

Estudio de las relaciones entre inflamación y resistencia a la insulina en la obesidad

Miguel Civera Andrés, Javier García Jódar, Teresa Pedro Font, Esther Benito Casado, José Tomás Real Collado, Rosario Isabel Lorente Calvo, José Francisco Martínez Valls
Unidad de Obesidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia

Correspondencia:
Dr. Miguel Civera Andrés. Unidad de Obesidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
Correo electrónico: mi.civeraa@comv.es

Objetivo: Analizar la relación de marcadores inflamatorios con los parámetros antropométricos y con el grado de resistencia a la insulina (RI) en pacientes con obesidad.

Material y métodos: Hemos estudiado una población de 62 sujetos con obesidad mórbida y edades comprendidas entre 19 y 60 años, seleccionados de forma consecutiva entre los incluidos en el programa de cirugía bariátrica de la Unidad de Obesidad del Hospital Clínico de Valencia, divididos en dos grupos según el percentil 70 de RI medida por *homeostasis model assessment* (HOMA). Se han medido parámetros antropométricos y determinado hemoglobina glicosilada (HbA1c), lípidos, IL-6, proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-AS), leptina y adiponectina en plasma.

Resultados: Los niveles de IL-6 son mayores en el grupo de los obesos con mayor RI. No

existen diferencias significativas en los valores de las demás adipocinas (adiponectina, leptina) ni en la PCR-AS. Tan sólo hallamos diferencias entre ambos grupos en los niveles de triglicéridos.

Conclusión: En la obesidad mórbida la IL-6 se relaciona con la RI, lo que sugiere que la inflamación desempeñaría un papel fundamental en esta alteración metabólica, más que el grado de obesidad.

Palabras clave: IL-6. Obesidad. Resistencia a la insulina. Adiponectina. PCR-AS.

Study of the relation between inflammation and insulin resistance in obesity

Aim: To investigate the relationship between inflammatory markers, anthropometric parameters and insulin resistance (IR) in obese patients.

Methods: 62 morbidly obese patients, aged between 19 and 60 years and included in a bariatric surgical program, were consecutively selected and divided in two groups depending on 70th percentile of IR measured by homeostasis model assessment (HOMA). Anthropometric data were determined and glycated haemoglobin [HbA (1c)], lipid profile, IL-6, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), leptin and adiponectin were measured in plasma in all these patients.

Results: Patients with greater IR (percentile > 70th) showed higher values of IL-6. No differences were found on circulating leptin and adiponectin and on hsCRP values.

Conclusion: In morbid obesity, IL-6 is related to IR. This suggests that systemic inflammation could play a main role in IR development, more than the stage of obesity.

Key words: IL-6. Obesity. Insulin resistance. Adiponectin. hsCRP.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, entendemos la obesidad como una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado del tejido adiposo, resultado de la activación del sistema inmune que puede generar resistencia a la insulina (RI). Sin embargo, queda mucho por aclarar sobre los mecanismos fisiopatológicos que relacionan obesidad y RI⁽¹⁾.

El tejido adiposo, que incluye adipocitos, macrófagos, fibroblastos y otros tipos celulares, es un órgano con gran

actividad endocrino-paracrina y metabólica, secretor de diversas moléculas con actividad biológica (adipocinas)⁽²⁻⁴⁾. Algunas de estas adipocinas como la leptina y la adiponectina son producidas preferentemente por los adipocitos, mientras que otras, de carácter fundamentalmente proinflamatorio, como la interleucina 6 (IL-6), se segregan por los macrófagos y otros tipos celulares incluyendo los adipocitos, si bien la contribución de éstos a la liberación de IL-6 es difícil de establecer. Algunas de estas moléculas, además de mediar en la respuesta inflamatoria⁽⁵⁾, pueden

tener efectos locales en la fisiología del tejido adiposo, pero también efectos sistémicos, y pueden influir en el metabolismo y la acción de la insulina⁽⁶⁾. Además, en la obesidad se observa un aumento de las concentraciones de marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva (PCR), que se encuentra asociada positivamente con el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la RI^(7,8).

