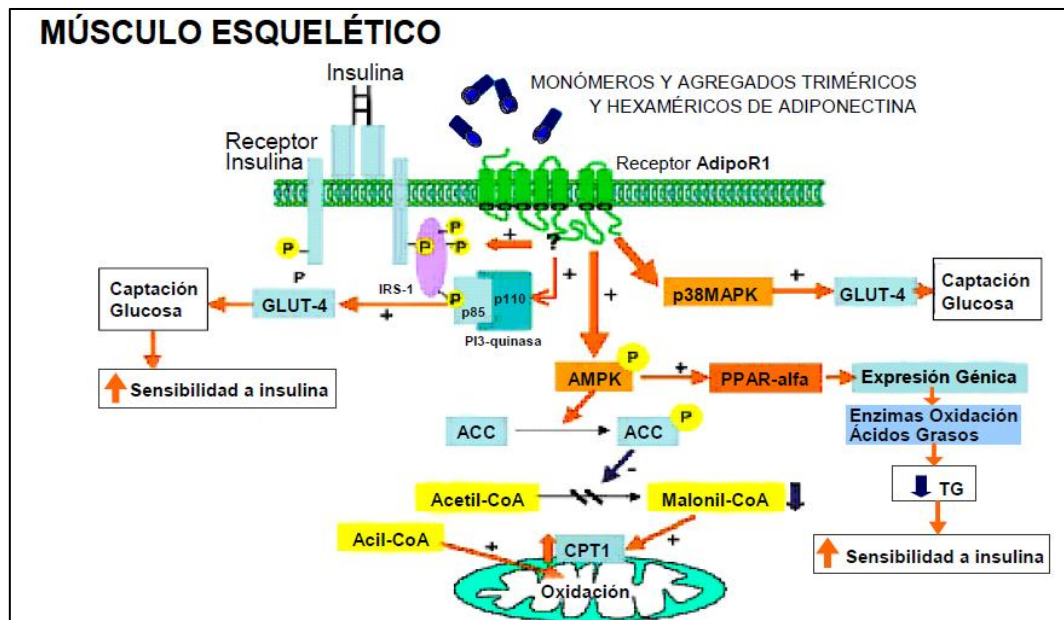


Figura 5. Modelo de acción de la adiponectina en músculo esquelético. ACC: Acetil-CoA Carboxilasa; AMPK: quinasa dependiente de AMP; CPT1: Carnitinapalmitoil transferasa; GLUT-4: transportador de glucosa-4; IRS-1: sustrato del receptor de la insulina-1; PI3-quinasa: fosfatidilinositol 3-quinasa, formada por las subunidades p85 y p110; p38MAPK: quinasa p38 activada por mitógeno; PPAR-alfa: receptor alfa activador de la proliferación de los peroxisomas; TG: triglicéridos. **Fuente: adaptado de (Gil-Campos et al, 2004).**

Figura 6. Modelo de acción de adiponectina en hígado.

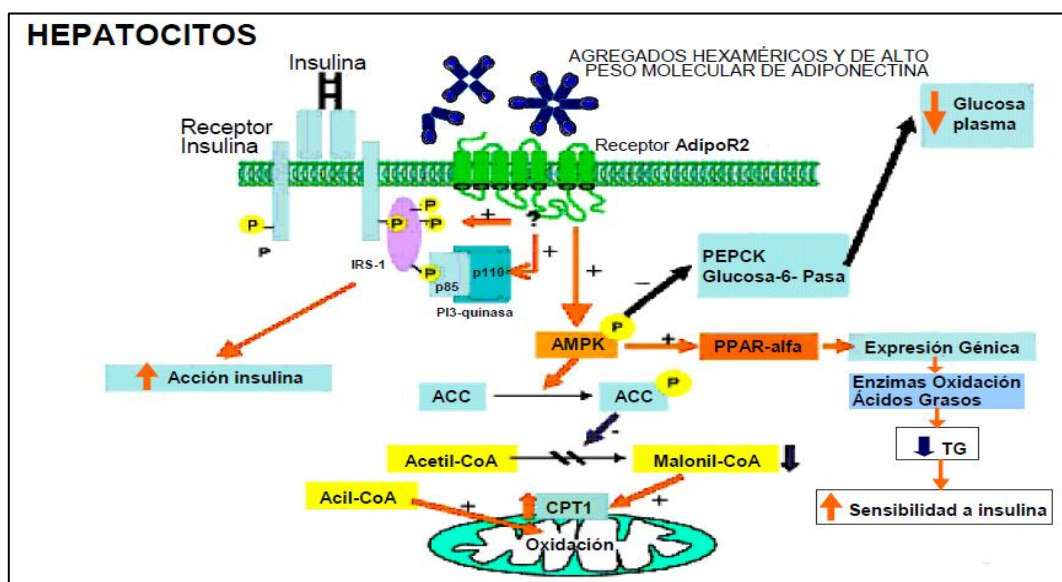


Figura 6. Modelo de acción de la adiponectina en hígado. ACC: Acetil-CoA Carboxilasa; AMPK: quinasa dependiente de AMP; CPT1: Carnitinapalmitoil transferasa; Glucosa-6-Pasa: Glucosa-6-fosfatasa; GLUT-4: transportador de glucosa-4; IRS-1: sustrato del receptor de la insulina-1; PI3-quinasa: fosfatidilinositol 3-quinasa, formada por las subunidades p85 y p110; p38MAPK: quinasa p38 activada por mitógeno; PEPCK: fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa; PPAR-alfa: receptor alfa activador de la proliferación de los peroxisomas; TG: triglicéridos.

Fuente: Esquema adaptado de (Gil-Campos et al, 2004)

El descenso en los ácidos grasos circulantes debido al incremento en músculo de la oxidación de lípidos se ha postulado como el principal factor que conduce a la mejora en la señalización de la insulina y la sensibilidad a la hormona a nivel sistémico (Yamauchi, y otros, 2001) (Yamauchi, y otros, 2002)

e) Adiponectina y obesidad.

Dado que la adiponectina es sintetizada exclusivamente por los adipocitos, se podría esperar que cambios en la masa de tejido adiposo corporal puedan producir cambios en la cantidad de adiponectina circulante. Sin embargo, a diferencia de otras hormonas sintetizadas en el adiposo, la cantidad de adiponectina sérica y su expresión está paradójicamente disminuida en condiciones de obesidad (Hu, Liang, & Spiegelman, 1996). Además, esta relación inversa entre la concentración de adiponectina circulante y la grasa corporal se observa también en individuos con baja o casi nula grasa corporal, como las personas con anorexia nerviosa, que muestran niveles elevados de adiponectina (Delparte, Mkaem, Quisquate, & Brichard, 2004) (Pannacciulli, y otros, 2003).

f) Adiponectina y distribución de la grasa corporal.

La concentración de adiponectina sérica tiene una marcada relación inversa con la grasa abdominal (Cnop, y otros, 2003) (Gavrila, y otros, 2003). Se ha sugerido que la adiponectina circulante correlaciona menor con la grasa abdominal que con la subcutánea (Hidalgo, A, 2006).

g) Adiponectina y resistencia a la insulina.

Se ha postulado que la adiponectina estimula la sensibilidad a insulina disminuyendo la producción hepática de glucosa, contribuyendo así, a una mejor regulación de la glucemia. Estudios en humanos correlacionan los niveles de adiponectina y la supresión basal de la producción de glucosa mediada por insulina (Stefan, y otros, 2003).

Además, la hipoadiponectinemia está asociada en humanos con la resistencia a la insulina (Weyer, y otros, 2001) (Kern, Di Gregorio, Lu, Rassouli, & Ranganathan, 2003), a la resistencia a la insulina en diabetes gestacional (Ranheim, Haugen, Staff, Braekke, Harsem, & Drevon, 2004) y a diabetes tipo 2 (Hotta, y otros, 2000). Un factor a destacar es que los niveles de adiponectina son bajos en individuos resistentes a la insulina independientemente de que sean obesos (Abbasi, y otros, 2004).

Estos datos sugieren que la hipoadiponectinemia contribuye a los cambios en la regulación de la homeostasis de la glucosa y al descenso en la sensibilidad hepática a la insulina observados durante la diabetes (Hidalgo, A, 2006) además existen otros estudios que demuestran que los niveles bajos de adiponectina predicen el riesgo de padecer diabetes tipo 2, incluso en ausencia de otros marcadores de resistencia a insulina (Lindsay, y otros, 2002) (Spranger, y otros, 2003).

Se ha demostrado *in vivo* que la insulina disminuye los niveles de adiponectina tanto en humanos como en ratones (Combs, Berg, Obici, Scherer, & Rossetti, 2001) (Yu, y otros, 2002). Por otro lado, se ha encontrado que los pacientes diabéticos tipo 1 presentan niveles mayores de adiponectina (Imagawa, y otros, 2002). Así pues, estos datos sugieren que la

hiper insulinemia podría tener un impacto negativo en los niveles de adiponectina circulante lo cual llevaría a resistencia a la insulina. Sin embargo, debido a que la hiper insulinemia suele ir acompañada de resistencia a la insulina *in vivo*, es difícil establecer por separado cual es la contribución de los niveles de adiponectina y de insulina en el desarrollo de resistencia a la insulina. En cualquier caso, estudios en primates indican que el descenso en los niveles de adiponectina precede al desarrollo de la hiper insulinemia (Hotta, Gustafson, Yoshioka, Ortmeier, Bodkin, & Hansen, 1998) (Hotta, y otros, 2001) indicando que el descenso en los niveles de adiponectina puede ser una causa y no una consecuencia de la hiper insulinemia.

2. LEPTINA

En un principio, en los años siguientes a su descubrimiento, se pensó que el único tejido productor era el tejido adiposo. En la actualidad, se sabe que esta hormona es secretada a la sangre desde diversos orígenes, si bien el origen principal es el tejido adiposo. En dicho tejido la secreción se lleva a cabo a nivel subcutáneo, retroperitoneal y perilinfático, siendo mayor a nivel subcutáneo que visceral. En menor medida, es secretada por células esterales del hígado, estómago y placenta (Mantzoros, 1999).

Se produce principalmente en el tejido adiposo blanco; aunque hay pequeñas cantidades en el tejido adiposo marrón. La principal función de la leptina parece ser la regulación del peso corporal, por disminución de la ingesta de alimentos y el aumento de la tasa metabólica (Auwerx & Stales, 1998).

Las concentraciones de leptina en el organismo están condicionadas por el sexo, la edad, la ingesta calórica y el índice de masa corporal (Mantzoros, 1999) (Sabath, 2002). Para un mismo IMC la concentración sérica de leptina es de dos a tres veces superior en la mujer que en el hombre. Esto explica debido a la mayor proporción de grasa subcutánea y a los estrógenos (Casabiell, Pineir, Peinon, Lage, Cammina, & Gallego, 1998).

Se cree que el estómago informa al cerebro sobre el tamaño del tejido adiposo a través de la síntesis y liberación de leptina como respuesta a la ingesta, este proceso también actúa como factor saciante (Trayhum, Hoggard, Mercer, & Rayner, 1999).

La leptina también está sujeta a regulación nerviosa, principalmente mediada a través del sistema nervioso simpático (Licinino, Mantzoros, Negrao, Cizza, Wong, & Bongiorno, 1997). El SNS interviene en la reducción de los niveles circulantes de leptina ante estímulos como el frío, el consumo de tabaco y otros factores como la actividad física (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001). Un gran porcentaje de los casos de obesidad humana cursa con niveles elevados de leptina aunque se observa una relativa insensibilidad a esta leptina endógena (Licinino, Mantzoros, Negrao, Cizza, Wong, & Bongiorno, 1997) permitiendo de esta manera establecer la relación entre leptina y obesidad ligada más a una resistencia que a una deficiencia.

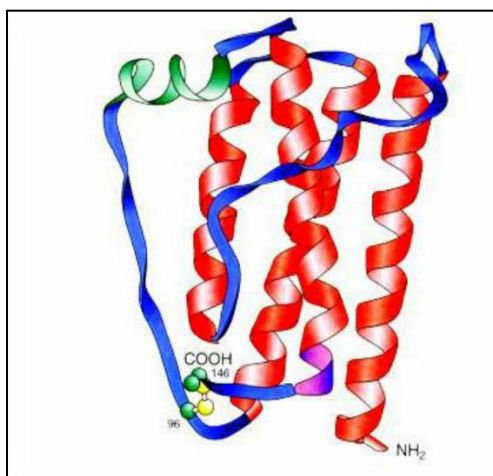
La concentración plasmática de leptina en humanos muestra una variación circadiana, con bajos niveles durante la mañana y mediodía, que se van incrementando durante la tarde hasta alcanzar su pico máximo entre la 1:00 am y 4:00 am. Luego de alcanzar este máximo, los niveles de leptina disminuyen gradualmente y por la mañana se detecta su concentración más baja. La duración del pulso de liberación de leptina es de 30 minutos, con una amplitud mayor en hombres que en mujeres, y una frecuencia similar, el ritmo circadiano de la leptina se modifica también según la edad del individuo. La altura alcanzada por el pulso es mayor en individuos obesos que en delgados y mayor en mujeres que hombres (Angeles & Chavez, 2007).

a) *Antecedentes y estructura.*

El nombre de leptina proviene del griego de la raíz *lento* cuyo significado es “delgado”. (Coleman, 2007) y posteriormente (Harris & Hervey, 1987) detectaron en estudios con animales para bióticos la presencia en sangre de una sustancia capaz de regular la cantidad de grasa corporal y el balance energético (Yerena, 2005).

La leptina se describió por primera vez en 1994, en que Friedman clonó el gen OB en el ratón y su homólogo humano e identificó su producto proteico, la leptina. Esta es una hormona de 146 aminoácidos que se produce a partir de un precursor de 167 aminoácidos con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se separan antes de que la leptina pase a sangre (San Miguel, Calvo, Alonso, Iglesias, & Mazon, 2005) tiene un peso molecular de 16k Da y estructura terciaria con un conjunto de cuatro hélices similar a las citoquinas clase I, presenta un enlace disulfuro intercadena que está implicado en su actividad. La estructura de la leptina presenta gran similitud en las diversas especies, siendo el porcentaje de homología entre el hombre y el ratón de un 84%, y entre el hombre y la rata de un 83% (San Miguel, Calvo, Alonso, Iglesias, & Mazon, 2005)(Figura 7).

Figura 7. Estructura tridimensional de la hormona leptina



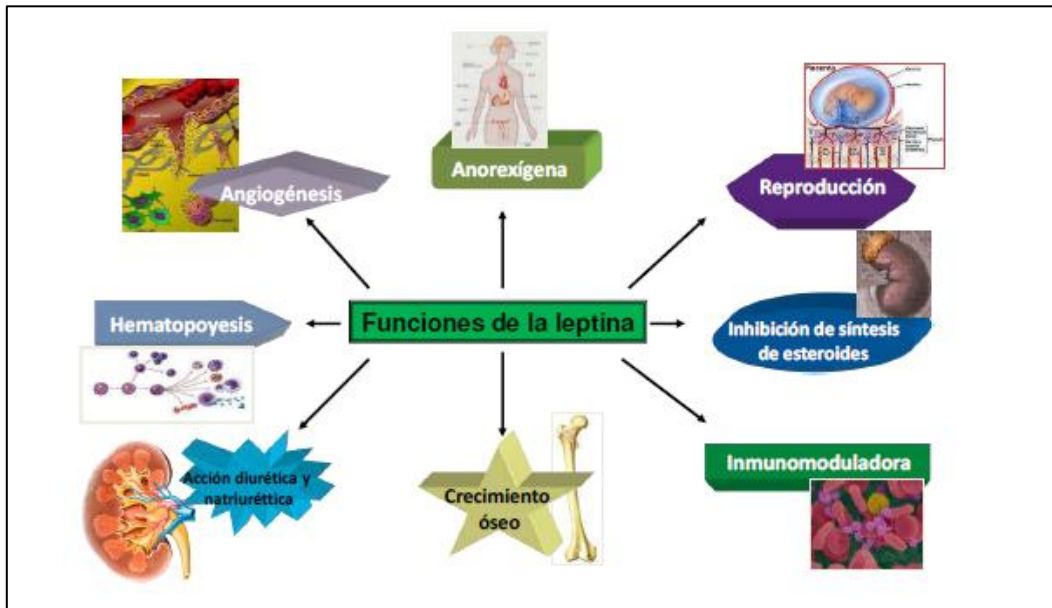
Fuente: Modificado de Zhang et al, 1994

b) Funciones.

El sistema nervioso central, específicamente el núcleo hipotalámico, es el blanco donde la leptina ejerce la mayor parte de sus efectos en el metabolismo energético. La leptina disminuye la ingesta de alimentos, aumenta el gasto de energía y disminuye la eficiencia del metabolismo. Se ha demostrado que la leptina participa en un amplio espectro de funciones biológicas como el metabolismo de lípidos y glucosa, síntesis de glucocorticoides e insulina, proliferación de linfocitos T CD4⁺, secreción de citoquinas,

fagocitosis y transmisión sináptica; además, regula el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, la maduración del sistema reproductivo, la hematopoyesis, la angiogénesis y el desarrollo fetal (Licinino, Mantzoros, Negro, Cizza, Wong, & Bongiorno, 1997). (Figura 8).

