

## Alteración del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , proteína C reactiva y adiponectina séricas en pacientes infértiles con resistencia a la insulina

Víctor Saúl Vital Reyes,\* Mardya López Alarcón,\*\* Isabel Zavala Ortega,\* Juan Carlos Hinojosa Cruz,\* Sergio Téllez Velasco,\* Judith Gris Calvo\*\*

Nivel de evidencia: II-1

### RESUMEN

**Antecedentes:** el potencial reproductivo de la mujer se asocia estrechamente con el estado nutricional. Algunas moléculas que participan en la regulación ovárica se producen en el tejido adiposo y su producción se relaciona con el grado de adiposidad.

**Objetivo:** determinar las concentraciones séricas de leptina, adiponectina, proteína C reactiva, IL-6 y TNF $\alpha$  en mujeres infértiles con y sin resistencia a la insulina, y relacionarlas con el grado de adiposidad.

**Métodos:** se estudiaron 31 pacientes infértiles. Se evaluó su estado nutricional mediante parámetros clínicos y bioquímicos. Las pacientes se dividieron según el IMC y resistencia a la insulina. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas paramétricas.

**Resultados:** la frecuencia de sobrepeso fue de 67.5%, exceso de adiposidad de 92.3%, y distribución androide de grasa de 96.2%. El 32.3% de las pacientes tuvo hipercolesterolemia, 25.8% hipertrigliceridemia y 61.3% hiperinsulinemia. Las mujeres con sobrepeso mostraron menores concentraciones de adiponectina y mayores de TNF $\alpha$  y PCR, que aquellas con IMC normal ( $p < 0.05$ ), además de mayor probabilidad de resistencia a la insulina ( $p = 0.04$ ). Las pacientes con ésta tuvieron concentraciones menores de adiponectina y mayores de proteína C reactiva ( $p < 0.05$ ). El IMC se correlacionó con las concentraciones de leptina ( $r = 0.41$ ), TNF $\alpha$  ( $r = 0.41$ ), y proteína C reactiva ( $r = 0.33$ ).

**Conclusión:** se registró elevada prevalencia de sobrepeso, adiposidad, dislipidemias y resistencia a la insulina. La adiposidad se asocia estrechamente con algunas moléculas que participan en el proceso reproductivo y que además regulan la respuesta inflamatoria.

**Palabras clave:** infertilidad, citocinas, resistencia a la insulina.

### ABSTRACT

**Background:** Women's reproductive potential is closely related to nutritional status. Some of the molecules that participate in ovarian regulation are produced in the adipose tissue, and therefore their production is associated with adiposity.

**Objective:** To determine serum leptin, adiponectin, C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor  $\alpha$  in infertile women with or without insulin resistance; and to associate these molecules with adiposity.

**Methods:** Thirty-one infertile women were included. Nutritional status was evaluated through clinical and biochemical parameters. Patients were stratified according with their body mass index and the presence of insulin resistance. For statistics, parametric analyses were conducted.

**Results:** The prevalence of overweight was 67.5%; high adiposity was present in 92.3% and central distribution of fat in 96.2% of studied women. Hypercholesterolemia was found in 32.3% of patients, hypertriglyceridemia in 25.8%, and 61.3% presented hyperinsulinemia. Overweight women presented lower adiponectin, and higher TNF $\alpha$  and C-reactive protein concentrations, than those with normal body mass index ( $p < 0.05$ ). Overweight women had also a higher probability for insulin resistance ( $p = 0.04$ ). These women with insulin resistance presented lower adiponectin and higher C-reactive protein concentrations than non insulin resistance women. Body mass index correlated with leptin ( $r = 0.41$ ), TNF $\alpha$  ( $r = 0.41$ ), and C-reactive protein ( $r = 0.33$ ) concentrations.

**Conclusion:** The prevalence of overweight, high adiposity, dislipidemias, and IR was high in our population studied. We conclude that adiposity is closely associated with some of the molecules that participate in the reproductive process and that also regulate inflammatory responses.

**Key words:** infertility, cytokines, Insulin resistance

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** le potentiel reproductif de la femme est étroitement associé à l'état nutritionnel. Quelques molécules qui participent à la régulation ovarienne sont produites dans le tissu adipeux et leur production est associée au degré d'adiposité.

