

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**CARACTERÍSTICAS DE EXPRESIÓN GÉNICA DEL TEJIDO
ADIPOSO ABDOMINAL QUE SE ASOCIAN A OBESIDAD
METABÓLICAMENTE BENIGNA EN SUJETOS ADULTOS
OBESOS CHILENOS**

ISABEL MARGARITA ZÚÑIGA BRAVO

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS MÉDICAS Y
BIOLÓGICAS MENCIÓN NUTRICIÓN**

Director de Tesis: Prof. Dr. Fernando Carrasco Naranjo

2015

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Prevalencia y criterios de definición.....	8
1.2.Obesidad metabólicamente benigna, ¿un revés para los mecanismos patogénicos de la obesidad?.....	11
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	21
3. OBJETIVO GENERAL	22
4. OBJETIVOS ESPECIFICOS	22
5. OBJETIVOS SECUNDARIOS	23
6. METODOLOGÍA	24
6.1. Diseño del estudio.....	24
6.2. Sujetos.....	24
6.3. Antropometría y composición corporal.....	26
6.4. Parámetros de laboratorio.....	26
6.5. Muestras de tejido adiposo.....	27
6.6 Aislamiento y cuantificación del ácido ribonucleico.....	28
6.7. Análisis Estadístico.....	28
7. RESULTADOS	30
7.1. Caracterización de la muestra según aspectos clínicos y de laboratorio.....	30
7.2. Diferencias en la expresión de ARNm para proteínas funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal, según fenotipo de sujetos obesos.....	33
7.3. Diferencias en la expresión de ARNm para proteínas funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal, según depósito grasa de origen.....	39
7.4. Caracterización y comparación de parámetros sistémicos entre sujetos con OMB y OMM.....	40
8. DISCUSIÓN	42
8.1. Caracterización de la muestra según aspectos clínicos y de laboratorio.....	42
8.2. Diferencias en la expresión de ARNm para ciertas proteínas funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal según fenotipo de sujetos obesos y depósito grasa de origen.....	44
8.3. Caracterización y comparación de parámetros sistémicos entre sujetos con OMB y OMM.....	49
8.4. Limitaciones del estudio.....	53
9. CONCLUSIONES	56
10. CONSIDERACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES	57
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
12. ANEXOS	72
12.1. Consentimiento informado estudio clínico.....	72
12.2. Certificado de aprobación de Comité de Ética.....	75

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad se asocia a un alto riesgo de desarrollar alteraciones cardiometabólicas, sin embargo la literatura médica ha descrito un subgrupo de obesos que parece estar protegido del desarrollo de estas alteraciones, siendo denominados obesos metabólicamente sanos o con obesidad metabólicamente benigna (OMB). Aún no hay una definición estandarizada para este fenotipo de obesos y los mecanismos que dan cuenta de su existencia son aún especulativos. Sin embargo, se ha observado que varias de las alteraciones que asociarían la obesidad y disfunción del tejido adiposo con enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, no están presentes en estos sujetos.

Objetivos: Investigar en sujetos con obesidad metabólicamente benigna sometidos a cirugía bariátrica la expresión de ciertos genes funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral y compararla con las de obesos con alteraciones metabólicas, así como caracterizar y comparar el estado de inflamación sistémica, patrón de secreción de adipocinas y sensibilidad a la insulina entre ambos grupos de obesos.

Metodología: Los sujetos fueron reclutados del Departamento de Nutrición y Centro de Cirugía de la Obesidad de Clínica Las Condes. Se incluyeron 40 pacientes obesos (índice de masa corporal ≥ 30 y ≤ 45 kg./m²), con circunferencia de cintura alterada, entre 18 y 65 años, y que fueron sometidos a cirugía bariátrica. La muestra fue dividida en 20 sujetos con OMB si presentaron a lo más un criterio del síndrome metabólico y los 20 restantes que no cumplieron la definición propuesta fueron calificados con obesidad metabólicamente maligna (OMM). En ambos grupos se tomaron muestras de tejido adiposo visceral y subcutáneo para el estudio de expresión de genes asociados a inflamación, capacidad de diferenciación del adipocito,

capacidad de acumulación de lípidos y de adiponectina, así como muestras sanguíneas para cuantificación de leptina, adiponectina, IL-6, TNF- α y medición de resistencia a la insulina.

Resultados: sujetos con OMB comparados con aquellos con OMM presentan significativamente mayores niveles de colesterol HDL ($53,4 \pm 11,9$ vs. $43,7 \pm 8,6$ mg/dl, $p < 0,05$) y menores de triglicéridos plasmáticos ($103,5$ ($79,3-125,8$) vs. 175 ($119,8-263,3$) mg/dl, $p < 0,05$), sin evidenciarse otra diferencia significativa en las características clínicas y metabólicas de la muestra. No se observaron diferencias significativas en el patrón de expresión de genes funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal entre ambos grupos de sujetos obesos, ni en los parámetros de inflamación sistémica, patrón de secreción de adipocinas y resistencia a la insulina. Hubo una significativa menor expresión de genes asociados a inflamación del tejido adiposo subcutáneo en los sujetos con OMB al re-definir la condición de benignidad metabólica, es decir, cuando el grupo de obesos benignos cuenta con sólo la CC alterada y el grupo malignos con a lo menos 4 criterios positivos.

Discusión: los criterios tradicionalmente usados para definir la OMB y OMM no logran distinguir diferencias significativas en la función del tejido adiposo de la muestra estudiada. Sólo se aprecian diferencias significativas al extremar la definición, lo que podría sugerir que la disfunción del tejido adiposo asociada a obesidad representa un continuo donde existen sujetos obesos menos y más afectados y que la evidencia existente sobre la presencia de sujetos obesos sanos, se origina sólo por la detección en una etapa temprana de este proceso.

ABSTRACT

Background: Obesity is associated with a high risk of developing cardiometabolic disorders, but the literature has described a subgroup of obese patients who seems to be protected from the development of these alterations, named metabolically healthy obese or with metabolically benign obesity (MBO). There is still no standardized definition for this phenotype of obesity and the mechanisms that account for its existence are still speculative. However, it has been observed that various alterations that associate obesity and adipose tissue dysfunction with cardiovascular disease and type 2 diabetes, are not present in these individuals.

Objectives: To investigate in patients with metabolically benign obesity the expression of certain genes in visceral and subcutaneous adipose tissue, and compare with expression in obese patients with metabolic disorders, as well as to characterize and compare the state of systemic inflammation, secretion pattern of adipokines and insulin sensitivity between the two groups of obese subjects.

Methods: Subjects were recruited from the Department of Nutrition and Center for Obesity Surgery of Clinica Las Condes. 40 obese patients ($BMI \geq 30$ and ≤ 45 kg/ m²) with altered waist circumference, between 18 and 65 years, who underwent bariatric surgery were included. The sample was divided into 20 subjects with MBO if they had until 1 criterion of metabolic syndrome, and 20 patients who did not meet the proposed definition called metabolically malignant obesity (MMO). Visceral and subcutaneous adipose tissue samples from both groups were taken for the study of gene expression associated with inflammation, adipocyte differentiation capacity, lipid storage capacity and adiponectin, as well as blood samples for quantification of leptin, adiponectin, IL-6, TNF- α and insulin concentrations.

Results: Subjects with MBO compared to those with MMO presented significantly higher levels of HDL cholesterol ($53,4 \pm 11,9$ vs. $43,7 \pm 8,6$ mg/dl, $p < 0,05$) and lower plasma triglycerides ($103,5$ (79,3-125,8) vs. 175 (119,8-263,3) mg/dl, $p < 0,05$), with no evidence of other significant difference in clinical and metabolic characteristics of the sample. No significant difference in the expression pattern of functional genes from abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue between the two groups of obese subjects or systemic inflammation parameters, adipokine secretion pattern and insulin resistance were observed. There was a significant lower expression of genes associated with inflammation of the subcutaneous adipose tissue in patients with MBO by redefining benign metabolic condition: when the group of benign obese has only the altered CC and the malignant group presented at least 4 positive criteria.

Discussion: the criteria traditionally used to define the MBO and MMO fail to distinguish significant differences in the function of adipose tissue sample studied. Significant differences were observed only at extreme definition, which could suggest that adipose tissue dysfunction associated with obesity represents a continuum where there are less affected obese subjects and while others are more affected, and that the evidence on the presence of obese healthy subjects is just a picture in a favorable stage of this process.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad se asocia frecuentemente a numerosas complicaciones metabólicas, tales como diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), dislipidemia e hipertensión arterial (HTA), condiciones de reconocido riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) (1). Sin embargo, la literatura médica ha descrito un subgrupo de obesos que parece estar protegido o ser más resistente al desarrollo de estas alteraciones. Estos individuos, denominados obesos metabólicamente sanos o con obesidad metabólicamente benigna (OMB) (2), pese a su aumentada grasa corporal, presentan un perfil metabólico favorable caracterizado por una alta sensibilidad a la insulina, ausencia de HTA, menor concentración de triglicéridos plasmáticos, mayor colesterol de lipoproteínas de alta densidad (col- HDL), mejor perfil inflamatorio con menor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo (TA), menor concentración de proteína C-reactiva (PCR) y de diversas proteínas inflamatorias séricas. Además estos pacientes muestran un mejor perfil secretor de adipoquinas, con mayor concentración sérica de adiponectina y mejor función inmune, caracterizada por mayores niveles de células naturales asesinas (NK: *natural killer*) y de linfocitos T citotóxicos, comparado con sujetos con obesidad metabólicamente maligna (OMM) (3-9). Además, se ha demostrado que el subgrupo de sujetos con OMB presenta menor acumulación de grasa ectópica en hígado y en músculo esquelético, así como también un menor engrosamiento de la íntima carotídea (3,10,11). Estudios han mostrado que la ausencia de estos factores de riesgo metabólicos en este fenotipo de obesos también se asocia a menor desarrollo de DM-2 y ECV (12), junto con menor riesgo de muerte por todas las causas y por ECV (13), en comparación con pacientes con OMM. Sujetos con OMB también presentarían menor riesgo cardiovascular y de falla cardíaca en comparación a sujetos con índice de masa corporal (IMC) normal, pero con síndrome metabólico (SM) (14-

15), sugiriendo que la presencia de SM y no la obesidad *per se* predice un mayor riesgo cardiovascular en el individuo (14,16,17).

Algunas revisiones sistemáticas recientes, sin embargo, señalan que sujetos con OMB tienden a incrementar el riesgo de ECV, mortalidad (18,19) y de desarrollar DM-2 en comparación a sujetos sanos delgados (20). Estudios longitudinales demuestran que más del 30% de sujetos con OMB presentan complicaciones cardio-metabólicas durante un período de 5 a 10 años de seguimiento (21-23), mientras que en una cohorte española de sujetos con OMB, el 50% se convirtió al fenotipo maligno a los 10 años de seguimiento (24), por lo que el tiempo de permanencia de un sujeto obeso en un estado metabólico favorable aún es desconocido. Se han sugerido dos importantes factores de riesgo para esta conversión al fenotipo metabólico maligno: envejecimiento y ganancia de peso adicional. A la inversa, la práctica de actividad física, una dieta sana, el cese del hábito tabáquico y la pérdida de peso fueron asociados con mayor probabilidad de preservar el estado metabólico benigno (22,25). Esto sugiere que sujetos con OMB no están completamente protegidos de enfermedades metabólicas y que el fenotipo de obesos metabólicamente sanos no se traduce en menor riesgo de mortalidad, aunque el riesgo de sujetos con OMM es significativamente mayor (19).

1.1 Prevalencia y criterios de definición.

La evidencia epidemiológica sugiere que la prevalencia de sujetos con OMB sería cercana al 30% de la población obesa (2), pero la falta de una definición estandarizada para identificarlos puede hacer variar este porcentaje desde 7 a 40%, según el criterio utilizado (2,26). El principal criterio común para definir la OMB ha sido la preservación de la

sensibilidad a la insulina, pese al exceso de grasa corporal, y/o la ausencia de complicaciones metabólicas (HTA, dislipidemia, alteración de la glicemia de ayuno, hiperuricemia, inflamación, entre otros) (2). Para la determinación de la sensibilidad a la insulina varios estudios utilizan la técnica de clampeo euglicémico hiperinsulinémico (4-6,17,27), que pese a ser el estándar de oro, es una técnica invasiva, costosa, demorosa y poco aplicable en ensayos de gran escala. Por lo anterior, otros estudios han usado métodos alternativos basados en el test de tolerancia a la glucosa, como el índice de Matsuda (3,28) o una relación entre la glucosa e insulinemia de ayuno, como el Modelo de Evaluación Homeostática (HOMA: *Homeostatic Model Assessment*), en combinación con diversos factores de riesgo metabólico con puntos de corte específicos (2,7,14-15), preferentemente los componentes del síndrome metabólico (SM) (29-32).

En la literatura científica, son pocos los estudios que han comparado las prevalencias, características clínicas y metabólicas entre sujetos con OMB según diferentes criterios de definición. Messier y cols. (33) desarrollaron un estudio de comparación de diferentes métodos de identificación de individuos con OMB en una cohorte de mujeres obesas postmenopáusicas, encontrando prevalencias cercanas al 23% con métodos de combinación de diferentes factores de riesgo metabólicos (15,34) y de 25% usando métodos basados en la sensibilidad a la insulina (clampeo euglicémico hiperinsulinémico (5), índice de Matsuda (3) o índice de HOMA (10)). Pese a que se observaron ciertas diferencias significativas entre el grupo de obesas metabólicamente sanas, definidas por los diversos criterios empleados en este estudio, existieron varias características comunes entre ellas, tales como bajos niveles plasmáticos de triglicéridos (TG), apoproteína B, insulina de ayuno, ferritina, así como bajo índice TG/col-HDL e índice HOMA, sugiriendo que estos criterios pudieran representar la base del consenso para la definición de OMB. Sin embargo, no todos estos criterios cuentan con puntos de corte

claramente establecidos. Por otra parte, la similitud en las prevalencias de mujeres con OMB obtenidas por criterios de combinación de diferentes factores de riesgo metabólico y aquellos basados sólo en la sensibilidad a la insulina sugiere que ambos criterios pueden ser usados para identificar a este subgrupo de sujetos obesos y que, por ende, el riesgo de desarrollar ECV es comparable entre ambas definiciones de benignidad metabólica.

