

Relación entre la concentración sérica de las formas solubles de las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina y la resistencia a la insulina en mujeres obesas

Serum soluble adhesion molecule ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in relation to insulin resistance in obese women

Ramírez Alvarado, María Matilde^{1,2}; Sánchez Roitz, César Óscar³

1 Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de Bioanálisis (LIPEB). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

2 Departamento de Salud Pública. Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

3 Laboratorio Clínico César Sánchez Font. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia. Venezuela.

Recibido: 24/marzo/2015. Aceptado: 31/agosto/2015.

RESUMEN

Introducción: La inducción de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión a células vasculares (VCAM-1) y la E-selectina permiten la unión de las células circulantes al endotelio siendo un primer episodio en la aterogénesis. El tejido adiposo produce moléculas proinflamatorias como la IL-6 y el Factor de Necrosis Tumoral- α que inducen resistencia a la insulina (RI) y la expresión de moléculas de adhesión.

Objetivo: Determinar la relación entre los niveles séricos de moléculas de adhesión (sICAM-1, sVCAM-1 y sE-selectina) y la RI, la función de la célula β y la PCR en mujeres obesas.

Métodos: Se estudió un grupo control de 19 mujeres normopeso (IMC $21,6 \pm 1,8$ kg/m²) y un grupo de 21 mujeres obesas (IMC $35,3 \pm 5,3$ kg/m²). Se midió los niveles en ayuno de sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectina, PCR y se calculó el Modelo de Determinación de la Homeostasis de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR) y el Modelo de Determinación de la Homeostasis de la Función de la Célula- β (HOMA- β). Los parámetros antropométricos y bioquímicos se midieron en ambos grupos.

tina, PCR y se calculó el Modelo de Determinación de la Homeostasis de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR) y el Modelo de Determinación de la Homeostasis de la Función de la Célula- β (HOMA- β). Los parámetros antropométricos y bioquímicos se midieron en ambos grupos.

Resultados: Se observó correlación positiva entre las moléculas de adhesión y HOMA-IR (sICAM-1: r: 0,53, p: 0,01; sVCAM-1: r: 0,67, p: 0,0008; sE-selectina: r: 0,65, p: 0,0013) y HOMA- β (sICAM-1: r: 0,49, p: 0,026; sVCAM-1: r: 0,46, p: 0,037; sE-selectina: r: 0,30, p: 0,041) en mujeres obesas. Se observó correlación positiva entre la insulinemia en ayuno y sICAM-1 (r: 0,54, p: 0,01), sVCAM-1 (r: 0,68, p: 0,0008) y sE-selectina (r: 0,62, p: 0,0029) en mujeres obesas. Se observó correlación positiva entre los niveles séricos de PCR y sVCAM-1 (r: 0,49, p: 0,02) y sE-selectina (r: 0,45, p: 0,039) en mujeres obesas. Estas correlaciones no se observaron en mujeres normopeso.

Discusión: Los resultados indican que la inflamación y los mayores niveles de HOMA-IR y HOMA- β promueven la activación endotelial en mujeres obesas, generando un mayor riesgo de aterosclerosis.

Correspondencia:

María Matilde Ramírez Alvarado
mmramirez@uc.edu.ve

Conclusiones: Los niveles séricos de las moléculas de adhesión incrementan al aumentar la RI, la función de la célula- β y los niveles séricos de PCR en mujeres obesas.

PALABRAS CLAVE

Marcadores de disfunción endotelial, inflamación, obesidad, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Introduction: The induction of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and E-selectin allows binding of circulating endothelial cells and is a first event being in atherogenesis. Adipose tissue produces proinflammatory molecules as IL-6 and Tumor Necrosis Factor- α that induce insulin resistance (RI) and the expression of adhesion molecules.

Objective: To determine the relationship between serum levels of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) with RI, the β cell function, and CRP in obese women.

Methods: 19 normal weight control women (BMI $21,6 \pm 1,8$ kg/m²) and a group of 21 obese women (BMI $35,3 \pm 5,3$ kg/m²) were recruited. Levels of sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, and CRP were measured in fasting. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and Homeostasis model assessment of β -cell function (HOMA- β) were calculated. Anthropometric and biochemical parameters were measured in both groups.