**Objectif:** déterminer les concentrations sériques de leptine, adiponectine, protéine C réactive, IL-6 et TNF $\alpha$  chez des femmes infertiles avec et sans résistance à l'insuline, et les associer avec le degré d'adiposité.

**Méthodes:** on a étudié 31 patientes infertiles. On a évalué leur état nutritionnel au moyen de paramètres cliniques et biochimiques. Les patientes ont été classées selon l'IMC et la résistance à l'insuline. Pour l'analyse statistique on a employé des tests paramétriques.

**Résultats:** la fréquence de surpoids a été de 67.5%, excès d'adiposité de 92.3%, et distribution androïde de graisse de 96.2%. 32% des patientes ont eu hypercholestérolémie, 25.8% hypertriglycéridémie et 61.3% hyperinsulinémie. Les femmes avec surpoids ont montré concentrations mineures d'adiponectine et majeures de TNF $\alpha$  et PCR, que celles avec IMC normal ( $p < 0.05$ ), en plus qu'une majeure probabilité de résistance à l'insuline ( $p = 0.04$ ). Les patientes avec celle-ci ont présenté des concentrations mineures d'adiponectine et supérieures de protéine C réactive ( $p < 0.05$ ). L'IMC a été lié avec les concentrations de leptine ( $r = 0.41$ ) et protéine C réactive ( $r = 0.33$ ).

**Conclusion:** on a enregistré haute prévalence de surpoids, adiposité, dyslipidémies et résistance à l'insuline. L'adiposité est étroitement associée avec quelques molécules qui participent dans le processus reproductif et qui en plus régulent la réponse inflammatoire.

**Mots-clés:** infertilité, cytokines, résistance à l'insuline.

## RESUMO

**Antecedentes:** O potencial do aparelho reprodutivo da mulher é associada estreitamente com o estado nutricional. Algumas moléculas que participam na regulação ovariana são produzidas no tecido adiposo e sua produção é associada com o grau de adiposidade.

**Objetivo:** Determinar as concentrações séricas de leptina, adiponectina, proteína C reativa, IL-6 e TNF $\alpha$  em mulheres inférteis com ou sem resistência a insulina, e associá-las com o grau de adiposidade.

**Métodos:** Foram estudadas 31 pacientes inférteis. Foram avaliadas o estado nutricional mediante parâmetros clínicos e bioquímicos. As pacientes foram divididas segundo o IMC e resistência a insulina. Para a análise estatística foram utilizadas provas paramétricas.

**Resultados:** A frequência de sobrepeso foi de 67,5%, excesso de adiposidade de 92,3%, e distribuição andróide de gordura de 96,2%. Em 32,3% das pacientes tiveram hipercolesterolemia, 25,8% hiperlipidemia e 61,3% hiperinsulinemia. As mulheres com sobrepeso mostraram menos concentrações de adiponectina e maior de TNF $\alpha$  PCR, que aquelas com IMC normal ( $p = 0,04$ ). As pacientes com esta tiveram concentrações menores de adiponectina e maiores de proteína C reativa ( $p = 0,05$ ). O IMC relacionou-se com as concentrações de leptina ( $r = 0,41$ ), TNF $\alpha$  ( $r = 0,41$ ), e proteína C reativa ( $r = 0,33$ ).

**Conclusão:** Foram registradas elevadas prevalências de sobrepeso, adiposidade, dislipidemias e resistência a insulina. A adiposidade é associada estreitamente com algumas moléculas que participam no processo reprodutivo e ainda regulam a resposta inflamatória.

**Palavras-chave:** Infertilidade, citosinas, resistência a insulina.

La función del eje neuroendocrino reproductivo hipotálamo-hipófisis-ovario se relaciona estrechamente con el estado nutricional, pues se ha visto que la desnutrición y la obesidad repercuten en la

función reproductiva de la mujer.<sup>1</sup> Por ejemplo, la desnutrición por anorexia nerviosa o bulimia se asocia con amenorrea, infertilidad y pérdida del embarazo.<sup>2</sup> Asimismo, se han identificado alteraciones reproductivas asociadas con la deficiencia de nutrientes específicos que propician un ambiente desfavorable y condiciones negativas en el desarrollo, supervivencia y capacidades futuras del feto.<sup>3</sup>