Figura 8. *Funciones de la leptina*



Funciones biológicas de la leptina. La leptina posee un efecto pleiotrópico en el organismo. Cumple múltiples funciones en diversos tejidos.

Fuente: Esquema adaptado de (Gil-Campos et al, 2004)

En condiciones normales cuando se produce un aumento de grasa en el organismo, la leptina actúa sobre el hipotálamo para disminuir el apetito y aumentar el metabolismo basal. En las personas obesas aumenta la secreción de leptina llegando a alcanzarse valores cuatro veces mayores que en los que no presentan obesidad, lo cual refleja un estado de resistencia a la leptina (Gonzales D. S., 2009) (Yerena, 2005) (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001).

c) Estructura, función y localización de los receptores de leptina.

Existen múltiples formas del receptor, tanto en ratas como en humanos, incluyendo tanto formas cortas como largas (OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re y OB-Rf). La forma más corta está compuesta de una zona externa receptora de 816 aminoácidos, de un

dominio transmembrana corto de 34 aminoácidos y, en la forma larga, de un dominio citoplasmático largo efector de 303 aminoácidos, responsable de la activación de las señales intracelulares (Yerena, 2005).

Se ha demostrado que las formas largas predominan en el hipotálamo, mientras que las formas cortas se encuentran en los demás tejidos. Las funciones de los receptores OB-Rb (forma larga) consisten en mediar las acciones de la leptina a nivel del sistema nervioso central, mientras que las isoformas cortas (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd y OB-Rf) se han relacionado con el transporte y aclaramiento de la leptina, con la regulación del sistema inmune. La isoforma OB-Re podría estar implicada en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica, al ser una forma soluble (Angeles & Chavez, 2007).

La leptina realiza la mayoría de sus efectos metabólicos mediante la interacción con sus receptores específicos localizados en el SNC y en tejidos periféricos. Se ha descrito que cuando la leptina se une al receptor OB, este forma dímeros y transmite la señal de leptina a través de las proteínas JAK (*Janus Activated Kinases*) a tres transductores de señal y activadores de los transductores de señal y activadores de la transcripción citosólicas. Las JAK asociadas con el receptor inducen la fosforilación de residuos de tirosina sobre el dominio citoplasmático del receptor, creando sitios de ataque de fosfotirosina para las proteínas STAT. Después de la fosforilación de los residuos de tirosina de las proteínas STAT, estas se disocian del receptor, y forman los dímeros, que contribuyen a los reguladores de transcripción activos. Después del transporte al interior del núcleo se unirán a los elementos sensibles de los STAT y el DNA, estimulando la transcripción de los genes blanco sensible (Yerena, 2005).

Además de la existencia de receptores de leptina en el cerebro, se encuentran en órganos periféricos, lo que amplía su radio de acción más allá de ser un factor circulante de saciedad. En el cerebro, aparte de estar presentes en los plexos coroideos, también se han encontrado en regiones hipotalámicas que están implicadas en la regulación del balance energético y también en el hipocampo, cerebro, corteza cerebral y endotelio capilar. En cuanto a los tejidos periféricos se encuentran en pulmón, riñón, hígado, páncreas, corteza

adrenal, ovarios, testículos, músculo esquelético, células hematopoyéticas, tejido adiposo y tracto gastrointestinal (Yerena, 2005).

d) Leptina y su relación con la dieta

Algunos estudios han demostrado la regulación dietética, como por ejemplo: la restricción y la sobrealimentación regulan los niveles de leptina plasmática y la expresión del gen OB en los roedores y humanos (Angeles & Chavez, 2007) (Zitopoulou, Mantzoros C, Hileman, & Flier, 2000).

La síntesis de leptina por el estómago y su liberación como respuesta a la ingesta propone que la secreción de leptina actúa como señal al cerebro, informado sobre el tamaño del tejido adiposo y actuando como factor saciante (Trayhum, Hoggard, Mercer, & Rayner, 1999) (Licinino, Mantzoros, Negrao, Cizza, Wong, & Bongiorno, 1997).

Los niveles de leptina sérica se correlacionan positivamente con los de insulina y también con el contenido de comida en el estómago. Así, el ayuno diurno produce un descenso de los niveles de leptina tanto sérica como gástrica, y los ritmos circadianos en los niveles de esta proteína están determinados principalmente por los ritmos de ingesta alimentaria (Licinino, Mantzoros, Negrao, Cizza, Wong, & Bongiorno, 1997).

Se calcula que los niveles séricos normales de leptina en personas con normopeso oscilan en el rango de 1-15ng/ml, siendo en hombres: 8.9 ng/ml \pm 4.8 y en mujeres: 17.1 ng/ml \pm 10.5, en individuos con IMC >30 se puede encontrar valores de 30 ng/ml o superiores, en hombre: 15 \pm 14 y mujeres: 33.5 \pm 16.8 (Pisabarro, Irrazabal, Recalde, Barrios, & Orozeta, 1999).

D. OBESIDAD

La obesidad se define como un exceso de tejido adiposo. Por lo general, la exploración física es suficiente para detectar el exceso de grasa corporal. Una valoración más cuantitativa es el cálculo del índice de masa corporal (Mcphee & Maxine, 2010) y se calcula según la siguiente fórmula (Guyton & Hall, 2006).

$$\text{IMC} = \text{peso en kg} / \text{talla en m}^2$$

El IMC tiene una relación cercana con el exceso de tejido adiposo. Se calcula al dividir el peso corporal medido en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado.

El *Instituto Nacional de Salud* define el intervalo de IMC normal en 18,5 a 24,9. El sobrepeso se define como IMC entre 25 y 29,9. Se considera obesidad clase I si el IMC es de 30 a 34,9, se trata de clase II cuando el resultado es de 35 a 39,9 y la obesidad clase III (extrema) se define por un IMC mayor de 40.

Sin embargo, hay factores distintos al peso total que también son importantes. La obesidad del segmento corporal superior (exceso de grasa alrededor de la cintura y los flancos) constituye un mayor peligro para la salud que la obesidad en el segmento corporal inferior (grasa en los muslos y glúteos). Los pacientes obesos con aumento de perímetro abdominal (>102 cm en varones y >88 en mujeres) o con índice alto entre cintura y cadera (>1.0 en varones y >0.85 en mujeres) tienen mayor riesgo de padecer diabetes, apoplejía, coronariopatía y muerte prematura que los individuos con obesidad comparable, pero menores índices. Una diferenciación mayor de la localización del exceso de grasa sugiere que la grasa visceral en la cavidad abdominal es más peligrosa para la salud que la grasa subcutánea alrededor del abdomen (Mcphee & Maxine, 2010)

1. Clasificación.

De acuerdo al IMC un individuo que presenta un IMC de 25-29.9 kg/m² presenta sobrepeso y mayor a 29.9 kg/m² presenta obesidad (tabla 2)

Además del IMC la obesidad se puede clasificar según por la regionalización de la grasa o bien por la circunferencia de cintura y cadera (ver tabla 3 y 4).

Tabla 2. Clasificación de la obesidad según la O.M.S.

	IMC (kg/m ²)	Riesgo Asociado a la Salud
Normo Peso	18.5-24.9	Promedio
Sobre Peso o Pre obeso	25-29.9	Aumentado
Obesidad Grado I o moderada	30-34.9	Aumento moderado
Obesidad Grado II o severa	35-39.9	Aumento severo
Obesidad Grado III o mórbida	≥40	Aumento muy severo

Fuente: Laquatra, 2001

Tabla 3. Tipos de obesidad por la regionalización de la grasa.

Tipo	Características.
Tipo I	Exceso de masa corporal o porcentaje de grasa.
Tipo II	Exceso de grasa subcutánea roncal-abdominal (androide)
Tipo III	Exceso de grasa visceral abdominal
Tipo IV	Exceso de grasa glúteo-femoral (ginecoide)

Fuente: Laquatra, 2001

Tabla 4. Valores de circunferencia abdominal según N.I.H.

	Zona de alerta	Nivel de acción
Hombres	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Mujeres	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fuente: Manuel Moreno, 2012

En base a la circunferencia de cintura se considerará obesidad si el resultado es mayor a 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres (Aguilar & Zamora, 2008).

2. Epidemiología.

El sobrepeso y la obesidad han sufrido un crecimiento rápido afectando a niños y adultos por igual (Hidalgo, A, 2006).

La obesidad se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, su prevalencia continua en rápido incremento en la mayoría de los países. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, más de una de cada diez personas en el mundo sufre sobrepeso y, de ellas, 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres son obesos (Organization., 1998).

La región latinoamericana no escapa a esta tendencia mundial, (Uauy & Monteiro, 2004) se han informado prevalencias crecientes de obesidad y de enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación (Peña & Bacallao, 2001).

Un porcentaje de sobrepeso y obesidad ocurre en la edad pediátrica, factores y determinantes asociados se han estudiado con detalle en países como Chile y Brasil, lo que ha permitido desarrollar programas preventivos (Aguilar & Zamora, 2008). En Bolivia existe escasa literatura sobre este problema en la edad pediátrica y adulta, sin embargo, hay evidencia de que estamos en plena transición nutricional (Aguilar & Zamora, 2008), datos publicados señalan un porcentaje mayor a 60% de sobrepeso y obesidad en niños y niñas menores de cinco años, medido por la relación peso para la talla usando los patrones OMS/NCHS (1979). Se desconoce cuál sería la modificación de estos porcentajes aplicando los estándares de crecimiento OMS de 2006.

En Bolivia el problema nutricional de mayor prevalencia es la talla baja, que es un factor de riesgo para desarrollo de sobrepeso y obesidad posterior. La política nutricional del país destinada a la niñez, a partir del año 2006 ha sido enfocada en la reducción de talla y peso

bajos, sobretodo en el niño menor de dos años (Ministerio de Salud y Deportes. Plan estratégico del Programa Multisectorial Desnutricion Cero, 2008) (Ministerio de Salud y Deporte. Marco Lógico Nacional del Programa y Multisectorial Desnutricion cero, 2012), rango de edad en que cualquier problema afecta de manera irreversible el desarrollo y crecimiento futuro.

Desde el año 1989 hasta el 2008 la tendencia de sobrepeso y obesidad ha variado poco, manteniéndose entre 7,2% y 8,1% en niños entre los 3 y 35 meses. En relación a la prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños menores de cinco años, para el año 2008 fue de 1.8% y 6.7% respectivamente. La Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDSA) del año 2008 también nos muestra una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 49,7% en mujeres bolivianas entre 15 y 49 años, si la prevalencia en niños menores de cinco años es de menos de 10%, no es aventurado teorizar que entre ambas edades existe un incremento muy significativo, que no podemos conocer puesto que no tenemos estudios de la prevalencia de esta alteración nutricional en escolares, adolescentes y varones adultos (Aguilar & Zamora, 2008).

3. Etiología y fisiopatología.

La etiología de la obesidad es multifactorial, reconociéndose principalmente factores genéticos, ambientales, metabólicos y dietéticos (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001)

a) Factores genéticos.

La identificación de los genes responsables de la obesidad no se ha podido esclarecer de manera adecuada en los estudios familiares, sin embargo, se acumula evidencia sobre la función de la carga genética en el desarrollo de la obesidad (Aguilar & Zamora, 2008).

Algunos estudios en individuos con un intervalo amplio de valores de IMC aunada a información de sus hermanos, padres y parejas, sugieren que de 25 al 40 por ciento de la variabilidad individual en el IMC depende de factores genéticos. Por otra parte, estudios en

gemelos idénticos que crecieron en ambientes diferentes indican que la contribución genética al IMC puede ser aún mayor, alrededor de un 70 por ciento (Gonzales D. S., 2009)

En otro estudio se encontró que la descendencia de una pareja con peso adecuado tiene solo entre 7 y 14 por ciento de probabilidades de padecer obesidad, mientras que la cifra aumenta a 40 y 80 por ciento cuando uno o ambos progenitores padecen obesidad y esta relación se ha observado tanto en hijos biológicos como en hijos adoptivos de personas obesas. Se ha demostrado que el número y el tamaño de los adipocitos, la distribución regional de la grasa corporal y la tasa metabólica basal están determinados genéticamente también (Angeles & Chavez, 2007) (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001).

Hay dos genes relacionados con la obesidad, el gen OB, que codifica la proteína leptina en las células adiposas, ésta proteína actúa a nivel del hipotálamo influyendo en la saciedad y el balance energético; y el gen β_3 -adrenoreceptor provoca una mayor capacidad para subir de peso (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001).

b) Factores metabólicos.

Una anomalía metabólica básica podría incrementar el almacenamiento energético en el tejido adiposo y producir obesidad por varios caminos: desviación de los sustratos energéticos hacia la síntesis y almacenamiento de triglicéridos; aumento de la eficiencia para degradar hidratos de carbono, ácidos grasos y aminoácidos y almacenar la energía adicional en forma de triglicéridos en el tejido adiposo (Angeles & Chavez, 2007).

La teoría del adipocito postula la existencia de periodos críticos para la reproducción de las células adiposas en la vida del humano: el último trimestre de gestación, los primeros dos años de vida y la adolescencia, mismos que se caracterizan por una hiperplasia del tejido adiposo, por la existencia de factores genéticos endocrinos, metabólicos y alimentarios que provocan una superproducción de las células grasas, lo que explicaría la permanencia de la obesidad en la vida adulta de individuos que habían sido niños o adolescentes con obesidad.

En este sentido se acepta que el número de células adiposas puede aumentar a lo largo de la vida y no disminuyen ante la pérdida de peso (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001).

Una de las relaciones claras entre la obesidad y la DM2 es la resistencia a la insulina, la cual consisten en la respuesta biológica disminuida de los tejidos periféricos a una concentración específica de insulina, trayendo como consecuencia un hiper insulinismo compensatorio (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001).

Se acepta la resistencia a la insulina como una anormalidad metabólica importante en la obesidad de tipo central. Se ha postulado que el mayor tamaño del adipocito de la grasa abdominal se correlaciona con el grado de resistencia a la insulina en pruebas de tolerancia a la glucosa; una correlación similar existe entre el tamaño del adipocito y la producción de factor de necrosis tumoral alfa, la cual puede tener efecto sobre el fenómeno de resistencia a la insulina (Guyton & Hall, 2006).

c) Factores del sistema nervioso central.

El comportamiento alimentario es una acción que está regulada por factores externos o ambientales y factores intrínsecos de tipo hormonal, nervioso y metabólico.

Entre los factores intrínsecos destacan aquellos que se determinan mediante el control del sistema nervioso central y los que determinan un control periférico (fundamentalmente gastrointestinal y tejido graso).

(1) **Mecanismos de control periférico:** el hambre y la saciedad están reguladas por mecanismos de control a corto plazo (que regulan la duración y la cantidad de las comidas) y a largo plazo (que regulan el almacenamiento y balance energético).

Los factores de saciedad a corto plazo se explican por un gran número de teorías metabólicas complejas. Unas tratan de explicar la saciedad en función de la cantidad de proteínas de la dieta (teoría aminostática), y otras en función de la utilización de glucosa (teoría glucostática). Además de dichas teorías, se sabe que la secreción de diversas hormonas gastrointestinales (bombesina, glucagón, somatostatina, colecistoquinina, GIP, entre otras) en el momento de la digestión son capaces de reducir la ingesta. (Angeles & Chavez, 2007).

La existencia de señales de control de la ingesta y del peso corporal a largo plazo está cobrando mayor importancia, en parte tras el descubrimiento de la leptina que es correlacionada con el contenido de masa grasa corporal, disminuyendo rápidamente en el ayuno lo que provoca sensación de hambre (Angeles & Chavez, 2007).

(2) **Mecanismos de control central:** El sistema nervioso central actúa en el control de la ingesta a través de al menos tres mecanismos: control del hambre y saciedad, del gasto energético y de la secreción de hormonas que regulan el almacenamiento energético. El hipotálamo mediante varios de sus núcleos actúan directa e indirectamente sobre la ingesta, el apetito y el control de la temperatura corporal (de esta manera los tumores, las inflamaciones o las lesiones en esta zona causan obesidad). Numerosas sustancias son capaces de estimular o inhibir las respuestas del hipotálamo, influyendo en la ingesta y el control del peso corporal. Entre las que destaca el neuropéptido Y (NYP) que produciría estímulo del apetito y disminución del gasto calórico (Kaufman-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001)

Así como también la grelina proteína sintetizada en el estómago y en el SNC, actúa a nivel del hipotálamo y modula la ingesta (Angeles & Chavez, 2007).