Pese a la falta de un método estandarizado para identificar sujetos con OMB, existe un consenso en definir la obesidad de este fenotipo por un IMC ≥ 30 kg/m². El estudio de Velho y cols. (26) compara las prevalencias y características clínicas de individuos con OMB definidos según seis diferentes criterios, resultantes de variadas combinaciones de factores de riesgo metabólicos (8-10,26,35). Además, estas características fueron evaluadas para diferentes definiciones de obesidad según los marcadores antropométricos: IMC ≥ 30 kg/m², circunferencia de cintura (CC) >102 y >88 cm, para hombres y mujeres, respectivamente, y porcentaje de masa grasa corporal $>40\%$ y $>28\%$, para mujeres y hombres, respectivamente. A diferencia del trabajo de Messier y cols. (33) se encontró una diferencia considerable entre las prevalencias de OMB según los diferentes criterios usados, independiente del marcador antropométrico que definía la obesidad. Además, la prevalencia más alta de OMB se obtuvo cuando la obesidad fue definida por el porcentaje de grasa corporal, aunque los autores no recomiendan su uso, dada la ausencia de un acuerdo internacional sobre los puntos de corte. En comparación con los sujetos obesos definidos por IMC, aquellos con CC alterada presentaron mayor prevalencia de OMB, esto dado por la mayor prevalencia de obesidad abdominal que obesidad definida por IMC en la población de estudio. Pese a que los autores demostraron que la obesidad abdominal se asocia a menor probabilidad de presentar benignidad metabólica, varios autores desestiman el uso de la CC para definir OMB dado que, como lo demostraron Meigs y cols. (12) un alto porcentaje de obesos tienen CC alterada, pero carecen de riesgo de

desarrollar DM-2 o ECV, convirtiéndose en un criterio no discriminador en la identificación del obeso metabólicamente sano.

El trabajo de Meigs y cols. (12) resulta interesante, además, porque es una de las pocas investigaciones que ha evaluado el riesgo de desarrollar DM-2 y ECV en sujetos estratificados por IMC con y sin SM (29) y, con y sin resistencia a la insulina (RI) por el índice de HOMA, a lo largo de un período de 11 años de seguimiento, encontrando que los sujetos obesos con RI o SM presentaron el más alto riesgo de desarrollar DM-2 o ECV. Además, demostró que individuos con OMB identificados por la ausencia de SM o RI por el índice de HOMA muestran un riesgo comparable de desarrollar DM-2 y ECV, sugiriendo que ambos criterios indistintamente podrían ser usados para definir a los sujetos con OMB.

1.2 Obesidad metabólicamente benigna, ¿un revés para los mecanismos patogénicos de la obesidad?

Los mecanismos que dan cuenta de la existencia del fenotipo metabólicamente benigno de obesidad son aún especulativos, sin embargo se ha observado que varias de las alteraciones que asociarían a la obesidad y disfunción del TA con ECV y DM-2, no están presentes en estos sujetos.

Composición corporal y distribución del tejido adiposo

Se ha demostrado que la distribución anatómica del TA es un fuerte predictor de consecuencias adversas en la salud de un sujeto obeso (6). Existe numerosa evidencia que sugiere que el exceso de tejido adiposo visceral (TAV) confiere un incrementado riesgo de desarrollar alteraciones cardiovasculares y metabólicas, independiente del nivel de RI e IMC

que presente el sujeto (36-40). En relación al tejido adiposo subcutáneo (TAS), la evidencia no es tan clara. En humanos, el incremento del TAS en caderas y muslos se ha asociado a disminución del riesgo de disglucemia y dislipidemia, independiente de la grasa abdominal (41). En aquellos sujetos que presentan mayor cantidad de TAV, el aumento del TAS abdominal no empeora el riesgo cardiovascular y metabólico, incluso se ha asociado a efectos beneficiosos sobre el nivel de triglicéridos plasmáticos (36). Sin embargo, hay estudios que han demostrado que el incremento de ambos depósitos grasos se asocia a mayor prevalencia de varios factores de riesgo metabólicos, incluidos la HTA y el SM, siendo esta correlación más fuerte con el TAV que con el TAS (36-39).

El TAV y TAS difieren no sólo en su localización anatómica. En el TAV, la actividad de la enzima lipasa lipoproteica es significativamente mayor, presenta menor sensibilidad al efecto antilipolítico de la insulina y mayor sensibilidad al efecto lipolítico de las catecolaminas (43). Ambos tejidos presentan un diferente perfil inflamatorio y secretor de adipoquinas; se ha demostrado una fuerte correlación negativa entre niveles de adiponectina y TAV, siendo ésta más débil para TAS (39).

Diversos estudios han demostrado que sujetos obesos con insulino-sensibilidad (IS) o catalogados como metabólicamente sanos, pese a un nivel similar de tejido adiposo corporal, presentarían significativamente menos grasa visceral y ectópica en comparación con obesos con RI o con alteraciones metabólicas, no existiendo diferencias en la cantidad de grasa subcutánea abdominal entre ambos (3,4,6,7,11,40,44).

Expansibilidad del tejido adiposo

Algunos estudios sugieren que el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos no está relacionado con la cantidad de grasa que tiene un individuo, sino con la capacidad de la grasa

subcutánea de expandirse para acumular mayor cantidad de triglicéridos (43, 45). Cuando el TAS no es capaz de almacenar más lípidos, estos fluyen hacia órganos no adiposos, comenzando a depositarse ectópicamente en células como miocitos, hepatocitos y células beta del páncreas, causando efectos tóxicos como RI, inflamación y apoptosis. (46). Frente a la necesidad de incrementar los depósitos energéticos, las células precursoras se multiplicarían por mitosis y luego se diferenciarían a adipocitos maduros, permitiendo una expansión hiperplásica del TA (47). Además, en condiciones de sobrenutrición estos adipocitos maduros pueden expandirse en tamaño por mayor acumulación de lípidos intracelulares (45), siendo esta hipertrofia asociada a consecuencias metabólicas adversas (6, 43,45,46).

La acumulación de lípidos en el adipocito involucra la acción de varias enzimas, dentro de ellas la acil-CoA: diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1: acyl-Coa: *diacylglycerol acyltransferases*), enzima microsomal altamente expresada en el TA blanco, músculo esquelético e intestino, que es responsable de la reacción final en la biosíntesis de triglicéridos al esterificar los diacilglicéridos (48). Existe evidencia de que la expresión de DGAT1 tiene una correlación positiva con la sensibilidad a la insulina; sujetos con tolerancia normal a la glucosa tienen significativamente mayor expresión de DGAT1 en TAS en comparación a sujetos con intolerancia a la glucosa, a igual IMC (49). De esta forma, el depósito de triglicéridos en el TAS puede prevenir la lipotoxicidad de órganos no adiposos como músculo esquelético e hígado.

Se ha observado diferencias en la capacidad adipogénica de las células progenitoras de diferentes depósitos. Las células precursoras de adipocitos del TAS de sujetos obesos proliferan más rápido que aquellas del tejido adiposo omental (50) o preperitoneal (47). Sin embargo, para el proceso de diferenciación algunos autores no reportan diferencias entre el TAS y omental (50), mientras que otros señalan una mayor capacidad de diferenciación del TA

intraperitoneal (51). Estas discrepancias pueden deberse a diferencias metodológicas o a la diversidad en células precursoras de los diferentes TA evaluados (50). En cuanto al TA preperitoneal, se demostró una diferenciación más precoz en comparación al TAS, tanto en sujetos eutróficos como obesos, sugiriendo con esto una semejanza en el comportamiento patogénico y de crecimiento con TAV intraperitoneal (47).

La diferenciación de una célula precursora adipocitaria a un adipocito maduro es un fenómeno complejo, caracterizado por la expresión ordenada de genes específicos gatillados por un set de factores de transcripción nucleares. El receptor activado de proliferación de peroxisomas $\gamma 2$ (PPAR $\gamma 2$: *peroxisome-proliferator-activated receptor $\gamma 2$*), es el factor de transcripción nuclear crucial en la diferenciación de células precursoras a adipocitos maduros y se expresa casi exclusivamente en el TA (52).

Se ha señalado que la capacidad de diferenciación de preadipocitos en el TA abdominal está reducido en obesos y se correlaciona negativamente con el tamaño del adipocito (53). En modelos animales, la alteración genética de PPAR $\gamma 2$ conduce bajo condiciones de balance energético positivo, a mayor hipertrofia adipocitaria, IR y diabetes franca (54). Esta hipertrofia además generaría un desequilibrio en el adipocito con reducción de la expresión de varios genes regulados por PPAR $\gamma 2$, incluidos la adiponectina y el receptor GLUT4, con alteración en su traslocación a nivel de la membrana celular para el transporte de glucosa (55,56), junto con una sobreexpresión de genes y citoquinas pro-inflamatorias (53, 57, 58), lo que puede influir en la aparición de complicaciones metabólicas (5,59). McLaughlin y cols. hallaron que el TAS de sujetos obesos insulinosensibles tenía mayor expresión genética de PPAR $\gamma 2$ en comparación a sujetos obesos con RI (60). Otro factor de transcripción regulador de la adipogénesis, CAAT/proteína ligante promotora α (C/EBP α : *CAAT/enhancer binding protein α*), que ha sido

involucrado en la regulación de genes metabólicos y en la homeostasis glucídica y lipídica, manifiesta una menor expresión en sujetos obesos con SM (61).

De esta forma, la alteración en la diferenciación de preadipocitos, particularmente en el tejido adiposo hipertrófico, puede ser un factor patogénico adicional en el desarrollo de la OMM.

Por otra parte, se ha señalado, que la hipertrofia alcanzada por el adipocito y la consecuente presión generada sobre la matriz extracelular, contribuye a la producción de quimioquinas que atraen macrófagos, y a la ruptura del adipocito, liberando ácidos grasos a la circulación, lo que a su vez activa a los macrófagos (46), contribuyendo a la RI (6).

La capacidad de expansibilidad del TA también estaría limitada por la angiogénesis. Se ha sugerido que la disfunción del TA estaría explicada por la hipoxia relativa que sufren los adipocitos alejados de la vasculatura como consecuencia de la expansión del tejido sin una adecuada densidad capilar (62). A su vez, los adipocitos hipertróficos serían demasiado extensos para la distancia de difusión de oxígeno normal en los tejidos (62). Esta hipoxia se asociaría, además, a infiltración de macrófagos y expresión de genes de inflamación (63).

Estado de inflamación crónica asociada a obesidad

Varios de los mecanismos recién mencionados conducen a la producción de citoquinas pro-inflamatorias y a la infiltración de macrófagos en el TA que condicionan la instauración de un estado inflamatorio crónico de bajo grado. La explicación a la presencia y activación de macrófagos en el tejido adiposo aún no está clara. Se cree que los adipocitos hipertróficos e hipóxicos, aumentan su estrés metabólico y alteran su señalización intracelular incrementando las vías pro-inflamatorias, especialmente la actividad del factor nuclear κ B (NF- κ B). Esto resulta en la sobreproducción de adipoquinas pro-inflamatorias (64), dentro de ellas, la proteína

quimio-atrayente de monocitos 1 (MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*) una quemoquina que atrae macrófagos como una forma de despejar los restos celulares después de la apoptosis/necrosis del adipocito (46). Sin embargo, estos macrófagos presentarían un fenotipo más pro-inflamatorio (fenotipo M1), mientras que el tipo de macrófagos presentes en un animal delgado es anti-inflamatorio (fenotipo M2) (65). A su vez, existe evidencia de que los macrófagos secretan citoquinas anti- adipogénicas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) que también pueden afectar la sensibilidad sistémica a la insulina (66). De esta forma se genera un círculo vicioso, las citoquinas (TNF- α) secretadas por macrófagos disminuyen la formación de nuevos adipocitos, conduciendo a mayor hipertrofia de los preexistentes, e inducen la liberación de ácidos grasos saturados vía lipólisis. Se produce un aumento de la actividad del NF- κ B en el adipocito, produciendo quimioquinas, las que atraen y activan más macrófagos. A su vez, los ácidos grasos saturados activan, tanto en macrófagos como en adipocitos, el receptor 4 *toll-like* (TLR4), receptor de superficie capaz de generar respuestas de inmunidad innata (67), incrementando con ello la producción de TNF- α , IL-6 y otras adipoquinas proinflamatorias, que persistirán con la disfunción del adipocito y alteración de la diferenciación de preadipocitos (46). De esta forma, la inflamación local empeora y se propaga sistémicamente vía adipoquinas (64).

Se ha señalado además que la activación del TLR4 altera la sensibilidad a la insulina a través de la activación de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno que inhiben componentes de la señalización interna de insulina, primariamente a través de la fosforilación en serina del substrato de receptor de insulina 1 (67). Se ha demostrado que la expresión de TLR4 y del gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88: *Myeloid differentiation primary response gene 88*), mediador post-receptor de TLR4 que conduce a la inducción de genes proinflamatorios, es significativamente mayor en sujetos

obesos en comparación con sujetos delgados (68,69) y que la expresión de MyD88 se encuentra incrementada en el TAS abdominal de sujetos diabéticos en comparación a sujetos controles no diabéticos (68). La asociación entre obesidad, diabetes mellitus e inflamación sistémica subclínica también se ve reflejada en el hallazgo de una alta producción de IL-6 en el tejido adiposo de sujetos obesos, particularmente en el TAV (70,71), y en sujetos diabéticos, principalmente aquellos con SM (72). Además, se ha observado que el riesgo de desarrollar diabetes es mayor a mayores niveles séricos de IL-6, pero principalmente del marcador inflamatorio proteína C reactiva (PCR), proteína derivada principalmente de la biosíntesis hepática dependiente de IL-6 (73).

Hay estudios que han demostrado que sujetos obesos definidos como metabólicamente sanos o IS presentan un perfil inflamatorio favorable, avalado por menores niveles plasmáticos de PCR e IL-6 en comparación con sujetos con OMM o con RI (5-7). Esto sugiere que un menor estado inflamatorio puede jugar un rol protector en sujetos con OMB y asociarse a menor riesgo de ECV.