El sobrepeso y la obesidad también afectan el proceso reproductivo, probablemente por interferencia en el metabolismo del tejido adiposo, lo que altera la liberación de moléculas producidas por el adipocito y que potencialmente influyen en el proceso reproductivo (secreción pancreática de insulina, síntesis de andrógenos en el ovario y producción de proteínas transportadoras de hormonas sexuales por el hígado).<sup>4-6</sup>

Desde este contexto, el tejido adiposo tiene una función importante en el proceso reproductivo, principalmente por su actividad endocrina. Algunos estudios señalan que ciertas moléculas producidas por el adipocito (leptina, IL-6, TNF $\alpha$  y adiponectina) forman una red compleja de

\* Departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3. Centro Médico Nacional La Raza.

\*\* Unidad de Investigación Médica en Nutrición. Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Víctor Saúl Vital Reyes. Avenida Vallejo y FFCC s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF. E-mail: victor.vital@imss.gob.mx.

Recibido: marzo, 2008. Aceptado: septiembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Vital RVS, López AM, Zavala OI, Hinojosa CJC y col. Alteración del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , proteína C reactiva y adiponectina séricas en pacientes infértiles con resistencia a la insulina. Ginecol Obstet Mex 2008;76(11):659-66.

La versión completa de este artículo también se encuentra en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

interrelación neuroendocrina con algunas moléculas que participan en la regulación del funcionamiento ovárico; por tanto, es lógico pensar que dichos reguladores están implicados en las alteraciones metabólicas de pacientes con sobrepeso u obesidad, y que probablemente provocan los cambios en la distribución de la grasa corporal y ciertas alteraciones neuroendocrinas reproductivas.<sup>6</sup> Desafortunadamente, esta asociación no se ha establecido.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, cerca de 25% de las mujeres de países desarrollados tienen obesidad grave.<sup>7</sup> En México, según la Encuesta Nacional de Nutrición, 80% de las mujeres en edad reproductiva tienen sobrepeso u obesidad.<sup>8</sup> La elevada incidencia de obesidad y trastornos metabólicos asociados radica en que la pérdida de control homeostático repercute no sólo en la disminución de la capacidad reproductiva, sino que la obesidad incrementa considerablemente el riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional y macrosomía durante el embarazo. De la misma manera, se ha relacionado con incremento en la morbilidad y mortalidad perinatal.<sup>9</sup>

El objetivo de este estudio es determinar las concentraciones séricas de leptina, adiponectina, proteína C reactiva, IL-6 y TNF $\alpha$  en un grupo de pacientes infértiles con y sin resistencia a la insulina y asociar los hallazgos con el grado de adiposidad.

## MATERIAL Y MÉTODO

En la Unidad de Investigación Médica en Nutrición (UIMN) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología de la Unidad de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia núm. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, se realizó un estudio transversal. Se incluyeron pacientes en edad reproductiva (18 a 38 años de edad), en quienes se efectuó un protocolo de estudio de infertilidad y que aceptaron voluntariamente participar en el proyecto, con previo consentimiento informado. Se excluyeron las pacientes con enfermedades sistémicas crónicas, disfunciones glandulares endocrinas, procesos infecciosos agudos y que recibieran terapia hormonal de reemplazo. El estudio fue autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (núm. de registro 2005-785-138).

En todas las pacientes se efectuó la historia clínica, biometría hemática completa, pruebas de coagulación, química sanguínea, examen general de orina, citología y exudado cérvicovaginal, histerosalpingografía y ultrasonido pélvico. En cuanto a estudios neuroendocrinos, se realizaron determinaciones séricas de hormona folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), prolactina (PRL), estradiol, testosterona, pruebas de funcionamiento tiroideo y progesterona en fase lútea (media del ciclo menstrual, del día 21 al 23).

La evaluación del estado nutricional se realizó mediante parámetros bioquímicos y antropométricos. Las determinaciones bioquímicas incluyeron mediciones séricas de glucosa, colesterol total, triacilglicéridos (TAG), insulina, leptina y adiponectina; IL-6, TNF- $\alpha$  y proteína C reactiva. Las mediciones antropométricas consistieron en: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencias de cintura y cadera, índice cintura-cadera (ICC) y porcentaje de grasa corporal.

La determinación de masa grasa corporal se realizó por impedancia bioeléctrica (Bodystat Modelo 1500 MDD, Tampa FL, EU). Todas las mediciones antropométricas las realizaron personas capacitadas, según los parámetros descritos por Habicht.<sup>10</sup>

Las muestras sanguíneas para la determinación de citocinas, leptina, adiponectina, insulina, proteína C reactiva, glucosa, colesterol y triacilglicéridos se obtuvieron en la fase proliferativa del ciclo menstrual, en condiciones basales, mediante venopunción periférica. Las muestras se centrifugaron en la primera media hora después de su obtención y el suero se dividió en alícuotas, que posteriormente se almacenaron a -70°C hasta su procesamiento. La leptina, adiponectina e insulina se determinaron por radioinmunoanálisis (Linco Research, Inc., St. Charles, Missouri, USA); la cuantificación de IL-6, TNF- $\alpha$  (Quantikine, RD System Inc., USA) y proteína C reactiva (DSL, ACTIVE US, Inc. Texas, USA) mediante ELISA. La determinación de glucosa, colesterol y triacilglicéridos (Spinreact, S.A., Sant Esteve de Bas, España) se realizó por métodos enzimático-colorimétricos con estuches comerciales.

La resistencia a la insulina se evaluó mediante el índice HOMA-IR (por sus siglas en inglés: *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*) con la siguiente fórmula:

- $\text{Insulina en ayuno} \times \text{Glucosa en ayuno} / 22.5^{11}$

### Análisis estadístico

Para efectuar el análisis estadístico, las pacientes se estratificaron según el IMC y los criterios de la OMS<sup>7</sup> en dos grupos: mujeres con índice normal (IMC = 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>) y mujeres con sobrepeso u obesidad (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>). De acuerdo con el índice HOMA-IR, las pacientes se dividieron en resistentes (HOMA-IR  $\geq$  4.5) y no resistentes a la insulina (HOMA-IR < 4.5).<sup>12</sup> Para evaluar la interrelación entre adiposidad y resistencia a la insulina se establecieron tres grupos: *a*) sin sobrepeso ni resistencia a la insulina (NS-NRI); *b*) con sobrepeso y sin resistencia a la insulina (S-NRI), y *c*) con sobrepeso y resistencia a la insulina (S-RI).

Los datos se analizaron con el paquete estadístico Minitab, (Minitab, versión 14.2). Las variables se describen como media más menos desviación estándar, y valores mínimo y máximo.

Se utilizó la prueba de la *t* de Student y el análisis de variancia de una vía para las comparaciones intergrupales, y la correlación de Pearson para evaluar la asociación entre las variables.

Debido a que algunos parámetros bioquímicos tuvieron comportamiento no lineal, se realizaron transformaciones logarítmicas para el análisis inferencial.

## RESULTADOS

Se registraron 31 pacientes con límites de edad de 25 y 38 años (promedio de 31.9 años). Veinticinco se estudiaron por infertilidad primaria y el resto por infertilidad secundaria.

Todas las pacientes tuvieron concentraciones séricas de progesterona (fase lútea media del ciclo menstrual)

sugerentes de ovulación ( $8.3 \pm 1.2$  ng/mL). Entre los exámenes básicos de laboratorio se encontraron 3 (9.6%) pacientes con anemia leve.

Con respecto a los parámetros antropométricos, se encontró que 67.5% tuvo IMC mayor de 25; el 92.3%, masa grasa superior a 30%; 65.3% con circunferencia de cintura por arriba de 88 cm y 96.2% con índice cadera-cintura superior a 0.80 (cuadro 1).

En relación con los parámetros bioquímicos, se observó que el promedio general de colesterol total, triacilglicéridos y glucosa estuvo dentro de los parámetros normales; sin embargo, el análisis individual reveló que 10 (32.3%) pacientes tuvieron colesterol total por arriba de 200 mg/dL, 8 (25.8%) mostraron triacilglicéridos superiores a 150 mg/dL; la glucosa basal se encontró por arriba de 110 mg/dL en dos pacientes (6.5%), y la insulina en ayuno fue mayor de 12  $\mu$ U/mL en 19 (61.3%) casos. Según el índice HOMA-IR, 7 (22.6%) pacientes tuvieron resistencia a la insulina (cuadro 2).

