

ARTÍCULO ORIGINAL

Biomarcadores en el síndrome metabólico y su correlación con la osteocalcina sérica

Biomarkers in Metabolic Syndrome and their correlation with serum osteocalcin

Benhaim, Marcela Estela^{*1}; López, Susana Verónica^{1,3}; Pengue, Claudia^{1,2,3}; Pugliese, Osvaldo Alberto²; Canella, Viviana Guadalupe¹.

¹Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad de Morón. Morón, Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de laboratorio, Hospital Teodoro Álvarez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de laboratorio, Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón. San Martín, Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Benhaim, Marcela Estela. Universidad de Morón, Helguera 4445 [C.P. 1419], Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; marceladec@hotmail.com. Fuentes de financiamiento: Fundación Universidad de Morón

Resumen Introducción: La osteocalcina aumenta la secreción de insulina, la insulino-sensibilidad, por intermedio de la secreción de adiponectina y el consumo energético; disminuye la glucosa plasmática y la masa corporal y estimula las células beta pancreáticas. Recientes estudios parecen demostrar una regulación mutua entre el metabolismo energético y el hueso a través de la osteocalcina. Objetivos: Evaluar si existe correlación entre los niveles séricos de osteocalcina con marcadores de insulinoresistencia de inflamación y otros marcadores metabólicos en una población adulta con síndrome metabólico (SM). Materiales y métodos: Se incluyeron 95 pacientes: 58 mujeres y 37 hombres con una media de edad de $51,5 \pm 8,5$ y $53,6 \pm 9,3$ años, respectivamente, con diagnósticos de SM, según criterios del *National Cholesterol Education Program*. Se practicó a cada paciente una extracción de sangre venosa con 12 horas de ayuno. Se dosaron los siguientes analitos: osteocalcina, glucemia basal, insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos TG, hemoglobina glicosilada, proteína C reactiva, apoproteína A1, apoproteína B, leptina e interleuquina 6. Resultados: los valores de osteocalcina mostraron correlación negativa con: glucemia basal ($r = -0,29, p \leq 0,005$), TG ($r = -0,24, p \leq 0,005$), HbA1c ($r = -0,23, p \leq 0,005$) e Índice TG/HDLc ($r = -0,23, p \leq 0,005$) en toda la población. Conclusiones: Los niveles bajos de osteocalcina se correspondieron con la elevación de un indicador de insulinoresistencia y con parámetros de mal control metabólico; mostraron también una asociación inversa de los valores de osteocalcina sérica con el riesgo de aparición de eventos metabólicos adversos.

Palabras clave: osteocalcina, síndrome metabólico, insulinoresistencia, inflamación.

Abstract Introduction: Osteocalcin increases insulin secretion, insulin sensitivity through adiponectin secretion, and energy consumption, and decreases plasma glucose and body mass and stimulates pancreatic beta cells. In addition, it has been recently shown that osteocalcin is responsible for a mutual regulation between energetic metabolism and the bone. Objectives: To evaluate whether there is a correlation between serum levels of osteocalcin, insulin-resistance markers, inflammation biomarkers and other metabolic markers in an adult population diagnosed with Metabolic Syndrome [MS]. Materials and methods: A total of 95 patients were included: 58 women and 37 men with a mean age of 51.5 ± 8.5 and 53.6 ± 9.3 years respectively, all with MS diagnosis according to the criteria of the National Cholesterol Education Program. Venous blood was drawn from each patient after 12 hours of fasting. The following analytes were dosed: osteocalcin, basal glycemia, insulin, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides (TG), glycosylated hemoglobin, C-reactive protein, Apoprotein A1, Apoprotein B, leptin and interleukin 6. Results: Osteocalcin values showed a negative correlation with: basal glycemia ($r = -0.29, p \leq 0.005$), TG ($r = -0.24, p \leq 0.005$), HbA1c ($r = -0.23, p \leq 0.005$) and the TG/HDL cholesterol index ($r = -0.23, p \leq 0.005$). Conclusions: Low osteocalcin levels were related to the increase in an insulin resistance indicator and poor metabolic control parameters and serum osteocalcin values were inversely associated with the risk of the appearance of adverse metabolic events.