Results: A positive correlation was observed between adhesion molecules and HOMA-IR (sICAM-1: $r: 0,53$, $p: 0,01$; sVCAM-1: $r: 0,67$, $p: 0,0008$; sE-selectin: $r: 0,65$, $p: 0,0013$) and HOMA- β (sICAM-1: $r: 0,49$, $p: 0,026$; sVCAM-1: $r: 0,46$, $p: 0,037$; sE-selectin: $r: 0,30$, $p: 0,041$) in obese women. Positive correlation was observed between fasting insulin and sICAM-1 ($r: 0,54$, $p: 0,01$), sVCAM-1 ($r: 0,68$, $p: 0,0008$) and sE-selectin ($r: 0,62$, $p: 0,0029$) in obese women. Positive correlation was observed between serum levels of CRP and sVCAM-1 ($r: 0,49$, $p: 0,02$) and sE-selectin ($r: 0,45$, $p: 0,039$) in obese women. These correlations were not observed in normal weight women.

Discussion: The results indicate that inflammation and increased levels of HOMA-IR and HOMA- β , promote

endothelial activation in obese women, increasing risk of atherosclerosis.

Conclusions: Serum levels of adhesion molecules increase with increasing RI, the function of β -cell, and serum CRP levels in obese women.

KEYWORDS

Markers of endothelial dysfunction, inflammation, obesity, insulin resistance.

ABREVIATURAS

CC: circunferencia de cintura.

cHDL: colesterol de alta densidad.

cLDL: colesterol de baja densidad.

E-selectina: molécula de adhesión de los leucocitos al endotelio, E-selectina.

HOMA-IR: modelo de determinación de la homeostasis de resistencia a la insulina

HOMA- β : modelo de determinación de la homeostasis de la función de la célula- β .

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1.

ICC: índice cintura cadera.

IL-6: interleuquina-6.

IL-8: interleuquina-8.

IMC: índice de masa corporal.

Go: glucemia en ayunas.

Io: insulina en ayunas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: proteína C reactiva.

PCRus: proteína c reactiva ultrasensible.

RI: resistencia a la insulina.

TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

VCAM-1: molécula de adhesión a células vasculares.

INTRODUCCIÓN

Se ha descrito que la obesidad en humanos es un factor de riesgo para aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares^{1,2}. Existen estudios que indican que la aterosclerosis tiene una patogénesis inflamatoria, y el trabajo experimental ha dilucidado vías moleculares y celulares de la inflamación que promueven la aterosclerosis^{3,4}.

Uno de los primeros episodios en la aterogénesis es la adhesión de leucocitos circulantes a las células endoteliales seguido de la migración a través del endotelio. La inducción de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión a células vasculares (VCAM-1) y la molécula de adhesión de los leucocitos al endotelio (E-selectina) es el paso inicial que permite la unión de las células circulantes al endotelio⁵. La expresión de ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina es baja en las células endoteliales sanas y aumenta con estímulos aterogénicos, como citoquinas proinflamatorias y radicales de oxígeno reactivos⁶. La inducción de la expresión de las moléculas de adhesión lleva a la sobreexpresión de éstas en la membrana celular y a la liberación de su forma soluble⁷, por lo que la determinación de las formas solubles circulantes (sICAM-1, sVCAM-1 y sE-selectina), es un marcador de la expresión de las moléculas de adhesión en los tejidos y constituye un marcador de activación y disfunción endotelial.

Se ha descrito que el tejido adiposo puede producir citoquinas proinflamatorias tales como IL-6, IL-8, Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) por lo que los sujetos obesos presentan un estado inflamatorio subclínico. Estas citoquinas pueden actuar de manera local (autocrina/paracrina) y a nivel sistémico inducen la síntesis hepática de reactantes de fase aguda, la disfunción del tejido adiposo, además, están relacionadas bioquímicamente con la resistencia a la insulina (RI), la alteración en la liberación de ácidos grasos libres y el desarrollo de alteraciones del metabolismo asociadas con la obesidad⁸⁻¹⁰.

La RI es un estado de respuesta biológica reducida de los tejidos a la acción de la insulina. La RI es una de las mayores causas de diabetes tipo 2 y está implicada en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito que la RI está asociada a un estado de inflamación y que las moléculas proinflamatorias están implicadas en el desarrollo de RI^{11,12}.