Vemos como existen estrechas vinculaciones fisiopatológicas entre obesidad, inflamación y RI. Por esta razón, hemos estudiado en un grupo de pacientes con obesidad la relación de determinadas adipocinas (IL-6, leptina y adiponectina) y un importante marcador inflamatorio (PCR), con parámetros antropométricos (IMC y perímetro de cintura) y con el grado de RI.

METODOLOGÍA

Pacientes

Estudio transversal en pacientes con obesidad de grados 2 (con comorbilidades), 3 y 4 (según criterios de la SEEDO) incluidos en el programa de cirugía de la obesidad, seleccionados de forma consecutiva en la Unidad de Obesidad del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

- Criterios de inclusión:

1. IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades: hipertensión arterial (HTA), diabetes de tipo 2 (DM 2), dislipemia o síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

2. Hombres y mujeres.

3. Edad: 19-60 años.

- Criterios de exclusión: enfermedad renal, cardiaca, vascular o pulmonar grave, presencia de neoplasia, hepatitis vírica o TSH > 10 mU/mL; infección o crisis alérgica durante 6 semanas previas al estudio; tratamiento con insulina, corticoides, AAS u otros AINE; consumo de más de 10 g/día de alcohol en mujeres o de más de 20 g/día en varones.

Antes del estudio los pacientes recibieron información adecuada y todos otorgaron su consentimiento informado⁽⁹⁾.

Métodos

Parámetros antropométricos

El peso, la talla y el perímetro de cintura se midieron de forma estandarizada⁽¹⁰⁾.

Parámetros bioquímicos

Las muestras de sangre fueron extraídas después de 10-12 horas de ayuno. El plasma se almacenó a -80 °C hasta que fue analizado, excepto la glucosa que se midió inmediatamente después de la extracción.

La glucosa se determinó por una prueba UV enzimática (método de hexocinasa) en analizador Olympus (Olympus Life and Material Science Europe GmbH, Ireland). El colesterol total, el ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), el ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y los triglicéridos (TG) se determinaron por método enzimático colorimétrico en analizador Olympus. La HbA1c se midió por cromatografía líquida de alta resolución por intercambio iónico en fase reversa utilizando el analizador automático Adams HA-8160 (Menarini Diagnósticos, S.A.). Para la determinación de insulina se utilizó un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). La PCR de alta sensibilidad (PCR-AS) se determinó por inmunonefelometría (CardioPhase hsPCR, Dade Behring Marburg GMBH, Marburg). La IL-6, por ELISA (Biotrak Easy ELISA system, Amersham Biosciences UK, Ltd.), al igual que la adiponectina (Amersham Human Adiponectin ELISA, Bio Vendor GmbH, Germany) y la leptina (RayBio Human Leptin ELISA).

Para el cálculo de la RI se utilizó el método HOMA (*homeostasis model assessment*) aplicando la fórmula: glucosa (mmol/L) \times insulina (μ U/mL) / 22,5^(11,12).

Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó con el programa informatizado SPSS v 14. Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar). Las variables dicotómicas (cualitativas) se expresan como n o porcentajes. La comparación de medias se hizo con el test de Mann-Whitney. La comparación de proporciones se realizó con el test de la χ^2 o de Fisher según el número. Las correlaciones simples se estimaron mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Hemos estudiado 62 pacientes (47 mujeres y 15 varones) con obesidad grave (IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades). Las características demográficas, medidas

Tabla 1. **CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS***

	Grupo A RI (HOMA) ≤ p70 (n = 38)	Grupo B RI (HOMA) > p70 (n = 24)	P
Sexo (h/m)	9/29	6/18	
Edad (años)	46 (9,1)	52 (8,5)	0,01
IMC (kg/m ²)	48,1 (10,8)	45,5 (13,8)	NS
Cintura (cm)	113 (25,6)	105 (25,7)	NS

Cintura: perímetro de cintura; HOMA: homeostasis model assessment; p70: percentil 70; RI: resistencia a la insulina
* Resultados expresados como medias (desviación estándar), excepto en el sexo de los pacientes (hombres/mujeres)

Tabla 2. **PARÁMETROS BIOQUÍMICOS***

	Grupo A RI (HOMA) ≤ p70 (n = 38)	Grupo B RI (HOMA) > p70 (n = 24)	P
HOMA	2,91 (1,34)	6,61 (3,22)	0,001
HbA1c (%)	6 (1,2)	7,6 (2,1)	NS
TG (mg/dL)	150,6 (88,15)	196,3 (163,7)	NS
CT (mg/dL)	201 (45,38)	208 (47,3)	NS
c-HDL (mg/dL)	54,2 (17,4)	53,1 (20,4)	NS
IL-6 (pg/mL)	6,29 (4,12)	9,84 (6,11)	0,019
PCR-AS (mg/L)	10,56 (7,96)	11,34 (11,43)	NS
Leptina (ng/mL)	62,71 (29,2)	56,11 (29,45)	NS
Adiponectina (µg/mL)	7,24 (2,54)	6,26 (2,57)	NS

CT: colesterol total; HbA1c: hemoglobina glicosilada; c-HDL: colesterol ligado a proteínas de alta densidad; IL-6: interleucina 6; PCR-AS: proteína C-reactiva de alta sensibilidad; TG: triglicéridos

* Resultados expresados como medias (desviación estándar)

antropométricas y resultados analíticos los exponemos y analizamos tras dividir a los pacientes en dos grupos en función del percentil 70 de la RI medida por HOMA. En las **Tablas 1 y 2** presentamos dichos resultados. La prevalencia de DM 2 fue del 69% en el grupo con HOMA > percentil 70, y del 21% en el otro grupo. La prevalencia del resto de comorbilidades estudiadas (HTA: 35%; SAOS: 32%; dislipemia: 22%) fue similar en ambos grupos. El 20% de los sujetos en el grupo con HOMA > percentil 70 y el 10% del otro grupo presentaban obesidad de grado 2 con comorbilidades.

Hemos encontrado una correlación positiva significativa entre la RI medida por HOMA con los niveles de TG ($r = 0,41$; $p = 0,001$), pero no con el colesterol total ni con el c-LDL. No hemos hallado correlación significativa del HOMA con la edad y tampoco con la IL-6 ($r = 0,24$; $p = 0,1$).

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos estudiado tres citocinas secretadas por el tejido adiposo, la IL-6, componente fundamental de la respuesta inflamatoria y la leptina y adiponectina, consideradas como verdaderas hormonas.

Niveles elevados de IL-6 se han asociado con RI^(13,14) o sus manifestaciones clínicas^(15,16), incluyendo la diabetes⁽¹⁷⁾. A su vez, la pérdida de peso se ha relacionado con la disminución de esta citocina⁽¹⁸⁾. En este estudio hemos observado que los niveles de IL-6 aparecen elevados en el grupo de obesos con mayor RI, lo que pone de manifiesto su implicación como factor determinante en la RI en pacientes con obesidad, al igual que han demostrado otros estudios en población general^(12,13). Esto concuerda con estudios *in vitro* que demuestran el efecto directo de IL-6 en el incremento

de RI⁽¹⁹⁾. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, sí está establecida la fuerte interacción entre algunas citocinas (IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]) con la vía de señalización de la insulina, fundamentalmente a través de la inducción del supresor de señalización de citocinas (SOCS) que interfiere con el sustrato receptor de insulina^(20,21). Sin embargo, no hemos encontrado correlación significativa entre HOMA e IL-6, probablemente por el tamaño de la población.

Por otro lado, el aumento de la producción de IL-6 en el tejido adiposo puede estimular la síntesis hepática de PCR⁽²²⁾, que es otro importante modulador de la respuesta inflamatoria. Se ha descrito su asociación con el IMC⁽²³⁾ y la RI^(24,25). Sin embargo, en este estudio no hallamos diferencias entre los niveles de PCR-AS entre ambos grupos de obesos, ni correlación con la IL-6, si bien consideramos conveniente resaltar la gran desviación estándar de los datos.

La adiponectina es una proteína específica del tejido adiposo que aumenta la sensibilidad a la insulina^(26,27). En diferentes estudios se han observado unos niveles reducidos de esta hormona en pacientes con obesidad, RI o diabetes⁽²⁸⁾ y su elevación se asocia con una disminución del riesgo de aparición de diabetes⁽²⁹⁾. A su vez, la leptina tiene acción anorexígena y estimula el gasto energético, pero además promueve la migración de monocitos y macrófagos y tiene otros efectos proinflamatorios⁽³⁰⁻³²⁾. Se ha descrito resistencia a la leptina en obesos, y sus niveles se han relacionado con el IMC y la masa grasa en estos pacientes⁽³³⁾. En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias en los niveles de adiponectina ni de leptina, entre los dos grupos de pacientes obesos divididos según el grado de RI. Tampoco hemos encontrado correlación entre el HOMA y ninguna de estas dos hormonas. Sí observamos una correlación negativa entre IL-6 y adiponectina que podría estar en relación con la capacidad de la adiponectina de inhibir la secreción de determinadas citocinas por los macrófagos⁽³⁴⁾. A su vez, TNF- α e IL-6 reducen la expresión de adiponectina en el tejido adiposo⁽³⁵⁾, por lo que éste podría ser otro mecanismo por el cual se relacionan con la RI.

Otro dato muy importante es la falta de correlación del HOMA con el IMC y el diámetro de cintura; de hecho, el IMC es similar en ambos grupos, lo cual parece sugerir que la RI dependería más del grado de inflamación que de la gravedad de la obesidad.

Como conclusión, podemos afirmar que en la obesidad grave la IL-6 se relaciona con la RI, por lo que podemos pensar que la inflamación desempeña un papel fundamental en esta alteración metabólica, más aún que el grado de obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4-7.
2. Fruhbeck G, Salvador J. Role of adipocytokines in metabolism and disease. *Nutr Res* 2004; 24: 803-26.
3. Mora S, Pessin JE. An adipocentric view of signalling and intracellular trafficking. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 345-56.
4. Jensen MD. Adipose tissue as an endocrine organ: implication of its distribution on free fatty acid metabolism. *Eur Heart J (Suppl)* 2006; 8: B13-B19.
5. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Word L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2001; 280: E745-51.
6. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 697-738.
7. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 473-9.
8. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564-69.
9. Declaration of Helsinki: recommendations guiding medical physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997; 277: 925-6.
10. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad* 2007; 5.
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Taylor BA, Tracher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
12. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19: 527-34.
13. Fernández-Real JM, Vayreda M, Richard C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 1154-9.
14. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Fardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 2084-9.

15. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-22.
16. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
17. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
18. Bastard JP, Fardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue in obese women after weight loss. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 338-42.
19. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391-9.
20. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Com* 2003; 311: 372-9.
21. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, et al. SOCS (Suppressor Of Cytokine Signaling)-3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004; 53: 2232-41.
22. Maachi M, Piéroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B. Systemic low grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF alpha, leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes* 2004; 28: 993-7.
23. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168: 351-8.
24. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 961-7.
25. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
26. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 207-13.
27. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 2195-200.
28. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
29. Spranger J, Kroke A, Mohling M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226-8.
30. Harle P, Straub RH. Leptin is a link between adipose tissue and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 454-62.
31. Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Silva C, Pastor C, Rotellar F, Gil MJ, et al. Increased cardiovascular risk markers in obesity are associated with body adiposity: role of leptin. *Thromb Haemost* 2006; 95: 991-6.
32. Van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes* 2001; 25: 1759-66.
33. Considine RV, Sinha MK, Herman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
34. Ouchi N, Kihara S, Aritas Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
35. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527-33.