Key words: osteocalcin, metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation.

Introducción

La osteocalcina es una proteína oseo-específica que posee numerosos rasgos de hormona. Tiene un peso molecular de 5,7 kDa., es producto de las células de estirpe osteoblástica¹ y el mayor componente no mineral de la matriz extracelular. Es la proteína no colágena más abundante, aunque no está involucrada en la formación ósea, a pesar de ser un marcador bioquímico de ella.^{2,3}

Es conocido que la osteocalcina aumenta la secreción de insulina y la insulinosensibilidad en los tejidos por intermedio de la secreción de adiponectina; disminuye la glucosa plasmática; estimula la función y proliferación de las células beta pancreáticas, la disminución de la masa grasa y el aumento del consumo de energía.^{1,4}

El tejido adiposo blanco es secretor de adipocinas, entre las cuales se encuentran el factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF α) y la adiponectina, leptina, interleucina 6 (IL-6), entre otras.⁵

La leptina también regula la remodelación ósea actuando en forma directa sobre los osteoblastos.^{4,7} Estos mecanismos están implicados en una regulación común del apetito y la masa ósea y la leptina es la única hormona que influye de manera significativa en esta y en otras funciones. Todo lo descrito indicaría la presencia de una regulación mutua entre el metabolismo energético y el hueso, cuyo mediador es la osteocalcina. Se ha hallado en pacientes adultos una correlación entre la concentración sérica de osteocalcina y distintos marcadores de síndrome metabólico que permite evidenciar la existencia de una relación de tipo inverso entre la osteocalcina, los niveles circulantes de glucosa y la masa grasa.^{8,9}

Ya se ha establecido que los pacientes diabéticos tienen menores niveles de osteocalcina respecto de los no diabéticos¹⁰ y se verificó la relación inversa entre osteocalcina y glucemia basal, insulina, hemoglobina glicosilada (HbA1c), índice HOMA, PCR ultrasensible, IL-6, y otros parámetros.⁹ Además, las concentraciones en plasma de IL-6 y adiponectina se emplean como indicadores de la predisposición a presentar diabetes mellitus tipo 2.^{5,11}

Los niveles circulantes de osteocalcina se correlacionan inversamente con parámetros de adiposidad como el índice de

masa corporal (IMC) o la masa grasa, con anomalías en los valores de lípidos circulantes y de sus índices: índice de riesgo (IR), índice Tg/HDL, entre otros.^{12,13} Los modelos en ratones mostraron la osteocalcina como una hormona reguladora positiva de la biosíntesis de insulina y de la insulinosensibilidad; los niveles disminuidos de osteocalcina se asociaron a diabetes, intolerancia a la glucosa e insulinoresistencia.^{4,14}

Alteraciones en el metabolismo de la glucosa podrían estar implicadas en la disminución de la masa ósea y ser un factor de riesgo para la aparición de fracturas. La adiponectina, la leptina, la osteocalcina y la insulina estarían involucradas en la integración de varios tejidos, relacionando las funciones del tejido graso, páncreas endócrino y hueso, regulando el metabolismo de la glucosa, la formación - resorción ósea, el metabolismo de los lípidos y el energético. Además, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad son patologías en las que la participación de las adipocinas como la IL-6, TNF α , adiponectina y leptina contribuyen al deterioro del endotelio.

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria producida por varios tipos celulares tales como fibroblastos, células endoteliales, músculo esquelético y tejido adiposo blanco visceral. Induce a un aumento de la trigliceridemia y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), a la resistencia a la insulina y a una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa. Las catecolaminas inducen la producción de I β 6 y los glucocorticoides la inhiben.¹⁵ Su función principal se da, en el sistema inmune, en el control de la inflamación. Realiza importantes funciones en la homeostasis del sistema nervioso central (SNC), en la respuesta al ejercicio físico y en el metabolismo (particularmente, en funciones relacionadas con la insulina). Diversos estudios han demostrado que la IL-6 podría tener un papel en el control del peso corporal, tanto a nivel de SNC como periférico.¹⁹

El síndrome metabólico (SM) o síndrome de insulinoresistencia es un conjunto de factores fisiológicos, clínico-bioquímicos y metabólicos que conllevan un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo II con el consiguiente aumento de riesgo de muerte por dichas patologías. Estos factores incluyen: resistencia a la insulina, exceso de grasa abdominal, dislipidemia aterogénica, disfunción endotelial, hipertensión arterial y estado de hipercoagulabilidad, en-

Tabla I. Síndrome metabólico. Criterios diagnósticos, según NCEP/ATP III (*National Cholesterol Education Program*).

	NCEP/ATP III
Triglicéridos \geq 150 mg/dl	✓
HDL-CL < 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres	✓
Presión arterial > 135/85 mmHg	✓
Glucemia en ayunas > 100 mg/dl	✓
Obesidad central	✓
Factores de riesgo y diagnóstico	3 criterios

► Fuente: NCEP-ATP III JAMA 2001;285:2486-97

tre otros. El Informe del *Adult Treatment Program III* (ATP III) del NCEP (*National Cholesterol Education Program*) presentado en 2001 definió la presencia de SM, si se cumplen tres o más de los siguientes criterios [Tabla I]:

1. Obesidad abdominal, con circunferencia de cintura > 102 cm. en hombres y > 88 cm. en mujeres.
2. Triglicéridos: ≥ 150 mg/dl.
3. HDLc: <40 mg/dl en hombres; < 50 mg/dl en mujeres.
4. Presión arterial: $\geq 135 / \geq 85$ mmHg.
5. Glucosa en ayunas: ≥ 110 mg/dl.

El objetivo de este trabajo fue evaluar si existe correlación entre los niveles séricos de osteocalcina (marcadores de insulinorresistencia), los biomarcadores de inflamación y otros marcadores metabólicos en una población adulta con diagnóstico de síndrome metabólico.

Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes que concurren al Servicio de Laboratorio del Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón y del Hospital Teodoro Álvarez, los cuales reunían 3 o más de los 5 criterios diagnósticos de SM, según NCEP/ATP III (*National Cholesterol Education Program*). Se excluyó a aquellos que estaban bajo tratamiento con insulina, terapia hormonal de reemplazo o corticoides.

Se le practicó a cada paciente una extracción de sangre venosa, luego de un ayuno de 12 horas. Se dosaron las si-

guientes determinaciones: osteocalcina (N-mid. osteocalcina. ECLIA Cobas Roche VR: H 14 - 46 ng/ml, M 11 - 46 ng/ml), glucemia basal (glu, Hexoquinasa colorimétrico. Cobas Roche VR 70 - 110 mg/dl), insulina (Insulina ECLIA Cobas Roche VR: 2,6 - 13 μ UI/ml), colesterol total (CT Cobas Roche VR: menor de 200 mg/dl), HDL colesterol (HDLc enzimático directo Cobas Roche VR: H>40mg/dl M>50 mg/dl.), LDL colesterol (LDLc método homogéneo enzimático colorimétrico [VR: riesgo bajo <129 mg/dl, riesgo moderado: 130 - 189 mg/dl; riesgo muy elevado: >190 mg/dl]. triglicéridos [TG Enzimático colorimétrico Cobas Roche VR: hasta 175 mg/dl), hemoglobina glicosilada (HbA1c% inmunturbidimetría Wiener Lab VR: hasta 5,9 %), proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) [inmunturbidimetría Cobas Roche VR: hasta 0,50 mg/dl), apoproteína A1 (APoA1) [inmunturbidimetría Cobas Roche. VR: >135 mg/dl), apoproteína B (ApoB) [inmunturbidimetría Cobas Roche VR: H 66 - 133 mg/dl, M 60 - 117 mg/dl), leptina (enzimoinmunoanálisis Drg Leptin VR: BMI DE 25 A 29: mujeres: 4,1 a 14,5 ng/ml, hombres 0,5 a 14,6 ng/ml; BMI > 30: mujeres de 5,5 a 40,4 ng/ml, hombres 2,5 a 42,1 ng/ml), interleucina 6 (quimioluminiscencia *Immulate* 2000 DPC Siemens VR: H 5,9 pg/ml). También se calcularon los índices de insulinorresistencia: HOMA [Insulina μ U/ml X Glucemia mg/dl] / 405] VR: hasta 2,6 [16] TG/HDLc VR: H hasta 3,5, M hasta 2,5 [17] y el índice ApoB/ApoA1 VR: H hasta 0,90, M hasta 0,80.^{1,8}

Tabla II. Características de la población.

	Mujeres 61 % n = 58		Hombres 39 % n = 37	
	\bar{x}	\pm DS	\bar{x}	\pm DS
Edad (años)	51,5	8,5	53,6	9,3
IMC	34,3	8,3	30,6	5,2
Glucemia (mg/dl)	163,6	69,3	164,5	66,5
HOMA	11,9	16,5	10,1	9,9
TG (mg/dl)	229	186	232	163
HDL (mg/dl)	44,8	12,7	42,0	13,3
HbA1C (%)	7,63	2,24	7,80	2,10
Osteocalcina (ng/ml)	17,1	7,9	13,4	4,20
Insulinemia (μ UI/ml)	29,7	34,4	25,2	24,2
TG/HDL	5,9	6,4	6,4	5,2
PCRus (mg/dl)	1,16	2,53	0,43	0,49
APoA1 (mg/dl)	191	37	175	31
ApoB (mg/dl)	125	30	137	34
APO B/APO A1	0,67	0,22	0,74	0,19
LEPTINA (ng/ml)	28,3	19,5	8,0	6,5
IL 6 (pg/ml)	11,64	10,42	10,57	6,08

Tabla III. Correlación entre diferentes parámetros metabólicos y la osteocalcina.

Parámetro	r	P
Glucemia (mg/dl)	-0,29	0,004*
HOMA	0,06	0,582
TG (mg/dl)	-0,24	0,021*
HDLc (mg/dl)	0,12	0,269
Leptina (ng/ml)	0,08	0,613
HbA1C (%)	-0,23	0,037*
Insulinemia (μUI/ml)	0,003	0,973
TG/HDLc	-0,23	0,023*
ApoB/Apo A1	-0,22	0,234
APoA1 (mg/dl)	0,01	0,962
PCRus (mg/dl)	-0,14	0,196
IL 6 (pg/ml)	-0,34	0,06
ApoB (mg/dl)	-0,25	0,192

► R, coeficiente de correlación de Pearson; p, nivel de significancia para un $\alpha = 0,05$; los parámetros con * correlacionan con osteocalcina.

Para el análisis estadístico, se calcularon medias, desvío estándar y coeficiente de correlación de Pearson para variables continuas, utilizando el programa *GraphPad Prism* 5,01 versión para *Windows*, *GraphPad Software*. S. Diego, California. USA. (Tabla II).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron invitados a participar y firmaron un consentimiento informado. Asimismo, tuvieron acceso a todos los resultados obtenidos.

Resultados

Se incluyeron 95 pacientes, 58 mujeres (61 %) y 37 hombres (39 %) con una media de edad de $51,5 \pm 8,5$ y $53,6 \pm 9,3$ años, respectivamente. Los IMC medios calculados para la población en estudio fueron de $34,3 \pm 8,3$ en mujeres y $30,6 \pm 5,2$ en hombres. Los resultados obtenidos en los distintos parámetros sanguíneos para mujeres y hombres fueron, respectivamente: glucemia (mg/dl) $163,6 \pm 69,3$ y $164,5 \pm 66,5$; HOMA $11,9 \pm 16,5$ y $10,1 \pm 9,9$; TG (mg/dl) 229 ± 186 y 232 ± 163 ; HDL (mg/dl) $44,8 \pm 12,7$ y $42,0 \pm 13,3$; HbA1C (%) $7,63 \pm 2,24$ y $7,80 \pm 2,10$; osteocalcina (ng/ml) $17,1 \pm 7,9$ y $13,4 \pm 4,20$; insulinemia (μUI/ml) $29,7 \pm 34,4$ y $25,2 \pm 24,2$; TG/HDLc $5,9 \pm 6,4$ y $6,4 \pm 5,2$; PCRus (mg/dl) $1,16 \pm 2,53$ y $0,43 \pm 0,49$ APO A1 (mg/dl) 191 ± 37 y 175 ± 31 ; APO B (mg/dl) 125 ± 30 y 137 ± 34 ; APO B/APO A1 $0,67 \pm 0,22$ y $0,74 \pm 0,19$; leptina (ng/ml) $28,3 \pm 19,5$ y $8,0 \pm 6,5$; IL-6 (pg/ml) $11,64 \pm 10,42$ y $10,57 \pm 6,08$ (Tabla II).

Los valores de osteocalcina sérica mostraron correlación negativa con los de glucemia basal ($r = -0,29$, $p \leq 0,005$), TG ($r = -0,24$, $p \leq 0,005$), HbA1c ($r = -0,23$, $p \leq 0,005$) e índice

TG/HDLc ($r = -0,23$, $p \leq 0,005$), en toda la población estudiada (Tabla III).

Discusión

En la población estudiada, cuya edad promedio es de 52,5 años (rango 26 - 71), encontramos que los valores de osteocalcina se correlacionan negativamente con los de glucemia basal y triglicéridos, con el valor porcentual de la hemoglobina glicosilada HbA1c y con el índice triglicéridos/HDL colesterol. Fue llamativo encontrar que el 94 % de los pacientes con SM tuvieron valores de APO A mayores que el valor límite mínimo. Asimismo, el 39 % de los pacientes tenía valores normales/altos de HDL. Todos estos pacientes cumplían con los criterios de inclusión para SM, pero estos resultados nos llevan a hipotetizar que puede haber una subpoblación de pacientes con SM con valores de HDL protectores que les permitirían tener una evolución diferente en su patología a lo largo del tiempo.

Los niveles de apolipoproteína B (ApoB) constituyen un potente predictor de riesgo cardiovascular y, sin embargo, su estudio en pacientes con síndrome metabólico es escaso. Nosotros encontramos 59 % de los pacientes con APOB elevada (64 % mujeres y 50 % hombres), por lo que sería recomendable incluir este dosaje en los protocolos de estudio en SM.

La relación entre factores inflamatorios y enfermedad cardiovascular sugiere que la inflamación crónica subclínica juega un papel mayor en el desarrollo de la aterosclerosis. La concentración de PCRus es un factor de riesgo independiente, predictor de enfermedad coronaria significativamente asociada con masa grasa y con los distintos componentes del SM.^{20,21} En adultos la PCRus elevada es específica del síndrome metabólico.²² En este estudio, el 39,5 % de los pacientes presentó PCRus elevada y el 73 % tuvo valores de IL6 elevados, aunque no se correlacionaron con la concentración sérica de osteocalcina en ninguno de ambos casos. Se ha descrito que la IL6 participa activamente en el mecanismo de la resistencia a la insulina, ya que altera la señalización de ella en los hepatocitos por la inducción de la proteína SOCS-3 [*Supresor Citokine Signaling-3*], que inhibe la autofosforilación del receptor de la insulina.²³ Por otra parte, debido a la importante contribución en la producción de IL6 que hace el tejido adiposo visceral (entre un 15 a un 30 %), la obesidad abdominal es un factor de riesgo considerable para la aparición del síndrome metabólico.¹⁵

Se ha señalado una estrecha vinculación entre el proceso inflamatorio y el tejido adiposo a través de estructuras comunes que controlarían las funciones metabólicas e inmunológicas. El factor NF-KB y el sistema JAK/STAT regulan la expresión de citoquinas en humanos bajo el estímulo de nutrientes como los ácidos grasos y la glucosa y, posteriormente, por una retroalimentación de las adipocinas producidas por diversos tipos celulares que componen el tejido adiposo visceral.²⁴ Asimismo, las células precursoras de los adipocitos poseen una potente actividad fagocitaria y se

evidencia en ellas una importante plasticidad celular.²⁵ De esta manera, se ha sugerido a través de múltiples trabajos el papel fundamental que cumple el tejido óseo mediante una hormona, la osteocalcina cuya presencia regula la insulinorresistencia, la aparición de diabetes, la obesidad y todo el metabolismo energético. Así, el tejido graso, que es el órgano con función endócrina más extenso, sufre la mediación de otro órgano, en este caso, el esqueleto, y pone en evidencia las múltiples interrelaciones entre ambos, en las que se ven también involucrados numerosos mediadores y biomarcadores.

Se concluye que, en esta población específica, que incluye un rango etario más amplio que en trabajos anteriores hechos con adultos mayores, los niveles bajos de osteocalcina se correspondieron con la elevación de un indicador de insulinorresistencia y con parámetros de mal control metabólico. Existe, así, una asociación inversa de los valores de osteocalcina sérica con el riesgo de aparición de eventos metabólicos adversos.

Referencias bibliográficas

- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130(3): 456-69.
- Murshed M, Schinke T, Mc Kee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol*. 2004; 165(5): 625-30.
- García-Martín A, Reyes-García R, Ávila-Rubio V, Muñoz-Torres M. Osteocalcina: nexo de unión entre homeostasis ósea y metabolismo energético. *Endocrinología y Nutrición* 2013; 60(5): 260-263.
- González-Rosas M, Pérez-Castrillón JL. Regulación endocrina del metabolismo energético a través del hueso. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014; 6 (2): 57-62.
- Almanza-Pérez JC, Blancas-Flores G, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar FJ, Cruz M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. *Gac Med Mex*. 2008; 144(6): 535-42.
- Rosado EL, Monteiro JB, Chaia V, do Lago MF. Effect of Leptin in the Treatment of Obesity and Influences of Diet in the Secretion and Action of Hormone. *Nutr Hosp*. 2006; 21(6): 686-93.
- Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19(5): 161-66
- Bador KM, Wee LD, Halim SA, Fadi MF, Santhiran P, Rosli NF et al. Serum osteocalcin in subjects with metabolic syndrome and central obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2016; 10(1 Suppl 1):S42-5.
- Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic Phenotype. *J Clin Endocr Metab*. 2009; 94(3): 827-32.
- Kunutsor SK, Apekey TA, Laukkanen JA. Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30(8): 599-614.
- Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003; 46(12): 1594-1603.
- Bonanno M, Rey Saravia Seijo M, Zeni SN. Rol de la osteocalcina más allá del hueso. *Actual Osteol*. 2019; 15(2): 78-93.
- Ducy, P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia*. 2011; 54(6): 1291-97.
- Bao YQ, Zhou M, Zhou J, Lu W, Gao YC, Pan XP, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011; 38(1): 50-4.
- Sánchez JC, López DF, Pinzón OA, Sepúlveda JC. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. *Rev Colomb Cardiol*. 2010; 17: 167-176.
- Buccini GS, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinorresistencia, insulinosenesibilidad e insulinosecreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2008; 45: 3-21.
- Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbín E, Dulbecco CA, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol*. 2012 ;109(12):1749-53.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 ; 364(9438): 937-52.
- Ferrer Villahoz B. Influencia de la citoquina Interleuquina 6 (IL-6) adipocitaria y muscular en el control del metabolismo. [Doctorado]. Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Biologia Celular, de Fisiologia i d'Immunologia; 2013.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347(20):1557-65.
- Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004; 279(47): 487-90.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-97.
- Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002; 51(12): 3391-99.
- Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Med Mex*. 2005; 141(6): 505-12.
- Charrière G, Cousin B, Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003; 278(11): 9850-55.