Este estudio tiene por objetivo determinar la relación entre los marcadores séricos de moléculas de adhesión (sICAM-1, sVCAM-1 y sE-selectina), la PCR y la resistencia a la insulina y la función de la célula β en mujeres obesas.

MÉTODOS

Sujetos y método

La población del estudio estuvo conformada por un grupo control de mujeres normopeso (IMC inferior a 25,0 kg/m²) con edades comprendidas entre 23 y

45 años, evaluadas por la consulta de medicina general en la Clínica Dr. Rafael Guerra Méndez, Valencia, Estado Carabobo. Para la definición de los grados de obesidad se siguieron los criterios de la OMS¹³. El grupo de mujeres obesas estuvo conformado por 21 mujeres con IMC superior a 30,0 kg/m² con edades comprendidas entre 24 y 45 años. De las 21 mujeres obesas, 10 presentaron obesidad grado II, 6 presentaron obesidad grado III, y 5 presentaron obesidad grado IV. Las mujeres del estudio no presentaron antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer, enfermedad renal o hepática, enfermedad hematológica, hipotiroidismo, infarto en el año anterior, revascularización, enfermedad sistémica inflamatoria ni infección, así como tampoco se encontraban en período de menopausia. Las mujeres incluidas en el estudio tampoco tomaban medicamentos hipoglucemiantes ni presentaron un cambio de su peso mayor al 10% en los últimos 3 meses. A todas las mujeres del estudio se les realizó una historia médica y un examen físico completo antes de participar en el estudio. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado antes de participar en el estudio.

Antropometría

Se calculó el IMC como el peso corporal dividido por la talla al cuadrado y expresado en kg/m². La circunferencia de cintura (CC) se midió en la menor circunferencia entre el borde de la última costilla y la cresta ilíaca con los sujetos en posición erecta. La circunferencia de la cadera se midió en la mayor circunferencia entre la cintura y el muslo.

Análisis Bioquímicos

Para la determinación de colesterol total, cHDL, triglicéridos, glucosa, insulina, PCR, recuento de leucocitos, sICAM-1, sVCAM-1 y sE-selectina, de cada sujeto se tomó una muestra de sangre en ayuno de la vena antecubital. Para la determinación de los valores séricos de sICAM-1, sVCAM-1 y sE-selectina, las muestras se congelaron a -20 °C. La hematología completa se realizó en muestras tomadas con ácido edético usando un analizador Coulter Counter (Coulter, Miami, FL, EE.UU.). La glucosa sérica, el colesterol y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos usando un analizador Vitros Chemistry System 250 (Ortho-Clinical Diagnostics, Jhonson-Jhonson Company, Rochester, NY, EE.UU.). El cHDL se determinó tras la precipitación selectiva de las lipoproteínas que contenían la apolipoproteína

teína B con el reactivo Vitros Magnetic HDL-Cholesterol (Ortho-Clinical Diagnostics, Jhonson-Jhonson Company, Rochester, NY, EE.UU.). Los valores de cLDL se calcularon por medio de la fórmula de Friedewald¹⁴. La concentración de insulina sérica se determinó por un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida utilizando el analizador Immulite (EURO/DPC, UK). Las concentraciones séricas de la sICAM-1 y de la sVCAM-1 se determinaron mediante enzimoimmunoanálisis (Chemicon Internacional, EE.UU.) según las instrucciones del fabricante. Las concentraciones séricas de la sE-selectina se determinaron mediante enzimoimmunoanálisis (Biosource International Inc, EE.UU.) según las instrucciones del fabricante. Las concentraciones séricas de PCR ultrasensible se determinaron utilizando el nefelómetro automatizado BN II System (Dade Behring, Alemania).

Índices de resistencia a la insulina y función de las células-beta

Los índices de secreción de la insulina y de la resistencia a la insulina se hicieron según los siguientes cálculos¹⁵:

Modelo de Determinación de la Homeostasis de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR). HOMA-IR: $I_o \times G_o / 22,5$, donde I_o es la concentración de insulina en ayunas ($\mu\text{U}/\text{mL}$) y G_o es la glucemia en ayunas (mmol/L). Los valores bajos de HOMA-IR indican mayor sensibilidad a la insulina, mientras que valores altos de HOMA-IR indican menor sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina). Se utilizó 2,5 como punto de corte de HOMA-IR para evaluar la RI.