Desregulación de adipoquinas

La desregulación en la producción de adipoquinas, inducida por inflamación del tejido adiposo, juega un rol crítico en la fisiopatología del SM y aterosclerosis (66). Probablemente las dos adipoquinas más estudiadas en términos de sus efectos metabólicos sean la leptina y adiponectina. La leptina funciona como un “adipostato” que informa al cuerpo cuando sus concentraciones plasmáticas están reducidas, que hay insuficiente depósitos grasos y regula la energía dependiente de los procesos de ingesta, tasa metabólica y fertilidad (46). Así, esta hormona disminuye sus niveles cuando los depósitos grasos son bajos y en los periodos de ayuno, favoreciendo la alimentación y disminución del gasto energético (66). La secreción de

leptina se diferencia según el tejido graso, siendo mayor en el TAS y menor en el TAV (66). Esto podría guardar relación con el tamaño adipocitario. Se ha observado que los adipocitos de mayor tamaño se encuentran en el TAS y que la expresión y secreción de leptina presenta una correlación positiva con el tamaño del adipocito (56,57).

En el caso de sujetos obesos, se observa una hiperleptinemia asociada a resistencia a su acción, lo cual podría promover un depósito ectópico de lípidos y mayor RI (66). Además, se ha considerado que la leptina contribuye al ambiente inflamatorio sistémico al favorecer la expresión de PCR, la producción de linfocitos T helper 1, la proliferación y activación de monocitos y células NK, y al inducir la secreción de citoquinas aterogénicas y proinflamatorias (74).

Asimismo, se ha demostrado que los adipocitos de obesos con RI presentan una desregulación de la secreción de adiponectina. Estudios han sugerido que la adiponectina se asocia a un mejor perfil lipídico y promueve la hiperplasia del TAS, resultando en una mejor sensibilidad a la insulina (45,66,75). Esta acción sensibilizadora a la insulina resultaría, en parte, de la reducción mediada por una quinasa activada por monofosfato de adenina (*AMPK: AMP-activated protein kinase*) de la gluconeogénesis hepática y del incremento del transporte de glucosa a nivel muscular. La adiponectina además aumenta el consumo de energía y la oxidación de lípidos en hígado y músculo, reduciendo su contenido de triglicéridos, favoreciendo con esto la IS (76). Junto con estas acciones, la adiponectina tendría propiedades cardioprotectoras, anti-inflamatorias y anti-oxidantes, teniendo una importante relevancia clínica en la prevención del SM y arteriosclerosis (66). Sin embargo, y en contraste a la mayoría de adipoquinas, la adiponectina disminuye sus niveles circulantes en los sujetos obesos, con DM-2 y ECV, como consecuencia del aumento del estrés oxidativo y del estado pro-inflamatorio (77). Se ha visto además que la expresión de adiponectina varía según el

depósito graso, siendo significativamente menor en el TAV en comparación al TAS abdominal, independiente del IMC (78). Citoquinas pro-inflamatorias, como TNF- α e IL-6 liberadas particularmente de preadipocitos y macrófagos vecinos, pudieran disminuir localmente la expresión de adiponectina en los adipocitos hipertróficos (57, 78).

Sin embargo, se ha encontrado que cierto grupo de obesos presentan altas concentraciones de adiponectina sérica, siendo similares a sujetos delgados; esto además estaría asociado independientemente al fenotipo de OMB (8) Resultados similares se observan en el estudio de Klötting y cols. (6), donde el grupo de obesos con IS presenta una significativa mayor concentración de adiponectina plasmática. Aún es desconocido si los niveles de adiponectina pueden influir en la presencia de estos fenotipos de obesos (2), aunque en este último estudio (6) se evidencia que tanto la adiponectina plasmática como la infiltración de macrófagos en la grasa visceral son los principales predictores de la sensibilidad a la insulina entre ambos grupos de obesos. En el mismo estudio, los niveles de leptina no difirieron entre obesos con IS v/s IR.

En resumen, los mecanismos asociados a las consecuencias patológicas de la obesidad se encuentran estrechamente interrelacionados entre sí, y sus causas aún no están bien establecidas. El entendimiento de la obesidad y sus consecuencias metabólicas se torna aún más complejo si se considera que existe un subgrupo de obesos que pareciera no estar afecto a las alteraciones comúnmente observadas en la obesidad. Sin embargo, son escasos los trabajos que han estudiado un grupo de variables significativas que permitan caracterizar al tejido adiposo de ambos fenotipos de obesos.

Por lo anterior, en la presente investigación fueron estudiadas variables relacionadas con la expresión génica de proteínas funcionales del tejido adiposo en una muestra seleccionada de sujetos adultos obesos chilenos. Se utilizó como criterio de definición de la población de obesos

metabólicamente benignos a aquellos sujetos con $IMC \geq 30$, pero $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ que, presentando una $CC \geq 88 \text{ cm}$ para las mujeres y ≥ 102 para los hombres, tuvieran como máximo 1 criterio de los 4 restantes del SM (19,20,22), por ser estos criterios universales que han demostrado su asociación a mayor riesgo de desarrollo de ECV y DM-2 (12). El índice de HOMA fue utilizado sólo para análisis posteriores, dada la falta de estandarización en las técnicas de medición de los niveles de insulina en plasma entre los diferentes laboratorios, lo que no permite proponer una definición universal de RI diagnosticada con esta herramienta (81). Conocer los factores determinantes de la OMB permitiría comprender aún mejor la patogenia de la obesidad y contribuir a minimizar los efectos adversos que esta enfermedad trae consigo.

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

De un grupo seleccionado de individuos adultos obesos chilenos, aquellos portadores de una obesidad metabólicamente benigna (que cuentan a lo más con un criterio del síndrome metabólico, además del criterio de circunferencia de cintura alterada) presentan un patrón de expresión de ARNm de proteínas funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal metabólicamente favorable en comparación a aquellos portadores de obesidad metabólicamente maligna.

Este patrón metabólicamente favorable fue definido por la significativa menor expresión de genes asociados a inflamación del tejido adiposo abdominal y al menos una de las siguientes características: mayor expresión de genes asociados a la capacidad de diferenciación del adipocito subcutáneo y visceral, a la capacidad de acumulación de lípidos en el tejido adiposo subcutáneo y a la producción de adiponectina en el tejido adiposo visceral.

3. OBJETIVO GENERAL

Comparar la expresión de ciertos genes funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal entre un grupo de sujetos adultos obesos metabólicamente sanos y un grupo de sujetos adultos obesos con alteraciones metabólicas.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar y clasificar a 40 individuos adultos obesos sometidos a cirugía bariátrica según aspectos clínicos y de laboratorio.
2. Comparar muestras de tejido adiposo abdominal, visceral y subcutáneo, de 20 individuos con obesidad metabólicamente benigna y 20 con obesidad metabólicamente maligna, pareados por género, edad e IMC en relación a los siguientes parámetros:
 - Expresión de ARNm para proteínas asociadas a inflamación: TLR4, MyD88, IL-6.
 - Expresión de ARNm para proteínas asociadas a la capacidad de diferenciación del adipocito: PPAR γ 2, C/EBP α
 - Expresión de ARNm para proteína involucrada en la capacidad de acumulación de lípidos en el adipocito: DGAT1
 - Expresión de ARNm para la proteína antiinflamatoria e insulinosensibilizante adiponectina

5. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar muestras de tejido adiposo abdominal, visceral y subcutáneo, de 20 individuos con OMB y 20 con OMM, pareados por género, edad e IMC en relación a la expresión de ARNm para ciertas proteínas funcionales, según depósito graso de origen.

2. Comparar muestras sanguíneas de 20 individuos con OMB y 20 con OMM, pareados por género, edad e IMC en relación a los siguientes parámetros:
 - Niveles plasmáticos y séricos de TNF- α , IL-6, leptina y adiponectina
 - Resistencia a la insulina, medida por el índice de HOMA-IR.

6. METODOLOGÍA

Esta tesis formó parte del proyecto de investigación “Evaluación de los factores que modulan el desarrollo de obesidad metabólicamente benigna en individuos chilenos”, concursado y aprobado para financiamiento por la Dirección Académica de Clínica Las Condes (DA-CLC 2011).

6.1. Diseño del estudio

Estudio descriptivo de corte transversal con una muestra por conveniencia.

6.2. Sujetos

Los sujetos fueron reclutados del Departamento de Nutrición y Obesidad de Clínica Las Condes. Se incluyeron pacientes obesos ($IMC \geq 30$ y ≤ 45 kg./m²), con edad entre 18 y 65 años, programados para realizarse una cirugía bariátrica (gastrectomía subtotal o bypass gástrico laparoscópico). Se excluyeron aquellos que, por historia clínica o alteraciones de laboratorio, presentaban enfermedades sistémicas (mesenquimopatías, autoinmunes, VIH, entre otras), renales, hepáticas, cardiopatía coronaria, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, cáncer en fase de terapia activa, endocrinopatías como síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad tiroidea no controlada entre otras, alcoholismo y/o drogadicción, cambio de peso significativo (más de un 5% del peso corporal total) en los 6 meses previos, consumo de fármacos que pudiesen alterar el metabolismo hepático o la absorción intestinal de lípidos, y aquellos con antecedente de cirugía bariátrica con componente malabsortivo.

Se definió como obesos metabólicamente sanos a aquellos individuos que presentaron no más de uno de los cuatro siguientes criterios del SM (12), no incluida la circunferencia de cintura (33): 1) presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento farmacológico para la condición, 2) triglicéridos (TG) ≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico para la condición 3) col- HDL $<$ de 40 y 50 mg/dl, para hombres y mujeres, respectivamente o en tratamiento farmacológico para la condición, 4) glicemia de ayuno ≥ 100 mg/dl o en tratamiento farmacológico para la condición. Los obesos metabólicamente malignos fueron aquellos que presentaron dos o más criterios del SM recién expuestos.

Dentro del mes previo a la cirugía, los pacientes fueron evaluados por uno de los siete profesionales médicos nutriólogos participantes del estudio, quienes realizaron las mediciones antropométricas, toma de presión arterial y solicitaron las pruebas de laboratorio. Además, consignaron la historia clínica y en las mujeres el estado de menopausia, uso de terapia hormonal de reemplazo y anticonceptivos orales. Los sujetos hipertensos, diabéticos y dislipidémicos fueron así registrados por sus antecedentes clínicos y los resistentes a la insulina por historia clínica y por presentar un HOMA-IR $\geq 2,6$ (82) en los exámenes preoperatorios. Se seleccionaron 40 sujetos obesos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión para este estudio y de acuerdo a la cantidad de alteraciones del SM se dividieron en metabólicamente sanos y metabólicamente malignos, según se expuso con anterioridad. Ambos grupos fueron pareados por edad, género e IMC. Tras la confirmación de la agenda quirúrgica se informó e invitó vía telefónica a participar en el estudio a los pacientes seleccionados; en caso de aceptar, se les solicitó firmar el consentimiento informado (Anexo 1), el cual quedó disponible en la ficha clínica del paciente y que permitió la toma de muestras en pabellón. El estudio se rigió estrictamente por las normas éticas exigidas internacionalmente para investigaciones en humanos y contó con la aprobación del Comité de Ética de Clínica Las Condes (Anexo 2).

6.3. Antropometría y composición corporal

Se midió el peso corporal y la talla en una balanza digital con estadiómetro Seca® (Vogel & Halke GMBH & Co, Alemania), disponibles en cada box de atención médica, con una precisión de ± 100 g para el peso y $\pm 0,5$ cm para la talla. Las balanzas se encontraban uniformemente calibradas con revisión trimestral. Los sujetos fueron evaluados descalzos y con ropa ligera. Con los datos obtenidos se calculó el IMC (= peso [kg.] /talla [m]²). La presión arterial fue medida con un esfigmomanómetro de mercurio, utilizando un manguito de presión inflable, adecuado al perímetro braquial del individuo. Previo descanso en posición sentada por 5 minutos, se obtuvieron 3 mediciones, a intervalos de 30 segundos, calculándose el valor promedio.

Se midió la circunferencia de cintura con una cinta flexible inextensible a la altura de una línea horizontal imaginaria ubicada entre la última costilla y la cresta ilíaca, con una precisión de 0,5 cm. El porcentaje de masa grasa y masa libre de grasa corporal se determinó con un bioimpedanciómetro tetrapolar de multifrecuencia (5-200 Khz.), Bodystat® modelo QuadScan 4000 (Bodystat Ltda., Douglas, Isle of Man, UK) realizada en horas previas a la cirugía.

6.4. Parámetros de laboratorio

Los sujetos fueron citados con al menos 8 horas de ayuno y se registró la hora de la última comida realizada por cada uno. Las muestras fueron enviadas al laboratorio central de Clínica Las Condes para la determinación de los siguientes parámetros: glicemia, triglicéridos y col-HDL, mediante métodos colorimétricos (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Nueva York,

EEUU), junto a los exámenes preoperatorios de rutina. La resistencia a la insulina fue determinada por el método de HOMA-IR (glicemia de ayuno [mg/dl] x insulinemia de ayuno [uU/ml]/ 405).

Dentro del pabellón quirúrgico y previo al inicio de la cirugía, se extrajo una muestra sanguínea la que fue trasladada inmediatamente a laboratorio para su centrifugación y posteriormente fue alicuotada en criotubos y congelada a -70° - -80°C . Las muestras fueron enviadas a la Escuela de Medicina de Johns Hopkins, Baltimore EEUU para la cuantificación de insulina sérica (Phoenix®, California, EEUU), leptina, adiponectina y TNF- α en plasma e IL-6 en suero por el método ELISA (Invitrogen®, Grand Island, NY).

6.5. Muestras de tejido adiposo

Durante la cirugía bariátrica, se extrajo una muestra de 20 g de tejido adiposo visceral omental y 3 g de tejido adiposo subcutáneo del sitio de la incisión quirúrgica. Tras su extracción, ambas muestras fueron manipuladas inmediatamente en pabellón, lavadas en suero fisiológico, congeladas en nitrógeno líquido y almacenadas a -70° - -80°C . Las muestras de tejido adiposo, etiquetadas con los datos del paciente, fueron enviadas a la Escuela de Medicina de Johns Hopkins, Baltimore USA, para análisis de expresión de ARNm para TLR4, MyD88, IL-6, PPAR γ 2, C/EBP α , DGAT1 y adiponectina.