La grelina disminuye si existe sobrepeso y aumenta si la persona está pasando por un proceso crónico como anorexia (Casabiell, Pineir, Peinon, Lage, Cammina, & Gallego, 1998).

d) Factores endocrinos.

Un desequilibrio hormonal primario podría afectar el comportamiento alimentario, el gasto de energía, o ambos, dando como resultado un balance de energía positivo con el consiguiente almacenamiento de energía en el tejido adiposo. Entre estas alteraciones endocrinas se encuentra el síndrome de ovario poliquístico, el hiperinsulinismo, el síndrome de Cushing y el hipotiroidismo (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001)

e) Factores nutricionales.

La nutrición materna antes y durante el embarazo llega a ser un factor esencial del peso corporal del individuo al nacer y durante su vida adulta. En investigaciones recientes encabezadas por el grupo de Baker en Inglaterra se ha sugerido que la desnutrición intrauterina predispone al feto a sufrir enfermedades crónicas como: obesidad, hipertensión y diabetes mellitus, en la vida adulta (Angeles & Chavez, 2007).

La nutrición del lactante tiene un papel importante en la aparición de la obesidad. Se han encontrado correlaciones directas entre la introducción temprana de alimentos diferentes a la leche (antes de los cuatro meses de vida), el peso del lactante y el desarrollo o la permanencia de obesidad en la adultez (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001).

Un aspecto importante de la dieta es la distribución de los nutrientes; algunos estudios sobre los hábitos alimentarios de los sujetos con obesidad muestran que éstos por lo general abusan de los alimentos ricos en grasas (lípidos) y azúcares (hidratos de carbono de fácil digestión) que por tener elevada densidad energética y no existir una regulación adecuada de una comida a otra, a diferencia de las proteínas, favorecen su depósito en forma de grasa corporal (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001). Esto tiene que ver con el balance energético positivo ya que se pueden estar ingiriendo mayor cantidad de calorías que las que son gastadas, lo que provoca que se aumente de peso ya que el exceso de

calorías que provoca el aumento de peso puede deberse a un aumento en el consumo de calorías o a una disminución en la actividad física (Mcphee & Maxine, 2010).

La ganancia de peso que se da por un balance de energía positivo no es brusca y se divide en tres fases consecutivas:

(1) **Fase estática pre obesa:** cuando el individuo mantiene un balance positivo pero un peso constante.

(2) **Fase dinámica:** se produce un incremento progresivo de peso por el balance energético positivo. Puede durar varios años y muchas veces presenta fluctuaciones a consecuencia de los esfuerzos por recuperar el peso inicial por parte del paciente.

(3) **Fase estática obesa:** se recupera el balance energético pero el peso es mayor que en la fase pre obesa, y el organismo tiende a mantener el nuevo peso alcanzado (Guyton & Hall, 2006).

f) Factores psicológicos.

El estado emocional puede precipitar a la sobrealimentación y acompaña a la obesidad. En individuos con obesidad se han observado trastornos psicológicos como: ansiedad, culpa, frustración, depresión, sentimiento de rechazo y vulnerabilidad. Sin embargo, la psicopatología que acompaña a la obesidad no es considerada como la causa primaria de la misma, aunque es importante detectarla para dar correcta orientación que apoye el plan de alimentación (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001).

g) Factores sociales.

En los países desarrollados la obesidad representa un serio problema de salud pública, aunque también los países de economías menos desahogadas tienen altas prevalencias de obesidad. En general se ha encontrado una relación inversa entre el estado socioeconómico y la prevalencia de obesidad. En el estudio NHANES de Estados Unidos se ha observado

que los individuos que se encuentran en pobreza extrema tienen mayor prevalencia de obesidad, sin embargo, la abundancia económica también trae como consecuencia un estilo de vida que favorece el desarrollo de la obesidad (Kaufer-Horwitz, Tavano-Claizzi, & Avila-Rosas, 2001).

El estilo de vida ha ido cambiando en las últimas décadas facilitando el desarrollo de las actividades cotidianas por el avance en la tecnología disminuyendo así el esfuerzo físico sumando que el tiempo libre ha disminuido para el desarrollo de actividades físicas y la preferencia por entretenimientos sedentarios como: ver la televisión. También el aumento de situaciones estresantes con la subsecuente fatiga mental y física, trae como consecuencia la disminución de los requerimientos de gasto energético (Gonzales D. S., 2009).

Los cambios en el estilo de vida también han tenido influencia en los hábitos alimenticios tomando una actitud tradicional de fijar horas para comer y no hacerlo por la sensación de hambre y el no poder adaptarse a los cambios en los requerimientos energéticos que disminuyen conforme se envejece. Así, los hábitos alimentarios se estructuran a través del aprendizaje familiar (familias con tradición de ser grandes comedores proyectan patrones de alto consumo a sus miembros) y social (empleos donde la comida es condición esencial para su labor) influenciados por tradiciones disponibilidad alimentaria (disponibilidad abundante de alimentos conlleva a un mayor consumo, acceso más fácil a alimentos ricos en calorías a un menor precio), status social y simbolismos afectivos (utilizando el alimento como mecanismo de defensa en contra la angustia existencial o como recompensa familiar o social) (Hidalgo, A, 2006).

En estudios comparativos entre grupos de adolescentes y adultos con y sin obesidad se ha encontrado que el grado de actividad física es menor en los pacientes con obesidad y que su ingestión energética también es menor y que al realizar una actividad física la persona con obesidad gasta menos energía debido a su mayor proporción de tejido adiposo, esto junto con su menor movilidad promueve más sedentarismo creando el círculo vicioso obesidad-sedentarismo-obesidad (Angeles & Chavez, 2007).

VI. HIPOTESIS

- Existe una asociación entre la concentración de Leptina y Adiponectina sérica en pacientes obesos adultos.

VII. OBJETIVOS.

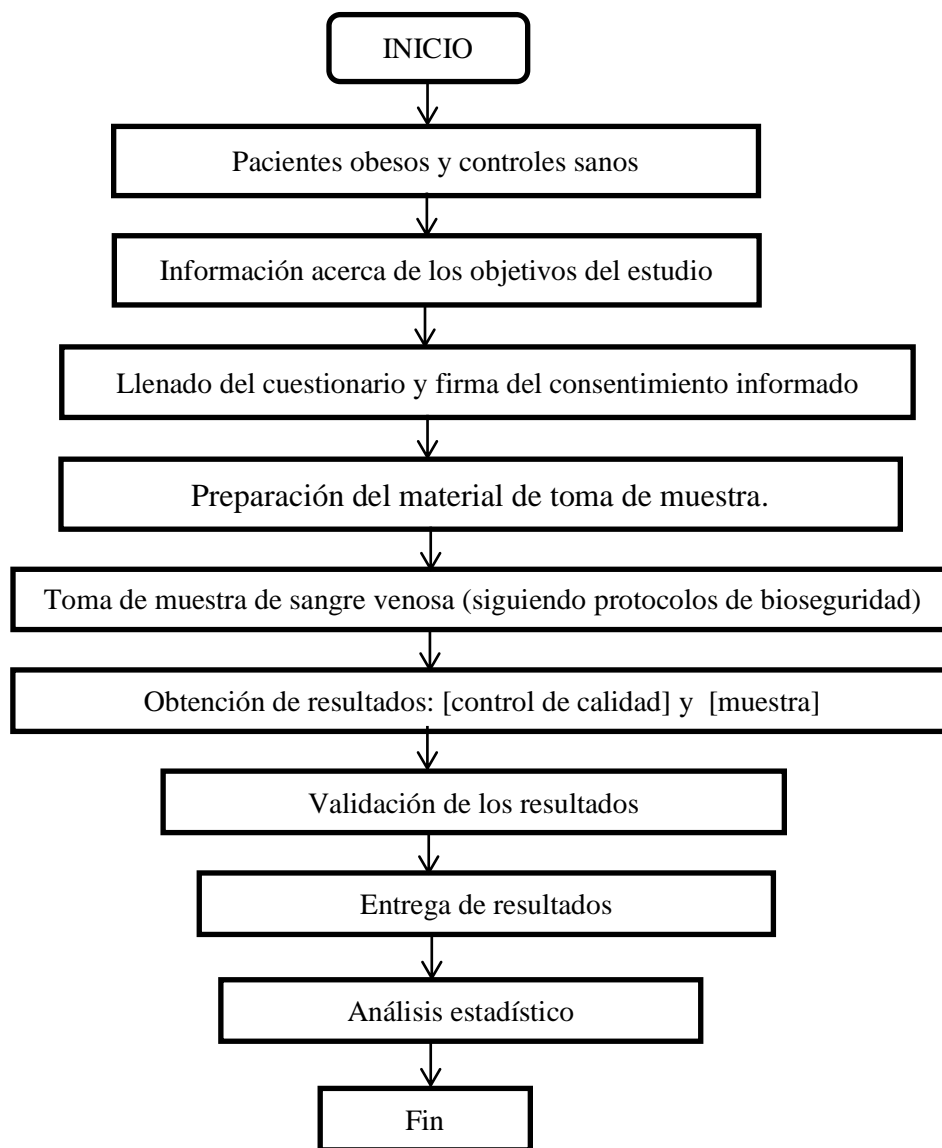
A. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la concentración de las hormonas leptina y adiponectina en pacientes obesos adultos residentes de altura.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Establecer la relación que existe entre la concentración de Leptina sérica con el índice de masa corporal, circunferencia abdominal y metabolitos del perfil lipídico en pacientes obesos adultos.
2. Establecer la relación que existe entre la concentración de Adiponectina sérica con el índice de masa corporal, circunferencia abdominal y metabolitos del perfil lipídico en pacientes obesos adultos.
3. Determinar la relación que existe entre la concentración de Adiponectina sérica con la glicemia e insulinemia en pacientes obesos adultos.
4. Asociar la concentración de leptina y adiponectina en pacientes obesos adultos.

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO



A. TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, caso control

B. SITIO DEL ESTUDIO.

El presente estudio se realizó en la ciudad de “Nuestra Señora de La Paz”, de la Provincia Murillo, del departamento de La Paz - Bolivia; el procesamiento de las muestras se realizó en el Laboratorio de Endocrinología y Biomarcadores del Instituto SELADIS y en el

Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, ambos lugares ubicados en la zona Miraflores, en la Avenida Saavedra No. 2224.

C. POBLACIÓN EN ESTUDIO.

La población de estudio se conformó por 60 individuos divididos en dos grupos:

1. Grupo control.

Este grupo estuvo conformado por 30 muestras de suero sanguíneo de pacientes aparentemente sanos, que asistieron al Instituto SELADIS.

2. Grupo de estudio.

Este grupo estuvo conformado por 30 muestras de suero sanguíneo de pacientes obesos (as), asistentes al Instituto SELADIS.

D. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Para el grupo control.

Se incluyeron las muestras de los pacientes comprendidos entre los 25 a 55 años, aparentemente sanos y que tuvieron un IMC de 18,5-25; sin antecedentes de enfermedad.

2. Para el grupo en estudio.

Se incluyeron las muestras de los pacientes comprendidos en los 25 a 55 años y que tuvieron un IMC mayor o igual a 30.

E. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyeron del estudio aquellas personas con:

- Diabetes mellitus tipo 2.
- Hipotiroidismo.
- Tratamiento con glucocorticoides.
- Índice de masa corporal menor a 18,5.

- Edad menores a 25 o mayor a 55 años.
- Mujeres embarazadas.

F. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Los pacientes fueron seleccionados por conveniencia ya que solo se contaba con 1 kit de reactivo tanto para leptina como para adiponectina de esa manera se aseguró la confiabilidad de resultados, realizando por duplicado en caso necesario por lo que no se requirió el cálculo de tamaño muestral. Se tuvo en cuenta un mínimo de 30 pacientes para tener un valor estadísticamente significativo.

G. DESCRIPCION DE LAS TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS.

1. Determinación de glucosa en suero sanguíneo.

La determinación de glucosa estuvo sujeta al protocolo indicado en el inserto del kit (ver anexo N°1).

a. Reactivos.

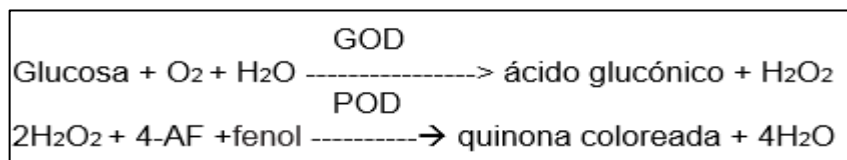
- ✚ 1 kit glucosa de la línea TECO DIAGNOSTICS para la determinación colorimétrica de glucosa en suero sanguíneo.

b. Equipos.

- ✚ 1 Stat fax. (de la marca AWARENESS)

c. Método: Enzimático Colorimétrico de TRINDER

d. Principio de reacción.



e. **Descripción:** La glucosa presente en el suero sanguíneo es oxidada a ácido glucónico por la glucosa oxidasa con la formación de peróxido de hidrogeno. En presencia de peroxidasa se condensan el fenol y 4-AF por acción del

peróxido de hidrogeno formándose quinona coloreada de un color característico que puede ser leído a una longitud de onda de 505nm. La intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de glucosa presente en la muestra.

2. Determinación de colesterol total en suero sanguíneo.

La determinación de colesterol estuvo sujeta al protocolo indicado en el inserto del kit (ver anexo N°2).

a. Reactivos.

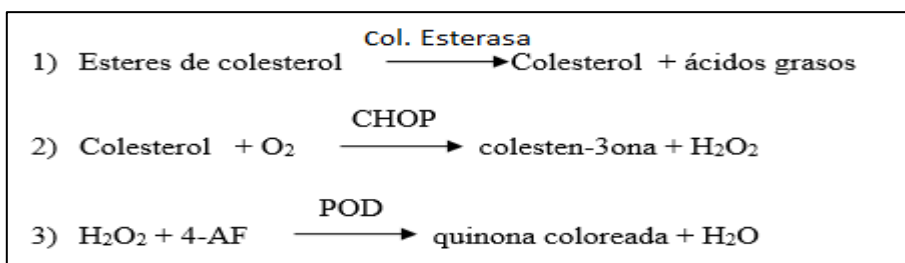
✚ 1 kit colesterol total de la línea Wiener Lab. para la determinación colorimétrica de colesterol total en suero sanguíneo.

b. Equipos.

✚ 1 Stat fax (de la marca AWARENESS TECHNOLOGY)
✚ 1 Centrifugadora (de la marca HETTICH)
✚ 1 vortex (de la marca SCIENTIFIC modelo XH-0)
✚ 1 cronometro.
✚ 1 baño maría a 10°C.

c. Método. Enzimático Colorimétrico de TRINDER

d. Principio de reacción.



e. **Descripción:** Los esterres de colesterol presentes en el suero sanguíneo son degradados a colesterol y ácidos grasos por la acción de la enzima colesterol esterasa. En presencia de la enzima colesterol oxidasa y el oxígeno presente en el medio ambiente el colesterol es transformado a colestén-3ona más peróxido de hidrogeno; en una tercera reacción la enzima peroxidasa oxida al peróxido de hidrogeno más 4-AF, formándose quinona coloreada de un color característico que puede ser leído a una longitud

de onda de 505nm. La intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de colesterol presente en la muestra.

3. Determinación de la fracción HDL-colesterol.

La determinación de HDL-colesterol estuvo sujeta al protocolo indicado en el inserto del kit (ver anexo 3).

a. Reactivos.

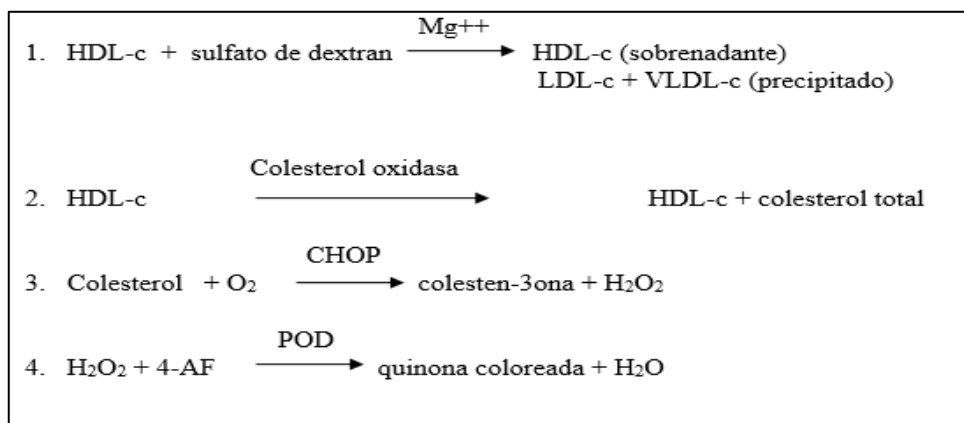
- 1 kit de HDL-col de la línea Wiener Lab. para la determinación colorimétrica de HDL-col en suero sanguíneo.

b. Equipos.

- 1 Stat fax (de la marca AWARENESS TECHNOLOGY)
- 1 Centrifugadora (de la marca HETTICH)
- 1 vortex (de la marca SCIENTIFIC modelo XH-0)
- 1 cronometro.
- 1 baño maría a 10°C.

c. Método: Enzimático Colorimétrico de TRINDER

d. Principio de reacción.



e. **Descripción:** La fracción de LDL colesterol presente en la muestra es precipitado por fosfotungstato e iones magnesio, colocando a la fracción HDL- col en el sobrenadante; en una segunda reacción Los esterios de colesterol presentes en el suero sanguíneo son degradados a colesterol y ácidos grasos por la acción de la enzima colesterol

esterasa. En presencia de la enzima colesterol oxidasa y el oxígeno presente en el medio ambiente el colesterol es transformado a colesteno-3ona más peróxido de hidrógeno; en una tercera reacción la peroxidasa oxida al peróxido de hidrógeno más 4-AF, formándose quinona coloreada de un color característico que puede ser leído a una longitud de onda de 505nm. La intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de colesterol presente en la muestra.

4. Determinación de triglicéridos en suero sanguíneo.

La determinación de triglicéridos estuvo sujeta al protocolo indicado en el inserto del kit (ver anexo 4).

a. Reactivos.

- ✚ 1 kit triglicéridos de la línea Wiener Lab. para la determinación colorimétrica de colesterol total en suero sanguíneo.

b. Reactivos.

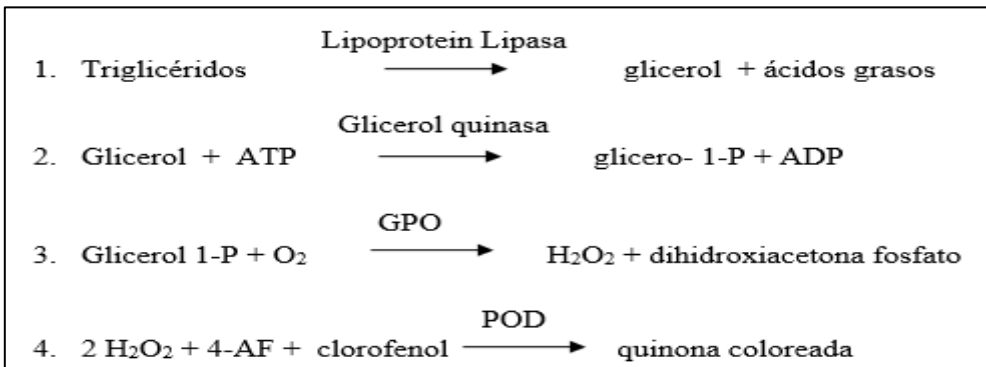
- ✚ 1 kit triglicéridos de la línea Wiener Lab. para la determinación colorimétrica de colesterol total en suero sanguíneo.

c. Equipos.

- ✚ 1 Stat fax (de la marca AWARENESS TECHNOLOGY)
- ✚ 1 Centrifugadora (de la marca HETTICH)
- ✚ 1 vortex (de la marca SCIENTIFIC modelo XH-0)
- ✚ 1 cronometro.
- ✚ 1 baño maría a 37 °C.

d. Método: Enzimático Colorimétrico de TRINDER

e. Principio de reacción.



f. Descripción: Los triglicéridos presentes en el suero sanguíneo son degradados a glicerol y ácidos grasos por la acción de la enzima lipoproteína lipasa. En presencia de la enzima glicerol quinasa y el Adenosin Trifosfato el glicerol es transformado a glicerol-1-fosfato más Adenosin Difosfato, en una tercera reacción la enzima glicerol oxidasa transforma al glicerol más el oxígeno presente en el medio en peróxido de hidrogeno más dihidroxiacetona fosfato; en una cuarta reacción la enzima peroxidasa oxida al peróxido de hidrogeno más 4-AF, formándose quinona coloreada de un color característico que puede ser leído a una longitud de onda de 505nm. La intensidad de color es directamente proporcional a la cantidad de colesterol presente en la muestra.

5. Determinación de insulina en suero sanguíneo.

La determinación de insulinemia estuvo sujeta al protocolo indicado en el inserto del kit (ver anexo 5).

a. Reactivos.

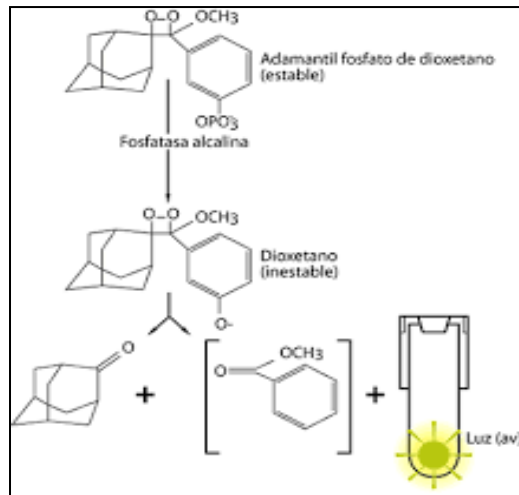
✚ 1 kit para la determinación de insulina en suero sanguíneo.

b. Equipos.

✚ INMULITE SIEMENS 1000.

c. **Método:** Quimioluminiscencia indirecta

d. **Principio de reacción.**



e. Descripción: Las perlas de reacción está recubierta con anticuerpos anti insulina, la insulina presente en el suero sanguíneo es incubada, luego de la incubación, el material no unido es removido mediante un lavado y un segundo anticuerpo anti insulina conjugado con fosfatasa alcalina es agregada, por último la adición del sustrato adamantilo dioxetano fosfato reacciona con la fosfatasa alcalina produciendo destellos que son captados por el luminómetro del equipo INMULITE 1000 para luego ser transformados a $\mu\text{U/L}$ gracias al software del equipo, el número de destellos es directamente proporcional a la cantidad de insulina presente en la muestra del paciente.

6. Determinación de leptina.

A partir del suero sanguíneo obtenido de los pacientes en estudio, se realizó la determinación de leptina (TECO). La determinación se realizó mediante la técnica de ELISA (Inmunoensayo enzimático) siguiendo las recomendaciones del fabricante (ver anexo N° 6).

a. Reactivos.

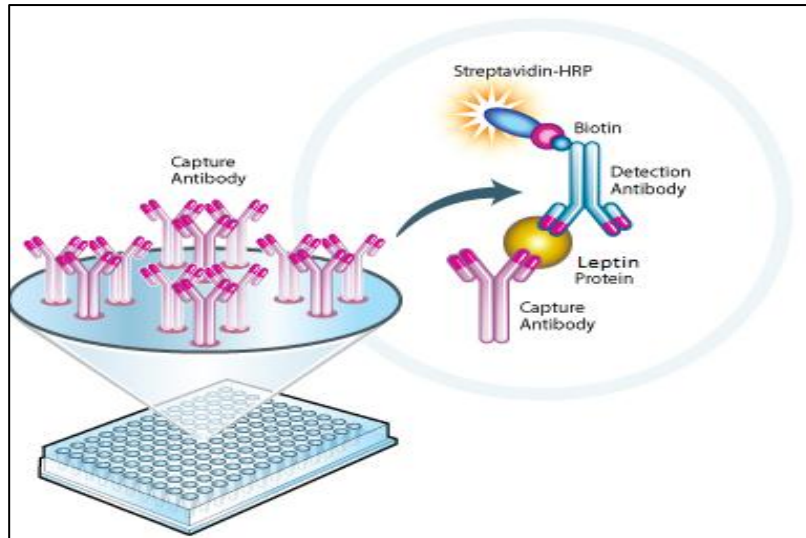
✚ 1 kit para la determinación de leptina en suero sanguíneo.

b. Equipos.

✚ 1 lector de E.L.I.S.A marca AWARENESS

c. Método: E.L.I.S.A tipo sándwich.

d. Principio de reacción.



f. Descripción: La microplaca de titulación está recubierta con anticuerpos anti leptina conjugada con biotina, la leptina presente en el suero sanguíneo es incubada, luego de la incubación el material no unido es removido mediante un lavado y la estreptavidina conjugada con una peroxidasa es agregada para detectar la leptina capturada formando un complejo tipo sándwich, una vez agregada la solución del substrato se deja reaccionar para luego parar la reacción con una solución de parada. La intensidad de color formado es directamente proporcional a la concentración de leptina en la muestra del paciente.

g. Determinación de adiponectina.

A partir del suero sanguíneo obtenido de los pacientes en estudio, se realizó la determinación de adiponectina (TECO). La determinación se realizó mediante la técnica de ELISA siguiendo las recomendaciones del fabricante (Ver anexo 7).

a. Reactivos.

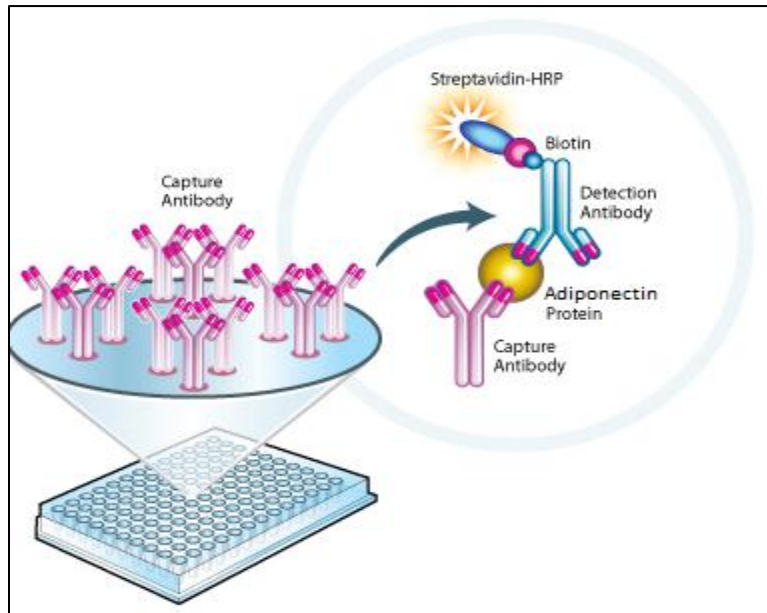
✚ 1 kit para la determinación de adiponectina en suero sanguíneo.

b. Equipos.

✚ 1 lector de E.L.I.S.A marca AWARENESS

c. Método: E.L.I.S.A tipo sándwich

d. Principio de reacción.



e. **Descripción:** La microplaca de titulación está recubierta con anticuerpos anti adiponectina conjugada con biotina, la adiponectina presente en el suero sanguíneo es incubada, luego de la incubación el material no unido es removido mediante un lavado y la estreptavidina conjugada con una peroxidasa es agregada para detectar la adiponectina capturada formando un complejo tipo sándwich. Una vez agregada la solución del sustrato se deja reaccionar para luego parar la reacción con una solución de parada. La intensidad de color formado es directamente proporcional a la concentración de adiponectina en la muestra del paciente.

H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para este estudio se empleó el programa SPSS versión 18.0 donde se pudo determinar: t de student, promedio, DS, ANOVA y correlación de Pearson.

I. ASPECTOS BIOÉTICOS.

Todos los pacientes que formaron parte del estudio fueron informados acerca del propósito de la investigación así como también de los posibles riesgos en la toma de muestra, por lo que se les solicitó la firma del consentimiento informado (ver anexo 8).

IX. RESULTADOS.

ANTROPOMETRIA

La tabla N°5 muestra los datos antropométricos de los dos grupos de pacientes obesos y control. No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad y la talla pero si se mostraron diferencias en cuanto al peso, I.M.C. y C.A.

Tabla 5. Promedio de medidas antropométricas en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.

INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS.	OB N: 30	C N: 30	p
EDAD (años)	41.93	39.00	>0.05
Peso (kg)	94.07	68.12	<0.05
Talla (cm)	158.67	161.04	>0.05
I.M.C (kg/m ²)	37.31	24.24	<0.05
C.A. (cm)	127.55	92.08	<0.05

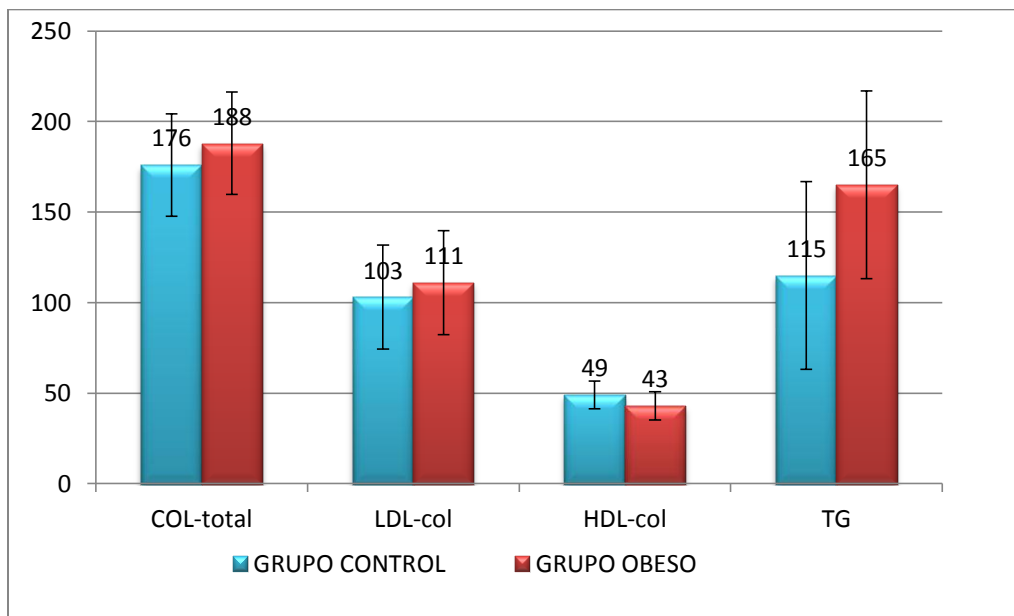
I.M.C: Índice de masa corporal. C.A.: Circunferencia abdominal.

Los datos son expresados como media, p el grado de significancia inter grupos siendo significativos ($p < 0.05$). Grupo obeso (OB) (n=30) y controles (C) (n= 30).

PARAMETROS BIOQUIMICO: PERFIL LIPÍDICO.

En el lipidograma, el grupo de pacientes obesos presentaron diferencias significativas en cuanto al HDL-col y TG respecto al grupo de pacientes control, en cuanto al colesterol-total y la fracción de LDL-col, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (grafica N° 1).

Gráfica N° 1. Niveles séricos en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control para los metabolitos del perfil lipídico.

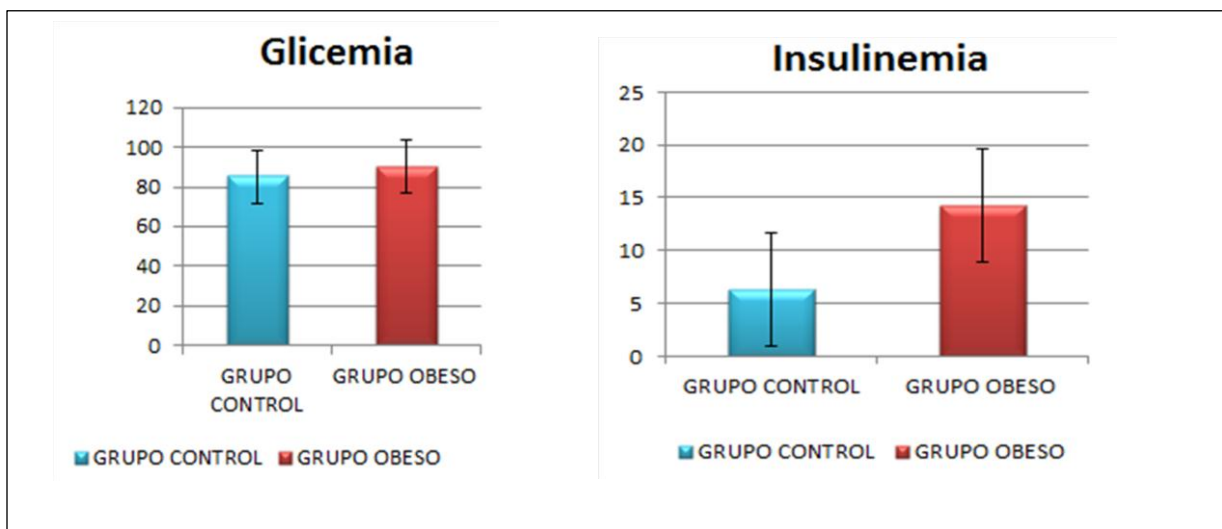


COL-total: colesterol total; HDL-col: Colesterol de alta densidad; LDL-col: Colesterol de baja densidad; TG: Triglicéridos. Los resultados se expresan en mg/dL como media. Grupo obeso (OB) (n: 30) y grupo control (C) (n: 30).

PARAMETROS BIOQUIMICO: GLICEMIA E INSULINEMIA

La insulinemia se encontró significativamente superior en el grupo de pacientes obesos respecto al grupo control ($p < 0,05$), respecto a la glicemia no se constató diferencia alguna entre ambos grupos de estudio (grafica N°2).

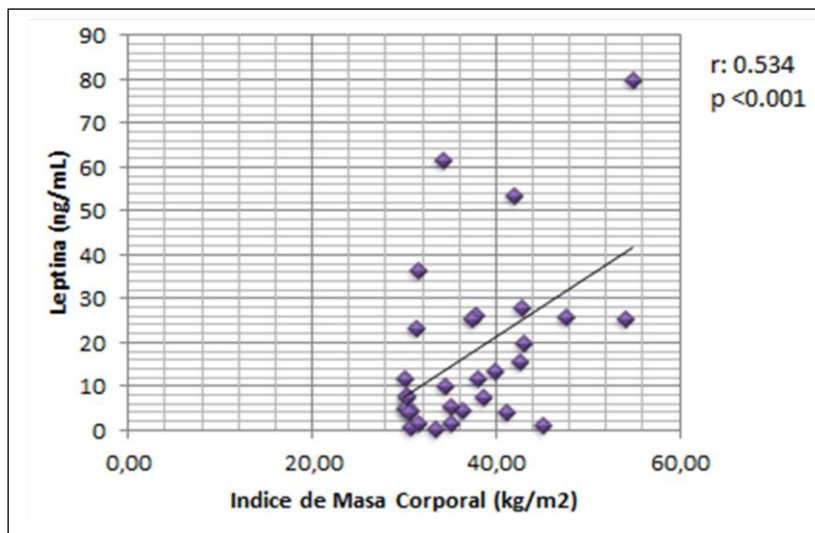
Gráfica N° 2. Promedios de niveles séricos en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control para glicemia e insulinemia.



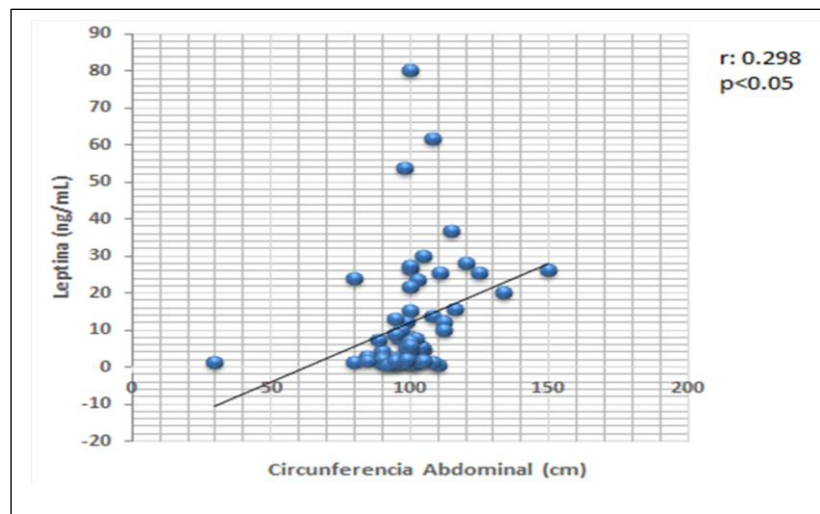
Correlaciones entre la concentración de Leptina sérica con el IMC, CA y metabolitos del perfil lipídico en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control adultos.

La leptina se correlacionó positiva y fuertemente con el IMC ($r: 0.534$ con $p < 0.001$) así como también con la CA ($r: 0.298$ con $p < 0.05$); en el caso de los metabolitos del perfil lipídico no se observó ningún tipo de correlación significativa tanto para el Col-total, HDL-col, LDL-col ni TG con la leptina (grafica N° 3 y 4).

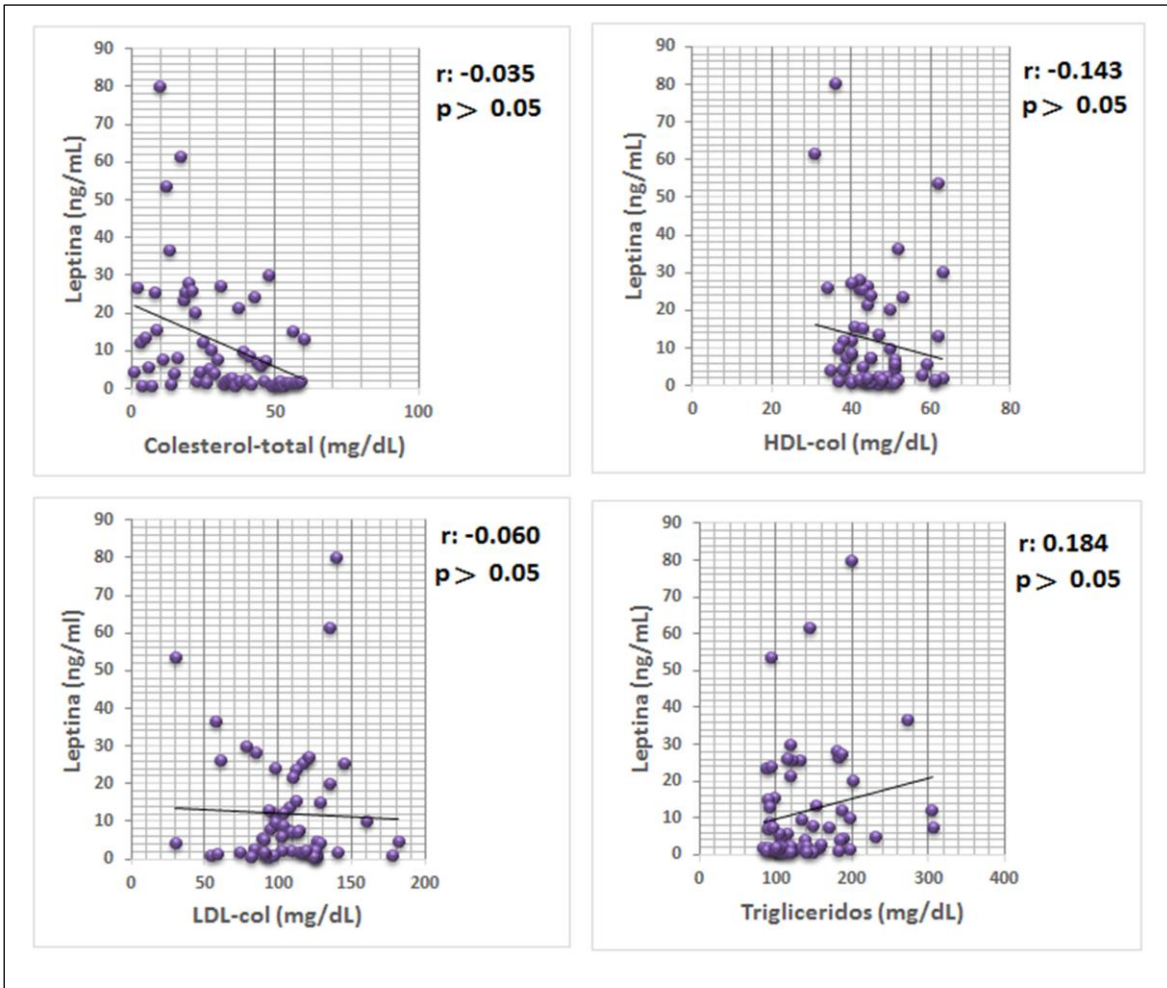
Gráfica N° 3. Correlación entre la Leptina y el Índice de masa corporal en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



Gráfica N° 4. Correlación entre la Leptina y la Circunferencia abdominal en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



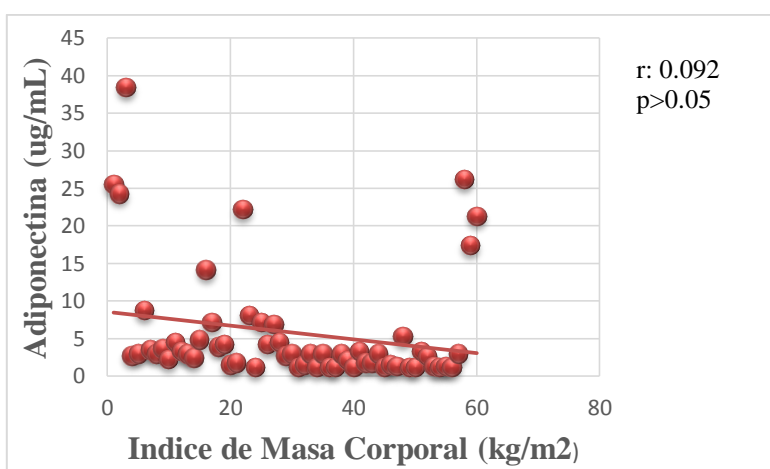
Gráfica N° 5. Correlación entre la leptina y metabolitos del perfil lipídico en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



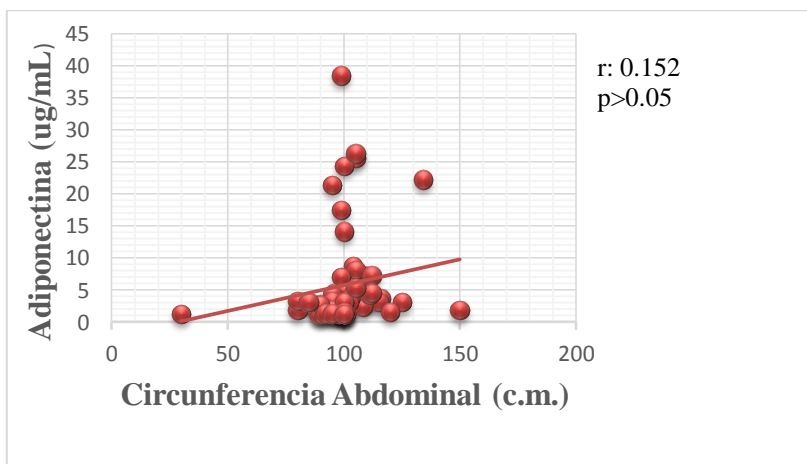
Correlaciones entre la concentración de Adiponectina sérica con el IMC, CA y metabolitos del perfil lipídico en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control adultos.

La adiponectina no se correlacionó con el IMC ($r: 0.092$ con $p>0.05$) (gráfica N°6), tampoco con la CA ($r: 0.152$ con $p>0.05$) (gráfica N°7); en el caso de los metabolitos del perfil lipídico no se observó ningún tipo de correlación significativa tanto para el Col-total, HDL-col, LDL-col ni TG con la leptina (gráfica N° 8).

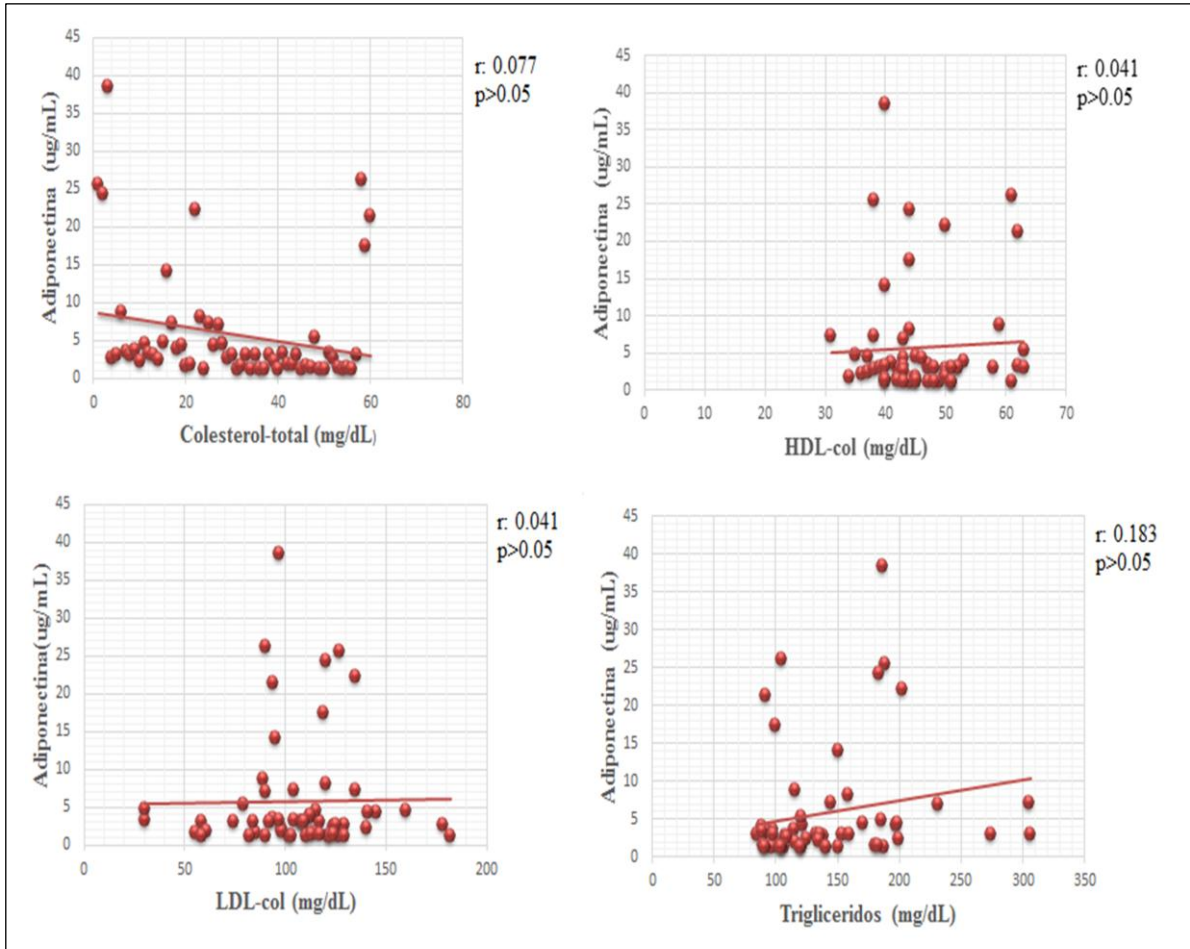
Gráfica 6. Correlación entre Adiponectina y el Índice de masa corporal en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



Gráfica 7. Correlación entre Adiponectina y Circunferencia abdominal en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



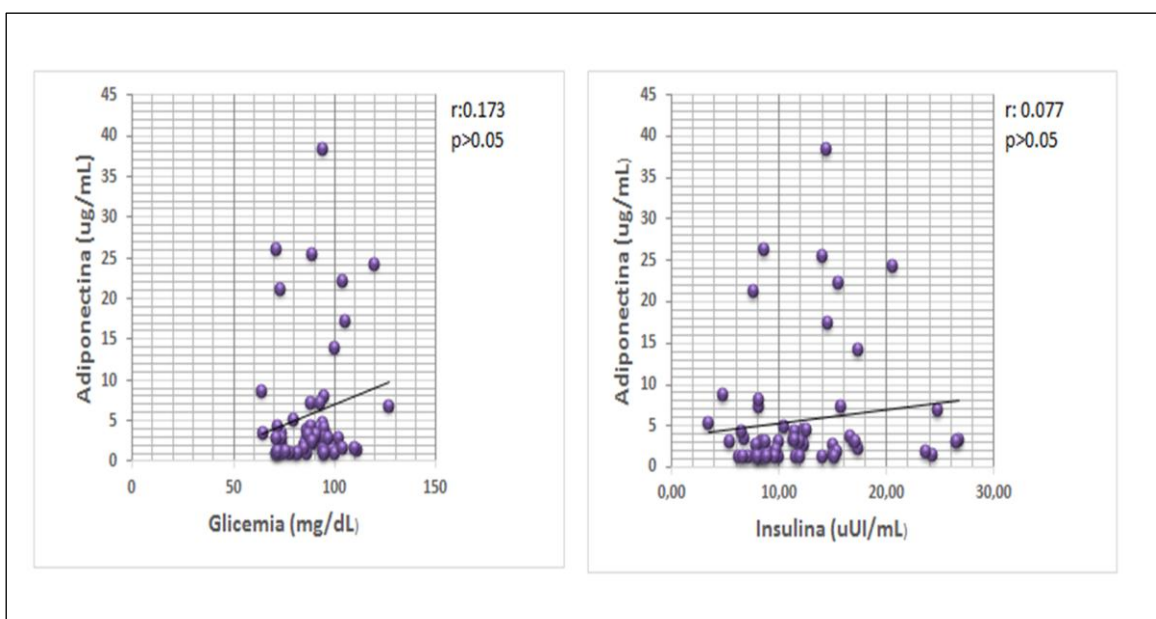
Gráfica 8. Correlación entre adiponectina y metabolitos del perfil lipídico en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



Correlaciones entre la concentración de Adiponectina sérica con la glicemia e insulinemia en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control adultos.

Contrariamente a lo que esperábamos no se observó ninguna correlación significativa entre la adiponectina sérica con la glicemia e insulinemia (grafica N° 9).

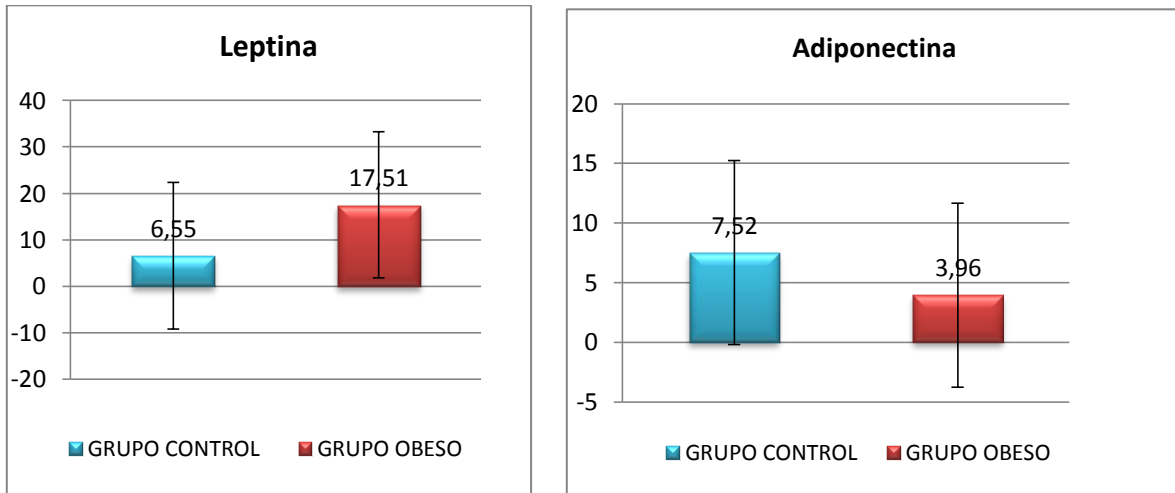
Gráfica 9. Correlaciones entre Adiponectina y glicemia, insulinemia en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



ADIPOQUINAS.

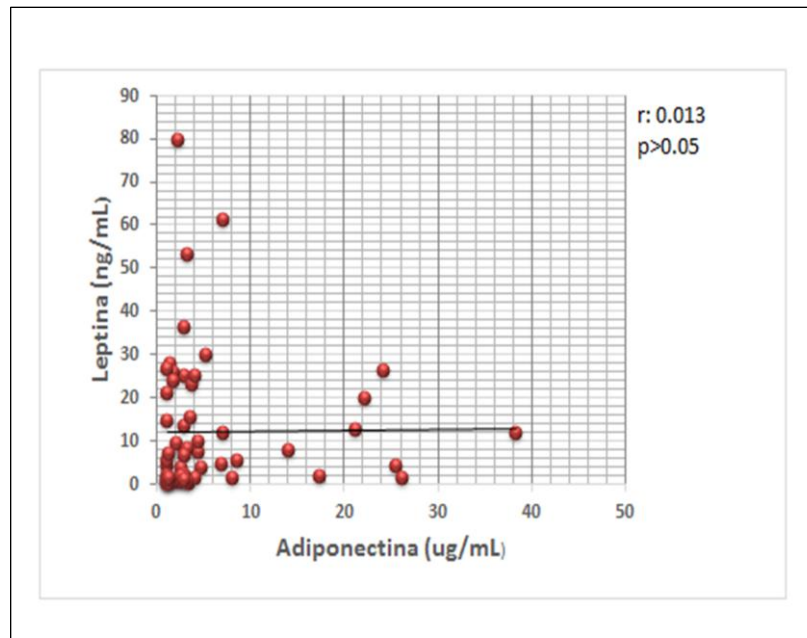
En cuanto a las adipoquinas, la leptina fue significativamente superior en el grupo OB respecto al C ($p < 0.05$), mientras que la adiponectina no mostró significación del grupo OB frente al grupo C (grafica N° 10), en cuanto a la correlación de ambas adipoquinas tampoco se observó significancia ($r: 0.013$ con $p > 0.05$) (grafica N°11).

Gráfica N° 10. Promedio de niveles séricos de leptina y adiponectina en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



Los datos son expresados en las unidades como media. Grupo obesos (OB) (n: 30) y grupo control (C) (n: 30).

Gráfica N° 11. Correlaciones entre Leptina-Adiponectina en el grupo de pacientes obesos y en el grupo de pacientes control.



X. DISCUSION.

La obesidad se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, su prevalencia continúa en rápido incremento en la mayoría de los países (Organization., 1998). Según datos de la Organización Mundial de la Salud, más de una de cada diez personas en mundo sufre sobrepeso y, de ellas, 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres son obesos (Aguilar & Zamora, 2008)

La región latinoamericana no escapa a esta tendencia mundial, se han informado prevalencias crecientes de obesidad y de enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación. Un porcentaje de sobrepeso y obesidad ocurre en la edad pediátrica así como factores determinantes se han estudiado con detalle en países como Chile y Brasil, lo que ha permitido desarrollar programas preventivos (Peña & Bacallao, 2001).

En Bolivia el problema nutricional de mayor prevalencia es la talla baja, que es un factor de riesgo para desarrollo de sobrepeso y obesidad posterior. La política nutricional del país destinada a la niñez, a partir del año 2006 ha sido enfocada en la reducción de peso bajo, sobretodo en el niño menor de dos años, rango de edad en el que cualquier problema afecta de manera irreversible el desarrollo y crecimiento futuros (Aguilar & Zamora, 2008)

Esta medida es prioritaria en nuestra sociedad, debido a que se estima que hasta uno de cada dos niños obesos continúan siéndolo en etapas posteriores, con el consiguiente aumento del riesgo 3 veces superior de padecer síndrome metabólico respecto a adultos obesos que no habían presentado problemas de peso en la infancia (Capeau, 2007).

El tejido adiposo de individuos obesos, sufre una serie de alteraciones moleculares y celulares, que repercuten negativamente sobre el resto del organismo, siendo esencial evitar la obesidad y sus consecuencias, así como su prevención, desde etapas tempranas de la vida (Greenberg, 2008).

En este estudio se captaron 60 pacientes de los cuales 30 de ellos pertenecieron al grupo de pacientes obesos con un promedio de IMC 37.31 y 30 pertenecientes al grupo control con un promedio de IMC 24.24, existiendo diferencia significativa entre ambos grupos de estudio ($p < 0.05$). El IMC es un reflejo de las reservas energéticas corporales y tiene una alta correlación con el peso independiente de la estatura por tal motivo es utilizado para describir la presencia de obesidad (Gutierrez & Maury, 2001).

En nuestra población (Tabla N°1), el grupo de pacientes OB presentaron un promedio de circunferencia abdominal de 127.55 cm y en el grupo de pacientes C un promedio de 92.08 cm, existiendo diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$), si bien existen autores que defienden que la medición del IMC proporciona importante información clínica sobre el grado de obesidad, la determinación de la circunferencia abdominal también lo es para la identificación de múltiples factores de riesgo cardiovascular ya que el aumento de la grasa abdominal, definida por la circunferencia abdominal se relaciona mejor con la presencia de terminados factores de riesgo además que la obesidad visceral contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina que puede conducir a la diabetes (Martinez-Hervas, y otros, 2008).

Al correlacionar la leptina sérica con el IMC, el coeficiente de correlación de Pearson (r) indica que existe una dependencia o relación entre las dos variables analizadas, así como también la dependencia entre la leptina sérica y la circunferencia abdominal (Grafica N°3 y N°4). Existen varios estudios realizados acerca de la correlación entre leptina sérica con el IMC como el de (Gonzales, R, Sanchez, Portillo, & Llovera., 2005) realizado en Venezuela en la cual hubo tendencia a correlación lineal ($r: 0.441$ con $p < 0.001$). Un estudio de (Hung, J., Chu, N.F ; Fan, S.C, 2006) también mostro el mismo comportamiento de ambas variables demostrando la dependencia entre la leptina sérica con el IMC.

En el caso de los metabolitos del perfil lipídico no hubo diferencias significativas entre grupos, salvo en los metabolitos de la fracción HDL-col y TG ($p < 0.05$) (Grafica N°1). En cuanto a la correlación de leptina sérica con los metabolitos del perfil lipídico se observaron dependencias desde muy bajas hasta casi nulas con $p > 0.05$

(Barr, Malide, Zarnowski, Taylor, & Cushman, 1997) Evidenciaron que una dieta alta en grasas aumenta los niveles de leptina plasmática y el tejido adiposo en ratas pero que los efectos del tipo de grasas dietéticas sobre la leptina plasmática de humanos eran desconocidos; sin embargo años después en el estudio realizado por (Angeles & Chavez, 2007) en Pachuca, México se estudiaron a 30 pacientes con obesidad en el que no se encontró correlación entre la concentración de leptina sérica con el colesterol-total ni con los triglicéridos.

En cuanto a las concentraciones de glicemia no hubo diferencias significativas entre ambos grupos pero si en las concentraciones de insulinemia ($p < 0.05$) (grafica N°2), por otro lado la asociación entre la adiponectina sérica con la glicemia fue baja ($r: 0.173$ con $p > 0.05$) y en el caso de la adiponectina sérica con la insulina hubo asociación muy baja ($r: 0.077$ con $p > 0.05$) (grafica N° 9), en un estudio realizado por (Jo, Garmendia, Damas, Pando, & Saavedra, 2014) en Perú en la cual se estudiaron dos poblaciones de pacientes obesos residentes de altura (Huancayo, 3200 msnm) y otra población de pacientes obesos a nivel del mar (Lima, 150 msnm), en la que no se encontraron alteraciones de glucosa ni insulina en pacientes obesos residentes de altura, corroborando que la altura es un ambiente en la que disminuye la resistencia a la insulina así como los eventos clínicos y metabólicos que la acompañan, aun en sujetos obesos.

En el presente estudio se encontró una asociación baja entre la leptina y adiponectina ($r: 0.013$ con $p > 0.05$) (grafica N°11), que si bien se esperaba que la relación entre estas hormonas sea positiva (por la función que cumplen en el organismo), los resultados podrían ser explicados porque la media del IMC de los pacientes de estudio fue 37, que corresponde a un grado de obesidad tipo II, que sugiere que a este grado de obesidad aún no se observa la relación leptina/adiponectina alterada, y no podría utilizarse con un marcador de daño endotelial. Sin embargo, es necesario ampliar la población de estudio, y contar con pacientes que se encuentren en diferentes grados de obesidad para hallar la posible utilidad clínica de este índice (leptina/adiponectina), que en otros estudios (autores) ha mostrado tener una asociación positiva.

XI. CONCLUSIÓN.

Con los resultados obtenidos se evidenció una asociación significativa entre la presencia de obesidad y la elevación de la concentración de Leptina sérica.

Se estableció que no existe asociación significativa entre la concentración de Adiponectina sérica con IMC, CA, glicemia, insulinemia ni metabolitos del perfil lipídico en pacientes obesos adultos.

En este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la leptina sérica y la adiponectina sérica ($r: 0.013$ con $p>0.05$) pero se observó que los pacientes del grupo en estudio presentó elevada concentración de leptina y baja concentración de adiponectina.

XII. RECOMENDACIONES.

Se recomienda seguir realizando estudios en población boliviana con obesidad, ya que en este estudio se evidencio que la leptina es de gran utilidad para el pronóstico del paciente obeso. Si bien en este estudio la adiponectina no mostro una asociación estadísticamente significativa con los parámetros bioquímicos evaluados se recomienda ampliar este estudio con un número de población mayor, y con diferentes grados de obesidad

Así mismo es importante contar con mayor información acerca del comportamiento de estos biomarcadores según diferentes grados de obesidad, cambios en los estilos de vida, hábitos dietéticos y alimentarios.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

Abbasi, F., Chu, J. W., Lamendola, C., McLaughlin, T., Hayden, J., Reaven, G., y otros. (2004). Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* , 585-590.

Aguilar, M., & Zamora, F. (2008). Sobrepeso y Obesidad. *Int Inves* , 745-758.

Angeles, I., & Chavez, M. G. (2007). Relación entre la concentración de triglicéridos, colesterol y leptina en suero de pacientes con Diabetes tipo 2 obesos sometidos a un plan de alimentación. *Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*.

Auwerx, J., & Stales, B. (1998). Leptina. *The Lancet* , 737-742.

Beavers, L., Statnick, M., Conner, L., Corominola, H., Johnson, D., Hammond, C., y otros. (2000). Decreased expression of adiponectin in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int Exp Diabetes Res* , 81-88.

Brichart, S. M., & Delporte, M. (2003). Adipocytokines in anorexia nervosa: a review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* , 357-342.

Capeau, J. (2007). The story of adiponectin and its receptors AdipoR1 and R2: to follow. *J Hepatol* , 736-738.

Casabiell, W., Pineir, V., Peinon, R., Lage, M., Cammina, J., & Gallego, R. (1998). Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Met* , 2149-2155.

Chen, K., Li, F., Li, J., Cai, H., Strom, S., Bisello, A., y otros. (2006). Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med.* , 425-432.

Cnop, M., Havel, P. J., Utzschneider, K. M., Carr, D. B., Shina, M. K., Boyko, E. J., y otros. (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* , 459-469.

Coleman, D. L. (2007). Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetología* , 141-148.

Combs, T., Berg, A. H., Obici, S., Scherer, P. E., & Rossetti, L. (2001). Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived ACRP30. *J Clin Invest* , 1875-1881.

Dante A, SelensciG. (2010). Rol de las adipocitoquinas (leptina, TNF-alfa y adiponectina) en la adiposidad visceral. Relación con los ácidos grasos no esterificados plasmáticos,

PPARs, resistencia insulínica y estrés oxidativo en un modelo experimental de dislipemia.
Tesis para la obtención del grado académico de doctor en ciencias biológicas.

Darvall, K., Sam, R., & Silverman, S. (2007). Obesity and Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc* , 223-233.

Delporte, M., Mkaem, S., Quisquate, M., & Brichard, S. (2004). Leptin treatment markedly increased plasma adiponectin but barely decreased plasma resistin of ob/ob mice. *. Am J Physiol Endocrinol Metab* , 446-453.

Dusserre, E., Moulin, P & Vidal, H. (2000). Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* , 88-96.

Fantuzzi, G., & Faggioni, R. (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* , 437-446.

Fasshauer, M., Klein, J., Neuman, S., & Eszlinger, M. (2001). Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* , 142-146.

Fried, S, K., Bunkin, D, A., Greenberg, A, S. (1994). Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin endocrinol Metab* , 847-850.

Fruebis, J., Tsao, T., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M. R., Yen, F., y otros. (2001). Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2005-2010.

Fussenegger, D; Pietrobelli, A; Widhal. (2008). Childhood obesity: political developments in Europe and related perspectives for future action on prevention. *Obs Rev. Obes* , 25: 9-17.

Gavrila, A., Chan, J., Yiannakouris, N., Kontogianni, M., Miller, L. C., Orlova, C., y otros. (2003). Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans. *J Clin Endocrinol Metab* , 4823-4831.

Gil-Campos, M., Aguilera, C. M., Cañete, R., & Gil, A. (2009). Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp.* , 611-617.

Gonzales, D. S. (20 de julio de 2009). *Obesidad*. Obtenido de [//www.scielo.org.ve/pdf/alan/v59n3/art10.pdf](http://www.scielo.org.ve/pdf/alan/v59n3/art10.pdf)

- Gonzales, H. A. (2010). Principios de Bioquímica clínica y Patología Molecular. 354-355.
- Guyton, A., & Hall, J. (2006). Tratado de fisiología médica. En A. Guyton, & J. Hall, *Tratado de fisiología médica* (págs. 845-851). Barcelona: ELSEVIER.
- Harris, R. B., & Hervey, G. R. (1987). Body composition of lean obese Zucker rats in parabiosis. *Int J Obesity* , 275-283.
- Havel, P. (2004). Update on Adipocyte Hormones: Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. *Diabetes* , 143-151.
- Hidalgo, A. (2006). Expresión de adiponectina e músculo esquelético y sus efectos en la resistencia a la insulina y la obesidad. *Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona*. Barcelona, España.
- Horowitz, J. (2003). Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Endocrinol Metab* , 386-392.
- Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., y otros. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 1595-1599.
- Hotta, K., Funahashi, T., Bodkin, N. L., Ortmeier, H. K., Arita, Y., Hansen, B. C., y otros. (2001). Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* , 1126-1133.
- Hotta, K., Gustafson, T. A., Yoshioka, S., Ortmeier, H. K., Bodkin, N. L., & Hansen, B. C. (1998). Relationships of PPAR γ and PPAR γ 2 mRNA levels to obesity, diabetes and hyperinsulinemia in rhesus monkeys. *Int J Obes Relat Metab Disord* , 1000-1010.
- Hu, E., Liang, P., & Spiegelman, B. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Biol Chem* , 10967-10703.
- Hung, J., Chu, N.F ; Fan, S.C. (2006). Relación de la leptina y adiponectina plasmática con la sensibilidad a la insulina y función de las células beta en los niños. *International Journal of Clinical Practice* , 1582-1587.
- Imagawa, A., Funahashi, T., Nakamura, T., Moriwaki, M., Tanaka, S., Nishizawa, H., y otros. (2002). Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* , 1665-1666.

- Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., & Ueki, K. &. (2006). Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* , 1784-1792.
- Kaufer-Horwitz, M., Tavano-Claizzi, L., & Avila-Rosas, H. (2001). Obesidad en el adulto. *Nutriologia Medica* , 283-310.
- Kern, P. A., Di Gregorio, G. B., Lu, T., Rassouli, N., & Ranganathan, G. (2003). Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* , 1779-1785.
- Lafontan, M. B. (1995). Fat Cells alpha2-adrenoreceptors: Their regulation of fat cell function and lipolysis. *Endocrine* , 716-738.
- Langin, D; Holm, C. Lafontan, M. (1996). Adipocyte hormone-sensitive lipase: a major regulator of lipid metabolism. *Proc Nutr Soc* , 93-109.
- Licinino, J., Mantzoros, C., Negrao, A. B., Cizza, G., Wong, M. L., & Bongiorno, P. B. (1997). Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* , 575-579.
- Lindsay, R. S., Funahashi, T., Hanson, R. L., Matsuzawa, Y., Tanaka, S., Tararanni, P. A., y otros. (2002). Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* , 57-58.
- Mac Dougald, O. A & Burant, C.F. (2005). Obesity and metabolic perturbations after loss of aquaporin, the adipose glycerol transporter. *Proc. Natl Acad Sci.* , 10759-10760.
- Maeda, K; Okubo, K; Shimomura, I; Funahashi, T; Matsuzawa, Y & Matsubar, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* , 286-289.
- Mantzoros, C. (1999). The role of leptin in human obesity and disease. A review of current evidence. *Ann Inter Med* 1999 , 671-680.
- Martin, S. S., Qasim, A., & Reilly, M. P. (2008). Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* , 120-125.
- Maury, E., & Brichard, S. (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* , 1-16.
- Maury, E; Brichard, S. M. (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* , 314-316.

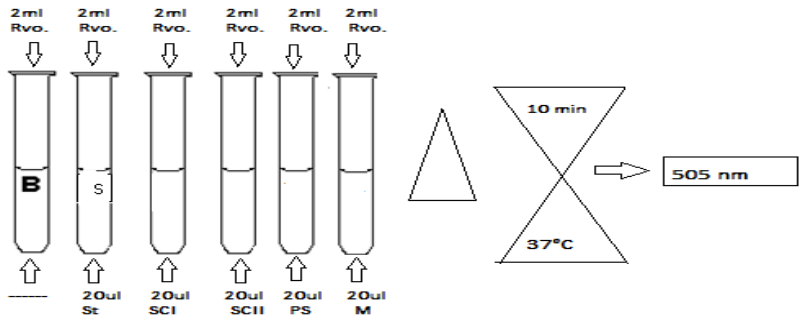
- Mcphee, J., & Maxine, A. (2010). Diagnostico clinica y tratamiento . En J. Mcphee, & A. Maxine, *Diagnostico clinica y tratamiento* (págs. 1135-1138). Mc Graw Hill.
- Meyers, M., & Gokce, N. (2007). Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* , 365-369.
- Ministerio de Salud y Deporte. Marco Lógico Nacional del Programa y Multisectorial Desnutricion cero. (2012). La Paz, Bolivia.
- Ministerio de Salud y Deportes. Plan estratégico del Programa Multisectorial Desnutricion Cero. (2008). La Paz, Bolivia.
- Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Muira, N., Mazda, T., Mazda, T., & Tomita, M. (1996). Insolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* , 803-812.
- Organization., W. H. (1998). *Obesity: Preventing and Managing the Gloval Epidemic*. Geneva, Switzerland.
- Ouchi, N. &. (2007). Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* , 24-30.
- Pajvani, U., Du, X., Combs, T., Berg, A., Rajala, M. S., Engel, J., y otros. (2003). Strucutre-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications fpr metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* , 9073-9085.
- Pannacciullii, N., Vettor, R., Milamjn, G., Granzotto, M., Catucci, A., Fedespil, G., y otros. (2003). Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* , 1748-1752.
- Peña, M., & Bacallao, J. (2001). La obesidad y su tendencia en la region. *Rev Panam Salud Publica* , 75-78.
- Pisabarro, R., Irrazabal, E., Recalde, A., Barrios, E., & Orozena, A. B. (1999). Leptina: Una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Urug* , 43-48.
- Proscur, A.L., Ignatieva, E.V. (2002). Molecular-genetical mechanisms of adipocyte regulation: representation in GeneNet database. . *Novosibirsk* , 76-79.
- Rabe, K., Lahrke, M., Parhofer, K., & Broedl, U. C. (2008). Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* , 741-751.
- Ranheim, T., Haugen, F., Staff, A. C., Braekke, K., Harsem, N. K., & Drevon, C. A. (2004). Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scanda* , 341-347.

- Rector, R., Warner, S., Liu, Y., Hinton, P., Sun, G. Y., Cox, R. H., y otros. (2007). Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* , 500-506.
- Sabath, E. F. (2002). Leptina. *Rev Invest Clin* , 161-165.
- San Miguel, A., Calvo, B., Alonso, N., Iglesias, M., & Mazon, A. (2005). Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *Asociacion Española de Farmacéuticos Analistas* , 79-88.
- Scherer, P. E., Williams, S., Fogoliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* , 26746-26749.
- Scherer, P. (2003). The role of adiponectin in carbohydrate and lipid metabolism. *Endocrine Abstract* , 20.
- Sethi, J. K. & Vidal-Puig, A.J. (2007). Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* , 1253-1262.
- Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Bergmann, M., Ristow, M., Boeing, H., y otros. (2003). Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* , 226-228.
- Stefan, N., Stumvoll, M., Vozarova, B., Weyer, C., Funahashi, T., Marsuzawa, Y., y otros. (2003). Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. *Diabetes Care* , 3315-3319.
- Takahashi, M., Arita, Y., Yamagata, K. M., Okutomi, K., Horie, M., Shimomura, I., y otros. (2000). Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* , 861-868.
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2008). Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation; involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)* , 275-278.
- Trayhurn, P., Hoggard, N., Mercer, J. G., & Rayner, D. V. (1999). Leptin: fundamental aspects. *Int J Obesity* , 22-28.
- Tsao, T. S., Murrey, H. E., Hug, C., Lee, D., & Lodish, H. (2002). Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp 30). *J Biol Chem* , 29359-29362.
- Uauy, R., & Monteiro, C. A. (2004). The challenge of improving food and nutrition in Latin America Food and Nutrition. *Bulletin* , 175-182.

- Van Gaal, L. C., Mertens, I. L., & De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* , 875-880.
- Vionnet, N., Hani, E., Dupont, S., Gallina, S., Francke, S., Dotte, S., y otros. (2000). Genomewid searchn for type 2 daibetes-suceptibility genes in French whites. *Am J human Genet* , 1470-1480.
- Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzuwa, Y., Pratley, R. E., y otros. (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* , 1930-1935.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, Kita, S., y otros. (2003 a). Cloning of adiponectin receptores that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423 , 762-769.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., y otros. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8 , 1288-1295.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, . Y., Kubota, N., Hara, K., y otros. (2001). The fat-fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* , 941-946.
- Yeaman, S. (1990). Hormone-sensitive lipase-A multipurpose enzyme in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* , 128-132.
- Yerena, C. E. (2005). *Leptina: una hormona relacionada con la obesidad*. Obtenido de [//www.nvbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/wrpsb.cgi](http://www.nvbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/wrpsb.cgi)
- Yu, J. G., Javorschi, S., Hevener, A. L., Kruzynska, Y. T., Norman, R. A., Sinha, M., y otros. (2002). The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* , 2968-2974.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maeffe, M., Barone, M., Leopold, L., Friedeman, J.M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* , 425-432.
- Zitopoulou, M., Mantzoros C, S., Hileman, S. M., & Flier, J. S. (2000). Differential expression of hypothalamic neuropeptides in the early phase of diete-induced obesity in mice. *Am J Physiol.* , 838-845.

ANEXOS

ANEXO N°1

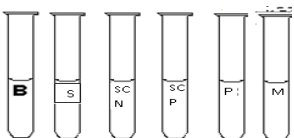
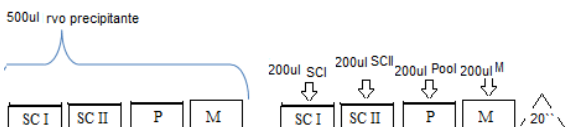

FICHA TECNICA DE LA GLICEMIA.															
Nombre del componente:	GLUCOSA.														
Línea comercial:	WINNER LAB.														
Criterios de calidad de confiabilidad: ➤ Linealidad:	Lineal hasta 4.5 g/L. Valores superiores, diluir 1/2 la solución coloreada final con el reactivo de trabajo y repetir la lectura multiplicando el resultado final por 2.														
Condiciones operativas:	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Longitud de onda</td> <td style="text-align: center;">505 nm</td> </tr> <tr> <td>Temperatura de reacción</td> <td style="text-align: center;">37°C</td> </tr> <tr> <td>Tiempo de reacción</td> <td style="text-align: center;">10 minutos</td> </tr> <tr> <td>Volumen de la muestra</td> <td style="text-align: center;">20ul</td> </tr> <tr> <td>Volumen del reactivo de trabajo</td> <td style="text-align: center;">2ml</td> </tr> <tr> <td>Volumen final de reacción</td> <td style="text-align: center;">2.02 ml</td> </tr> <tr> <td>Estabilidad de la reacción:</td> <td style="text-align: center;">1 hr.</td> </tr> </table>	Longitud de onda	505 nm	Temperatura de reacción	37°C	Tiempo de reacción	10 minutos	Volumen de la muestra	20ul	Volumen del reactivo de trabajo	2ml	Volumen final de reacción	2.02 ml	Estabilidad de la reacción:	1 hr.
Longitud de onda	505 nm														
Temperatura de reacción	37°C														
Tiempo de reacción	10 minutos														
Volumen de la muestra	20ul														
Volumen del reactivo de trabajo	2ml														
Volumen final de reacción	2.02 ml														
Estabilidad de la reacción:	1 hr.														
Control de las Condiciones operativas:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Se encendió el baño maría y verificamos que la temperatura del baño María que este a 37 °C. ➤ Se verificó la calibración de las micropipetas eppendorf. ➤ Se verificó que las pipetas no estuvieran sucias ni rotas y que la propipeta estuviera en buen estado. ➤ Se verifico que los tubos de hemólisis estuvieran limpios, secos e íntegros. ➤ Sacamos del refrigerador el Kit de reactivos para glicemia. ➤ Atemperamos los reactivos, sistemas de control y muestras. 														
Serie analítica y técnica.	<p>Serie Analítica:</p>  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>La glucosa es oxidada a ácido glucónico por la GOD con la formación de H2O2 En presencia de POD se condensan el fenol y 4-AF por acción del H2O2 formándose quinona coloreada.</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;"> <p>Se forma el complejo coloreado. Fase lineal se mide el color. A mayor conc mayor color A menor con. Menor color</p> </div> </div>														
Cálculos:	<p>Glucosa (mg/dl) = f x Abs D Dónde factor = $\frac{100 \text{ mg/dl}}{\text{Abs. St}}$</p> <p>Tubo de St, SC I, SC II, PS y M</p>														
Resultados preliminares:	<p>a) M[mg/dl] =</p> <p>b) Exactitud(%): Inexactitud(%): SCI SCI SCII SCII</p> <p>c) Precisión: Grafica de Shewart-Jennigs- Levy PS[mg/dl] =</p>														

ANEXO N°2

COLESTEROL TOTAL

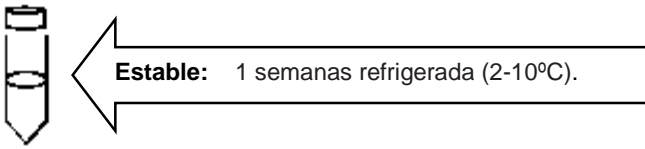
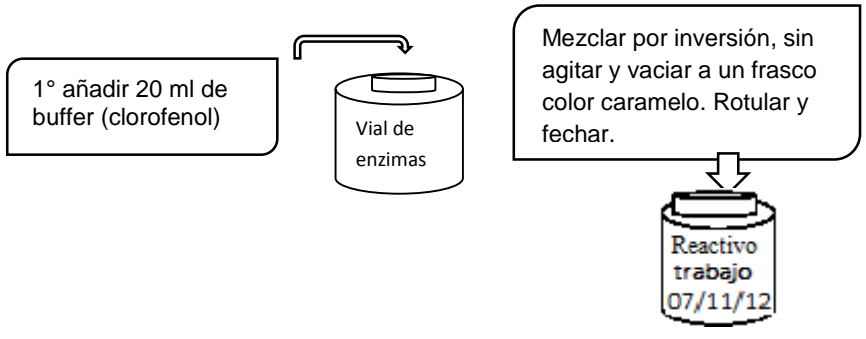
LÍNEA COMERCIAL:	Winner Lab
CONSTITUYENTE BIOLÓGICO:	Suero fresco procesado el mismo día. Estable: 1 semana refrigerada (2-10°C).
CONSTITUYENTE BIOQUÍMICO	Colesterol total
PREPARACIÓN PREVIA AL TRABAJO DE LABORATORIO:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Disponer de los materiales volumétricos, con criterios de control de calidad del mismo. ○ Calibrar el equipo. ○ Preparar los reactivos de trabajo.
PREPARACION DEL REACTIVO DE TRABAJO:	<p>1 bioquímico x 6 tubos (serie analítica) x 2ml rvo trabajo = 12ml rvo trabajo Preparar con exceso de 40% para 20ml</p> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; width: fit-content; margin: 10px 0;"> <p>1° Poner 10 ml de H₂O d en una probeta. 2° Añadir 1ml de rvo A y 1ml de rvo B 3° añadir 0,4ml de rvo C 4° enrasar a 20ml con H₂O d.</p> </div> <p style="text-align: right;">Como el rvo A, rvo B y rvo C: estable hasta la fecha de vencimiento entre 2-10°C. Rvo. Trabajo: estable 1 mes entre 2-10°C, a partir de la fecha de su preparación.</p>
TECNICA	<p>serie analítica: B , St, SCI, SCII, P, M</p> <div style="text-align: center;"> </div>
CALCULO	<p>COLESTEROL (mg/dL) = D x f Donde: f = <u>200mg/dl</u></p> <p>abs. St</p>
OBTENCION DE RESULTADOS PRELIMINARES:	<p>d) [Muestra] = ...mg/dl</p> <p>e) Exactitud: Inexactitud: SCI SCI SCII SCII</p> <p>f) Precisión: Grafica de Shewart- Jennigs- Levy [Pool] = ...mg/Dl</p>

ANEXO N°3

HDL-colesterol	
METODO:	Enzimático-Colorimétrico de TRINDER
LINEA COMERCIAL:	Winner Lab
CONSTITUYENTE BIOLÓGICO:	Suero fresco procesado el mismo día.
CONSTITUYENTE BIOQUÍMICO	HDL-colesterol
PREPARACIÓN PREVIA AL TRABAJO DE LABORATORIO:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Encender la luz ○ Encender el espectrofotómetro: 15min antes para que caliente. ○ Disponer de los materiales volumétricos, con criterios de control de calidad del mismo. ○ Calibrar el equipo. ○ Preparar los reactivos de trabajo y otros reactivo, listo para su uso brindados por el laboratorio.
COMPOSICION DE LOS REACTIVOS:	<p>Buffer: Buffer Tris</p> <p>pH: 7,4</p> <p>enzima:</p> <ul style="list-style-type: none"> • colesterol oxidasa (oxida al colesterol libre) • peroxidasa (POD) es una enzima que oxida al 4-aminofenazona a un pH de 7,4. <p>sustrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • colesterol (proveniente del suero del paciente). <p>Reactivo fenol: el fenol, es un agente oxidante que ayuda con el desarrollo del color de la solución.</p> <p>Reactivo precipitante: sulfato de dextran Cloruro de magnesio: separador de las lipoproteínas de baja densidad (presipitante)</p> <p>Temperatura: 37°C</p>
PREPARACION DEL REACTIVO DE TRABAJO:	<p>1 bioquímico x 6 tubos (serie analítica) x 2ml rvo trabajo = 12ml rvo trabajo</p> <p>Preparar con exceso de 40% par</p>
ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD DE LOS REACTIVOS:	<p>Rvo precipitante: estable hasta la fecha de vencimiento entre 2-10°C.</p> <p>Rvo. Trabajo: estable 1 mes entre 2-10°C, a partir de la fecha de su preparación.</p>
TECNICA	<p>serie analítica: B , St, SCI, SCII, P, M</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> <p>En tubos de centrifuga:</p>  </div> </div> <div style="margin-top: 20px; text-align: center;">  <p>centrifugar 15° a 3000rpm utilizar el sobrenadante</p> </div>

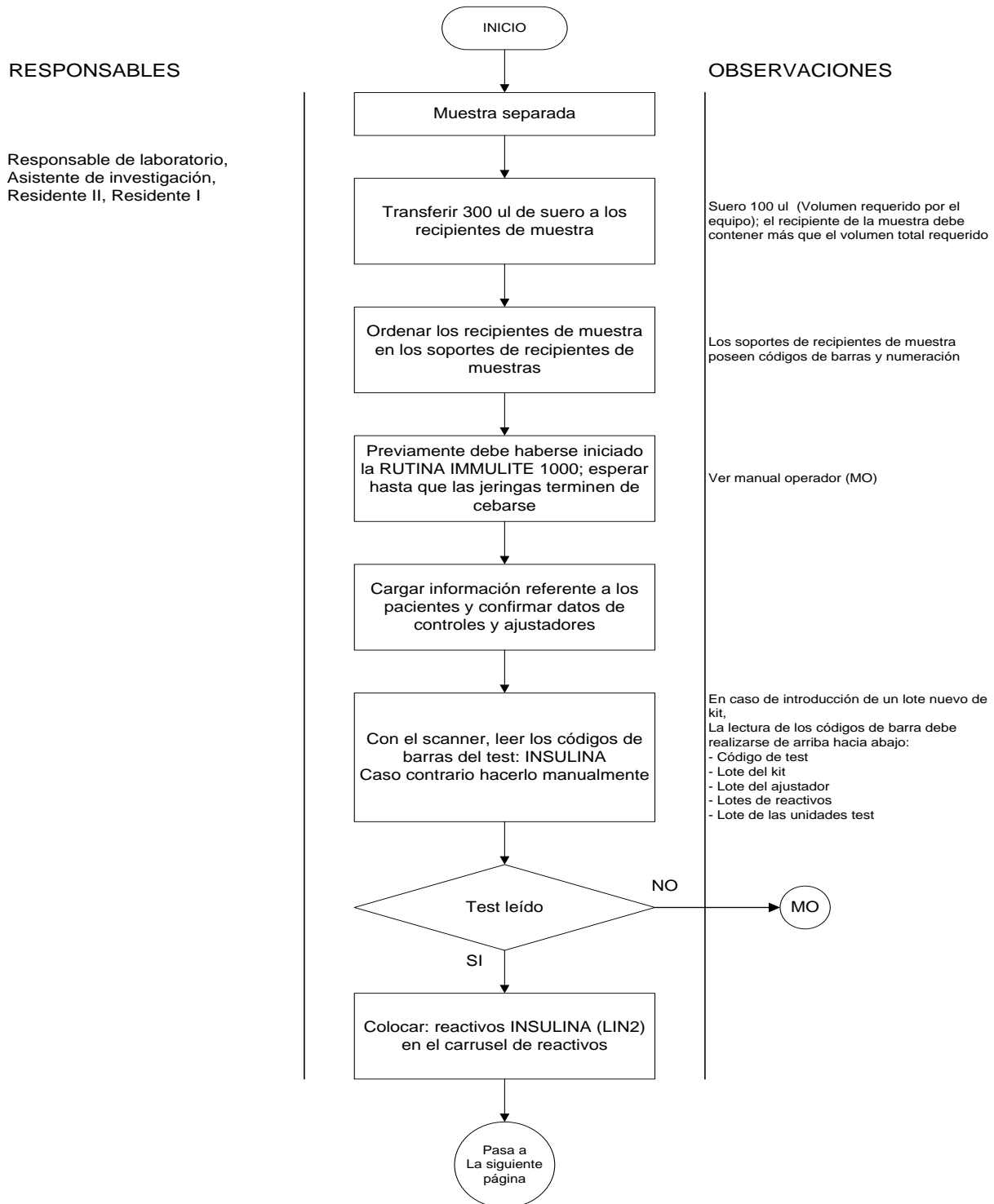
	<p>En tubos de hemolisis:</p> <p style="text-align: center;">Sobrenadantes respectivos</p> <div style="text-align: center;"> </div>
<p>CALCULOS</p>	<p>LDL- C (mg/dL) = (D x f) Donde: $f = \frac{0,762}{\text{abs. St}}$</p>
<p>OBTENCION DE RESULTADOS PRELIMINARES:</p>	<p>g) [Muestra] = ...mg/dl</p> <p>h) Exactitud: Inexactitud: SCI SCI SCII SCII</p> <p>i) Precisión: Grafica de Shewart- Jennigs- Levy [Pool] = ...mg/dL</p>

ANEXO N°4

TRIGLICERIDOS	
LINEA COMERCIAL:	Winner Lab
CONSTITUYENTE BIOLÓGICO:	Suero fresco procesado el mismo día.
ESTABILIDAD DEL SISTEMA BIOLÓGICO (SUERO):	 <p>Estable: 1 semanas refrigerada (2-10°C).</p>
CONSTITUYENTE BIOQUÍMICO	Triglicéridos
PREPARACIÓN PREVIA AL TRABAJO DE LABORATORIO:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Encender el stat fax: 15min antes para que caliente. ○ Disponer de los materiales volumétricos, con criterios de control de calidad del mismo. ○ Calibrar el equipo. ○ Preparar los reactivos de trabajo y otros reactivo, listo para su uso brindado por el laboratorio.
COMPOSICION DE LOS REACTIVOS:	<p>Buffer: Buffer Tris</p> <p>pH: 7,4</p> <p>enzima:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipoprotein Lipasa (hidroliza los triglicéridos en glicerol y acidos grasos) • Glicerol quinasa (fosforila al glicerol) • colesterol oxidasa (es un agente oxidante) • peroxidasa (POD) es una enzima que oxida al 4-aminofenazona a un pH de 7,4, agente oxidante) <p>sustrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • triglicéridos (proveniente del suero del paciente). <p>Reactivo clorofenol: el fenol, es un agente oxidante que ayuda con el desarrollo del color de la solución.</p> <p>Temperatura: 37°C</p>
PREPARACION DEL REACTIVO DE TRABAJO:	 <p>1° añadir 20 ml de buffer (clorofenol)</p> <p>Vial de enzimas</p> <p>Mezclar por inversión, sin agitar y vaciar a un frasco color caramelo. Rotular y fechar.</p> <p>Reactivo trabajo 07/11/12</p>

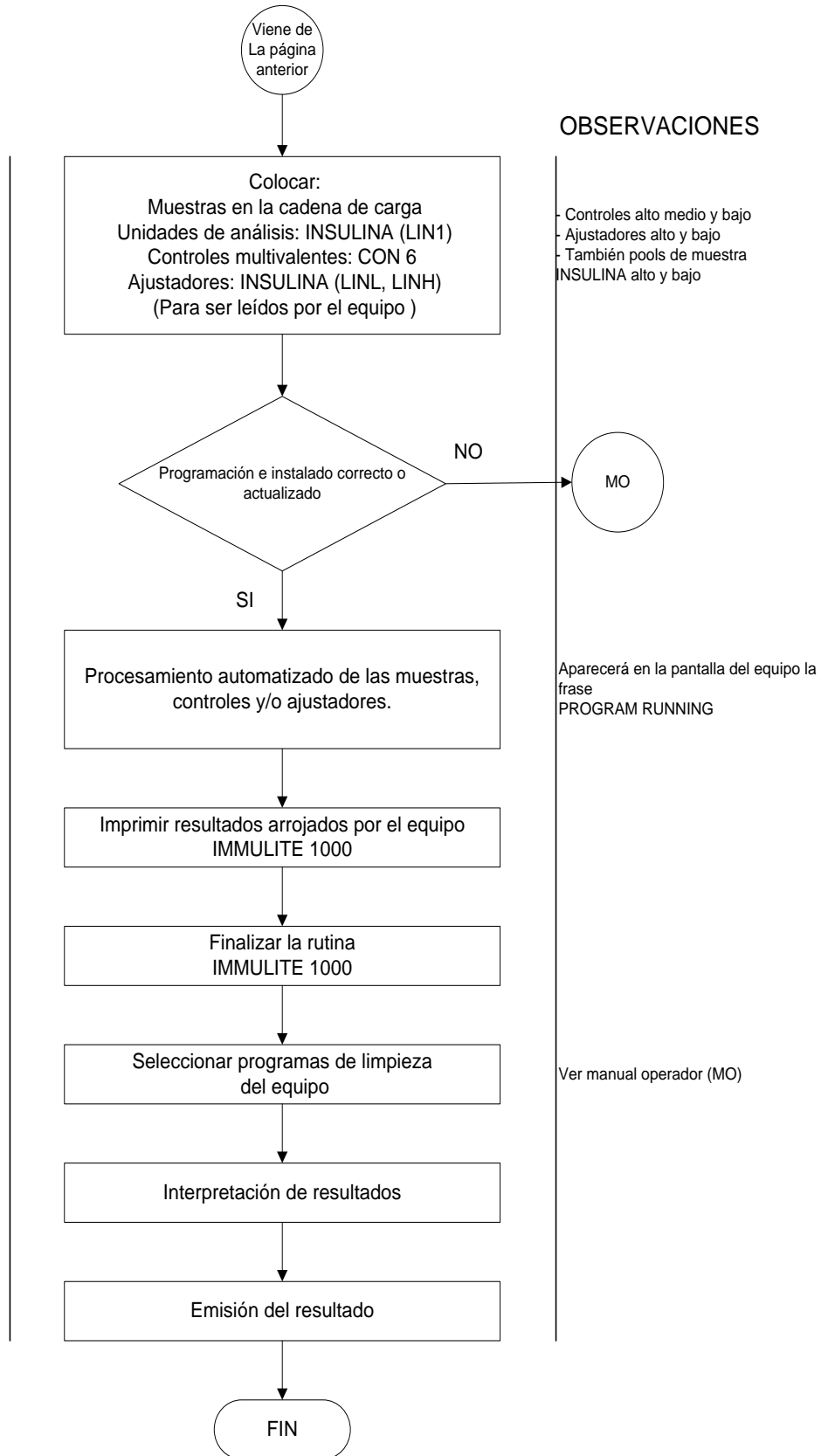
ANEXO N° 5

Protocolo para la determinación de insulina en suero sanguíneo.



RESPONSABLES

OBSERVACIONES



ANEXO N°6

Protocolo para la determinación de leptina en suero sanguíneo.

DETERMINACIÓN DE LEPTINA.

RESPONSABLE

Tesista.

Pipetear 100ul St, 100ul C-1, 100ul C-2 diluidos y 100ul de M diluida.

Cubrir la placa e incubar 60 minutos a T° 20-25°C en el shaker $\geq 400-500$ rpm

Lavar 3 veces con 350ul de solución de lavado invirtiendo la placa en papel absorbente.

Añadir 100ul del anticuerpo HRP + Conjugado en cada pozo.

Cubrir la placa e incubar 30 minutos a T° 20-25°C en el shaker $\geq 400-500$ rpm.

Lavar 3 veces con 350ul de solución de lavado invirtiendo la placa en papel absorbente.

1

OBSERVACIONE

Realizar dilución de controles y muestras 1:300

Realizar una dilución 1:20 (0,5ml de wash buffer + 9,5ml de H₂O (d))

Reactivo listo para usar. Antes de pipetear homogenizar en el vortex.

El shaker debe estar 20-25°C a 350rpm

RESPONSABLE

Tesista.

2

Añadir 100ul de sustrato TMB en cada pozo.

Incubar 15 minutos a T° 20-25°C en la oscuridad.

Añadir 100ul de solución Stop en cada pozo.

Medir la absorbancia a 450nm

Interpolar las Abs obtenidas en la curva de calibración.

FIN

OBSERVACIONES

Reactivo listo para usar.
Antes de pipetear homogenizar en el vortex.

Colocar en una caja acorde al tamaño de la placa bien cerrada.

Reactivo listo para usar.
Antes de pipetear homogenizar en el vortex.

En el lector de ELISA el diferencial debe ser 650nm.
Estabilidad de reacción: 30min.
Realizar doble lectura de

ANEXO N°7

Protocolo para la determinación de adiponectina en suero sanguíneo.

DETERMINACIÓN DE ADIPONECTINA.

RESPONSABLE

Tesista.

OBSERVACIONES

Pipetear 100ul del buffer de dilución a los pozos de St, C-1, C-2 y muestras.

Pipetear 100ul St, 100ul C-1, 100ul C-2 diluidos y 100ul de M diluida.

Cubrir la placa e incubar 60 minutos a T° 20-25°C en el shaker \geq 400-500rpm

Lavar 3 veces con 350ul de solución de lavado invirtiendo la placa en papel absorbente.

Añadir 100ul del anticuerpo HRP + Conjugado en cada pozo.

Cubrir la placa e incubar 30 minutos a T° 20-25°C en el shaker \geq 400-500rpm.

Lavar 3 veces con 350ul de solución de lavado invirtiendo la placa en papel absorbente.

1

Atemperar 30 min antes el kit (excepto el conjugado)
Identificar correctamente los pocitos de Sts, C-1, C-2 y
Realizar dilución de controles y muestras 1:300 (5ul M + 1500 ul)

Realizar una dilución 1:20 (0,5ml de wash buffer + 9,5ml de H₂O_(d))

Reactivo listo para usar.
Antes de pipetear homogenizar en el vortex.

El shaker debe estar 20-25°C a 350rpm

RESPONSABLE

Tesista.

2

Añadir 100ul de sustrato TMB en cada pozo.

Incubar 15 minutos a T° 20-25°C en la oscuridad.

Añadir 100ul de solución Stop en cada pozo.

Medir la absorbancia a 450nm

Interpolar las Abs obtenidas en la curva de calibración

FIN

OBSERVACIONES

Reactivo listo para usar.
Antes de pipetear homogenizar en el vortex.

Colocar en una caja acorde al tamaño de la placa bien cerrada.

Reactivo listo para usar.
Antes de pipetear homogenizar en el vortex.

En el lector de ELISA el diferencial debe ser 650nm.
Estabilidad de reacción: 30min.
Realizar doble lectura de las absorbancias.

ANEXO N°8

CONSENTIMIENTO INFORMADO



“DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LAS HORMONAS LEPTINA Y ADIPONECTINA EN PACIENTES OBESOS ADULTOS RESIDENTES DE ALTURA.”



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo.....
.....acepto participar de forma voluntaria en el estudio **“DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LAS HORMONAS LEPTINA Y ADIPONECTINA EN PACIENTES OBESOS ADULTOS RESIDENTES DE ALTURA.”** tomando en cuenta que los resultados proporcionados ayudaran al mantenimiento del bienestar de mi persona. También acepto que los exámenes que realizaran, así como los resultados que proporcione serán de absoluta confidencialidad.

Para constatar que mi participación es voluntaria, firmo al pie de este documento.

C.I.....

La Paz,.....de.....de 2014

ANEXO N°9

Control de calidad de precisión.

Analizador automático: Stat Fax Material Biológico: Pool de suero		Componentes: Colesterol, Triglicéridos, HDL-c. Sistema de control: Standard de glucosa (100mg/dl), colesterol (200 mg/dl), St de triglicéridos (200 mg/dl). St de HDL-c (55 mg/dl)	
Analito	Promedio	Desviación Estándar (SD)	Coefficiente de Variación (CV)
Glicemia.	105	1.10	$1.10/105 \times 100 = 1.0$
Colesterol.	164 mg/dl	1.03	$1.03/164 \times 100 = 0.6\%$
Triglicéridos	135 mg/dl	1.18	$1.18/135 \times 100 = 2.9\%$
HDL-c	39 mg/dl	1.17	$1.17/39 \times 100 = 1.1\%$

El control de calidad de precisión se efectuó juntamente con las muestras en estudio y el grupo control, el cual se realizó con pool de sueros, se realizaron 20 determinaciones por 20 días consecutivos, al cabo de este tiempo se calculó el promedio (x), desviación estandar (SD) y luego el coeficiente de variación (CV), con el fin de evaluar la (SD), la variabilidad aceptada debe ser menor o igual al 5%

Control de exactitud

Analizador automático: Stat Fax Material Biológico: Pool de suero		Componentes: Colesterol, Triglicéridos, HDL-c. Sistema de control: Standard de glucosa (100mg/dl), colesterol (200 mg/dl), St de triglicéridos (200 mg/dl). St de HDL-c (55 mg/dl)	
Analito	Valor teórico	Valor hallado	Coefficiente de exactitud
Glicemia.	mg/dl	93	1.2
Colesterol.	154 mg/dl	152	1.3
Trigliceridos	128 mg/dl	125	2.3
HDL-c	40 mg/dl	39	2.5

Coefficiente de exactitud: $CE = \frac{\text{Valor teórico} - \text{Valor hallado}}{\text{Valor teórico}} \times 100$