Modelo de Determinación de la Homeostasis de la Función de la Célula- β (HOMA- β). HOMA- β : $20 \times I_o / (G_o - 3,5)$, donde I_o es la insulina en ayunas ($\mu\text{U}/\text{mL}$) y G_o es la glucemia en ayunas (mmol/L). HOMA- β mide la secreción de insulina y es un indicador la función de la células- β pancreáticas.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistix 8.0. Para determinar la distribución normal de las variables se utilizó la prueba Shapiro-Wilk. Los valores de edad, CC, ICC, niveles séricos de sICAM-1 y de sVCAM-1 presentaron una distribución normal, por lo que las diferencias entre los grupos se evaluó con el t de Student's.

Los valores de IMC, insulina, presión sistólica, presión diastólica, leucocitos, glucemia, colesterol total, cHDL,

cLDL, triglicéridos, niveles séricos de sE-selectina, HOMA-IR, HOMA- β y PCR no presentaron una distribución normal por lo que se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test para determinar las diferencias entre los grupos. La relación entre las variables se determinó con un análisis de regresión simple y correlación de Pearson. Para todas las pruebas estadísticas se usó como criterio de significación un valor de $p < 0,05$ y un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Características clínicas de los grupos estudio

Las características antropométricas y bioquímicas de los grupos estudio se presentan en la Tabla 1. Los grupos obesos y normopeso son comparables en edad. Las mujeres obesas presentaron mayor IMC ($p = 0,00001$), mayor CC ($p = 0,00001$) y mayor ICC ($p = 0,0007$) que las mujeres normopeso. Las mujeres obesas presentaron mayores niveles de glucemia en ayunas ($p = 0,01$), insulina en ayunas ($p = 0,00001$), presión sistólica ($p = 0,0027$) y presión diastólica ($p = 0,008$) en comparación con las mujeres normopeso. Además, las mujeres obesas presentaron menores niveles de HDL-colesterol que las mujeres normopeso ($p = 0,008$), lo cual es un clásico factor de riesgo cardiovascular. Las mujeres obesas presentaron mayores niveles séricos de PCRus que las mujeres normopeso ($p = 0,009$).

En cuanto a los índices de resistencia a la insulina, las mujeres obesas presentaron mayores niveles de HOMA-IR ($p = 0,00001$) y HOMA- β ($p = 0,0025$) que las mujeres normopeso. Un 47,6% (10 de 21) de mujeres obesas presentaron un índice HOMA-IR superior a 2,5 con un rango de 0,61-9,9, frente a un 0,0% (0 de 19) de mujeres normopeso que mostraron un índice HOMA-IR inferior a 2,5 con un rango de 0,36-1,53.

Valores de la forma soluble de las moléculas de adhesión y PCR en los grupos estudio

En la Tabla 1 se muestra que los valores séricos de la sE-selectina ($p = 0,047$), sICAM-1 ($p = 0,03$) y de la sVCAM-1 ($p < 0,0001$) se encontraron significativamente aumentados en las mujeres obesas comparados con los de las mujeres con normopeso. Los valores séricos de la PCRus ($p = 0,009$) se encontraron significativamente aumentados en las mujeres obesas comparados con los de las mujeres normopeso.

Tabla 1. Características clínicas de los grupos estudio.

	Grupo normopeso (n = 19)	Grupo obeso (n = 21)
Edad (años)	31,8 ± 7,8	35,8 ± 6,8
IMC (kg/m ²)	21,6 ± 1,8	35,3 ± 5,3*
CC (cm)	73,3 ± 7,0	102,1 ± 16,9*
ICC	0,79 ± 0,05	0,82 ± 0,06*
Presión sistólica (mmHg)	96,5 ± 11,4	111,3 ± 13,0*
Presión diastólica (mmHg)	64,7 ± 7,0	72,7 ± 10,3*
Glucemia en ayuno (mg/dL)	81,2 ± 7,8	91,1 ± 5,4*
Insulina en ayuno (μU/mL)	4,2 ± 1,7	14,4 ± 8,2*
Colesterol total (mg/dL)	176,8 ± 36,4	171,3 ± 35,1
cHDL (mg/dL)	54,3 ± 17,5	46,1 ± 15,1*
cLDL (mg/dL)	101,7 ± 33,7	103,9 ± 25,3
Triglicéridos (mg/dL)	104,3 ± 60,1	110,9 ± 37,5*
Leucocitos x 10 ³	6,6 ± 1,7	6,9 ± 1,0
HOMA-IR	0,85 ± 0,37	3,00 ± 2,06*
HOMA-β	94,4 ± 45,2	177,71 ± 77,85*
sICAM-1 (ng/mL)	264,0 ± 107,5	334,6 ± 90,7*
sVCAM-1 (ng/mL)	1256,3 ± 77,8	1388,3 ± 101,5*
sE-selectina (ng/mL)	77,7 ± 26,9	98,8 ± 46,7*
PCRus (mg/dL)	0,23 ± 0,27	0,59 ± 0,50*

Los datos se expresan como la media + DS.

* p < 0,05 en mujeres obesas vs. mujeres normopeso.

Correlación entre los índices de resistencia a la insulina, la insulinemia y las formas solubles de las moléculas de adhesión

La Figura 1 muestra la correlación entre los índices de resistencia a la insulina y las formas solubles de las moléculas de adhesión en los grupos estudio. Se observó correlación positiva entre los índices HOMA-IR y HOMA-β y las formas solubles de las moléculas de adhesión en mujeres obesas, pero esta correlación no se observó en mujeres normopeso.

La Tabla 2 muestra la correlación entre la insulinemia y la glucemia en ayuno y las formas solubles de las moléculas de adhesión en los grupos estudio. Se observó correlación positiva entre la insulinemia y las formas so-

lubles de las moléculas de adhesión en mujeres obesas, pero esta correlación no se observó en mujeres normopeso. No se observó correlación entre los niveles de glucemia y las formas solubles de las moléculas de adhesión en ninguno de los grupos estudio.

Correlación entre los niveles séricos de PCRus y las formas solubles de las moléculas de adhesión

La Tabla 2 muestra la correlación entre los niveles séricos de PCRus y las formas solubles de las moléculas de adhesión en los grupos estudio. Se observó correlación positiva entre los niveles séricos de PCRus y sVCAM-1 y sE-selectina, pero esta correlación no se observó en mujeres normopeso.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se observó valores séricos elevados de la sICAM-1, la sVCAM-1 y la sE-selectina en las mujeres obesas comparados con los de las mujeres con normopeso. Estos datos concuerdan con los resultados de otros estudios realizados en sujetos obesos^{16,17} e indican que la obesidad promueve la activación endotelial. Se ha determinado que la obesidad está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis¹ y que un paso inicial en la formación de ateromas es la sobreexpresión de las moléculas

de adhesión seguida de la migración de los leucocitos a través del endotelio. Los valores elevados de las moléculas de adhesión encontrados en sujetos obesos sugieren que el endotelio está activado, lo que favorece a la aterogénesis. Se han descrito mecanismos que relacionan la obesidad con la mayor expresión de las moléculas de adhesión. El TNF-α, y la IL-6 producidos por las células adiposas estimula la liberación de la sICAM-1 y la sE-selectina de las células endoteliales^{18,19}. Se ha descrito que las mujeres obesas presentan mayores niveles séricos de PCR²⁰, y la PCR induce mayores concentraciones de sICAM-1²¹, además, un estudio *in vitro* en células endoteliales vasculares humanas ha demostrado que la PCR aumenta la expresión de ICAM-1 de una manera dosis-dependiente²². Lo hasta ahora descrito rela-

Figura 1. Correlación entre los índices de resistencia a la insulina y las formas solubles de las moléculas de adhesión en los grupos estudio.

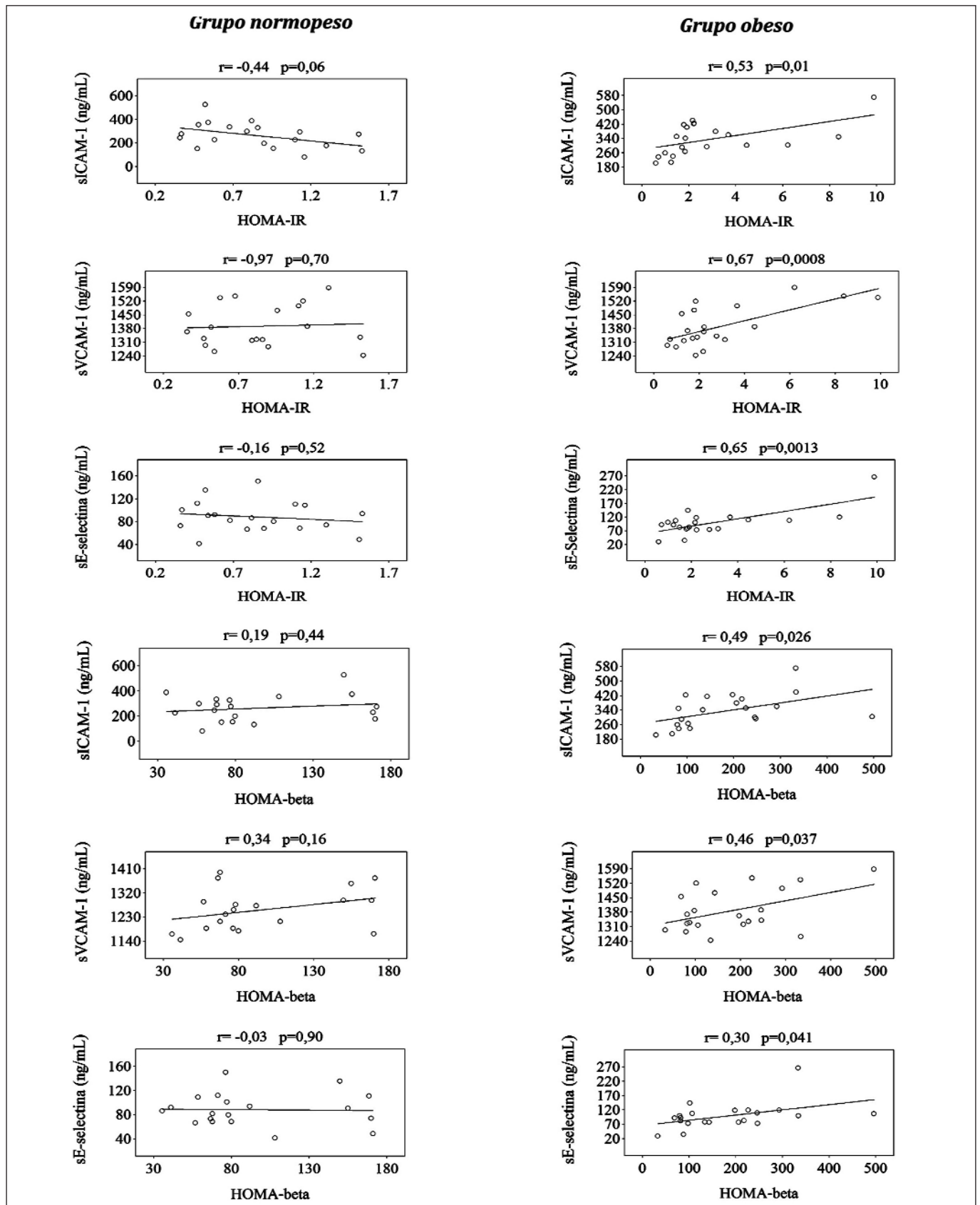


Tabla 2. Correlación entre la insulinemia, la glucemia, los niveles séricos de PCR y las formas solubles de las moléculas de adhesión en los grupos estudio.

	Grupo normopeso (n=19)		Grupo obeso (n=21)	
	r	p	r	p
Insulina en ayuno (μU/mL)				
sICAM-1	-0,39	0,10	0,54	0,01
sVCAM-1	-0,01	0,97	0,68	0,0008
sE-selectina	-0,17	0,49	0,62	0,0029
Glucemia en ayuno (mg/dL)				
sICAM-1	-0,36	0,13	-0,04	0,88
sVCAM-1	-0,46	0,052	0,44	0,052
sE-selectina	-0,05	0,84	0,20	0,37
PCRus (mg/dL)				
sICAM-1	-0,18	0,48	0,35	0,12
sVCAM-1	-0,19	0,45	0,49	0,02
sE-selectina	-0,07	0,78	0,45	0,039

ciona el estado de inflamación subclínica observado en obesos con los mayores niveles de expresión de moléculas de adhesión.

El índice HOMA-IR es un método válido para evaluar la insulino resistencia, se correlaciona con el clamp euglicémico en individuos con diferentes grados de tolerancia a la glucosa y sensibilidad insulínica¹⁵. Entre mayor es el índice, menor es la sensibilidad a la insulina y más severa la resistencia a la insulina. En nuestro estudio las mujeres obesas mostraron una mayor resistencia a la insulina con mayores niveles de HOMA-IR, observándose correlación positiva entre los índices HOMA-IR y HOMA- β y las formas solubles de las moléculas de adhesión en mujeres obesas, indicando que las mujeres con mayor RI presentan mayores niveles de las formas solubles de las moléculas de adhesión. Estos resultados establecen una relación entre la resistencia a la insulina y el aumento de moléculas de adhesión que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La concentración plasmática de mediadores proinflamatorios como TNF- α e IL-6 está aumentada en los estados de obesidad con RI y diabetes tipo II²³. Se ha sugerido que el exceso de ingesta de glucosa causa estrés oxidativo y cambios inflamatorios que interfieren en la señalización intracelular del receptor de insulina produ-

ciendo RI²⁴. Nuestros resultados concuerdan con estudios epidemiológicos previos que han demostrado que los niveles elevados de sICAM-1, sVCAM-1 y sE-selectina aumentan a medida que aumenta la RI y la intolerancia a la glucosa²⁵⁻²⁷.

El índice Homa- β mide la función de la célula-beta a partir de la insulina y glucosa basales. El índice Homa- β se encontró elevado en mujeres obesas en comparación con mujeres normopeso, lo que representa una alteración manifiesta de la secreción de insulina de las mujeres obesas respecto a las mujeres normopeso. Esta alteración está representada fundamentalmente por la presencia de hiperinsulinemia compensatoria, ante el HOMA-IR elevado que indica un incremento de la insulino-resistencia y como consecuencia de esto, mayor secreción de insulina por parte de la célula-beta pancreática en obesas. Las mujeres obesas que presentaron mayores niveles de HOMA- β también presentaron mayores niveles séricos de moléculas de adhesión solubles, relacionando la hiperinsulinemia compensatoria con mayores niveles de moléculas de adhesión.

En nuestros resultados se observó correlación positiva entre la insulinemia y las formas solubles de las moléculas de adhesión en mujeres obesas. Otros grupos han reportado la correlación positiva entre la sE-selectina y

la insulinemia en sujetos sanos²⁸, mientras que otras investigaciones han reportado no observar correlación entre sICAM-1 y sVCAM-1 y la hiperinsulinemia²⁹.

La inflamación subclínica se ha relacionado con la aterogénesis³⁰, pero la insulina ha tenido reportes ambiguos. Por un lado, se ha descrito que la insulina disminuye la inflamación sistémica lo cual disminuye la expresión de moléculas de adhesión y el desarrollo de aterogénesis³¹; mientras que por otro lado se ha descrito que la insulina, especialmente en el contexto de la hiperinsulinemia aumenta la proliferación vascular y exacerba la respuesta inflamatoria³². Estos dos argumentos no son contradictorios, puesto que la insulina puede tener un efecto "doble-face"; a concentraciones fisiológicas puede tener un efecto de protección vascular, pero a concentraciones elevadas, la insulina parece tener un efecto de daño vascular al aumentar el efecto de las citoquinas y estimular la expresión de moléculas de adhesión endotelial³³.

En este estudio se observó correlación positiva entre los niveles séricos de PCR y sVCAM-1 y sE-selectina en mujeres obesas. Este resultado concuerda con un estudio *in vitro* que ha reportado que la PCR induce la expresión del RNA mensajero de VCAM-1 en células vasculares³⁴, relacionando a la inflamación con la sobreexpresión de moléculas de adhesión.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros resultados muestran que los niveles séricos de las moléculas de adhesión están aumentados en mujeres obesas lo que indica activación endotelial, que es la etapa más temprana del proceso de aterosclerosis. La detección precoz de los niveles séricos aumentados de las moléculas de adhesión podría contribuir a implementar tratamiento tendiente a disminuir el riesgo cardiovascular en mujeres obesas.