6.6. Aislamiento y cuantificación del ácido ribonucleico

El tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal fue homogenizado en 1ml de Trizol (Invitrogen, Grand Island, NY) y el total del ácido ribonucleico (ARN) fue extraído de acuerdo al protocolo del fabricante. El ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) fue sintetizado utilizando el Kit *Transcriptor First Strand cDNA Synthesis* (Roche, Basilea, Suiza). Los niveles de ARN mensajero (ARNm) en estado estacionario se determinaron mediante dos pasos de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real cuantitativo (qRT-PCR: *quantitative real-time PCR*) utilizando el LightCycler 480 (Roche, Basilea, Suiza). De cada muestra analizada se obtuvo tres valores del punto de cruce (CP: *crossing point*) y a partir de su media se obtuvieron las concentraciones de ácidos nucleicos mediante la generación de una curva de calibración. La expresión de ARNm para los genes C/EBP α , PPAR γ 2, DGAT1, MyD88, TLR4, IL-6 y adiponectina fue estimada en base a la concentración (ng/ μ L) de ácidos nucleicos en cada muestra y como proporción de la concentración de ciclofilina, gen estándar usado para normalizar las mediciones. Los datos fueron expresados como unidades arbitrarias (UA).

6.7. Análisis Estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó como referencia un estudio previo en sujetos obesos mórbidos con y sin resistencia insulínica, en los cuales se determinaron variables que perseguían objetivos semejantes a los propuestos en este estudio (6). La determinación plasmática de adiponectina, parámetro crítico del estudio, evidenció una diferencia mínima en el promedio de 2,29 ng/mL (6). Para encontrar una diferencia significativa entre el grupo de obesos insulino-sensibles e insulino-resistentes, con una diferencia esperada de al menos 2,29

ng/mL y una desviación estándar máxima de 2,9 ng/mL, con un error α de 0,05 y un poder estadístico de 80% se requirió un tamaño muestral mínimo de 19 pacientes por grupo. Por lo anterior se determinó una muestra total de 40 pacientes, 20 de ellos metabólicamente sanos y 20 pacientes con alteraciones metabólicas. Ambos grupos fueron pareados de modo de no generar diferencias estadísticamente significativas en los promedios de edad, género e IMC entre ambos grupos.

Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables. Los datos se expresan como promedios \pm desviación estándar (DE) para variables continuas y con distribución normal, como medianas y percentiles (25-75) para variables continuas, sin distribución normal, y como números (porcentajes) para variables cualitativas. Las expresión de ARNm para diversas proteínas funcionales del tejido adiposo abdominal, tanto visceral como subcutáneo, del grupo de sujetos con OMB fueron comparados con aquellas de sujetos con OMM mediante la prueba T de Student (variables continuas y distribución normal), prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (variables continuas, sin distribución normal) o prueba chi-cuadrado (variables cualitativas).

Se consideró estadísticamente significativo un $p \leq 0,05$. Se utilizó el software estadístico Statistical Package for Social Science (SPSS) versión 17.0 para el análisis de los datos.

7. RESULTADOS

7.1. Caracterización de la muestra según aspectos clínicos y de laboratorio.

La muestra consistió en 40 sujetos, 24 mujeres y 16 hombres, con un promedio de edad de $36,8 \pm 6,8$ años, (24-53), e IMC promedio de $35,1 \pm 3,3$ kg/m², (30,1-43,4). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía bariátrica (92,5% gastrectomía vertical laparoscópica y 7,5% a bypass gástrico laparoscópico).

En el grupo de mujeres, todas fueron premenopáusicas, 14 usaban regularmente anticonceptivos hormonales, 12 de ellas terapia combinada y 2 sólo progestágeno. El porcentaje de masa grasa corporal fue en promedio de $44,3 \pm 4,9\%$ en las mujeres (34,3-53,3%), y de $32,9 \pm 4,8\%$ en los hombres (26,5-43,2%) ($p < 0,0001$).

De los criterios del síndrome metabólico (SM), un 100% de los sujetos presentó circunferencia de cintura (CC) alterada. Para el resto de los 4 criterios de SM, un 50% presentó menos de 2 criterios y un 50% de los sujetos cumplió 2 o más criterios.

Con respecto al uso de fármacos, 11 pacientes eran usuarios de metformina, 10 de ellos indicada por resistencia a la insulina (RI) y 1 paciente por diabetes tipo 2 (DM-2) en que se asoció a vildagliptina (inhibidor de la enzima DPP-4). Los 2 sujetos usuarios de hipolipemiantes empleaban estatinas.

La muestra fue dividida en los grupos de sujetos con obesidad metabólicamente benigna (OMB) (n=20) si cumplieron con a lo más 1 criterio del SM (además del criterio de CC alterada) y en sujetos con obesidad metabólicamente maligna (OMM) (n=20) si presentaron 2 o más criterios positivos (además de la CC alterada). En el grupo de sujetos con OMB un 45% presentó sólo la CC alterada, mientras que en el grupo de sujetos con OMM, un 60%, 40% y

0% presentó 2, 3 y 4 criterios positivos respectivamente, además del criterio de CC alterada. El porcentaje de sujetos por grupo de obesos que presentó positividad para cada criterio del SM se muestra en la tabla 1. Las características clínicas y metabólicas de ambos grupos se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Porcentaje de individuos con OMB y OMM que presentan positividad para cada criterio del Síndrome Metabólico.

Criterio del SM alterado	% individuos con OMB (n=20)	% individuos con OMM (n=20)	<i>p</i>
Circunferencia de cintura (≥ 88 cm para mujeres y ≥ 102 cm para hombres)	100	100	1
Presión arterial ($\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento farmacológico para la condición)	15	55	0,008
Glicemia de ayuno (≥ 100 mg/dl o en tratamiento farmacológico para la condición)	15	50	0,018
Triglicéridos (≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico para la condición)	10	55	0,002
Colesterol- HDL ($<$ de 40 y 50 mg/dl, para hombres y mujeres, respectivamente o en tratamiento farmacológico para la condición)	15	75	$< 0,001$

Valores expresados en porcentajes en relación al grupo de sujetos obesos de origen. Se aplicó prueba chi-cuadrado para cálculo de significación estadística.

Tabla 2. Características clínicas y metabólicas de la muestra dividida en sujetos obesos metabólicamente benignos y malignos.

Variable	Individuos con OMB (n= 20)	Individuos con OMM (n=20)	P
Género (mujer/hombre), n	12/8	12/8	1
Usuaris de ACO hormonales, n	7	7	1
Edad, años	37,4±7,8 (24-53)	36,1±5,8 (27-49)	0,551
IMC, kg/m ²	34,8±3,5 (30,1-42,8)	35,5±3,2 (30,9-43,4)	0,562
Circunferencia de cintura, cm	105,8±10,8 (88-123)	111,6±8,2 (93-126)	0,086
Masa grasa corporal, %	41,8±7,4 (26,5-53,3)	40,1±7,2 (27,8-51,3)	0,541
Presión arterial sistólica, mmHg*	120 (117,5-120)	120 (110-140)	0,284
Presión arterial diastólica, mmHg*	80 (70-80)	80 (70-80)	0,896
Usuarios de fármacos hipotensores, n	1	6	0,091
Colesterol – HDL, mg/dL	53,4±11,9 (34-76)	43,7±8,6 (33-69)	0,006
Triglicéridos, mg/dL*	103,5 (79,3-125,8)	175,0 (119,8-263,3)	0,002
Usuarios de fármacos hipolipemiantes, n	1	1	1
Glicemia, mg/Dl	91,6±9,6 (75-115)	91,75±9,4 (74-107)	0,947
Usuarios de hipoglicemiantes orales, n	3	8	0,077
Insulina plasmática, µU/mL	10,0±5,7 (1,0-23,7)	8,8±4,9 (2,2-17,7)	0,483
HOMA-IR	2,2±1,2 (0,2-4,6)	2,0±1,1 (0,5-4,5)	0,545
Resistentes a la insulina, n	13	17	0,144
Diabéticos tipo 2, n	1	0	0,311

Valores expresados en promedios ± desviación estándar (rango). *Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba de T de Student para variables continuas y distribución normal, prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas y distribución asimétrica y prueba chi-cuadrado para variables cualitativas.

7.2 Diferencias en la expresión de ARNm para proteínas funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal, según fenotipo de sujetos obesos.

Las muestras de tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal de ambos grupos de sujetos obesos fueron sometidas a análisis de expresión de ARNm de ciertos genes asociados a funciones importantes del tejido adiposo, que incluyeron: C/EBP α , PPAR γ 2, DGAT1, MyD88, adiponectina, TLR4 e IL-6. Como muestra la tabla 3, no se encontraron diferencias significativas en la expresión de ARNm para estos mediadores entre los sujetos con OMB y con OMM; sólo hubo una tendencia a una mayor expresión de ARNm para MyD88 en el TAS y una menor expresión de ARNm para adiponectina en el TAV de sujetos con OMM.

Tabla 3. Expresión de ARNm para proteínas funcionales del TAS y TAV abdominal en sujetos con OMB y OMM.

Expresión de ARNm, UA**	TAS			TAV		
	OMB	OMM	P	OMB	OMM	P
C/EBP α	0,17 (0,14-0,32)*	0,21 (0,16-0,23)*	0,756	0,12 \pm 0,07	0,13 \pm 0,1	0,956
PPAR γ 2	0,81 \pm 0,37	1 \pm 0,49	0,177	0,8 \pm 0,34	0,89 \pm 0,58	0,554
DGAT1	0,96 \pm 0,36	0,91 \pm 0,43	0,697	0,54 \pm 0,24	0,48 \pm 0,16	0,316
MyD88	0,25 \pm 0,09	0,32 \pm 0,13	0,059	0,36 \pm 0,1	0,39 \pm 0,15	0,506
Adiponectina	1,87 \pm 1,26	1,98 \pm 0,89	0,756	1,88 \pm 0,91	1,37 \pm 0,73	0,058
TLR4	0,40 (0,35-0,47)*	0,39 (0,35-0,44)*	0,695	0,45 \pm 0,1	0,43 \pm 0,1	0,567
IL-6	0,24 (0,07-0,54)*	0,39 (0,13-0,60)*	0,291	0,04 (0,02-0,13)*	0,03 (0,02-0,13)*	0,725

Valores expresados en promedios \pm desviación estándar. *Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba de T de Student para variables continuas y distribución normal, prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas y distribución asimétrica ** UA: unidades arbitrarias: expresión de ARNm respecto de expresión de ARNm de ciclofilina

Dado que la definición de benignidad metabólica propuesta permitía incluir a sujetos obesos con hasta un criterio positivo del SM (excluida la CC alterada), la muestra de obesos metabólicamente benignos incluyó a tres pacientes con morbilidades diagnosticadas (hipertensión, dislipidemia y DM-2), cuyo único criterio alterado fue ser usuarios de fármacos para la condición. Con el fin de depurar la muestra de sujetos con OMB se realizó un análisis comparativo de las características clínicas, metabólicas y de expresión de ARN de los genes seleccionados para definir la función del TA considerando a esos tres sujetos como obesos metabólicamente malignos. Como se puede apreciar en la tabla 4, no se aprecian cambios significativos en las características clínicas y metabólicas entre ambos grupos con la nueva clasificación de fenotipos de sujetos obesos. Para el análisis de expresión de ARNm de los marcadores propuestos en TAS y TAV abdominal, se observa que la expresión de ARNm para adiponectina es significativamente menor en el TAV de sujetos con OMM versus sujetos con OMB. No hay diferencias significativas para el resto de los marcadores (Tabla 5).

Tabla 4. Características clínicas y metabólicas de la muestra re-clasificada, incluyendo los pacientes con diagnóstico de hipertensión, dislipidemia y DM-2 en el grupo de sujetos con OMM.

Variable	Individuos con OMB (n= 17)	Individuos con OMM (n=23)	<i>p</i>
Género (mujer/hombre)	11/6	13/10	0,601
Usuarías de ACO hormonales	6	8	0,729
Edad, años	36 ± 7,5	37,3 ± 6,3	0,555
IMC, kg/m ²	35,2 ± 3,6	35,1 ± 3,1	0,924
Circunferencia de cintura, cm	106,1 ± 11,4	110,8 ± 8,3	0,174
Masa grasa corporal, %	41,6 ± 8,2	40,3 ± 6,9	0,659
Presión arterial sistólica, mmHg*	120 (115-120)	120 (110-140)	0,488
Presión arterial diastólica, mmHg*	80 (70-80)	80 (70-80)	0,628
Usuarios de hipotensores, n	0	7	0,012
Colesterol – HDL, mg/dL	53,6 ± 11,8	44,8 ± 9,6	0,013
Triglicéridos, mg/dL	99 (72,5-121,5)	174 (117-275)	0,001
Usuarios de hipolipemiantes, n	0	2	0,499
Glicemia, mg/dL	90,4 ± 8,6	92,6 ± 10	0,460
Usuarios de hipoglicemiantes, n	2	9	0,055
Insulina plasmática, μU/mL	11 ± 5,6	8,2 ± 4,9	0,108
HOMA-IR	2,4 ± 1,1	1,9 ± 1,13	0,133
Resistentes a la insulina	11	19	0,196
Diabéticos tipo 2, n	0	1	0,575

Valores expresados en promedios ± desviación estándar (rango). *Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba de T de Student para variables continuas y distribución normal, prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas y distribución asimétrica y prueba chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

Tabla 5. Expresión de ARNm para proteínas funcionales del TAS y TAV abdominal en sujetos con OMB y OMM, re-clasificando los pacientes con diagnóstico de hipertensión, dislipidemia y DM-2 como sujetos con OMM.