En lo que a IMC respecta, el análisis comparativo mostró menor concentración de adiponectina ( $8.24 \pm 3.34$  vs  $11.11 \pm 4.1$   $\mu$ g/mL,  $p = 0.03$ ), y cifras de TNF- $\alpha$  ( $11.09 \pm 1.5$  vs  $9.86 \pm 1.0$  pg/mL,  $p = 0.006$ ) y proteína C reactiva ( $5.1 \pm 3.5$  vs  $2.9 \pm 1.4$  mg/dL,  $p = 0.023$ ) superiores en las mujeres con sobrepeso u obesidad, en comparación con las que tuvieron IMC normal. En el grupo de pacientes con sobrepeso u obesidad, la insulina sérica basal mostró elevación, pero no fue estadísticamente significativa ( $15.77 \pm 8.7$  vs  $12.36 \pm 3.99$   $\mu$ U/mL,  $p = 0.073$ ; cuadro 3).

La comparación entre mujeres con y sin resistencia a la insulina mostró que quienes tenían esta alteración, aunque el IMC no fue significativamente diferente entre los dos grupos ( $p = 0.340$ ), tuvieron mayor porcentaje de

**Cuadro 1.** Distribución de la edad y algunos parámetros antropométricos de pacientes infértiles

Variable	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo-máximo
Edad (años)	31.87	3.83	32.00	25.00-38.00
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26.16	2.94	26.90	19.10-30.50
Grasa corporal total (%)	37.93	5.72	39.50	25.30-46.80
Circunferencia cintura (cm)	88.69	6.80	89.00	67.00-99.00
Índice cintura cadera (cm/cm)	0.88	0.05	0.88	0.76-0.99

( $n = 31$ ).

**Cuadro 2.** Distribución de algunos parámetros bioquímicos y citocinas séricas en pacientes infértiles

<i>Variable</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Mediana</i>	<i>Mínimo-máximo</i>
Insulina ( $\mu$ U/mL)	14.67	7.60	12.83	4.63-34.24
Leptina (ng/mL)	20.72	9.00	18.84	7.83-47.76
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	9.17	3.78	8.81	4.18-17.47
IL-6 (pg/mL)	4.03	1.67	3.49	2.83-9.75
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	10.70	1.47	10.45	8.61-15.68
Proteína C reactiva (mg/mL)	4.38	3.14	3.50	1.13-16.56
Glucosa (mg/dL)	89.98	33.66	84.50	54.41-258.20
Colesterol (mg/dL)	179.28	45.07	167.42	107.38-312.25
Triacilglicéridos (mg/dL)	113.35	46.22	105.20	37.05-248.30
HOMA-IR	3.57	3.53	2.71	0.81-19.51

**Cuadro 3.** Análisis comparativo de algunos parámetros bioquímicos y citocinas séricas de pacientes infértiles, clasificadas mediante el IMC

<i>Variable</i>	<i>IMC</i> <i>&lt; 25, n = 10</i>	<i>&gt; 25, n = 21</i>	<i>p*</i>
Glucosa (mg/dL)	85.6 $\pm$ 9.58	92.1 $\pm$ 40.6	0.249
Insulina ( $\mu$ U/mL)	12.36 $\pm$ 3.99	15.77 $\pm$ 8.69	0.073
Leptina (ng/mL)	18.59 $\pm$ 8.46	21.74 $\pm$ 9.28	0.179
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	11.11 $\pm$ 4.09	8.24 $\pm$ 3.34	0.037
Proteína C reactiva (mg/dL)	2.9 $\pm$ 1.4	5.1 $\pm$ 3.5	0.023
Interleucina-6 (pg/mL)	4.42 $\pm$ 2.30	3.85 $\pm$ 1.30	0.759
Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ (pg/mL)	9.86 $\pm$ 1.00	11.09 $\pm$ 1.50	0.006
Colesterol total (mg/dL)	176.5 $\pm$ 41.9	180.6 $\pm$ 47.4	0.405
Triacilglicéridos (mg/dL)	105.0 $\pm$ 41	117.3 $\pm$ 49.0	0.236

\* Prueba de la *t* de Student.

grasa corporal ( $p < 0.001$ ), circunferencia de cintura ( $p = 0.026$ ) y, marginalmente, índice de cintura-cadera ( $p = 0.087$ ); además, su concentración de adiponectina fue menor ( $7.11 \pm 2.5$  vs  $9.77 \pm 3.9$   $\mu$ g/mL,  $p = 0.037$ ) y la de proteína C reactiva ( $7.66 \pm 4.4$  vs  $3.43 \pm 1.9$  mg/mL,  $p = 0.024$ ) mayor (cuadro 4).

Al analizar los parámetros bioquímicos, en combinación con el IMC y la resistencia a la insulina, se identificaron siete pacientes con sobrepeso u obesidad y resistencia a la insulina; 14 con sobrepeso u obesidad sin resistencia a la insulina, y 10 sin sobrepeso, obesidad, ni resistencia a la insulina. Las concentraciones de TNF- $\alpha$  y proteína C reactiva fueron más altas en las mujeres con sobrepeso,

independientemente de la resistencia a la insulina; en cambio, las de adiponectina fueron menores, únicamente en las que tuvieron resistencia a la insulina (cuadro 5).

El análisis de correlación mostró mayor probabilidad de padecer resistencia a la insulina en las pacientes del grupo con sobrepeso u obesidad ( $\chi^2$ ,  $p = 0.04$ ), en comparación con las que tuvieron IMC normal, pero no hubo asociación entre resistencia a la insulina y otros parámetros antropométricos. En todos los casos se encontró que el IMC se correlacionó positivamente con la concentración de leptina ( $r = 0.41$ ), el TNF- $\alpha$  ( $r = 0.41$ ) y, marginalmente, con la de proteína C reactiva ( $r = 0.33$ ). En contraste, la concentración de insulina en ayuno y el índice HOMA-IR



**Cuadro 4.** Análisis comparativo de algunos parámetros antropométricos y bioquímicos de pacientes infértiles, con o sin resistencia a la insulina, clasificadas a través de HOMA-IR

	HOMA-IR < 4.5, <i>n</i> = 10	≥ 4.5, <i>n</i> = 21	<i>p</i> *
<b>Parámetros antropométricos</b>			
Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	22.6 ± 1.7	27.8 ± 1.5	0.340
Grasa corporal total (%)	32.4 ± 3.5	40.0 ± 5.0	< 0.001
Circunferencia de la cintura (cm)	82.7 ± 8.9	90.9 ± 4.3	0.026
Índice cintura-cadera (cm/cm)	0.85 ± 0.05	0.89 ± 0.05	0.087
<b>Parámetros bioquímicos</b>			
Glucosa (mg/dL)	83.32 ± 9.86	116.2 ± 65.20	0.110
Insulina (μU/mL)	11.22 ± 3.70	26.50 ± 5.02	< 0.001
Leptina (ng/mL)	19.78 ± 8.30	24.00 ± 11.20	0.197
Adiponectina (μg/mL)	9.77 ± 3.92	7.11 ± 2.51	0.037
Proteína C-reactiva (mg/mL)	3.43 ± 1.90	7.66 ± 4.39	0.024
Interleucina-6 (pg/mL)	3.86 ± 1.55	4.64 ± 2.05	0.188
Factor de necrosis tumoral-α (ng/mL)	10.77 ± 1.71	10.43 ± 0.81	0.773
Colesterol total (mg/dL)	183.00 ± 47.70	163.4 ± 34.6	0.837
Triacilglicéridos (mg/dL)	105.20 ± 33.90	141.30 ± 71.40	0.121

\* Prueba de la *t* de Student.**Cuadro 5.** Interrelación entre sobrepeso, resistencia a la insulina y concentraciones séricas de adipocinas y proteína C reactiva

	NS-NRI ( <i>n</i> = 10)	S-NRI ( <i>n</i> = 14)	S-RI ( <i>n</i> = 7)	<i>p</i> *
IL-6 (pg/mL)	4.42 ± 2.3	3.46 ± 0.4	4.64 ± 2.1	0.206
TNF-α (pg/mL)	9.86 ± 1.0	11.43 ± 1.7 <sup>a</sup>	10.43 ± 0.8 <sup>b</sup>	0.020
PCR (mg/mL)	2.92 ± 1.4	3.78 ± 2.2 <sup>b</sup>	7.66 ± 4.4 <sup>a,c</sup>	0.006
Leptina (ng/mL)	18.59 ± 8.5	20.63 ± 8.4	24.0 ± 11.2	0.414
Adiponectina (μg/mL)	11.11 ± 4.1	8.81 ± 3.6	7.11 ± 2.5 <sup>a</sup>	0.076

NS-NRI = pacientes sin sobrepeso y no insulino-resistentes; S-NRI = pacientes con sobrepeso y no insulino-resistentes; S-RI = pacientes con sobrepeso y resistencia a la insulina. \*ANOVA de una vía con posprueba de Tukey; <sup>a</sup> *p* < 0.05, <sup>b</sup> *p* = 0.08 comparado con el grupo NS-NRI; <sup>c</sup> *p* < 0.01 comparado con el grupo S-NRI.

no se relacionaron con ninguno de los parámetros antropométricos o bioquímicos estudiados (cuadro 6).

## DISCUSIÓN

Hasta hace poco se consideró al tejido graso un reservorio de energía; sin embargo, en la actualidad se modificó este concepto, ya que se ha reconocido la versatilidad metabólica del adipocito y su participación en la regulación endocrina ovárica.

En este estudio, constituido por pacientes en edad reproductiva y deseo de embarazo, se encontró un porcentaje importante de mujeres con sobrepeso u obesidad; grasa corporal total mayor de 30%, y distribución central de grasa corporal. Aunque la prevalencia de sobrepeso u obesidad coincide con la obtenida en otras poblaciones, un porcentaje muy alto (> 90%) tuvo cifras de adiposidad y distribución central de grasa por arriba de los puntos de corte aceptados para detectar sujetos con riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.<sup>13</sup>

**Cuadro 6.** Correlación múltiple entre parámetros antropométricos y bioquímicos

	HOMA	Insulina	Glucosa	IL6 <sup>1</sup>	TNF $\alpha$ <sup>2</sup>	PCR <sup>3</sup>	Leptina	IMC <sup>4</sup>	%G <sup>5</sup>	CC <sup>6</sup>
HOMA	1.00	0.72 <sup>a</sup>	0.89 <sup>a</sup>	0.14	-0.07	0.27	0.06	0.22	0.12	0.21
Insulina		1.00	0.49 <sup>a</sup>	0.17	-0.07	0.22	0.18	0.19	0.06	0.15
Glucosa			1.00	0.14	-0.22	0.12	-0.07	0.12	0.01	0.32
IL6 <sup>1</sup>				1.00	-0.16	0.27	0.38 <sup>a</sup>	0.03	0.05	0.02
TNF $\alpha$ <sup>2</sup>					1.00	0.08	0.11	0.41 <sup>a</sup>	0.54 <sup>a</sup>	0.23
PCR <sup>3</sup>						1.00	0.51 <sup>a</sup>	0.33 <sup>b</sup>	0.37 <sup>b</sup>	0.26
Leptina							1.00	0.41 <sup>a</sup>	0.29	0.31
IMC <sup>4</sup>								1.00	0.76 <sup>a</sup>	0.67 <sup>a</sup>
%G <sup>5</sup>									1.00	0.64 <sup>a</sup>
CC <sup>6</sup>										1.00

<sup>1</sup>IL6, interleucina-6; <sup>2</sup>TNF $\alpha$ ; <sup>3</sup>(PCR) proteína C reactiva (PCR), <sup>4</sup>IMC; <sup>5</sup>(%G) porcentaje de masa grasa corporal total, <sup>6</sup>(CC) circunferencia de cintura. Coeficientes de correlación de Pearson, <sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.07$ .

Además, las alteraciones en el grado de adiposidad y la distribución de grasa corporal se relacionan con trastornos reproductivos que potencialmente afectan el funcionamiento ovárico.<sup>5, 14</sup>

También se encontró una frecuencia importante de mujeres con cifras de colesterol, triacilglicéridos e insulina superiores a los puntos de corte establecidos por la NCEP, para identificar sujetos con riesgo de sufrir síndrome metabólico.<sup>15</sup> De la misma manera, la proporción de pacientes con hiperinsulinemia o resistencia a la insulina fue considerable. Estas alteraciones metabólicas también se han asociado con trastornos en la fisiología reproductiva.<sup>6</sup>

Además de la elevada frecuencia de adiposidad, fenotipo androide, dislipidemias y resistencia a la insulina identificada en las pacientes, la concentración de marcadores inflamatorios (citocinas y proteína C reactiva) fue mayor a lo reportado en sujetos sanos, pero similares a los encontrados en pacientes obesos.<sup>16</sup> Estos marcadores biológicos se asociaron con el grado de adiposidad, pero no con la resistencia a la insulina, por lo que en estas mujeres el exceso de adiposidad y la inflamación subclínica forman parte del entorno que conformará la historia natural de resistencia a la insulina.

Aunque no se han reportado los valores fisiológicos de adiponectina sérica, esta molécula se encontró en bajas concentraciones en las pacientes con sobrepeso y resistencia a la insulina, en comparación con quienes

que tuvieron IMC normal y pacientes con sobrepeso sin resistencia a la insulina. Estos hallazgos coinciden con los reportados previamente, donde sugieren que la adiponectina es un agente sensibilizador de la insulina, que reduce la producción hepática de glucosa y parece regular la producción de insulina por las células pancreáticas.<sup>17</sup> Además, los hallazgos son similares a los reportados por otros autores, en relación con el estado inflamatorio crónico de los sujetos obesos y cifras bajas de adiponectina en pacientes con resistencia a la insulina; esto señala la coincidencia de estos datos con los reportados por otros autores y proporciona plausibilidad biológica.

Los métodos utilizados para evaluar el estado nutricional e identificar a las pacientes con resistencia a la insulina son confiables y aceptados en la investigación clínica. No obstante, con la finalidad de ampliar los hallazgos y extrapolarlos a las pacientes infértiles con resistencia a la insulina y sobrepeso u obesidad, es importante incrementar el número de sujetos e incluir pacientes infértiles con síndrome de ovario poliquístico en estudios futuros. Los hallazgos obtenidos sugieren que la prevalencia de adiposidad, distribución androide de grasa corporal, dislipidemias y resistencia a la insulina es considerablemente alta en pacientes infértiles, y las cifras séricas de algunos marcadores inflamatorios son comparativamente mayores que lo reportado en la población general de mujeres en edad reproductiva.

## REFERENCIAS

1. ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006;12:193-207.
2. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause and andropause. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl 2):91-100.
3. House S. Stages in reproduction particularly vulnerable to xenobiotic hazards and nutritional deficits. *Nutr Health* 2000;14:147-93.
4. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005;130:583-97.
5. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online* 2006;12:542-51.
6. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update* 2006;12:585-601.
7. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO consultation on obesity. Geneva: World Health Organization:3-4 June 1997.
8. Rivera Dommarco J, Shaman Levy T, Villalpando Hernández S, González de Cosío T, y col. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Mor, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
9. Romero-Gutiérrez G, Urbina-Ortiz FJ, Ponce de León AL, Amador N. Morbilidad materno-fetal en embarazadas obesas. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:483-7.
10. Habitch JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Bol Sanit Panam* 1974;76:375-84.
11. Matheus D, Hosker J, Rudenski A, Taylor B, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and the  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
12. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362-9.
13. Okosum I, Liao Y, Rotimi C, Cho S, Cooper R. Predictive values of waist circumference for dyslipidemia, type 2 diabetes and hypertension in overweight white, black and Hispanic American adults. *J Clin Epidemiol* 2000;53:401-8.
14. Barclay L, Murata P. Obese men and women have higher risk for subfecundity. Dirección URL <[www.medscape.com/viewarticle/553416](http://www.medscape.com/viewarticle/553416)>. (Consulta: 2007).
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
16. Kopp H, Krzyzanowska K, Mohlig M, Spranger J, et al. Effects of weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes* 2005; 29:766-71.

Los *estudios cuasi experimentales* son de dos variedades generales. En una se comparan simultáneamente dos intervenciones en dos grupos de participantes, pero las intervenciones no se asignan al azar a un participante dado (por ejemplo, dos hospitales comparan dos tipos de cierre de heridas para el mismo tipo de cirugía).

Otro estudio cuasi experimental común es cuando los participantes sirven como sus propios controles y el investigador controla la intervención. La intervención no se asigna ni al azar ni hay una población control con la cual pueda compararse la respuesta. Después de la evaluación inicial se da la intervención a los participantes y se reevalúa para observar los cambios en las características que causó el medicamento.

**Reproducido de:** The North American Menopause Society. Menopausia, guía práctica para el médico. México: NAMS, 2007;p:14.