Además, los niveles séricos de las moléculas de adhesión se relacionan con el aumento de la RI y con los niveles séricos de PCR. Estos resultados en conjunto indican que la hiperinsulinemia, la inflamación y la RI podrían exacerbar la expresión de moléculas de adhesión en mujeres obesas lo cual juega un rol en la patogénesis de la aterosclerosis.

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Laboratorio Clínico César Sánchez Font por su gentil colaboración durante la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Innouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter. *Diabetes Care*. 2013;36:2294-2300.
2. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:758-769.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045-2051.
4. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 2010;74:213-220.
5. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2292-301.
6. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*. 1993;171:223-229.
7. Pigott R, Dillon LP, Gearing AJH. Soluble E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in supernatants of cytokine-activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 87:584-589.
8. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842:446-462.
9. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1267-1273.
10. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95: 2409-2415.
11. Karalis KP, Giannogonas P, Kodela E, Koutmani Y, Zoumaki M, Teli T. Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune responses to metabolic stress. *FEBS J*. 2009;276:5747-5754.
12. Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp*. 2013;61:119-125.
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva 2000.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;8: 499-502.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
16. Adrielle Lima Vieira R, Nascimento de Freitas R, Volp AC. Adhesion molecules and chemokines; relation to anthropometric,

- body composition, biochemical and dietary variables. *Nutr Hosp.* 2014;30:223-236.
17. Pontiroli AE, Frigè F, Paganelli M, Folli F. In morbid obesity, metabolic abnormalities and adhesion molecules correlate with visceral fat, not with subcutaneous fat: effect of weight loss through surgery. *Obes Surg.* 2009;19:745-750.
 18. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63:250-259.
 19. Schmidt A, Goepfert C, Feitsma K, Buddecke E. Lovastatin-stimulated superinduction of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in TNF-alpha activated human vascular endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2002;164:57-64.
 20. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas: una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutr Hosp.* 2012;27:971-977.
 21. Ponthieux A, Herbeth B, Drosch S, Haddy N, Lambert D, Visvikis S. Biological determinants of serum ICAM-1, E-selectin, P-selectin and L-selectin levels in healthy subjects: the Stanislas study. *Atherosclerosis.* 2004;172:299-308.
 22. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102:2165-2168.
 23. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013;2013:139239.
 24. Un Ju Jung, Myung-Sook Choi. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 6184-6223.
 25. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism.* 2006;55:1232-1238.
 26. Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, NikoBajuk A, Oziomek E, Górska M, Kowalska I, et al. Relationships of serum soluble E-selectin concentration with insulin sensitivity and metabolic flexibility in lean and obese women. *Endocrine.* 2014;45:422-429.
 27. Hsu LA, Ko YL, Wu S, Teng MS, Chou HH, Chang CJ, et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule-1 with insulin resistance and metabolic syndrome in Taiwanese. *Metabolism.* 2009;58:983-988.
 28. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Tominaga Y. High serum concentrations of soluble E-selectin in patients with impaired glucose tolerance with hyperinsulinemia. *Atherosclerosis.* 2000; 152:415-420.
 29. Rubin D, Claas S, Pfeuffer M, Nothnagel M, Foelsch UR, Schrezenmeir J. s-ICAM-1 and s-VCAM-1 in healthy men are strongly associated with traits of the metabolic syndrome, becoming evident in the postprandial response to a lipid-rich meal. *Lipids Health Dis.* 2008;7:32-38.
 30. Yao L, Herlea-Pana O, Heuser-Baker J, Chen Y, Barlic-Dicen J. Roles of the chemokine system in development of obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *J Immunol Res.* 2014; 2014:181450.
 31. Breen DM, Chan KK, Dhaliwall JK, Ward MR, Al Koudsi N, Lam L, et al. Insulin increases reendothelialization and inhibits cell migration and neointimal growth after arterial injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1060-1066.
 32. Wang CC, Sharma G, Draznin B. Early growth response gene-1 expression in vascular smooth muscle cells effects of insulin and oxidant stress. *Am J Hypertens.* 2006;19:366-372.
 33. Mackesy DZ, Goalstone ML. Insulin augments tumor necrosis factor-alpha stimulated expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells. *J Inflamm.* 2011;8:34-44.
 34. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Saito T, et al. C-reactive protein induces VCAM-1 gene expression through NF-kappaB activation in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2006;185:39-46.