Expresión de ARNm, UA**	TAS			TAV		
	OMB	OMM	P	OMB	OMM	P
C/EBP α	0,18 (0,15-0,38)*	0,21 (0,13-0,22)*	0,352	0,13 \pm 0,08	0,12 \pm 0,09	0,728
PPAR γ 2	0,82 \pm 0,38	0,96 \pm 0,49	0,355	0,81 \pm 0,35	0,87 \pm 0,55	0,728
DGAT1	0,98 \pm 0,39	0,90 \pm 0,41	0,574	0,55 \pm 0,24	0,48 \pm 0,17	0,255
MyD88	0,24 \pm 0,1	0,31 \pm 0,13	0,096	0,36 \pm 0,11	0,38 \pm 0,14	0,642
Adiponectina	2,01 \pm 1,32	1,87 \pm 0,88	0,688	1,95 \pm 0,9	1,38 \pm 0,75	0,034
TLR4	0,41 (0,34-0,47)*	0,4 (0,33-0,47)*	0,662	0,46 \pm 0,09	0,43 \pm 0,19	0,415
IL-6	0,15 (0,05-0,54)*	0,36 (0,14-0,65)*	0,213	0,04 (0,02-0,16)*	0,03 (0,01-0,13)*	0,352

Valores expresados en promedios \pm desviación estándar. *Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba de T de Student para variables continuas y distribución normal, prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas y distribución asimétrica ** UA: unidades arbitrarias: expresión de ARNm respecto de expresión de ARNm de ciclofilina.

Con el objetivo de evaluar las diferencias en la expresión de ARNm de marcadores de función del tejido adiposo considerando modificaciones a la definición de benignidad/malignidad metabólica propuesta, se analizó la expresión de ARNm para MyD88 en TAS dado su tendencia a ser mayor en el grupo de sujetos con OMM, adiponectina en TAV, que mostró ser significativamente menor en este grupo al re-clasificar la muestra (tabla 5), e IL-6 en TAS como parámetro inflamatorio con significativa expresión en este depósito de grasa, separando la muestra total en tres grupos, según el número de criterios positivos del SM (incluida la CC alterada): Grupo 0: cumplen con a lo más 1 criterio positivo, Grupo 1: presentan 2 o 3 criterios positivos y Grupo 2: cumplen con 4 o 5 criterios positivos. En la tabla 6 se

pueden observar las características clínicas y metabólicas de la muestra según la nueva distribución propuesta.

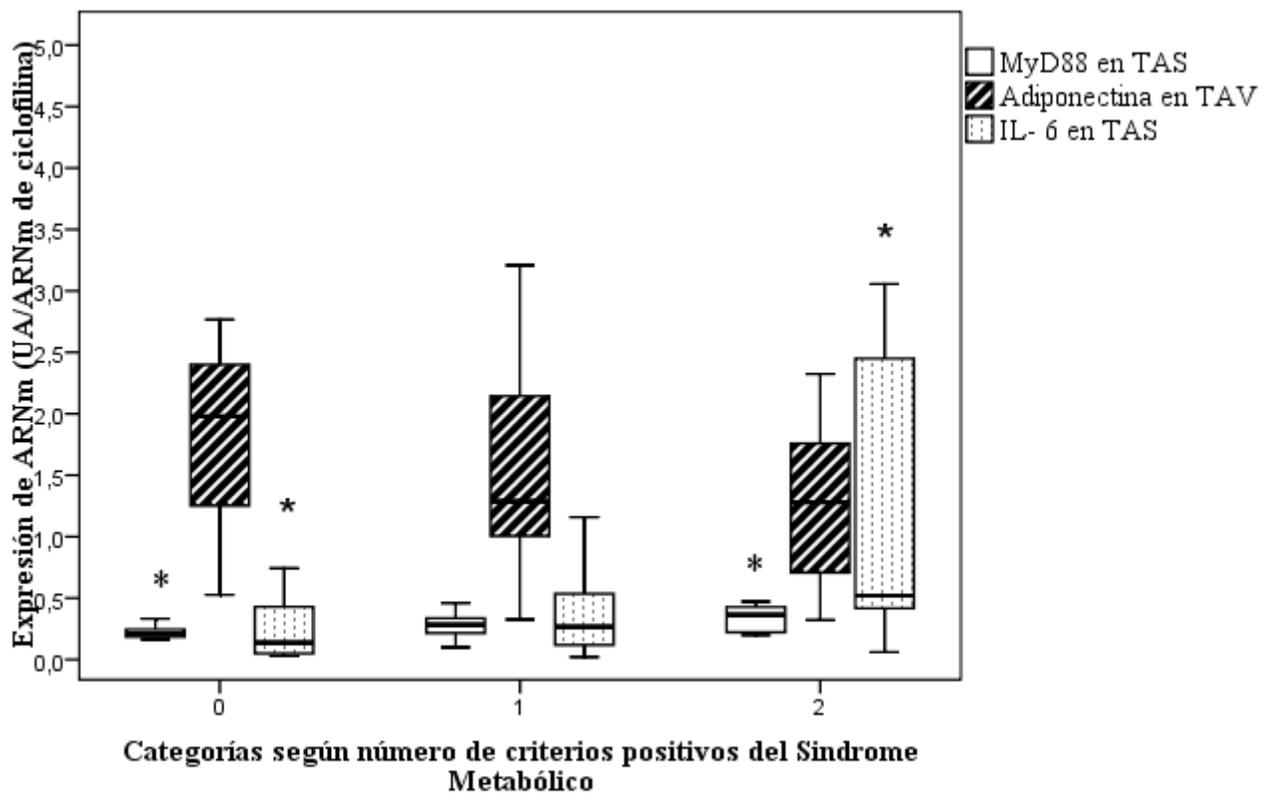
Tabla 6. Características clínicas y metabólicas de la muestra, categorizada según número de criterios positivos del Síndrome Metabólico.

Variable	Individuos con 1 criterio del SM (n= 11)	Individuos con 2-3 criterios del SM (n= 21)	Individuos con 4-5 criterios del SM (n=8)	<i>p</i>
Género (mujer/hombre), n	8/3	8/13	5/3	0,292
Usuaris de ACO hormonales, n	5	6	3	0,224
Edad, años	38 (27-38)	35 (31,5-43,5)	37,5 (33,25-41,75)	0,645
IMC, kg/m ²	35 (32,9-38,6)	35 (32,3-37,5)	33,6 (32,1-36,4)	0,716
Circunferencia de cintura, cm	103 (95,5-109,5)	111 (103-117)	117 (112-120)	0,109
Masa grasa corporal, %	41,8 (41,1-48,9)	41,8 (34,5-37,5)	37,7 (32,6-44,3)	0,344
Presión arterial sistólica, mmHg	120 (110-120)	120 (110-127)	117 (120-147,5)	0,065
Presión arterial diastólica, mmHg	80 (70-80)	80 (70-82)	80 (73,3-83,8)	0,486
Usuarios de fármacos hipotensores,n	0	4	3	0,101
Colesterol – HDL, mg/dL	56 (50-72)	45 (39,5-51,1)	39,8 (36,3-42,5)	0,001
Triglicéridos, mg/dL	97 (74-125)	128 (102,5-178,5)	202,5 (131,8-320,5)	0,012
Usuarios de fármacos hipolipemiantes, n	0	1	1	0,466
Glicemia, mg/dL	88 (79-96)	92 (86,5-99,5)	96,5 (84,5-102,5)	0,342
Usuarios de hipoglicemiantes orales, n	0	7	4	0,038
Insulina plasmática, µU/mL	12,5 (8,1-16,9)	8,4 (4,3-12)	5,5 (4,1-10,7)	0,070
HOMA-IR	2,8 (1,9-3,3)	1,8 (9-2,8)	1,2 (0,9-3,7)	0,110
Resistentes a la insulina, n	7	17	6	0,561
Diabéticos tipo 2, n	0	1	0	0,629

Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba no paramétrica Kruskal- Wallis para variables cuantitativas y prueba chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

Como se muestra en la Figura 1, se observó una diferencia significativa en la expresión de ARNm para MyD88 en TAS e IL-6 en TAS entre las categorías extremas propuestas. Sólo para la expresión de MyD88 en TAS hubo una diferencia significativa entre los tres grupos ($p 0,049$), mientras que para IL-6 en TAS sólo hubo una tendencia ($p 0,053$).

Figura 1. Expresión ARNm para MyD88 en TAS, Adiponectina en TAV e IL-6 en TAS según categorías derivadas del número de criterios positivos del Síndrome Metabólico



Valores expresados en medianas (rango intercuartílico) Se aplicó prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

*Diferencia de MyD88 en TAS entre categoría 0 y 2: $p 0,032$. *Diferencia de IL-6 en TAS entre categorías 0 y 2: $p 0,032$. Categoría 0: individuos con 1 criterio del SM, Categoría 1: individuos con 2-3 criterios del SM, Categoría 2: individuos con 3-4 criterios del SM.

7.3. Diferencias en la expresión de ARNm para proteínas funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal, según depósito graso de origen.

Para la mayoría de los marcadores evaluados se observaron diferencias significativas en su expresión según el depósito graso de origen. En ambos grupos de sujetos obesos se evidenció una significativa mayor expresión de ARNm para C/EBP α , DGAT1 e IL-6 en el TAS, mientras que la expresión de ARNm para MyD88 fue significativamente mayor en ambos grupos en el TAV. La expresión de ARNm para adiponectina fue significativamente mayor en el TAS que en el TAV, sólo en sujetos con OMM (Tabla 7).

Tabla 7. Expresión de ARNm para ciertas proteínas funcionales del TAS y TAV abdominal en sujetos con OMB y OMM, según depósito graso de origen.

Expresión de ARNm, UA**	OMB			OMM		
	TAS	TAV	<i>p</i>	TAS	TAV	<i>P</i>
C/EBP α	0,17 (0,14-0,32)*	0,12 \pm 0,07	0,001	0,21 (0,16-0,23)*	0,13 \pm 0,1	0,014
PPAR γ 2	0,81 \pm 0,37	0,8 \pm 0,34	0,944	1 \pm 0,49	0,89 \pm 0,58	0,499
DGAT1	0,96 \pm 0,36	0,54 \pm 0,24	0,000	0,91 \pm 0,43	0,48 \pm 0,16	0,000
MyD88	0,25 \pm 0,09	0,36 \pm 0,1	0,000	0,32 \pm 0,13	0,39 \pm 0,15	0,038
Adiponectina	1,87 \pm 1,26	1,88 \pm 0,91	0,988	1,98 \pm 0,89	1,37 \pm 0,73	0,035
TLR4	0,40 (0,35-0,47)*	0,45 \pm 0,1	0,100	0,39 (0,35-0,44)*	0,43 \pm 0,1	0,765
IL-6	0,24 (0,07-0,54)*	0,04 (0,02-0,13)*	0,009	0,39 (0,13-0,60)*	0,03 (0,02-0,13)*	0,000

Valores expresados en promedios \pm desviación estándar. *Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba de T de Student para variables continuas y distribución normal, prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas y distribución asimétrica ** UA: Unidades arbitrarias: expresión de ARNm respecto de expresión de ARNm de ciclofilina.

7.4. Caracterización y comparación de parámetros sistémicos entre sujetos con OMB y OMM.

La inflamación sistémica y el patrón de secreción de adipocinas fueron caracterizados en ambos grupos de sujetos obesos mediante la medición de TNF α e IL-6, y de adiponectina y leptina, respectivamente. Como se aprecia en la Tabla 8, no hubo diferencias significativas en las mediciones entre sujetos con OMB y OMM.

Tabla 8. Resultados de mediciones en suero y plasma de parámetros sistémicos en sujetos con OMB y OMM.

Variable	Individuos con OMB (n= 20)	Individuos con OMM (n=20)	P
IL-6, pg/mL (suero)*	1,44 (0,52-1,40)	1,43 (0,63-1,54)	0,558
TNF- α , pg/mL (plasma)	11,41 \pm 2,17(7,37-15,38)	11,79 \pm 3,63(7,04-23,46)	0,696
Adiponectina, μ g/mL (plasma)	13,97 \pm 5,39(7,04-24,88)	14,89 \pm 6,12(10,40-38,82)	0,617
Leptina, μ g/L (plasma)	29,21 \pm 16,65(9,36-58,93)	33,99 \pm 21,35(8,76-93,09)	0,434

Valores expresados en promedios \pm desviación estándar (rango). *Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba de T de Student para variables continuas y distribución normal, prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas y distribución asimétrica

Tampoco se aprecian diferencias significativas en las mediciones entre sujetos con OMB y OMM al re-clasificar a aquellos pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión arterial o dislipidemia como OMM (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de mediciones en suero y plasma de parámetros sistémicos, re-clasificando los pacientes con hipertensión, dislipidemia y DM-2 como sujetos con OMM.

Variable	Individuos con OMB (n= 17)	Individuos con OMM (n=23)	P
IL-6, pg/mL (suero)	0,98 (0,55-1,51)*	1,04 (0,51-1,7)*	0,882
TNF- α , pg/mL (plasma)	11,39 \pm 2,3	11,76 \pm 3,41	0,705
Adiponectina, μ g/mL (plasma)	13,84 \pm 5,52	14,87 \pm 5,94	0,580
Leptina, μ g/L (plasma)	29,67 \pm 17,8	33,02 \pm 20,2	0,589

Valores expresados en promedios \pm desviación estándar. *Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba de T de Student para variables continuas y distribución normal, prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas y distribución asimétrica

Tampoco se observó diferencias significativas en la cuantificación de estos parámetros sistémicos al comparar los grupos extremos con la re-definición de benignidad metabólica (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de mediciones en suero y plasma de parámetros sistémicos categorizada según número de criterios del SM.

Variable	Individuos con 0-1 criterios del SM (n= 11)	Individuos con 4-5 criterios del SM (n=8)	p
IL-6, pg/mL (suero)	1,07 (0,55-3,2)	1,03 (0,45-1,54)	0,817
TNF- α , pg/mL (plasma)	11,32 (9,46-12,77)	10,6 (8-13,2)	0,741
Adiponectina, μ g/mL (plasma)	12,24 (7,86-18,5)	15,36 (12,66-17,03)	0,248
Leptina, μ g/L (plasma)	32,7 (12,13-43,9)	40,3 (16,3-55,4)	0,364

Valores expresados en medianas (rango percentilar 25-75). Se aplicó prueba no paramétrica U de Mann-Whitney

8. DISCUSIÓN

La obesidad se asocia frecuentemente a numerosas complicaciones metabólicas de reconocido riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, la literatura médica ha descrito un subgrupo de obesos que parece estar protegido o ser más resistente al desarrollo de estas alteraciones. Estos individuos, denominados obesos metabólicamente sanos o con obesidad metabólicamente benigna (OMB), pese a su aumentada grasa corporal, presentan un mejor perfil metabólico, inflamatorio y secretor de adipoquinas, en comparación a sujetos con obesidad metabólicamente maligna (OMM).

En la presente investigación se pretendió demostrar que de un grupo seleccionado de individuos adultos obesos chilenos, aquellos portadores de una obesidad metabólicamente benigna presentan un patrón de expresión de ARNm de proteínas funcionales del tejido adiposo abdominal metabólicamente favorable, definida por una menor expresión de genes asociados a inflamación, y a mayor expresión de genes asociados a diferenciación, adipogénesis y producción de adiponectina, en comparación a aquellos portadores de obesidad metabólicamente maligna, mediante el estudio sistemático de la expresión génica de ciertos marcadores de la función del tejido adiposo visceral y subcutáneo abdominal, así como características de inflamación sistémica y sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los resultados obtenidos en la presente investigación no comprueban la hipótesis propuesta.

8.1. Caracterización de la muestra según aspectos clínicos y de laboratorio

Al comparar ambos fenotipos de obesos, estos presentan una relativa homogeneidad en sus características clínicas y metabólicas. El grupo de mujeres no presentó diferencias en su

estado de menopausia ni en el uso de hormonas sexuales. Tampoco se aprecian diferencias significativas en la composición corporal y sólo una tendencia a una mayor circunferencia de cintura en el grupo de sujetos con OMM, pese a ser éste último un indicador de obesidad central y de grasa visceral, y por ende, de mayor riesgo metabólico. Por otra parte, y pese a los criterios de definición de cada fenotipo de obesos, tampoco se observaron grandes diferencias en los parámetros metabólicos. La presión arterial sistólica y diastólica presentó iguales medianas entre ambos grupos de obesos, aunque este resultado está influenciado por el uso de fármacos hipotensores. El bajo uso de hipolipemiantes en la muestra permitió evidenciar mayores concentraciones de triglicéridos y menores concentraciones de colesterol HDL en el grupo de sujetos con OMM.

El tratamiento farmacológico con metformina en la muestra, ya sea por la condición de diabético o de resistencia a la insulina, homogeniza los valores de glicemia hacia rangos normales en ambos grupos, y podría enmascarar una mayor concentración de insulina plasmática e índice HOMA-IR en el grupo de sujetos con OMM. Aun así, la resistencia a la insulina es una característica común de ambos grupos y dado que no constituyó un criterio de definición de los fenotipos, podría sugerir un alto riesgo metabólico de la muestra en estudio, que no se logra pesquisar con los criterios clásicos del síndrome metabólico.

8.2. Diferencias en la expresión de ARNm para ciertas proteínas funcionales del tejido adiposo subcutáneo y visceral abdominal según fenotipo de sujetos obesos y depósito graso de origen.

La inflamación crónica asociada a la obesidad se explica en gran parte por la activación en el tejido adiposo de los receptores *toll-like* (TLRs), específicamente TLR2 y TLR4, los que juegan además un papel importante en la inmunidad innata. La señalización de TLR4 tiene dos vías intracelulares, una dependiente de MyD88, que resulta en la liberación de citoquinas proinflamatorias, y otra independiente de MyD88 que conduce a la liberación de interferón 1. TLR2, al contrario, sólo presenta la vía dependiente de MyD88 (67, 83, 84).

No se evidenció una diferencia en la expresión génica de TLR4 en esta investigación (TLR2 no fue evaluado) y sólo se observó una tendencia a mayor expresión de ARNm para MyD88 del TAS en el grupo de sujetos con OMM. Es importante destacar que esta diferencia se aprecia sólo en el TAS, sugiriendo que el TAV, en donde la expresión de MyD88 es significativamente mayor en ambos grupos de sujetos obesos, tendría las mismas condiciones de inflamación. La mayor expresión génica de MyD88 en el TAS también se observó en otros estudios realizados en sujetos obesos y diabéticos, en comparación a sujetos delgados y no diabéticos (68, 69).

Así como se ha demostrado que la liberación de IL-6 es mayor en el TAV en comparación al TAS (70, 71), en la presente investigación se encontró que la expresión génica de IL-6 es significativamente mayor en el TAS en comparación al TAV de ambos grupos de obesos. Independiente de si la producción de IL-6 es mayor en adipocitos o células del estroma vascular, lo cierto es que el TAS tendría una mayor participación en la cuantificación de IL-6

circulante en la muestra estudiada, lo que apoya la idea de la importancia de la inflamación del TAS.

Las diferencias de expresión de ARNm para adiponectina entre el tejido graso omental y subcutáneo abdominal no tiene en la literatura una versión única. Hay estudios que no reportan diferencias (85) y otros muestran menor expresión de adiponectina en el TA omental en comparación al TAS abdominal (78, 86). En esta investigación no hubo diferencias en la expresión génica de adiponectina entre el TAS y TAV en el grupo de sujetos con OMB, aunque se observó una tendencia a que el grupo de sujetos con OMM presentara menor expresión de ARNm para adiponectina en el TAV en comparación al TAS. Esta tendencia adquiere significancia estadística al excluir del grupo de sujetos con OMB a los pacientes con diagnóstico de DM-2, HTA y dislipidemia. Este último hallazgo sería compatible con un nivel de inflamación más elevado en el TAV del sujeto con OMM. Son varios los estudios que han demostrado que citoquinas del propio TA, tales como interleuquina 1 β , TNF α e IL-6, actúan como fuertes inhibidores de la expresión génica de adiponectina (78, 87, 88), sugiriendo que la inflamación modula negativamente los niveles de esta adipoquina.

Hasta ahora, los resultados obtenidos sugerirían que el TAS también tendría un rol en la disfunción del TA asociada a obesidad. Varios investigadores han propuesto al TAV como el principal responsable del riesgo metabólico (36-40), dado principalmente por su mayor actividad lipolítica que determina un aumento en la liberación de ácidos grasos libres (AGL) a la circulación. Estos AGL pueden directamente entrar a la circulación portal hepática y conducir a un incremento en la síntesis de lípidos, gluconeogénesis y RI hepática (89). Sin embargo, la contribución de la lipólisis visceral a la disponibilidad sistémica de AGL es reducida, cercana al 5% (90). La RI sistémica no sólo es el resultado de la RI hepática mediada por AGL, si no que considera también el importante aporte de lo que ocurre en órganos

periféricos expuestos también a lipotoxicidad, como el músculo esquelético. En este sentido, se ha demostrado que la gran mayoría de los AGL sistémicos provienen del TA no esplácnico, dado su mayor volumen (91), lo que sugiere que el TAS troncal pudiera tener un rol preponderante en el desarrollo de RI asociada a obesidad, como lo han mostrado algunos estudios (92, 93).

La inflamación del TA ha sido identificada como otro mediador de la RI sistémica. Se ha reportado una asociación significativa entre la infiltración de macrófagos del TAS con RI e inflamación sistémica subclínica, junto con una sobrerregulación de mediadores de inflamación en el TAS (94). En asociación a un aumento de citoquinas inflamatorias en el TAS, se ha demostrado que los genes de diferenciación de adipocitos están subregulados (95), sugiriendo que el TAS también está afecto a una disminución de la adipogénesis.

La contribución del TAS a la patogénesis de algunas enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad estaría en directa relación a su capacidad de expansibilidad. El incremento en la ingesta calórica resulta en un incremento en la acumulación de grasa en los adipocitos del TAS. Esto puede continuar hasta que se alcanza un “punto de inflexión” y la capacidad de expansibilidad del TAS no es capaz de satisfacer la demanda de depósito de triglicéridos. Esto ocurriría en conjunto con una hipertrofia adipocitaria que establece una reacción inflamatoria y alteración de la diferenciación de nuevos adipocitos del TAS. La persistencia del exceso de ingesta calórica determinaría un “derrame” de ácidos grasos y depósito de triglicéridos en tejidos ectópicos, incluidos el TAV e hígado (96). Es posible que, dependiendo de factores ambientales y genéticos, este “punto de inflexión” sea alcanzado a diferentes niveles de adiposidad, incluso en sujetos no obesos y que mientras no sea sobrepasado, no se manifiesten las alteraciones típicamente asociadas a la obesidad, tales como la RI.

Se ha señalado que en condiciones de un balance energético positivo, la isoforma PPAR γ 2 juega un rol importante en mediar la expansión de la masa adiposa y disminuir la lipotoxicidad (54). La alteración genética de PPAR γ 2 no sólo perjudica la expansibilidad del TA comprometiendo el crecimiento hiperplásico, sino que también, como lo demostrara Medina-Gómez y cols., conduce a una RI severa e hiperglicemia posterior, por alteración del transportador GLUT4 y falla en la expansión de la masa de células β -pancreáticas sensible a insulina (54, 97). Estos autores además plantean que la disminución de triglicéridos y el aumento de DAG, ceramidas y de otras especies lipídicas reactivas asociadas con resistencia a la insulina en el TA, hígado, músculo esquelético e islotes pancreáticos de modelos animales con falla en la expresión de PPAR γ 2, se explicaría por el rol protector que desempeña en estos tejidos al incrementar la capacidad de tamponar especies lipídicas tóxicas, permitiendo la acumulación más inocua de triglicéridos (54).

En la presente investigación, no se evidenció una diferencia significativa en la expresión de ARNm para la proteína adipogénica PPAR γ 2 entre ambos grupos de sujetos obesos, y tampoco entre el TAS y TAV. De acuerdo a la evidencia recién presentada, esto podría significar que la falta de diferencia se extiende también a condiciones similares de hipertrofia adipocitaria y capacidad de diferenciación, estado de sensibilidad a la insulina y lipotoxicidad entre ambos grupos de sujetos obesos. La RI es una característica común en la muestra estudiada y dado que la benignidad metabólica no estuvo definida por su ausencia, es esperable no encontrar diferencias en la capacidad de expresión de PPAR γ 2, como si se detectó en estudios anteriores (60). También es posible que la similitud de los resultados se explique por el número reducido de sujetos estudiados.

Tampoco se encontró diferencias en la expresión génica de C/EBP α entre ambos fenotipos de obesos. Hay estudios que han demostrado que C/EBP α no sólo es necesario sino

que es suficiente para iniciar el programa de diferenciación adipocitaria (98). De acuerdo a esto, los resultados obtenidos en esta investigación avalan la sugerencia de que ambos grupos de sujetos obesos presentan similares capacidades de diferenciación. Al igual que en trabajos anteriores (99), se encontró que la expresión de C/EBP α es significativamente mayor en el TAS que en el TAV. Esto pudiera sugerir que dada la capacidad limitada de almacenamiento de lípidos del TAV, se encuentra incrementada la expresión de C/EBP α en el TAS con el fin de aumentar la capacidad total. De esto también daría cuenta el hallazgo de una significativa mayor expresión de DGAT1 en el TAS en comparación al TAV en ambos fenotipos de obesos, como una forma de aumentar la capacidad de almacenamiento de lípidos para prevenir la lipotoxicidad periférica.

Al excluir del grupo de sujetos con OMB a los portadores de enfermedades asociadas a la obesidad (hipertensión, dislipidemia y DM-2), pese a ser éste su único criterio positivo del SM, se observa que sólo la expresión de ARNm para adiponectina del TAV se torna significativamente menor en el grupo de sujetos con OMM en comparación al grupo de obesos benignos. Del mismo modo, se observa que las diferencias de expresión génica de los marcadores de función del tejido adiposo, MyD88 en TAS e IL-6 en TAS, se tornan significativas al extremar la definición del grupo de sujetos con OMB y OMM. En general, las diferencias de estos marcadores se aprecian en la muestra estudiada cuando el grupo de sujetos con OMB no cuenta con criterios positivos del SM, salvo la CC alterada, y el grupo de sujetos con OMM reúne a lo menos 4 criterios positivos del SM. Esto podría significar que en la muestra de sujetos obesos adultos chilenos para lograr distinguir a un grupo de obesos con significativa mayor malignidad metabólica, en términos de función del tejido adiposo, se debería considerar en el grupo sujetos con OMM a aquellos con morbilidades importantes, mientras que el grupo con OMB pudieran representar sólo el inicio de un proceso en curso.

Dado que no existió un grupo control no obeso, no se puede establecer la magnitud de las alteraciones en la expresión génica de los marcadores de función del TA estudiados en la muestra seleccionada. Debido a esto, la relativa homogeneidad en los resultados del análisis de expresión génica entre ambos grupos de sujetos obesos, podría indicar que pese a existir diferencias clínicas metabólicas, existe un semejante patrón de expresión génica de proteínas funcionales del TA en ambos fenotipo de obesos y que los criterios tradicionalmente usados para definir la OMB y OMM no logran distinguir diferencias significativas en la función del TA de la muestra estudiada.

8.3. Caracterización y comparación de parámetros sistémicos entre sujetos con OMB y OMM.

Son varios los estudios que han demostrado altos niveles de IL-6 y TNF- α en sujetos obesos, sobre todo aquellos con SM o DM-2 (70-72). Sin embargo hay otros trabajos que han indicado resultados contradictorios. Pese al hallazgo que TNF- α está sobre-expresado en el TAV de sujetos obesos e insulinoresistentes (66, 100), existen estudios que no han encontrado un incremento en la circulación de TNF- α en obesidad (100, 101). Se ha observado, que la concentración plasmática de TNF- α es alrededor de 100 veces inferior a la liberada por el TA (70), lo que pudiera indicar que esta citoquina ejerce principalmente una acción local a nivel del adipocito, de una forma paracrina/autocrina. El hallazgo de que TNF- α estimula la lipólisis en el adipocito (102) sugiere que el aumento consecuente de ácidos grasos no esterificados localmente, sería uno de los mecanismos a través de los cuales TNF- α contribuye a la insulino-resistencia. Además, se demostró una fuerte correlación entre la secreción de IL-6 y TNF- α en el TA (100), lo que estaría en concordancia con una acción local de esta citoquina.

La falta de diferenciación significativa entre los niveles plasmáticos de TNF- α del grupo de sujetos con OMB y OMM en la presente investigación, pudiera indicar lo recientemente expuesto; si se piensa que la acción deletérea que ejerce TNF- α sobre la sensibilidad a la insulina es un efecto más bien local sobre el TA, sería más probable encontrar diferencias entre los grupos estudiados a este nivel, y no a nivel sistémico.

En el caso de IL-6, también existen en la literatura científica algunas controversias. En las últimas décadas IL-6 también ha sido reconocida como una mioquina, tras comprobarse su producción y liberación desde el músculo esquelético en contracción durante el ejercicio físico (103). Los niveles plasmáticos de IL-6 aumentan en forma casi exponencial (hasta 100 veces) durante el ejercicio seguido de un rápido descenso hacia niveles basales (104). Se ha sugerido que el ejercicio físico induce un fuerte efecto antiinflamatorio y que la IL-6 estaría implicada en la reducción de los niveles plasmáticos de TNF- α mediante la inducción de citoquinas anti-inflamatorias, como IL-10 y el antagonista del receptor de IL-1 (105-106). En modelos animales bloqueados para la producción de IL-6, se demostró la aparición de obesidad y resistencia a la insulina, los que fueron revertidos tras la administración de IL-6 (106). Dado que TNF- α puede inducir resistencia a la insulina (107), se sugiere que el ejercicio físico contribuye a la insulino-sensibilidad a través de la supresión de TNF- α , mediada por el aumento plasmático de IL-6. Además, estudios han demostrado que IL-6 incrementa *in vitro* la captación basal de glucosa y la translocación del transportador de glucosa, GLUT4, hacia la membrana plasmática, junto con un aumento de la oxidación de lípidos (108). Estos hallazgos estarían en concordancia con un efecto beneficioso de IL-6 sobre el metabolismo, lo que se contrapone con numerosos estudios en donde niveles plasmáticos elevados de IL-6 se asocian con SM y RI (70-72). Una potencial explicación a estos efectos divergentes pudiera ser que la elevación crónica de IL-6 y no la aguda durante el ejercicio, tenga un débil o ningún efecto sobre el músculo,

contribuyendo de esta forma a la RI sistémica, particularmente en hígado y TA (109). Por otra parte, hay estudios que han señalado que el entrenamiento físico se asocia a menores niveles basales de IL-6 y a una sobreexpresión de su receptor muscular, aludiendo a un incremento en la sensibilidad muscular a esta citoquina (110). La falta de diferencia en los niveles séricos de IL-6 entre ambos grupos de sujetos obesos estudiados pudiera expresar, en este sentido, la falta de acción de IL-6 sobre un músculo esquelético poco entrenado, en una muestra de sujetos probablemente sedentaria, junto con similares niveles de inflamación del TAV, como se ha comentado anteriormente. Por otra parte, varios estudios han demostrado que IL-6 tiene un ritmo circadiano de secreción, con niveles máximos durante el sueño y un patrón bifásico de secreción durante el día (111). En esta investigación, las muestras sanguíneas no fueron tomadas a todos los pacientes a la misma hora, lo que según la evidencia recién mencionada, podría influir en la falta de diferencias significativas entre los grupos de sujetos obesos.

Tampoco se encontró diferencias significativas en la concentración plasmática de leptina y adiponectina, lo que indica que no hay diferencias en el patrón de secreción de estas adipoquinas entre ambos grupos de sujetos obesos. Este hallazgo concuerda con otros estudios (6) en donde, para el caso de leptina, no se encontraron diferencias entre obesos con IS vs. IR, sin embargo, sí se ha reportado un significativo mayor nivel de adiponectina en sujetos obesos con fenotipo metabólico sano (6, 8), siendo incluso este parámetro uno de los principales predictores de benignidad (6). En ambos casos, no se encontró un patrón de concentración plasmática asociada al género (datos no mostrados). Dado que adiponectina presenta propiedades antiinflamatorias e insulinosensibilizantes (66), la similitud de sus niveles entre ambos fenotipos de obesos en la presente investigación estaría en concordancia con la falta de diferencia entre los parámetros de inflamación y de resistencia a la insulina encontrados hasta ahora. Además, este hallazgo podría explicarse por una similitud en la magnitud de TAV entre

los sujetos con OMB y OMM dada la estrecha correlación negativa demostrada entre adiponectina y este depósito graso.

Al extremar las definiciones de obesidad metabólicamente benigna y maligna, tampoco se aprecian diferencias significativas en los parámetros sistémicos evaluados; por las consideraciones realizadas anteriormente, se esperaría al menos encontrar mayores niveles circulantes de adiponectina en el grupo de obesos metabólicamente benigno. Sin embargo, y como se ha dicho anteriormente, el tamaño muestral puede no haber sido suficiente para evidenciar diferencias significativas, o bien los criterios de definición de benignidad – malignidad metabólica empleados no logran dar cuenta de estas diferencias.

8.4. Limitaciones del estudio

Como ya se ha mencionado, una de las limitaciones de la presente investigación fue el uso de metformina en la muestra en estudio. La resistencia a la insulina, característica común en ambos grupos de sujetos obesos, es motivo para que muchos clínicos inicien tratamiento con este fármaco, lo que claramente dificulta el diagnóstico de prediabetes o diabetes franca y enmascara la real situación de disfunción del TA. El panorama se torna aún más complejo si se considera las limitaciones que ofrece el índice de HOMA para diagnosticar en forma universal la RI, dada la falta de estandarización en las técnicas de medición de los niveles de insulina en plasma entre los diferentes laboratorios (81). Tampoco se contó en esta investigación con alguna medida equivalente a RI como la presencia de hígado graso. Dado que la ausencia de RI no constituyó un criterio de definición del grupo de obesos metabólicamente benigno, el uso de hipoglicemiantes orales como metformina como único criterio positivo del SM categorizaba a los individuos como obesos metabólicamente sanos. Para descartar este potencial efecto de la metformina, se excluyeron los pacientes usuarios de este fármaco y se realizó un análisis de las características clínicas y metabólicas, así como de la expresión de ARNm para proteínas funcionales del TAS y TAV en ambos fenotipos de sujetos obesos (datos no mostrados), no encontrándose resultados diferentes a los mostrados en la muestra completa de las tablas 4 y 5.

Por otra parte, el no haber contado con un grupo control no obeso, dificulta el conocer la magnitud de la alteración de los parámetros en estudio y el grado de funcionalidad que presenta el TA abdominal de ambos fenotipos de obesos.

Importante es además, considerar las limitaciones que ofrece un análisis de expresión génica en comparación con la cuantificación del producto del gen, en este caso, de la proteína funcional. La mayor expresión de ARNm para una proteína en particular pudiese reflejar la

mayor síntesis de esta proteína como una respuesta homeostática al cambio de ambiente interno o a una condición que requiera incrementar su función. Sin embargo, la expresión de ARNm implica que para llegar a sintetizar esa proteína se debe pasar por un proceso de traducción y modificaciones post-traducción hasta alcanzar su estado funcional. Esto dependerá de varios factores, entre ellos su medio ambiente local y las señales químicas procedentes de otras células, que en definitiva determinarán la real presencia de la proteína en cuestión. En este sentido, tendría mayor validez para la interpretación de los resultados la medición directa de las proteínas relacionadas con el ARNm. Además, como se mencionó en las limitaciones de esta investigación, el no haber contado con un grupo control de sujetos no obesos sanos, impide saber si la expresión de ARNm para las proteínas funcionales evaluadas representa una necesidad de cambio para la proteína codificada por alguna condición patológica o respuesta compensatoria.

Dado que en esta investigación se esperaba encontrar una menor expresión de genes de inflamación en el TA abdominal y teniendo en consideración la evidencia de que la baja infiltración de macrófagos en el tejido adiposo omental es uno de los mayores predictores del fenotipo de obeso benigno (6), el no haber contado con medición de la infiltración de macrófagos en ambos depósitos grasos del abdomen, ya sea por cuantificación o análisis de la expresión génica de sus marcadores, dificulta la interpretación de los datos y el poder establecer conclusiones más certeras.

También se considera una limitación importante de esta investigación la falta de medición de PCR, como parámetro de inflamación sistémica. PCR se ha considerado un predictor independiente del riesgo de futuros eventos cardiovasculares y un factor de riesgo de desarrollar SM y DM-2 (73, 112). Los niveles de PCR también se han asociado positivamente

con el IMC (77) y con la cantidad de TAV (5) lo que sugiere que la PCR es un marcador biológico útil para el estado inflamatorio crónico asociado a la obesidad.

Dado que el TAS y TAV presentan diferencias funcionales, inflamatorias y secretoras, la cuantificación de ambos depósitos grasos en el abdomen, hubiera favorecido la interpretación de los resultados de esta investigación, permitiendo trasladar las diferencias de expresión de ARNm de mediadores de función del TA para ambos depósitos grasos abdominales hacia una posible repercusión sistémica.

9. CONCLUSIONES

Pese a existir diferencias clínicas- metabólicas entre el grupo de sujetos definidos como OMB y OMM, se evidenció un semejante patrón de expresión génica de marcadores funcionales del TA en ambos fenotipos de obesos, y por tanto, que los criterios tradicionalmente usados para definir la OMB y OMM, en un modelo dicotómico, no lograrían distinguir diferencias significativas en la función del TA de la muestra estudiada. Sin embargo, se aprecian diferencias significativas sólo al extremar las definiciones, es decir, cuando el grupo de obesos benignos se define con sólo la CC alterada y el grupo maligno con al menos 4 criterios positivos. Esto podría sugerir que las alteraciones del TA asociadas a obesidad representan un continuo donde existen sujetos obesos menos afectados y otros más afectados, y que la evidencia existente sobre la presencia de sujetos obesos sanos, sea sólo una fotografía en un momento favorable de este proceso.

10. CONSIDERACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Existe abundante evidencia en la literatura para la asociación entre obesidad y alteraciones cardio-metabólicas. Varios investigadores han propuesto al TAV como el principal contribuyente a estas alteraciones. La presente investigación, en concordancia con estudios previos, sugiere que el TAS abdominal podría tener participación importante en la disfunción del TA asociada a obesidad. Cambiando el foco desde el TAV como único responsable hacia la heterogeneidad funcional de los diferentes depósitos grasos, se podría comprender mejor la relación entre adiposidad y alteración cardio-metabólicas secundarias. De esta forma se lograría identificar mejores modalidades terapéuticas para las alteraciones del TA y mantener adecuadamente el balance del metabolismo lipídico y glucídico, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la obesidad.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 898–904.
2. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes.* 2011; 35: 971-81.
3. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1609-16.
4. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1020-5.
5. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4145–50.
6. Klöting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299: E506–15.
7. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation inmetabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes.* 2006; 30: 1529–34.
8. Aguilar-Salinas CA, Garcia EG, Robles L, Riano D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4075–9.

9. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity*. 2009; 17: 601-5.
10. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Tonks K, Campbell LV, Greenfield JR. Insulin-sensitive obesity in humans – a ‘favorable fat’ phenotype? *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 116–124.
11. Stefan N, Häring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 152–162.
12. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2906-12.
13. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2482-8.
14. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C, et al. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1343-50.
15. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1617–24.
16. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, , Keinänen-Kiukaanniemi S, Oksa H, Niskanen L, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*. 2011; 11:754.
17. Pataky Z, Makoundou V, Nilsson P, Gabriel RS, Lalic K, Muscelli E, et al. Metabolic normality in overweight and obese subjects. Which parameters? Which risks?. *Int J Obes*. 2011; 35: 1208-15.

18. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, et al. Beyond BMI: the “metabolically healthy obese” phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality—a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14(1):14.
19. 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.
20. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev: Off J In Assoc Study Obes*. 2014.
21. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36: 2388–2394.
22. Chang Y, Ryu S, Suh BS, Yun KE, Kim CW, Cho SI. Impact of BMI on the incidence of metabolic abnormalities in metabolically healthy men. *Int J Obes* 2012; 36: 1187–1194.
23. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martin E et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2318–2325.
24. Schroder H, Ramos R, Baena-Diez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr* 2014; 53:1345-53.
25. Boonchaya-anant P, Apovian CM. Metabolically healthy obesity--does it exist? *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 441.

26. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 1043-51.
27. De Rooij SR, Dekker JM, Kozakova M, Mitrakou A, Melander O, Gabriel R, et al. Fasting insulin has a stronger association with an adverse cardiometabolic risk profile than insulin resistance: the RISC study. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: 223-30.
28. Messier V, Karelis A, Robillard M, Bellefeuille P, Brochu M, Lavoie JM, et al. Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism.* 2010; 59: 20-4.
29. National Cholesterol Education Program Expert Panel. 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) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143–421.
30. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004; 109: 433-8.
31. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome– a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23: 469-80.
32. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120:1640-5.

33. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity*. 2010; 18: 911-7.
34. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab*. 2008; 34: 183-4.
35. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004; 30: 569-72.
36. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasani RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*. 2009; 32: 1068-75.
37. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, Taylor HA. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5419-26.
38. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):629-39.
39. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116: 39-48. 31.
40. Hayes L, Pearce MS, Fribank MJ, Walker M, Taylor R, Unwin NC. Do obese but metabolically normal women differ in intra-abdominal fat and physical activity levels from those with the expected metabolic abnormalities? A cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 723.

41. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Goodpaster BH, Harris TB, Kritchevsky SB, et al. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia*. 2005; 48: 301-8.
42. Boivin A, Brochu G, Marceau S, Marceau P, Hould FS, Tchernof A. Regional differences in adipose tissue metabolism in obese men. *Metabolism*. 2007; 56: 533-40.
43. Tan CY, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36: 935–40.
44. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Tonks K, Campbell LV, Greenfield JR. Insulin-sensitive obesity in humans – a ‘favorable fat’ phenotype? *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 116–124.
45. Gray S, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Expandability in the Maintenance of Metabolic Homeostasis. *Nutr Rev*. 2007; 65: S7-12.
46. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801: 338-49.
47. Fernández M, Acuña MJ, Reyes M, Olivares D, Hirsch S, Bunout D, de la Maza MP. Proliferation and differentiation of human adipocyte precursor cells: differences between the preperitoneal and subcutaneous compartments. *J Cell Biochem*. 2010; 111: 659-64.
48. Liu Q, Siloto RM, Lehner R, Stone SJ, Weselake RJ. Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase: molecular biology, biochemistry and biotechnology. *Prog Lipid Res* 2012; 51: 350-77.
49. Ranganathan G, Unal R, Pokrovskaya I, Yao-Borengasser A, Phanavanh B, Lecka-Czernik B, Rasouli N, Kern PA. The lipogenic enzymes DGAT1, FAS, and LPL in adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and TZD treatment. *J Lipid Res* 2006; 47: 2444-50.

50. Van Harmelen V, Röhrig K, Hauner H. Comparison of proliferation and differentiation capacity of human adipocyte precursor cells from the omental and subcutaneous adipose tissue depot of obese subjects. *Metabolism*. 2004; 53: 632–7.
51. Tchkonina T, Tchoukalova YD, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Karagiannides I, Forse RA, et al. Abundance of two human preadipocyte subtypes with distinct capacities for replication, adipogenesis, and apoptosis varies among fat depots. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288: E267-77.
52. Tontonoz P, Hu E, Graves R, Budavari A, Spiegelman B. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev*. 1994; 8:1224–34.
53. Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: role of Wnt, tumor necrosis factor-alpha, and inflammation. *Diabetes*. 2009; 58: 1550–7.
54. Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, Shimomura K, Virtue S, Campbell M, et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet*. 2007; 3: e64.
55. Franck N, Stenkula KG, Ost A, Lindström T, Strålfors P, Nystrom FH. Insulin induced GLUT 4 translocation to the plasma membrane is blunted in large compared with small primary fat cells isolated from the same individual. *Diabetologia*. 2007; 50: 1716-22.
56. Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, Gabrielsson BG, et al. Separation of human adipocytes by size; hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J*. 2006; 20: 1540-2.
57. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1023-33.

58. Srdić B, Stokić E, Korać A, Ukropina M, Veličković K, Breberina M. Morphological characteristics of abdominal adipose tissue in normal-weight and obese women of different metabolic profiles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010; 118: 713-8.
59. Bik W, Ostrowski J, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Bialkowska M, Martynska L, et al. Adipokines and genetic factors in overweight or obese but metabolically healthy Polish women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31: 497-506.
60. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, Gonzalez O, Yee G, Lamendola C, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia*. 2007; 50: 1707–15.
61. Olofsson LE, Orho-Melander M, William-Olsson L, Sjöholm K, Sjöström L, Groop L, et al. CCAAT/enhancer binding protein alpha (C/EBPalpha) in adipose tissue regulates genes in lipid and glucose metabolism and a genetic variation in C/EBPalpha is associated with serum levels of triglycerides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 4880-6.
62. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity?. *Br J Nutr*. 2008; 100: 227–35.
63. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013; 27:163-77.
64. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2169-80.
65. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes*. 2007; 31: 1420-8.
66. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.

67. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and Insulin Resistance. *Gastroenterol Res Pract.* 2010; 2010.
68. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher fM, Da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292: E740-7.
69. Ahmad R, Al-Mass A, Atizado V, Al-Hubail A, Al-Ghimlas F, Al-Arouj M, et al. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. *J Inflamm (Lond).* 2012; 9: 48.
70. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273–2282.
71. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847–850.
72. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286–1292.
73. 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: 327–334.
74. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, et al. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 568343.
75. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metabol* 2013; 2: 133–141.

76. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006; 116:1784-92.
77. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta.* 2007; 380: 24-30.
78. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 219: 9.
79. Labruna G, Pasanisi F, Nardelli C, Caso R, Vitale DF, Contaldo F, et al. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides are associated with an "at-risk" phenotype in young severely obese patients. *Obesity.* 2011; 19: 1492-6.
80. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O'Rahilly S, Balkau B, et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2009; 52: 2345-9.
81. Staten MA, Stern MP, Miller WG, Steffes MW, Campbell SE; Insulin Standardization Workgroup. Insulin assay standardization: leading to measures of insulin sensitivity and secretion for practical clinical care. *Diabetes Care.* 2010; 33: 205-6.
82. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, et al. Determinación del Índice de Resistencia Insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. *Rev Méd Chile.* 2002;130: 1227-31.
83. Lucas K, Maes M. Role of the Toll Like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. *Mol Neurobiol.* 2013; 48: 190-204.

84. Yu S, Cho HH, Joo HJ, Bae YC, Jung JS. Role of MyD88 in TLR agonist-induced functional alterations of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Mol Cell Biochem.* 2008; 317: 143-50.
85. Yang WS, Chen MH, Lee WJ, Lee KC, Chao CL, Huang KC, et al. Adiponectin mRNA levels in the abdominal adipose depots of nondiabetic women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 896-900.
86. Fisher FM, McTernan PG, Valsamakis G, Chetty R, Harte AL, Anwar AJ, et al. Differences in adiponectin protein expression: effect of fat depots and type 2 diabetic status. *Horm Metab Res.* 2002; 34: 650-4.
87. Bruun, J.M., Lihn, A.S., Verdich, C., Pedersen, S.B., 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–E533.
88. Fasshauer, M., Kralisch, S., Klier, M., Lossner, U., Bluher, M., Klein, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 301, 1045–1050.
89. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res.* 1995; 3: 187S-194S.
90. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest.* 2004; 113: 1582-8.
91. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4206-10.
92. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest.* 1995; 96: 88-98.

93. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes*. 1997; 46:1579-85.
94. Lê KA, Mahurkar S, Alderete TL, Hasson RE, Adam TC, Kim JS, et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NF- κ B stress pathway. *Diabetes*. 2011; 60: 2802-9.
95. McLaughlin T, Deng A, Yee G, Lamendola C, Reaven G, Tsao PS, et al. Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size. *Diabetologia*. 2010; 53: 369-77.
96. Patel P, Abate N. Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. *J Obes*. 2013; 2013: 489187.
97. Vivas Y, Martínez-García C, Izquierdo A, Garcia-Garcia F, Callejas S, Velasco I, et al. Early peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulated genes involved in expansion of pancreatic beta cell mass. *BMC Med Genomics*. 2011; 4:86.
98. F T Lin, M D Lane. CCAAT/enhancer binding protein a is sufficient to initiate the 3T3-L1 adipocyte differentiation program. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91: 8757–8761.
99. Giusti V, Suter M, Verdumo C, Gaillard R C, Burckhardt P, Pralong F P. Molecular determinants of human adipose tissue: differences between visceral and subcutaneous compartments in obese woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1379-84.
100. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280: E745–E751.
101. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148:535–542.

102. Patton JS, Shepard HM, Wilking H, Lewis G, Aggarwal BB, Eessalu TE, et al. Interferons and tumor necrosis factors have similar catabolic effects on 3T3-L1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 8313–8317, 1986.
103. Pedersen BK, Steensberg A & Schjerling P. Muscle derived interleukin-6: possible biological effects. *Journal of Physiology*. 2001; 536: 329–337.
104. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor?. *Proc Nutr Soc*. 2004; 63: 263-7.
105. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K & Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10 and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285: E433-7.
106. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. 2002; 8: 75-9.
107. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: S23-7.
108. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006; 55: 2688–97.
109. Bastard JP, Lagathu C, Caron M, Capeau J. Point-counterpoint: interleukin- 6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol*. 2007; 102: 821-2.
110. Keller C, Steensberg A, Hansen AK, et al. The effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2005; 99: 2075–9.

111. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*. 2005; 12: 131-40.
112. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004; 109: 2818-25.

12. ANEXOS

12.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO CLINICO

“EVALUACION DE LOS FACTORES QUE MODULAN EL DESARROLLO DE OBESIDAD METABOLICAMENTE BENIGNA EN INDIVIDUOS CHILENOS”

Descripción del proyecto:

La obesidad se asocia con frecuencia a otros problemas de salud, tales como presión arterial elevada, diabetes y colesterol o triglicéridos elevados. No obstante existe alrededor de un 30% de las personas obesas que no presentan este tipo de enfermedades asociadas, por lo cual se les ha llamado “obesos saludables”

Los factores que determinan que una persona presente o no este tipo de complicaciones no son completamente conocidos, por lo cual el objetivo de este estudio es evaluar los factores dietarios, de actividad física, metabólicos y las características de las células del hígado y del tejido adiposo que pueden influir en que se desarrollen las complicaciones asociadas a la obesidad.

El estudio completo tiene una duración aproximada de 15 meses, pero su participación incluye una cita médica, toma de muestra de sangre, la cual será realizada en el mismo momento en que usted se realice los exámenes para su intervención quirúrgica, y eventualmente una biopsia de hígado la cual se tomará durante su cirugía.

Por lo tanto el tiempo en total que le implicará el estudio en tiempo es de 1 a 2 días como máximo.

Si usted acepta participar en este estudio, además de los exámenes requeridos para su cirugía, se le realizarán exámenes de sangre que miden si existe inflamación en el organismo y hormonas producidas por la grasa del cuerpo.

Además el día de su cirugía y durante el mismo procedimiento se tomará una pequeña muestra de hígado, señalado anteriormente, y de tejido graso, para estudiar las características de las células del hígado y de la grasa de su cuerpo. Estos últimos análisis serán realizados en Estados Unidos, en el prestigioso Hospital de Johns Hopkins.

Estos exámenes que son adicionales a los necesarios para la cirugía bariátrica no tendrán costo para usted.

El estudio está a cargo de los médicos nutriólogos: Ada Cuevas Marín, Verónica Álvarez Vliegthart, y Fernando Carrasco, siendo patrocinado por Clínica Las Condes.

Su participación es voluntaria, por lo cual se puede retirar del proyecto cuando Ud. desee.

El total de participantes será de 40 personas en total, y serán citados en horarios diferidos para su mayor comodidad.

Riesgos o molestias: Están dadas únicamente en los exámenes de laboratorio, donde debe presentarse en ayuno y se obtendrá una muestra de sangre de volumen habitual en este tipo de estudios lo que no representa riesgos importantes para su salud. En raras ocasiones pueden producirse molestias como dolor o pequeños hematomas en el área de punción. Muy raramente se podría producir un sangramiento para la toma de muestras de tejido graso y del hígado.

Posibles beneficios: Se realizará estudio completo metabólico sin costo para usted recibiendo usted un informe completo de estos resultados

Retiro del estudio: usted puede no aceptar participar en el estudio, es de carácter voluntario o bien puede aceptar y luego decidir retirarse en cualquier momento por las razones que usted tenga. En cualquier caso no significará ninguna modificación en la atención que se le entrega por su tratamiento ni causará problema en su relación con el equipo tratante y/o investigador. Asimismo, durante el desarrollo del estudio el investigador podrá solicitar su retiro del estudio o la finalización del mismo en el momento que lo estime necesario.

Seguridad de la información: Toda la información que usted aporte, será tratada de manera confidencial de acuerdo a la ley 19.628 de 1999, sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal. No se dará a conocer su fuente, salvo que sea exigido por la justicia. Sólo tendrá acceso a ella el equipo de investigación.

Los datos e información obtenidos desde este estudio tales como resultados de laboratorio, baja de peso, examen físico y todos los procedimientos efectuados se mantendrán bajo estricta confidencialidad y sólo serán utilizados con fines académicos como publicaciones y/o actividades científicas, en las cuales bajo ninguna circunstancia de revelará los datos personales de los participantes. La aceptación de participación en este estudio faculta a los investigadores a utilizar los datos de resultados en la forma señalada. Para el caso de las muestras biológicas (sangre, orina, fluidos) sólo se utilizarán para este estudio posterior al cual se desecharán, en el caso de que se planifique almacenaje de parte de ella para estudios futuros deberá ser específicamente autorizado por usted por escrito.

Toda la información obtenida se mantendrá archivada y almacenada en el Departamento de Nutrición de Clínica Las Condes, con el resguardo del equipo investigador, por un periodo de 2 años, y no serán ocupadas en objetivos ajenos a este estudio

Compensación frente a eventuales riesgos: los riesgos serán minimizados al máximo manteniendo una estricta monitorización, pero no está contemplado ningún tipo de compensación económica

Forma de comunicación y contactos: Durante su participación en el estudio y frente a cualquier duda, complicación o evento que usted tenga o sufra podrá contactarse con los investigadores del protocolo de forma fluida y rápida en cualquier momento y horario a través de teléfono de la unidad de nutrición, celulares y/o vía email.

Los contactos son los siguientes: Fono Departamento de Nutrición Clínica Las Condes 6108650, Fax 6108565. Dra. Ada Cuevas, correo: acuevas@clc.cl, Verónica Álvarez celular N° 87298239; email: valvarez@clc.cl, Dr. Fernando Carrasco, correo: fcarrasco@clc.cl

La persona a la que puede contactar en relación a los derechos del sujeto de investigación: Sonia Salas Lira, Secretaria Comité de Ética, Clínica Las Condes. Fono: 0562- 6103255.

CONSENTIMIENTO

He recibido información clara, sencilla, oral y por escrito, acerca de mi participación en el estudio: “EVALUACIÓN DE LOS FACTORES QUE MODULAN EL DESARROLLO DE OBESIDAD METABÓLICAMENTE BENIGNA EN INDIVIDUOS CHILENOS” y los procedimientos que implica. El médico que me atiende me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve. También me ha explicado los riesgos posibles y remotos, así como los riesgos en relación con mis circunstancias personales. Me ha informado de otras alternativas posibles.

He recibido respuestas a todas mis preguntas. He comprendido todo lo anterior perfectamente.
Comprendo que la decisión que tomo es libre y voluntaria.

Doy mi consentimiento para participar en el estudio mencionado:

En (lugar):.....

Nombre del paciente.....

RUT.....

Fecha de Nacimiento: Edad.....

Fecha de Firma de Consentimiento:.....

Firma:.....Huella:.....

Nombre del médico informante

RUT.....

Fecha de Firma de Consentimiento:.....

Firma:.....

12. 2. CERTIFICADO DE APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA