

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS,  
HORMONALES E INMUNOINFLAMATORIAS DE MUJERES  
CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS CON O SIN  
OBESIDAD. ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO  
CON ATORVASTATINA**

**TESIS DOCTORAL**

Jorly Mejia Montilla

ALCALÁ DE HENARES, 2012

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS,  
HORMONALES E INMUNOINFLAMATORIAS DE MUJERES  
CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS CON O SIN  
OBESIDAD. ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO  
CON ATORVASTATINA**

**TESIS DOCTORAL**

Jorly Mejia Montilla

**DIRECTORES DE TESIS**

**Melchor Álvarez de Mon Soto,**

Catedrático de Medicina,

Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá.

**Mery Guerra Velásquez,**

Catedrático de Medicina,

Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

ALCALÁ DE HENARES, 2012

## AGRADECIMIENTOS

---

A **Dios** todopoderoso por ser mi guía  
y estar presente en todo momento.

A **Eduardo Reyna**, sin el no hubiese sido posible este trabajo,  
es ejemplo de esfuerzo, constancia y superación,  
un investigador incansable, siempre en busca de la excelencia.

A la **Universidad de Alcalá** y a **La Universidad del Zulia**,  
por brindarme la oportunidad de alcanzar esta meta.

A la Dra. **Mery Guerra Velásquez**,  
por todo el apoyo prestado en la realización de este trabajo.

A los Dr. **Melchor Alvares de Mon** y **Nereida Valero**,  
por su disposición y aporte de conocimientos  
en la realización de este trabajo.

A todas las personas que de una u otra forma ayudaron  
en la realización de este trabajo sin esperar nada a cambio.

A todos muchísimas gracias.

## DEDICATORIA

---

A mi *mama* bella.

A mi *papa* bello que desde el cielo nos cuida.

A mi hermano consentido *Jorge Ivan*.

A *Eduardo* mi amor lindo.

A mi hijo hermoso *Eduardo Daniel*.

# ÍNDICE

---

	Página
AGRADECIMIENTO	
DEDICATORIA	
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	14
INTRODUCCIÓN. ....	17
Síndrome de ovarios poliquísticos.....	18
Signos y síntomas.....	19
Diagnóstico. ....	20
Fisiopatología. ....	22
Metabolismo de los lípidos.. ....	25
Obesidad e inflamación. ....	37
Factor de necrosis tumoral alfa.....	39
Interleucina 6.. ....	41
Adiponectina. ....	42
Proteína C reactiva. ....	44
Vías moleculares pro-inflamatorias generadoras de resistencia a la insulina en la obesidad. ....	48
Macrófagos y adipocitos. ....	49
Papel de proteínas quimioatrayentes de monocitos 1 y el ligando 2 de quimioquina del motif C-C. ....	52
Inicio del proceso inflamatorio, angiogénesis, tejido adiposo y sistema inmune. ....	55
Sistema renina-aldosterona.....	57
Componentes del sistema renina angiotensina. ....	58
Angiotensinógeno.....	58
Renina. ....	59
Enzima convertidora de angiotensina. ....	59
Angiotensina II. ....	60
Sistema cardiovascular en el síndrome metabólico. ....	61
Cambios en el sistema cardiovascular asociados a la obesidad. ....	62



Sistema renina angiotensina, sistema nervioso simpático y péptidos natriuréticos. . . . .	62
Angiotensina II y diabetes mellitus no insulino dependiente. . . . .	63
Procalcitonina. . . . .	66
Dimetilarginina asimétrica. . . . .	68
Atorvastatina. . . . .	73
OBJETIVOS. . . . .	80
PACIENTES Y MÉTODOS. . . . .	82
Selección de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	83
Fase I: Selección de casos y controles. . . . .	93
Fase II: Tratamiento con atorvastatina de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	84
Mediciones de laboratorio. . . . .	85
Análisis estadístico. . . . .	87
RESULTADOS. . . . .	89
Características generales de las mujeres con y sin síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	90
Concentraciones de renina y aldosterona. . . . .	91
Concentraciones de interleuquinas. . . . .	96
Indicadores de inflamación. . . . .	100
Indicadores de disfunción endotelial. . . . .	102
Efectos de la atorvastatina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	104
Efectos adversos. . . . .	114
DISCUSIÓN. . . . .	115
Sistema renina-aldosterona. . . . .	116
Interleucina 6. . . . .	119
Factor de necrosis tumoral alfa. . . . .	121
Adiponectina. . . . .	124
Factor inhibido de la migración de macrófagos. . . . .	126
Proteína C reactiva. . . . .	130
Procalcitonina. . . . .	133

Homocisteína.....	135
Dimetilarginina asimétrica. ....	138
Efectos del tratamiento con atorvastatina. ....	141
CONCLUSIONES.....	151
RESUMEN EN INGLES	153
ABREVIATURAS	159
BIBLIOGRAFÍA.....	163

## ÍNDICE DE CUADROS

---

Cuadro		Página
1	Características generales de los grupos de estudio. . . . .	92
2	Características de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos obesas, no obesas y los controles. . . . .	93
3	Concentraciones de renina y aldosterona en mujeres con ovarios poliquísticos obesas, no obesas y los controles. . . . .	94
4	Análisis de regresión entre las concentraciones de renina, aldosterona y actividad plasmática de renina con los parámetros de laboratorio. . . . .	95
5	Concentraciones de interleuquinas en mujeres con ovarios poliquísticos obesas, no obesas y los controles. . . . .	98
6	Análisis de regresión entre las concentraciones interleuquinas con los parámetros de laboratorio. . . . .	99
7	Concentraciones de indicadores de inflamación en mujeres con ovarios poliquísticos obesas, no obesas y los controles. . . . .	101
8	Análisis de regresión entre las concentraciones de indicadores de inflamación con los parámetros de laboratorio. . . . .	101
9	Concentraciones de los indicadores de disfunción endotelial en mujeres con ovarios poliquísticos obesas, no obesas y los controles. . . . .	103
10	Análisis de regresión entre las concentraciones de los indicadores de disfunción endotelial con los parámetros de laboratorio. . . . .	103
11	Efectos del tratamiento con atorvastatina sobre el perfil lipídico y glicémico en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	109
12	Efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones de renina y aldosterona en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	110
13	Efectos del tratamiento con atorvastatina sobre las concentraciones de interleuquinas en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	110
14	Concentraciones de interleuquinas en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos tratadas con atorvastatina por 6 meses. . . . .	111
15	Efectos del tratamiento con atorvastatina sobre las concentraciones de mediadores de inflamación en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	112

16	Concentraciones de los mediadores de inflamación en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos tratadas con atorvastatina por 6 meses. . . . .	112
17	Efectos del tratamiento con atorvastatina sobre las concentraciones de los indicadores de disfunción endotelial en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. . . . .	113
18	Concentraciones de los marcadores de disfunción endotelial en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos tratadas con atorvastatina por 6 meses. . . . .	113

## JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

---

## JUSTIFICACIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) se caracteriza por hiperandrogenismo (HA), anovulación crónica e infertilidad y es uno de los desordenes endocrinos más frecuentes en la mujer. Además, una alta proporción de estas mujeres presentan obesidad, resistencia a la insulina (RI) y características del síndrome metabólico. La mejoría de las anomalías metabólicas, especialmente aquellas relacionadas con la RI, por cambios en el estilo de vida o intervenciones farmacológicas, han demostrado mejorar el HA y la infertilidad. Esto indica una cercana relación entre las alteraciones reproductivas y metabólicas en el SOPQ.

Diferentes investigaciones han expuesto la posibilidad que el SOPQ pueda estar asociado con un aumento en los marcadores bioquímicos y fisiológicos de riesgo cardiovascular, incluyendo la disfunción endotelial. Estas mujeres tienen factores de riesgo cardiovascular, obesidad, anomalías del perfil lipídico, alteración de la tolerancia glucosada e hipertensión, los que las lleva a tener un alto riesgo de enfermedad cardiaca coronaria. Aun no está claro si el incremento del riesgo esta relacionado con las anomalías endocrinas asociadas al SOPQ *per se*, como el HA, o si es consecuencia de las anomalías antropométricas o metabólicas. La hiperandrogenemia y la RI están asociados con incremento de la morbilidad metabólica y cardiovascular en mujeres con SOPQ. Todas estas alteraciones están asociadas con la disfunción endotelial, lo cual lleva al desarrollo de aterosclerosis subclínica e inflamación vascular crónica de bajo grado.

Los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA, conocidas como estatinas, han demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares. También tienen otros efectos no lipídicos, que sugieren sus beneficios en pacientes hipertensos con concentraciones lipídicas normales al igual que efectos antiinflamatorios en pacientes con enfermedades crónicas. Otros efectos beneficiosos de las estatinas incluyen modificaciones de las concentraciones de interleuquinas plasmáticas y marcadores de inflamación, mejoría de la disfunción endotelial, aumento de la biodisponibilidad de ON, propiedades antioxidantes, inhibición de la respuesta

inflamatoria y estabilización de la placa aterosclerótica.

Hipotéticamente, la reducción de la inflamación con el tratamiento con estatinas debería ser beneficiosa en las mujeres con SOPQ donde se ha demostrado que los diferentes mediadores inmunoinflamatorios del sistema inmune están elevados. Por lo que el objetivo de la investigación fue determinar los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones del perfil bioquímico en mujeres con SOPQ y obesidad.

## **HIPÓTESIS**

Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos con y sin obesidad tienen alteraciones en las concentraciones de interleuquinas (interleuquina 6, factor de necrosis tumoral alfa, adiponectina y factor inhibidor de la migración de macrófagos), sistema renina-aldosterona (renina, actividad plasmática de la renina y aldosterona), indicadores de inflamación (proteína C reactiva y procalcitonina) e indicadores de disfunción endotelial (dimetilarginina asimétrica y homocisteína) que los controles sanos. El tratamiento con atorvastatina (20 mg por 6 meses) en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos produce modificaciones en el perfil lipídico, lo que produciría cambios en el perfil metabólico e inmunoinflamatorio.



# INTRODUCCIÓN

---

## SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS.

El SOPQ, también denominado HA ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, es una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia (5-10%) en la mujer premenopáusica, de etiología incierta, se encuentra en estrecha asociación a RI y a la diabetes mellitus (DM) no insulino dependiente, que suelen presentarse precozmente (**Pawelczyk, 2004; Patel, 2004**). De hecho, la mayoría de estas mujeres presentan algún grado de RI; el 40% de ellas desarrollan intolerancia a la glucosa y el 16% DM no insulino dependiente al final de la cuarta década de la vida. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que este trastorno no está limitado a la mujer en etapa reproductiva sino que puede manifestarse desde el período prepuberal y quizás antes (**Pasquali, 2000**).

Aunque este síndrome fue descrito hace varias décadas, sigue siendo un tema de gran controversia e interés debido a su heterogeneidad, su compleja fisiopatología y los riesgos de tipo reproductivos y metabólicos que involucra (**Van Dam, 2004**).

Stein y Leventhal describieron una entidad clínica consistente en trastornos menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad. Los ovarios de estas mujeres presentaban ciertas características morfológicas particulares tales como: aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y microquistes múltiples situados periféricamente en la zona subcortical ovárica. Posteriormente, Smith y colaboradores (**1965**) en un estudio de 301 casos pusieron de manifiesto que los límites de esta entidad no eran tan precisos. De acuerdo a este estudio, el 40% de los casos tenían ovarios de tamaño normal y 46% no presentaban engrosamiento de la túnica albugínea. Un estudio posterior demostró que el síndrome clínico podía asociarse a ovarios de morfología aparentemente normal y otro reciente establece que 16-25% de las mujeres sanas podían presentar imágenes ultrasonográficas sugerentes de ovarios poliquísticos sin el síndrome clínico, lo cual indicaría que el clásico síndrome de Stein-Leventhal sería una excepción.

Lo anterior llevó a definirlo, en 1990, en una conferencia de consenso de los

National Institutes of Health, como la "presencia de HA asociado a anovulación crónica sin otra causa específica de enfermedad adrenal o hipofisiaria" (**Branigan, 2006; Cocksedge, 2008**). Esta definición evidentemente trató de dar a este síndrome un límite y carácter de unidad, sin embargo tiene la desventaja de englobar bajo un mismo concepto una serie de entidades diferentes, lo que ha limitado su reconocimiento (**Cocksedge, 2008**).

### *Signos y síntomas.*

Es un síndrome muy polimorfo y varía de acuerdo a la edad de la paciente y a la serie publicada. Por lo general las manifestaciones clínicas se inician en el período perimenárquico con la aparición de alteraciones menstruales (oligomenorrea, amenorrea secundaria y metrorragia disfuncional por hiperplasia endometrial), manifestaciones de HA (acné, seborrea, hirsutismo, alopecia androgénica) y obesidad por lo general de tipo androide (**Shi, 2007**). Estudios establecen que el SOPQ puede debutar antes de este período con adrenarquia prematura e hiperinsulinismo, los que han sido relacionados con el retraso del crecimiento intrauterino y el nacimiento de un niño pequeño para la edad gestacional (**Nisenblat, 2009**). En el período reproductivo, las mujeres suelen consultar además por infertilidad. Las manifestaciones del HA son leves o moderadas, la virilización es rara. En las mujeres obesas y/o hiperinsulinémicas puede observarse acantosis nigricans en las zonas de pliegues (**Pasquali, 2000; Cocksedge, 2008**).

El cuadro clínico constituido persiste en el tiempo y no regresa espontáneamente. Los riesgos inmediatos, fundamentalmente de tipo reproductivo, se relacionan principalmente a la anovulación crónica y a mediano plazo con el hiperestrogenismo mantenido, el cual se asocia a cánceres con dependencia estrogénica y con la hiperinsulinemia crónica (**Pasquali, 2000**). De lo anteriormente expuesto se desprende que el SOPQ se presenta a lo largo de la vida de la mujer. Durante la etapa reproductiva, las manifestaciones clínicas permiten una orientación diagnóstica. No obstante, en los dos extremos de ella, adolescencia y climaterio,

existen muchas facetas de este síndrome que se desconocen (**Lee, 2009**).

### *Diagnóstico*

El diagnóstico del SOPQ se basa en la combinación de irregularidad menstrual (oligomenorrea o amenorrea por anovulación crónica), HA clínico (hirsutismo, acné, seborrea) o de laboratorio (aumento de andrógenos circulantes) y ausencia de otras causas específicas de HA adrenal o hipofisiario (**Srikanthan, 2006; Glueck, 2009**). La ecografía sugerente de SOPQ (presencia de múltiples imágenes quísticas de 2-4 mm, asociadas a un incremento del estroma en un ovario de tamaño normal o aumentado) es un elemento coadyuvante y su normalidad no descarta el diagnóstico (**Alexander, 2009**). Los métodos para establecer RI, más que el diagnóstico son útiles para definir el SOPQ (**Auer, 2002**).

Por muchos años se utilizó el aumento de la relación LH (lutotropina)/FSH (folitropina) para el diagnóstico del SOPQ, en la actualidad este parámetro no es estrictamente necesario, ya que pueden haber mujeres con SOPQ y relación LH/FSH normal, especialmente cuando son obesas (**Glueck, 2009**).

La agregación familiar en el SOPQ es frecuente, lo que sugiere una etiología de tipo genética; no obstante, la determinación de su forma de herencia ha sido difícil de establecer debido a la heterogeneidad del síndrome y a la ausencia del fenotipo masculino (**Nisenblat, 2009**). Un estudio reciente sugiere que sería el varón con recesos temporales prematuros el fenotipo masculino del SOPQ. Por otro lado, se estima que deberían coexistir por lo menos dos alteraciones genéticas para que se exprese el síndrome: una de ellas, relacionada con la secreción de andrógenos, en la cual se ha involucrado al gen CYP17 que codifica para citocromo P450c17 y al gen CYP11a que codifica para el P450scc, a los que se han denominado "gen SOPQ" y la otra relacionada con la RI (**Glueck, 2009**).

Hasta la fecha no se han identificado plenamente las alteraciones genéticas relacionadas con la RI del SOPQ. Sin embargo, diferentes estudios establecen que en

las familias de mujeres con SOPQ, la frecuencia de encontrar una patología metabólica (DM, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia) es 2,7 veces mayor que en familias de mujeres sin SOPQ y de padres de mujeres con SOPQ presentan una mayor incidencia de alteraciones metabólicas y la aparición precoz de DM no insulino dependiente en comparación a los padres de mujeres normales, lo cual sugiere un componente genético en la etiología de la enfermedad metabólica de este síndrome (**Lee, 2009**).

Además de los genéticos, habrían factores ambientales en juego, en la etiopatogenia del SOPQ, entre los que cabe destacar la obesidad y el retardo del crecimiento intrauterino (**Kelestimur, 2006**). La obesidad ejerce su efecto ya sea agravando la RI preexistente. Puede actuar a través del eje leptina-neuropéptido Y, el que a su vez, está involucrado en la regulación de la función reproductiva. Puede asociarse a un aumento del tono opioide el cual modula tanto la secreción de gonadotropinas como de insulina por el páncreas. En los últimos años, se ha relacionado el bajo peso de nacimiento con un riesgo elevado de patologías del adulto como hipertensión arterial, infarto del miocardio, accidentes cerebro-vasculares, dislipidemia, DM no insulino dependiente e HA ovárico (**Smith, 1998**). Se postula, que un ambiente intrauterino adverso generaría una "reprogramación" de la función hormonal y metabólica del feto, siendo uno de los principales efectos la disminución de la sensibilidad tisular a la insulina (**Chang, 2009**).

La mayoría de las mujeres con SOPQ presentan durante su etapa reproductiva anovulación crónica, suele asociarse a sangrados uterinos disfuncionales e infertilidad (**Olsen, 2008**). Esta última puede tratarse con la reducción de peso mediante dieta hipocalórica, ejercicio físico y diferentes esquemas terapéuticos de tipo médico que involucran el riesgo de hiperestimulación ovárica y de embarazos múltiples o procedimientos quirúrgicos no exentos de riesgos, tales como las adherencias e insuficiencia ovárica (**Ibáñez, 2000**).

Una vez que la paciente logra un embarazo, la tasa de abortos alcanza aproximadamente un tercio del total de embarazos, que corresponde al doble de la tasa de abortos tempranos descritos en mujeres normales (12-15%), las causas son

desconocidas (**Glueck, 2009**). Los mecanismos planteados incluyen: hipersecreción de LH, déficit de progesterona, embriones anormales provenientes de folículos atréticos y alteraciones del endometrio (**Kelestimur, 2006; Dewailly, 2010**).

En los embarazos ya establecidos y en curso, la morbilidad es mayor a la observada en los de mujeres normales, sobre todo si la paciente es obesa. Las patologías observadas incluyen: pre-eclampsia, parto prematuro y mortinato, con lo cual la mortalidad perinatal aumenta en 1,5 veces (**Dewailly, 2010**). Debido a que la mayoría de estas mujeres tienen RI, el riesgo de diabetes gestacional aumenta (**Kelestimur, 2006**), lo que es concordante con otras observaciones. Por el mismo fenómeno puede observarse un mayor porcentaje de niños macrosómicos o por el contrario niños pequeños para la edad gestacional. Estos últimos corresponden al 30% de los niños nacidos de término de madres portadoras de SOPQ (**Dewailly, 2010**).

En estrecha asociación a la anovulación crónica, el HA, que es un componente fundamental de este síndrome, si bien *per se* aparentemente no involucra un riesgo mayor para la paciente, influye en la anovulación crónica ya que el aumento de andrógenos libres intraováricos detiene el desarrollo folicular y por ende la ovulación (**Patel, 2004**). Además, las manifestaciones cutáneas del HA como hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica, influyen en la imagen corporal y la adaptación social, lo que es motivo adicional de estrés, sobre todo si se trata de una adolescente (**Pawelczyk, 2004**).

### *Fisiopatología.*

El eje central de la enfermedad metabólica de estas mujeres es la RI que está presente en la mayoría de las mujeres con SOPQ (**Cutfield, 2002**). La RI asociada a otros factores genéticos, dieta rica en grasas saturadas, obesidad androide e inactividad física condicionan el desarrollo de hipertensión arterial, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y DM no insulino dependiente, pueden presentarse a edades más tempranas que en la población general (tercera y cuarta década) e inciden en el desarrollo precoz de enfermedad cardiovascular (**Pérez, 2008**).

La obesidad se presenta en el SOPQ según estadísticas internacionales en 50% de los casos (**Pirwany, 2001**). La obesidad de tipo androide; agrava la RI y aumenta el riesgo de DM no insulino dependiente y de enfermedad cardiovascular. Es un factor que debe prevenirse y tratarse (**Glueck, 2009**). Es interesante destacar que de los factores asociados a RI, la obesidad androide evaluada a través del índice cintura cadera, es el mejor parámetro clínico para predecir enfermedad cardiovascular (**Pirwany, 2001; Glueck, 2009**).

Las mujeres con SOPQ presentan una disminución de colesterol lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y apolipoproteína A-I y un aumento muy significativo de TG; además presentan un aumento significativo, aunque menor, de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), en comparación a mujeres control pareadas por peso corporal (**Pirwany, 2001**). Se ha sugerido que la alteración más característica del perfil lipídico sería la disminución de las concentraciones de HDL-C. Es probable que el HA juegue un rol en la dislipidemia de estas pacientes, pero sin duda, la hiperinsulinemia tiene el efecto más preponderante (**Lee, 2009**).

Aunque frecuentemente no se evalúa hipertensión arterial en la toma aislada de presión arterial en mujeres con SOPQ, su prevalencia aumenta en la perimenopausia (**Alexander, 2009**). Un seguimiento a largo plazo de mujeres con SOPQ tratadas con resección cuneiforme del ovario, muestra que el incremento de hipertensión arterial con el tiempo es de 40%, lo que sería un factor adicional de enfermedad cardiovascular y confirma la necesidad de controlar estas mujeres cuidadosamente desde su diagnóstico (**Auer, 2002**).

La enfermedad coronaria es más prevalente en mujeres con SOPQ y se ha podido calcular, basado en el perfil de riesgo de estas mujeres, que el riesgo de presentar infarto del miocardio aumentado en siete veces (**Auer, 2002**).

Tomando en cuenta los aspectos anteriormente mencionados, la alta prevalencia del SOPQ en la población general y el hecho que la enfermedad cardiovascular es una de las causas de muerte en la mujer menopáusica, el diagnóstico oportuno del SOPQ es muy importante para la prevención de la enfermedad cardiovascular (**Glueck, 2009**).

La prevalencia de intolerancia a la glucosa y DM de estas mujeres es superior a la comunicada para la población general. Hasta 45% de las mujeres con SOPQ obesas y 10,3% de las no obesas son intolerantes a la glucosa, mientras que la prevalencia de DM no insulino dependiente es de 10% en las obesas y 1,55% en las no obesas (**Nisenblat, 2009**).

En forma inversa, la prevalencia de SOPQ en mujeres diabéticas premenopáusicas es mayor que la publicada para la población general que es de 5-10% y las imágenes ecográficas "tipo SOPQ" también son más prevalentes que las descritas para la población general (**Nisenblat, 2009**).

Las mujeres con SOPQ tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de cáncer endometrial debido a la anovulación crónica, la que condiciona una exposición mantenida y acíclica a estrógenos, por ausencia de progesterona y por una mayor conversión de precursores androgénicos en los tejidos periféricos (**Ibáñez, 2000; Olsen, 2008**). Este factor de riesgo puede ser agravado por la presencia de obesidad, hipertensión y DM, que se relacionan con cáncer endometrial. Por lo tanto, es imperativo una evaluación del endometrio en todas las mujeres SOPQ, por el riesgo que tienen de desarrollar en forma precoz hiperplasia y carcinoma endometrial (**Ibáñez, 2000**).

El cáncer de ovario también está aumentado en 2 a 3 veces en mujeres con SOPQ. Este riesgo es mayor en mujeres que no han utilizado anticonceptivos orales, los que tienen un efecto protector en el desarrollo de cáncer de ovario y endometrial (**Olsen, 2008**). En este sentido el uso de anticonceptivos orales podría ser considerado como una terapia preventiva.

Por otro lado no está claro si las mujeres SOPQ per se tienen un aumento en el riesgo a desarrollar cáncer de mama, ya que existen otros factores asociados a este tipo de cáncer como la obesidad y nuliparidad, las que suelen observarse en mujeres con SOPQ. En todo caso, debido a la asociación entre SOPQ y cáncer de mama es posible, se aconseja una vigilancia de la mama en estas pacientes (**Olsen, 2008**).



## METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.

La estructura de las macromoléculas de las lipoproteínas está bien diseñada para la solubilización de los lípidos en el plasma. En el centro de la lipoproteína se encuentran los lípidos no polares - éster de colesterilo y TG - rodeada por un compuesto de proteínas específicas de una sola capa y de los lípidos polares, el colesterol no esterificado y el fosfolípido. Esta capa única permite que la lipoproteína continúe siendo miscible en el plasma (**Carmena, 2004**).

Las lipoproteínas funcionan como un vehículo eficaz para el transporte de TG y colesterol exógeno y endógeno. Aunque las necesidades calóricas son casi constantes durante todo el día, la ingestión de alimentos es tan sólo periódica. Las calorías en exceso que llegan a la circulación con cada alimento son transportadas sobre todo en forma de TG para ser almacenadas en el tejido adiposo, con el objeto de ser utilizadas en un futuro en la forma de ácidos grasos libres entre los alimentos. El colesterol ingerido y sintetizado necesita ser transportado a tejidos extrahepáticos para que sirva como fuente de colesterol de membrana y como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas.

El transporte de TG y colesterol se logra a partir de una gama de lipoproteínas que se han clasificada mediante límites operativos arbitrarios según su densidad por ultracentrifugación o movilidad por electroforesis. Las lipoproteínas separadas por ultracentrifugación o electroforesis son tan parecidas que los sinónimos basados en cada uno de estos métodos de separación son, en esencia intercambiable (**Hu, 2008**).

Las lipoproteínas ricas en TG llegan al plasma como quilomicrones procedentes de la grasa de la dieta absorbida del intestino o son de origen endógeno en la forma de lipoproteínas ricas en TG de muy baja densidad (VLDL-C), sintetizadas a partir de glucosa o de ácidos grasos circulantes en el hígado. Luego de eliminar algo de sus TG y componentes de superficie, el resto de la lipoproteína es captada en el hígado y degradada. Es probable que el resto de la lipoproteína endógena rica en TG requiera del hígado para sufrir más procesos. A diferencia del quilomicrón, sin embargo, sólo algunos componentes de las VLDL-C (**Koba, 2002**), son eliminados, lo que da lugar a

la formación de LDL-C.

Es muy probable que esto es demasiado simple; es evidente la gama de partículas y las lipoproteínas que entran y salen de muchos sitios a lo largo de los diferentes órganos. Las HDL-C interactúan con este sistema para transportar TG y éster de coleserilo (**Carmena, 2004**).

Luego de la hidrólisis de los TG de la dieta en el intestino delgado, los ácidos grasos y monoglicéridos resultantes son captados por las células de absorción del intestino delgado e incorporados en lipoproteínas grandes ricas en TG con una forma específica de apoproteína B (apo B-48), fosfolípidos y una pequeña cantidad de colesterol (**Hu, 2008**). Estos quilomicrones son secretados de las células de absorción hacia los linfáticos y luego penetran al plasma a través del conducto torácico. La secreción y transporte de los quilomicrones representan un sistema de flujo de energía de gran capacidad que permite que las calorías ingeridas en un momento dado, por encima de las necesidades inmediatas, sean transferidas a los sitios de almacenamiento para ser usadas entre las comidas. El remanente del quilomicrón captado y degradado en el hígado suprime la síntesis de los componentes de las lipoproteínas endógenas ricas en TG.

También ocurre entrada al plasma de lipoproteínas ricas en TG procedentes de fuentes endógenas. Durante las comidas, los ácidos grasos libres del plasma llegan al hígado, donde son esterificados con glicerol para formar TG. Entre las comidas, se movilizan los ácidos grasos libres de los depósitos de TG del tejido adiposo. Estos sirven como fuente potencial para la síntesis hepática de TG. Ocurren lipogénesis, o síntesis de ácidos grasos de novo a partir de carbohidratos en el hígado (**Carmena, 2004**). Los ácidos grasos en el citosol del hepatocito pueden penetrar a las mitocondrias, donde se oxidan, o permanecen en el citosol y se esterifican para formar TG. Estos procesos parecen estar regulados por cambios en las cifras de insulina y glucagón que se presentan al comer; el glucagón aumenta y la insulina impide la captación de ácidos grasos en las mitocondrias al regular la acilcarnitíntransferasa de cadena larga. La insulina estimula a las enzimas lipógenas de los hepatocitos que regulan la síntesis de ácidos grasos.

Los TG sintetizados en el hígado, junto con el éster de colesterol, se combinan con la capa única de lipoproteína compuesta de fosfolípido, colesterol no esterificado y apoproteína B y se secretan hacia el flujo venoso hepático en forma de VLDL-C rica en TG. La apoproteína B hepática (apo B-100) en las VLDL-C al parecer tienen un peso molecular mayor que el de la apoproteína intestinal (apo B-48) encontrada en los quilomicrones (**Koba, 2002, Carmena, 2004**).

En individuos normales, la mayor parte de los TG que llegan al plasma son de origen dietético. En tanto la dieta promedio de los estadounidenses contienen unos 100 gramos de TG al día, menos de 30 gramos se secretan de fuentes endógenas. Los TG que llegan al plasma en los quilomicrones y las lipoproteínas ricas en TG sintetizadas de fuentes endógenas son transportados al tejido adiposo para ser almacenados o al músculo para ser utilizados. La enzima en el tejido adiposo y músculo que cataliza esta captación de TG es la lipoproteína lipasa. En el tejido adiposo, la enzima es sintetizada en los adipocitos y luego de la secreción y transporte a la célula del endotelio capilar, hidroliza los TG en estas lipoproteínas en la superficie endotelial (**Carmena, 2004**). Cuando menos dos de los tres ácidos grasos potencialmente liberados de la hidrólisis de los TG que está en el adipocito, vuelven a esterificarse con el glicerol y a almacenarse como TG en el adipocito (**Hu, 2008**).

La mayor parte del triglicérido que está en el adipocito entra por este mecanismo; en el tejido adiposo del hombre ocurre muy poca lipogénesis de novo a partir de glucosa. La actividad funcional de la lipasa de lipoproteínas en el tejido adiposo aumenta durante las comidas y después de ellas. En el ser humano, la mayor parte de este incremento en la función se debe al aumento de las lipoproteínas ricas en TG que sirve como sustrato para enzimas. Aunque se requiere insulina para mantener las cifras de lipoproteína lipasa en el tejido adiposo, existen pocos cambios en las concentraciones de las enzimas con las comidas normales. Entre las comidas, las calorías almacenadas en forma de TG son liberadas del adipocito como ácidos grasos libres. Esta hidrólisis de los TG de adipocitos está mediada por la lipasa "sensible a hormonas" de los adipocitos. Entre las comidas, cuando las cifras de insulina están bajas y el glucagón se eleva, aumenta la actividad de la lipasa "sensible a hormonas"

y se liberan ácidos grasos libres para ser usados como energía en la mayor parte de los tejidos del cuerpo.

La interacción de las lipoproteína lipasa con el triglicérido en las lipoproteínas ricas en TG requieren un cofactor, la apoproteína CII, que es un componente de estas lipoproteínas. Cuando se secretan de las células de absorción del intestino y del hígado, los quilomicrones y la VLDL-C no contienen este activador (**Koba, 2002**). Poco después de haber llegado al plasma, estas lipoproteínas captan la apoproteína CII de un reservorio que se encuentra en las HDL-C circulante. De esta manera, las lipoproteínas ricas en TG contienen sustrato y activador para su hidrólisis a partir de la lipasa de lipoproteínas (**Nerbarnd, 2002**).

Luego de la hidrólisis del triglicérido en estas lipoproteínas, la apoproteína CII se libera y de nuevo es captada por las HDL-C. De esta manera, las HDL-C sirven como vía colateral para la apoproteína CII (así como para otros componentes de las lipoproteínas). Otras apoproteínas (CI y CIII) son transferidas bidireccionalmente entre las lipoproteínas ricas en TG y las HDL-C y tal vez tengan una función, aunque todavía no bien definida, en la hidrólisis de los TG de la lipoproteína lipasa, así como en otras interacciones de las lipoproteínas (**Hu, 2008**).

Luego de la hidrólisis de los TG en las lipoproteínas ricas en TG y de la eliminación simultánea de los componentes de la superficie, se forman lipoproteínas "remanentes" a partir de los quilomicrones y de las lipoproteínas endógenas ricas en TG. La fracción de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL-C) aislada por ultracentrifugación consiste en su mayor parte de partículas remanentes de VLDL-C (**Koba, 2002**). Estos remanentes formados a partir de los quilomicrones y las VLDL-C endógenas grandes a menudo se distribuyen, sin embargo, en los límites de densidad de la VLDL-C pequeñas. Por consiguiente, las lipoproteínas remanentes y las ricas en TG de síntesis endógenas no pueden separarse por completo mediante electrocentrifugación. Una vez formado, el remanente tiene una vida media (semidesintegración) corta en el plasma y es captado por el hígado. El remanente de lipoproteínas endógenas ricas en TG se procesa todavía más hasta lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) ricas en colesterol.

Durante este proceso catabólico, se elimina más TG y colesterol así como algunas proteínas de superficie. La lipoproteína remanente contiene apoproteína B y varias formas de apoproteínas C y E. Esta última, se acumula conforme se forman las lipoproteínas remanentes es importante para la captación hepática de dichos remanentes. Existe una interacción compleja entre los receptores hepáticos específicos para la apoproteína E y otros receptores que se unen tanto a la apoproteína B como a la E, las apoproteínas de las lipoproteínas remanentes regulan su captación hepática. Una vez formadas las LDL-C, la apoproteína B es la única apoproteína que queda del remanente de lipoproteínas ricas en TG (**Hu, 2008**).

Conforme surgen las LDL-C ricas en colesterol de las lipoproteínas remanentes de la VLDL-C, contienen la misma cantidad de apoproteína B por partícula de lipoproteína que las VLDL-C endógenas ricas en TG, en tanto otras apoproteínas han sido casi del todo eliminadas junto con gran parte del fosfolípido y algo de colesterol (**Koba, 2002**). Las lipoproteínas ricas en colesterol son eliminadas del plasma por los tejidos extrahepáticos, donde funcionan como principal fuente de colesterol para la síntesis de membrana o de hormona esteroideas en estos tejidos. Como alternativa, la lipoproteína puede ser captada en el hígado y degradada si no se utiliza en los tejidos periféricos (**Zegura, 2006**). La apoproteína B de las lipoproteínas ricas en colesterol es reconocida como un sitio específico de unión de gran afinidad en los tejidos. Una vez unida, la lipoproteína penetra a la célula en una vesícula endocítica que se fusiona con un lisosoma primario o secundario preexistente. Esta parte de proteína es degradada y el éster de colesterilo es hidrolizado hasta colesterol no esterificado por la hidrolasa de éster de colesterilo-ácido lisosómico. También la hidrólisis del triglicérido y fosfolípido puede presentarse en el lisosoma.

La célula puede regular su propio contenido de colesterol a partir de un sistema de control de retroalimentación en el que el colesterol libre intracelular suprime el consumo exógeno de colesterol libre intracelular y la producción endógena del colesterol al inhibir la enzima limitante de la síntesis de colesterol (HMG CoA reductasa). Más aún, la acumulación de colesterol libre intracelular limita la captación posterior de lipoproteínas ricas en colesterol al inhibir la síntesis del propio receptor de

lipoproteínas y estimular su propia reesterificación para el éster de colesisterilo mediante la activación de una Acil CoA:colesterol transferasa en el citosol. El contenido de colesterol de la célula es regulado mediante un sistema de eliminación en el que participan HDL-C como vehículo para el colesterol.

La apoproteína B que contiene lipoproteínas puede ser degradado a partir de un sistema de desechos distinto al del receptor de las LDL-C de gran afinidad (**Zegura, 2006**). En esta vía de desechos participa el sistema de macrófagos y adquiere mayor importancia en el catabolismo de las lipoproteínas cuando existen defectos en el receptor de VLDL-C u otras anomalías en el catabolismo de las lipoproteínas.

Las lipoproteínas recién sintetizadas con su triglicérido hidrofóbico y su centro de éster de colesisterilo están rodeadas por una capa única compuesta de proteína, colesterol no esterificado y fosfolípido. Al quitar el centro y disminuir la lipoproteína de tamaño, son varios los mecanismos que procesan la superficie resultante en "exceso". En el catabolismo de estos componentes de la superficie participan HDL-C y la enzima lecitincolesterolaciltransferasa (LCAT) (**Hu, 2008**). La HDL-C, sintetizadas en el hígado e intestino, están compuestas de fosfolípidos y de las dos principales apoproteínas estructurales, AI y AII. Estas HDL-C sirven como aceptoras de fosfolípidos (sobre todo lecitina) y del colesterol no esterificado de la superficie de la lipoproteína rica en TG. Luego, la LCAT unida con las HDL-C, elimina el ácido graso de la lecitina y lo transfiere al colesterol, con lo que produce el éster de colesisterilo y la lisolecitina.

El éster de colesisterilo es transferido de la HDL-C directamente al hígado o después de haber sido transferido a otras lipoproteínas, lo que hace que queden HDL-C disponibles para "desviar" más componentes de la superficie de las lipoproteínas. Las HDL-C, LCAT y las proteínas de transferencia también sirven para regular el contenido de colesterol intracelular al aumentar la salida del colesterol libre de los tejidos extra hepáticos. De esta manera, las HDL-C pueden participar en el transporte del colesterol de las células al hígado, donde terminan por ser excretadas (**Von Mühlen, 2003**). Además, las HDL-C sirven como vía colateral para las apolipoproteínas CII y E hacia y a partir de las lipoproteínas ricas en TG como parte de su catabolismo.

El colesterol y los fosfolípidos son excretados como tales por la bilis o después de convertir el colesterol en ácidos biliares. Una gran proporción de los ácidos biliares secretados son reabsorbidos y reciclados en la circulación enterohepática. No obstante, por esta vía ocurre una pérdida neta de ácidos biliares, colesterol y fosfolípidos (**Von Mühlen, 2003**). No se ha determinado la fuente definitiva del colesterol que se excreta en la bilis y para formar ácido biliar. El colesterol excretado por la bilis puede sintetizarse directamente en el hígado. Como alternativa, el colesterol puede ser secretado del hígado e intestino en lipoproteínas ricas en TG y esterificadas por el sistema de LCAT y HDL-C y pueden regresar directamente con las HDL-C o a través de las lipoproteínas remanentes.

Un bajo nivel sérico de LDL-C es un predictor potente de enfermedad cardíaca coronaria (**Koba, 2002; Von Mühlen, 2003; Ingelsson, 2007**). Existen numerosos estudios epidemiológicos y de intervención que apoyan a las HDL-C como el principal factor de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria. Las concentraciones bajas de HDL-C se han definido como concentraciones inferiores a 35 mg/dl, LDL-C mayor de 160 mg/dl y TG por encima de 250 mg/dl (**Kuvin, 2006**).

Además de la evidencia epidemiológica, los estudios en roedores sugieren que un aumento en las concentraciones de HDL-C puede inhibir la aterosclerosis. Los ratones que son manipulados genéticamente para producir la apolipoproteína A-1 de la HDL-C estaban protegidos contra la aterosclerosis inducida por la dieta (**Tailleux, 2000**). En otro experimento, en un grupo diferente de ratones con aterosclerosis prematura se manipularon genéticamente para producir el gen de la apolipoproteína A-1 de la HDL-C. Estos ratones tenían una disminución marcada en el desarrollo de aterosclerosis (**Joyce, 2002**). Finalmente, en otros modelos animales, los conejos a los cuales se les administraba HDL-C endovenosa mostraron regresión de las lesiones ateroscleróticas (**Zandberg, 2001**). Aunque los modelos animales dan evidencia presuntiva sobre el papel de la HDL-C y su utilidad para detener la aterosclerosis, estos no generalizan necesariamente la respuesta en humanos o reemplaza la necesidad de estudios de intervención en humanos.

Además de los datos en estudios animales, existe evidencia en estudios clínicos

en humanos que el tratamiento dirigido a incrementar las concentraciones de HDL-C puede disminuir el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (**Rubins, 1999**).

Las subfracciones de HDL-C son complejos lípidicos pequeños, densos y esféricos sintetizados en el hígado e intestino delgado. Los lípidos que forman este complejo incluyen fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol y TG. Las proteínas son A-I, A-II, E y C. El complejo lípido-proteína de las HDL-C se construye alrededor de un núcleo hidrofóbico que contiene ésteres de colesterol y TG. La superficie es hidrofílica y consiste en fosfolípidos, colesterol no esterificado y apolipoproteínas (**Toth, 2003**).

Las moléculas de HDL-C en el plasma no son homogéneas. Las subclases de HDL-C pueden ser definidas sobre la base de la densidad o la composición de las apolipoproteínas. Cuando se clasifican por la densidad, las HDL-C pueden ser separadas en 2 grandes subclases, HDL-C 2 (grandes y menos densas) y HDL-C 3 (pequeñas y más densas) (**Tailleux, 2002**). La clasificación por apolipoproteínas revela 2 subclases. Las HDL-C A-I que están compuestas de apolipoproteínas A-I sin apolipoproteínas A-II. Las HDL-C A-I/A-II que contiene tanto apolipoproteína A-I como apolipoproteína A-II (**Toth, 2003**). El conocimiento de estas subclases es importante debido a que los estudios han sugerido que el tamaño y la composición de apolipoproteínas pueden alterar las propiedades cardioprotectoras de las HDL-C.

Existen tres eventos que son claves para la formación de lesiones ateroscleróticas tempranas. El primero es la infiltración de partículas de LDL-C a través del endotelio hacia la capa de la íntima de la pared arterial. Se piensa que estas partículas de HDL-C son posteriormente oxidadas (**Kaski, 2000**). Los macrófagos de la íntima puede digerir un número limitado de partículas de LDL-C. Una vez que la LDL-C es oxidada, la captación por los macrófagos aumenta y lleva a la formación de células espumosas. Las células espumosas son el principal componente de la lesión aterosclerótica temprana.

Se piensa que la acumulación local de monocitos y macrófagos puede ser crítica para la formación de la lesión arteriosclerótica temprana. La célula endotelial produce glicoproteínas que permiten la adhesión de monocitos a la superficie endotelial. Las



LDL-C oxidadas puede estimular a la célula endotelial a producir el factor quimiotáctico de los monocitos. Como resultado de esto, los monocitos entran en la intima y se diferencian en macrófagos. Estos macrófagos producen citoquinas que estimulan a las células endoteliales a producir glicoproteínas adhesivas que a su vez reclutan más monocitos. Los macrófagos también producen factores de crecimiento que inducen la proliferación de las células del músculo liso. La unión de estos acontecimientos se traduce en la formación de la franja de grasa o una lesión arteriosclerótica temprana (**Kaski, 2000**).

El efecto cardioprotector de la HDL-C ha sido atribuido a su papel en el transporte inverso del colesterol. En el transporte inverso del colesterol, el colesterol es captado de los tejidos periféricos por las partículas de HDL-C 3 pobres en colesterol (**Toth, 2003**). Como el HDL-C 3 capta más colesterol libre, este es esterificado y llevado al núcleo de la partícula la captación continua de colesterol por el HDL-C 3 resulta en la formación de partículas de HDL-C 2 grandes y menos densas. Las partículas de HDL-C 2 pueden entonces transferir más rápidamente el colesterol a la apolipoproteína B-100 o directamente al hígado. El colesterol de alta densidad se piensa que tiene la capacidad de remover el colesterol de los macrófagos, además de prevenir la formación de células espumosas. Recientemente, se ha sugerido que los efectos de la HDL-C sobre la aterogénesis pueden ser mediados a través de otros mecanismos también (**Kaski, 2000**). Los mecanismos potenciales incluyen los siguientes: la HDL-C previene la oxidación de la LDL-C. La HDL-C previene la adhesión de los monocitos al endotelio y la HDL-C prolonga la vida media de la prostaciclina y conserva el efecto vasodilatador (**Toth, 2003**).

Los tres patrones electroforéticos más comunes de las lipoproteínas séricas en personas con enfermedad vascular aterosclerótica prematura son aumento de las LDL-C o tipo IIa (colesterol elevado, TG normales), aumento de las VLDL-C y baja densidad o tipo IIb (colesterol elevado, TG elevados) y aumento de las VLDL-C o tipo IV (colesterol normal o poco aumentado, TG aumentados). Estos tres patrones aparecen con una frecuencia más o menos igual en sobrevivientes de un infarto agudo del miocardio menores de 60 años. Alrededor de un tercio de todas estas personas

mostrarán alguna de estas pautas, y se ha demostrado una distribución hereditaria para cada una. Mientras que los tipos IIa y IV muestran una transmisión hereditaria autosómica dominante, la transmisión hereditaria del tipo IIb no se ha definido aún por completo (**Tseng, 2004**).

Sin embargo, cuando el tipo IIb se descubre en un grupo familiar, las manifestaciones hereditarias pueden incluir aumentos sobre todo del colesterol o de los TG o ambos. Por tanto, para descubrir los trastornos más comunes, las mediciones de colesterol y TG en plasma total permite descubrir por igual el riesgo, que los análisis más complicados de los patrones de lipoproteínas. En adultos menores de 55 años la cifra de colesterol plasmático mayor de 250 mg por decilitro o de TG en ayunas mayor de 200 mg por decilitro señala la necesidad de más investigación (**De, 2002; Walpoth, 2008**).

Los conocimientos actuales sobre el metabolismo de las lipoproteínas no permiten una valoración precisa de los papeles exactos de las varias lipoproteínas en la definición clínica de riesgo para poblaciones no selectas (**De, 2002**). Sin embargo, los estudios epidemiológicos muestran una relación positiva entre las concentraciones plasmáticas de colesterol (en especial LDL-C) y el riesgo de sucesos clínicos ateroscleróticos. Esta relación es evidente en sujetos menores de 55 años, pero no es apreciable en grupos de mayor edad. Las concentraciones aumentadas de VLDL-C (triglicérido) al parecer agravan el riesgo de determinado nivel plasmático de LDL-C (colesterol). Sin embargo, Las concentraciones de TG solos guardan relación menos estrecha con los sucesos clínicos ateroscleróticos (**Jondostir, 2002**).

El riesgo que se asocia con los TG, que se observa más claramente en las mujeres, se elimina al tomar en cuenta la obesidad o la intolerancia a la glucosa, por tanto, posiblemente no sea una variable independiente. El riesgo de cardiopatía coronaria se relaciona de manera inversa con el nivel de HDL-C. Al demostrarse que las HDL-C, es un factor importante de protección, se ha complicado el uso del colesterol plasmático total en la valoración del riesgo (**De, 2002**). Puesto que esto sólo puede descubrirse al examinarse las HDL-C y LDL-C aisladas, el nivel total de colesterol proporciona menos información. Las concentraciones de HDL-C son mucho mayores

en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad, se reducen al haber DM, aumentan por ejercicio regular, y no guardan relación invariable con Las concentraciones de LDL-C en la misma persona. Por tanto, el perfil de los lípidos plasmáticos de colesterol total, HDL-C y TG en ayunas, tal vez permitan prever mejor la enfermedad coronaria (**Wong, 2001**).

No cabe duda que la aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en cuanto a su origen y evolución (**Elhendy, 1997; Golberg, 1998**). Las diferencias tan notables que existe entre la aparición brusca de los sucesos clínicos y la progresión lenta de las lesiones vasculares, sugieren que existen diferentes factores en cada caso. Los estudios de autopsia de lesiones avanzadas generaron las teorías clásicas en que se invocaban como procesos patogénicos, lesiones vasculares, infiltración de lípidos, trombosis y hemorragia (**Jondostir, 2002**).

En la actualidad estos términos se han incorporado en conceptos mas consistentes con los nuevos conocimientos de la biología celular. Cada vez se aprecia más que el tejido vascular es un sistema orgánico de reacción dinámica y gran complejidad y no una serie de conductos con respuestas bastante limitadas (**Golberg, 1998; Wong, 2001**). El vaso sanguíneo normal es un sistema fibrocelular organizado, muy regulado y estrechamente integrado. Los dos tipos celulares que se descubren en las paredes de los vasos sanguíneos son células de músculo liso y endoteliales. El endotelio al parecer es importante en la determinación de la velocidad de penetración de los materiales circulantes, incluidas las lipoproteínas, en la pared del vaso sanguíneo, en evitar la trombosis en la superficie vascular; la prostaciclina es la encargada de esta última propiedad (**Gottlieb, 2000**). Las células del músculo liso elaboran la extensa sustancia fundamental del tejido conectivo de la pared arterial y metabolizan los componentes plasmáticos circulantes que penetran la pared vascular. Cuando existe aterosclerosis existe proliferación de las células del músculo liso, depósito de tejido conectivo y acumulación de lípidos (**Berg, 2009**).

Se cree que la alteración de la barrera funcional o estructural constituye la capa de recubrimiento de células endoteliales es un suceso temprano en la patogenia de la aterosclerosis (**Vaccarino, 1999**). La turbulencia local o la fuerza de desligamiento que

genera la sangre que fluye a alta presión podrían ser la causa de la susceptibilidad especial de ciertos sitios a la ruptura de la capa superficial. Dos consecuencias importantes de la pérdida endotelial serán la trombogenicidad mayor en los sitios desnudos, la penetración mayor de lipoproteínas circulantes y otros componentes plasmáticos hacia la pared del vaso sanguíneo (**Barakat, 2001; Spence, 2010**). En la región expuesta ocurre rápidamente adherencia y agregación plaquetaria; participa en esta reacción otra prostaglandina el tromboxano A<sub>2</sub>. Las plaquetas contienen un mitógeno que puede estimular la proliferación de células del músculo liso *in vitro*; las LDL-C mismas pueden estimular la proliferación de estas células. Las pruebas que las células en cada placa aterosclerótica humana tienden a ser monoclonales plantea la posibilidad que la ventaja del crecimiento selectivo la transformación neoplásica de ciertas células podría contribuir a este aspecto de crecimiento de la placa (**Barakat, 2001**). Las lesiones ateroscleróticas producidas en forma experimental son policlónicas, por lo que esta cuestión está muy lejos de haber quedado resuelta (**Spence, 2010**).

El aumento de la síntesis de tejido conectivo se asocia estrechamente con la proliferación celular en vasos sanguíneos intactos o en sistemas celulares aislados (**Barakat, 2001**). No se han identificado los estímulos específicos a nivel celular para el aumento de la síntesis de proteínas del tejido conectivo; aunque la hipertensión en particular parece promover la fibrosis y el estradiol que se administra de forma exógena al parecer la retrasa (**Taniguchi, 2002**). Las lipoproteínas circulantes, en especial las de baja densidad, pueden descubrirse por medios inmunológicos en concentraciones muy bajas en vasos sanguíneos humanos normales. Con la pérdida de la integridad endotelial, se supone que ocurre un flujo hacia dentro mayor de esta lipoproteína, que resulta en acumulación progresiva de lípidos por medio de dos mecanismos (**Esteghamati, 2006**).

En lesiones más avanzadas, puede haber unión de la sustancia fundamental extracelular. En lesiones tempranas, probablemente está disminuida la capacidad metabólica de las fibras musculares lisas de los vasos para darse abasto con la entrada de lípidos. La capacidad de las células para conservar el equilibrio entre la captación y el metabolismo de las lipoproteínas complejas (hidrólisis de ésteres de colesterol para

formar colesterol libre y ácido graso) y la síntesis de lípidos posiblemente determine la susceptibilidad a la acumulación intracelular de lípidos (**McGill, 2000**). En el sentido que el ingreso del sustrato puede exceder el regreso del producto, se considera que la acumulación de lípidos es una forma sutil de enfermedad de almacenamiento en la célula muscular, que se hace un depósito de ésteres de colesterol y otros lípidos lentamente permeables.

Con base en la información disponible, es probable que muchos factores de riesgo ejerzan una influencia en este equilibrio entre el ingreso y la salida (**McGill, 2000; Paultre, 2002**). Por ejemplo, la relación entre las concentraciones de HDL-C / LDL-C y el riesgo de enfermedad. Posiblemente se deriven, por lo menos en parte, del supuesto papel que se atribuyen a las primeras, de llevar colesterol hasta las células y de las segundas de hacerlo fuera de la célula. La influencia del sexo, edad y ejercicio como factores de riesgo posiblemente se derive, por lo menos en parte, de cambios asociados a las concentraciones de estas lipoproteínas (**Ingelsson, 2007**). El aumento en la permeabilidad vascular que se observa en la hipertensión podría conducir a mayor penetración de lipoproteínas hacia la célula y la DM puede actuar reduciendo la salida de la célula.

## OBESIDAD E INFLAMACIÓN.

La obesidad frecuentemente se asocia con RI y es la alteración central del síndrome metabólico (**Reaven, 2005**). La alteración de la función de la insulina parece ser consecuencia de un estado de inflamación sistémica de bajo grado (**Temelkova-Kurktschiev, 2002**). Aunque muchos de los detalles por los que la obesidad es capaz de generar RI no se conocen, parece que la clave está en la función del tejido adiposo “agrandado e inflamado” como órgano secretor (**Lee, 2005; Yu, 2006; Sell, 2009**).

El tejido adiposo, clásicamente considerado como un reservorio de energía, además de sus funciones metabólicas, constituye un órgano con una gran capacidad de recibir y generar información sobre su medio ambiente. Se ha demostrado que los

adipocitos poseen funciones similares a diversas células inmunitarias, como la activación del complemento y producción de citoquinas. Los precursores de adipocitos tienen capacidad de fagocitar y pueden transformarse en células parecidas a los macrófagos en respuesta a diferentes estímulos (**Ortega, 2011**). La fisiopatología de la generación de señales por el tejido adiposo tiene una importancia capital en el impacto negativo que el exceso de grasa puede ejercer sobre el organismo humano. El síndrome metabólico es un paradigma del papel central que puede ejercer el tejido adiposo en la generación de enfermedad.

El tejido adiposo es un órgano secretor activo que elabora una gran variedad de moléculas, conocidas como adipocitoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleuquina (IL) 6, leptina, adiponectina y resistina que pueden mediar muchos de los cambios metabólicos del síndrome metabólico (**Langin, 2006**). Mediante la producción de estas moléculas, el tejido adiposo posee la capacidad de influenciar la biología local del adipocito y la del organismo. De esta forma, parece que la relación del adipocito con la RI es independiente de la función del tejido adiposo como depósito de energía.

La obesidad tiene una correlación positiva con la RI y el aumento de concentración de marcadores inflamatorios vasculares (**Marfella, 2004**). Las concentraciones elevadas de varias citoquinas proinflamatorias, como las IL-6, IL-18 y TNF-alfa, así como de proteína C reactiva (PCR) se han asociado con indicadores de aumento de masa grasa: peso, índice de masa corporal (IMC) y con factores de riesgo cardiovascular, sugiriendo que el tejido adiposo contribuye a la producción de estas citoquinas (**Hube, 1999; Krogh-Madsen, 2004; Saijo, 2004; Nassis, 2005**). También se ha propuesto que el tejido adiposo como modulador de sustancias anti-inflamatorias (**Statnick, 2000**).

De todos los productos que el tejido adiposo es capaz de producir dos productos básicamente pro-inflamatorios: TNF-alfa e IL-6 y una sustancia específica del tejido adiposo con propiedades anti-inflamatorias: la adiponectina.

### *Factor de necrosis tumoral-alfa*

El TNF-alfa es una citoquina producida principalmente por monocitos, linfocitos, tejido adiposo y músculo. El TNF-alfa señala a través de dos receptores de membrana bien conocidos (FNTR): FNTR1 (p60) y FNTR2 (p80) (**Gupta, 2001; Zhang, 2004**). Las fracciones solubles de estos receptores sFNTR1 y sFNTR2 (**Nophar, 1990; Sugita, 2007**), resultan de la proteólisis de la porción extracelular del receptor cuando el TNF-alfa se une. La cuantificación de estas fracciones solubles es un indicador sensible (**Christoforidis, 2003**) y reproducible en un mismo individuo (**Shimizu, 2000**) de la activación del sistema TNF-alfa.

El tejido adiposo humano tiene unas concentraciones de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y expresión proteica de TNF-alfa bajo en un estudio basado en las diferencias arterio-venosas en lecho adiposo subcutáneo se demostró que éste no contribuye de forma significativa a las concentraciones circulantes de TNF-alfa (**Krogh-Madsen, 2004**). Sin embargo, el tejido adiposo sí contribuye en la concentración circulante de las fracciones solubles de su receptor (**Kato, 2001**). De hecho, el ARNm del receptor-2 del TNF-alfa se halla sobre-expresado en tejido adiposo de sujetos obesos y esta expresión está correlacionado con el IMC y el índice cintura cadera (**Strackowski, 2002; Gupta, 2005**).

El TNF-alfa ha sido implicado como un regulador importante de la sensibilidad a la insulina. Estudios *in vivo* han demostrado que el tejido adiposo de roedores obesos con RI (**Osei, 2005**) y de humanos obesos (**Kern, 1995; Kern, 2001**) produce significativamente mayor cantidad de TNF-alfa y la neutralización de éste en roedores con RI produce un aumento de la captación de glucosa en respuesta a la insulina (**Osei, 2005**). También se ha podido ver que una mayor cantidad de TNF-alfa, en sujetos con un polimorfismo en la posición 308 de su promotor, se asocia a un incremento de la masa grasa y de la RI (**Ishii, 2000**). Los sujetos obesos al perder peso presentan una disminución de las concentraciones de TNF-alfa (**Kern, 1995; Bruun, 2002**). Sin embargo, no parecen existir diferencias entre las concentraciones de TNF-alfa entre los pacientes con y sin RI, cuando se corrige por el IMC (**Blüher, 2001**).

Se han sugerido varios mecanismos por los que TNF-alfa puede inducir RI como: defecto en la capacidad del receptor de la insulina para la fosforilación (**Hotamisligil, 1996; Cheung, 2000; Rozenweig, 2002**) y disminución de la expresión génica de los transportadores de glucosa sensible a la insulina: GLUT-4 (**Stephens, 1997; Ruan, 2002**).

Por otro lado, se ha observado que en la obesidad existe aumento del TNF-alfa asociado a la membrana, por un defecto en el procesamiento a su forma soluble (**Xu, 2002**). El TNF-alfa transmembrana parece que es capaz de generar RI local y así alterar de forma autocrina la biología del adipocito (**Voros, 2004**). Un dato interesante es que los ratones transgénicos que sólo expresan la forma transmembrana tienen menor masa grasa que los controles, es decir, la producción de TNF-alfa por el adipocito y la generación de RI podría corresponder a un mecanismo de defensa del propio tejido adiposo para no seguir aumentando de tamaño (**Voros, 2004**).

El TNF-alfa parece jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a la obesidad. Estimula la producción de endotelina 1 (**Molet, 2000**) y angiotensinógeno in vitro (**Jamaluddin, 2000**). En el modelo de rata espontáneamente hipertensa, la síntesis y secreción de TNF-alfa en respuesta al lipopolisacárido se halla significativamente aumentada en relación al control no hipertenso (**Obata, 2000**). También se ha encontrado una asociación entre la concentración circulante de TNF-alfa y la tensión arterial sistólica en sujetos con un rango de adiposidad corporal amplio (**Zinman, 1999**). La relación sFNTR2/sFNTR1 se asoció a hipertensión arterial y esta relación descendió con un programa de ejercicio que consiguió una disminución de la hipertensión arterial (**Fernández-Real, 2002**).

El TNF-alfa también parece tener un papel en las alteraciones lipídicas asociadas a la RI. En situación de infección/inflamación, incrementa la concentración de TG mediante la estimulación de la producción de VLDL-C (**Julius, 2003**). En sujetos aparentemente sanos se ha descrito una correlación positiva entre la concentración de sFNTR2 y TG y entre ambas fracciones solubles y el colesterol total y LDL-C (**Svengungsson, 2003; Vgontas, 2005**).



### *Interleuquina 6*

La IL-6 es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos celulares, incluyendo las células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, intermediando en la respuesta inflamatoria y de estrés. Dado que la concentración plasmática de IL-6 es proporcional a la masa grasa (**Antunes, 2006**), el tejido graso puede ser una fuente muy importante de esta citoquina. Se ha calculado que la tercera parte de la concentración circulante de IL-6 proviene del tejido adiposo (**Shimizu, 2000**). La producción y concentración circulante de IL-6 se asocia significativamente con el IMC y otras medidas de adiposidad corporal en varones y mujeres post-menopáusicas (**Pickup, 2000; Fernández-Real, 2001; Vural, 2006**). Se ha otorgado a la IL-6 un papel preponderante en la aparición de dislipemia en sujetos con el síndrome metabólico (**Henningsson, 2006**). De hecho, la concentración de IL-6 se asocia a la de marcadores de respuesta de fase aguda, incluyendo la PCR, en paralelo a la dislipemia (aumento de TNF-alfa y disminución de las HDL-C) (**Henningsson, 2006**). La concentración de TNF-alfa total, de la fracción VLDL-C y la de ácidos grasos libres post-prandial también se asocian positivamente a la concentración de IL-6 (**Berg, 1994**).

Tanto la IL-6 como el TNF-alfa reducen la expresión de lipoprotein lipasa y podrían tener un papel importante en la regulación de la captación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo (**Päth, 1997**). Es posible que el TNF-alfa producido por el adipocito y cuya expresión aumenta en la obesidad induzca la expresión de IL-6 en tejido adiposo y no adiposo. De hecho, el TNF-alfa produce un aumento de 60 veces la producción de IL-6 en cultivo de adipocitos diferenciados 3T-L1 (**Tas, 2005**). Se ha demostrado el tejido adiposo del epiplón, libera de 2-3 veces más IL-6 que el tejido adiposo abdominal subcutáneo. Parece ser que los adipocitos aislados del tejido adiposo del epiplón ya producen más IL-6 que los del tejido adiposo abdominal subcutáneo, pero otras células del depósito en el epiplón contribuyen de forma importante al aumento de la producción de esta citoquina (**Tas, 2005**).

De acuerdo con observaciones recientes, la concentración circulante de IL-6 se relaciona con la acción de la insulina en el hombre (**Kern, 2001; Vozarova, 2001**;

**Meigs, 2004; Moschen, 2010)** e incluso tiene capacidad predictiva del desarrollo de DM no insulino dependiente (**Jia, 2007**).

También existen datos de la relación entre IL-6 e hipertensión arterial. En estudios recientes, la concentración circulante de IL-6 se asoció de forma significativa a la presión arterial de mujeres aparentemente sanas (**Pickup, 2000; Vural, 2006**), de la misma forma un polimorfismo del promotor de la IL-6 también se ha relacionado con la hipertensión arterial (**von Känel, 2007**), pero no todos los estudios muestran estos datos (**Papanicolau, 1996**). De hecho, la IL-6 estimula el sistema nervioso central y simpático, puede llevar a la aparición de hipertensión arterial (**Nieto, 2001; Jara, 2006**). La IL-6 también podría contribuir a un aumento del colágeno de la pared vascular (**Aukrust, 2010**), así como a la inducción de la síntesis de fibrinógeno, un determinante mayor de la viscosidad sanguínea (**Takano, 1993**). Otro mecanismo mediante el que la IL-6 puede inducir hipertensión arterial es mediante el aumento de la concentración de angiotensinógeno (**Lee, 2011**), que posteriormente dará lugar a angiotensina II, molécula con gran poder vasoconstrictor.

### *Adiponectina*

La adiponectina, también denominada Acrp-30 o adipoQ en ratones, es una proteína de 244 aminoácidos sintetizada específicamente y en gran cantidad por el tejido adiposo (**Combs, 2002; Maeda, 2002**). Constituye el 0,01% de las proteínas plasmáticas. Aunque su papel fisiológico exacto está aún por definir, parece que podría desempeñar un papel en la prevención de la RI y arteriosclerosis y tener propiedades antiinflamatorias. Los ratones con delección del gen de la adiponectina desarrollan RI inducida por la dieta, con independencia de la ganancia de peso (**Matsubara, 2002; Stefan, 2002**). En humanos la adiponectina circula en relación inversa al grado de RI (**Kopp, 2005; Weyer, 2001**). Aunque en roedores existe una regulación positiva directa del gen de la adiponectina (conocido como ApM1) por la insulina (**Stefan, 2002**), en humanos es improbable que exista este efecto directo porque la concentración de adiponectina no varía en el período postprandial (**Hazel, 2004**). Sin embargo, una

reducción del 21% del IMC fue seguida de un aumento del 42% de la concentración de adiponectina, sugiriendo que los cambios en la sensibilidad a la insulina puedan regular las concentraciones de adiponectina (**Hazel, 2004**).

En contraste con el resto de adipocitoquinas hasta hoy conocidas, la adiponectina está disminuida en la obesidad, DM no insulino dependiente y enfermedad cardiovascular, condiciones comúnmente asociadas a RI. En un estudio publicado en indios Pima y Caucásicos se ve como la adiponectina está más asociada a medidas de sensibilidad a la insulina que a la adiposidad y a la glucemia, lo que sugiere que la hipoadiponectinemia en personas con obesidad y DM no insulino dependiente es en gran medida debida a la RI y/o hiperinsulinemia (**Okamoto, 2000**). Por otro lado, se ha evidenciado que la administración de dosis fisiológicas de adiponectina a dos modelos murinos de DM no insulino dependiente con obesidad, RI e hiperlipemia: ratones db/db y KKAy (que sobre-expresan agouti protein), mejora la RI, siendo las propiedades antidiabéticas de la adiponectina independientes de la leptina (**Ouchi, 1999**).

En un modelo de ratón lipoatrófico, la RI se revierte con la administración combinada de dosis fisiológicas de adiponectina y leptina, pero no por éstas administradas de forma aislada (**Ouchi, 1999**). Parece ser que la responsable de las acciones metabólicas de la adiponectina es su región globular, ya que la administración de ésta se asoció a una mejoría mucho más potente de la glucemia e insulinemia que la administración de la molécula completa. La administración de región globular, consiguió disminuir las concentraciones de TNF-alfa en músculo e hígado, aunque los mecanismos por los que se consigue son diferentes en ambos tejidos. Parecería que la adiponectina, actúa principalmente sobre el músculo aumentando el flujo y oxidación de ácidos grasos y así reduciendo el contenido de TNF-alfa en músculo. Como consecuencia de la reducción de ácidos grasos libres y TNF-alfa el contenido de TNF-alfa en hígado se reduce (**Ouchi, 1999**).

En cuanto a la segunda función, como protectora de la arteriosclerosis, hallazgos experimentales muestran que la adiponectina se acumula en las paredes de los vasos dañados y de forma dosis-dependiente inhibe la inducción por TNF-alfa de la adhesión de las células al endotelio arterial (**Kubota, 2002**). Los modelos de ratones transgénicos

deficitarios en adiponectina, muestran mayor formación de neo-íntima ante una presión externa del manguito (estímulo dañino para el vaso) que los ratones wild-type (**Kubota, 2002**). De forma similar en humanos, las concentraciones de adiponectina se asocian de forma inversa a la reactividad vascular (**Singhal, 2005**). Se ha demostrado que la adiponectina inhibe la proliferación de progenitores mielomonocíticos e inhibe la fagocitosis y producción de TNF-alfa de los macrófagos (**Yokota, 2000**), hallazgos compatibles con la actividad anti-inflamatoria de la adiponectina (**Chen, 2008**).

## PROTEÍNA C REACTIVA.

La PCR es un reactante de fase aguda. Después de un estímulo adecuado, infección ó traumatismo por ejemplo, y a través de mediadores polipéptidos llamados citoquinas se producen numerosos cambios o respuestas (**Li, 2003; Paffen, 2004**). Uno de ellos y que se detecta al cabo de unas horas es el incremento de las proteínas llamadas reactantes de la fase aguda. Se trata de proteínas que ya existen en pequeña cantidad normalmente o se producen “de novo”. El hígado las sintetiza y en gran cantidad, aumentando su nivel en sangre de una manera notable (**Torzewski 2000; Hirschfield, 2003**). La PCR fue la primera descubierta y caracterizada. Se la denominó así por su capacidad de reaccionar con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*. Es el reactante de fase aguda mejor estudiado y de mayor aplicación clínica en el presente (**Chen, 2008**). Más recientemente la puesta a punto de técnicas de PCR de alta sensibilidad o ultrasensibles está en evolución y probablemente se generalizará su uso en la clínica (**Chen, 2008**). La importancia y aplicación de la técnica aumentará ya que de momento se muestra útil y aporta información sobre la evolución de coronariopatías en personas aparentemente sanas.

A menudo el aumento de la PCR va paralelo al aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), pero el incremento de la PCR suele preceder al de la VSG y desciende antes que esta última al desaparecer la causa (**Li, 2004**). La PCR no se ve influenciada al contrario de la VSG por factores dependientes de los hematíes (anemia, policitemia, esferocitosis, microcitosis, macrocitosis) tampoco por la

hipergammaglobulinemia ni por la insuficiencia cardíaca (**Pasceri, 2001**).

Sus valores inician su ascenso 4 horas después de iniciarse el estímulo inflamatorio, con una vida media de siete horas y pico más elevado a las 48 horas (**Pasceri, 2001**). Su papel fisiológico es desconocido pero es probable que tenga su función en la defensa del huésped y participe en el proceso celular del crecimiento de células tumorales, lo que ha tenido demostración en ratones e in vitro, pero no en humanos (**Li, 2004**).

En ciertas enfermedades como esclerodermia, lupus sistémico, colitis ulcerosa ó dermatomiositis puede desarrollarse un estado refractario y no detectarse incrementos de la PCR. Excepto en esta eventualidad de estado refractario la valoración es de gran utilidad como ayuda diagnóstica, pero también para la monitorización del curso y el tratamiento en numerosas enfermedades inflamatorias, por antonomasia las reumáticas, pero también en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias de origen infeccioso (**Pasceri, 2001**). En estas últimas la valoración de la PCR puede ser así mismo de ayuda para evaluar la evolución de la enfermedad infecciosa. También es útil en la detección y sospecha de infecciones posquirúrgicas relacionadas ó intercurrentes ya que si bien la PCR aumenta con la cirugía, la evolución natural es la normalización a los 5-7 días, en ausencia de complicaciones infecciosas. En las leucemias las recaídas ó crisis blásticas no suelen modificar la PCR, sí en cambio las infecciones intercurrentes. La necrosis tisular aumenta sensiblemente la PCR y en el infarto agudo de miocardio ó en la isquemia de otro tejido es un buen índice de lesión hística. En el angor si no existe lesión tisular no se incrementa la PCR (**Hirschfield, 2003; Sacks, 2004; Paultre, 2002**).

La PCR aumenta en:

1. Enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, fiebre reumática, artritis tipo monoartritis y artritis seronegativas, diferentes espondilitis inflamatorias (la más representativa la anquilosante), enfermedades inflamatorias vasculíticas con ó sin síntomas articulares. Son muy representativas la polimialgia reumática y las

arteritis de células gigantes, enfermedades inflamatorias en otras localizaciones como las digestivas Crohn y colitis ulcerosa, ó pulmonares como el Wegener.

2. Necrosis tisular en general por isquemia o infarto. La más representativa el infarto del miocardio que muestra incrementos de PCR a las horas con tendencia a la normalización a los 7 días.

3. Tumores malignos incluidos los mas frecuentes como pulmón, mama y cánceres del tubo digestivo. Después de tratamiento con éxito y normalización de la PCR, la evolución de la misma puede ser un buen marcador tumoral.

4. El rechazo de trasplante de órganos ó de médula ósea.

5. Traumatismos, fracturas ó quemaduras.

6. Infecciones particularmente las bacterianas, en diferentes localizaciones. Las elevaciones son más modestas en las infecciones víricas.

La PCR no se modifica en: enfermedades autoinmunes en situaciones de estado refractario, angor, sin lesión tisular, accidente vascular cerebral, epilepsia o estado convulsivante, embarazo, enfermedades virales comunes como resfriado común o gripe, asma y reacciones asmáticas ó alérgicas (**Hirschfield, 2003**).

La PCR humana tiene alta afinidad por los residuos de fosfolípidos, pero también se une a una variedad de ligandos autólogos y extrínsecos, se agrega o precipita en los componentes celulares o moleculares que unen a estos ligandos. Los ligandos autólogos incluyen lipoproteínas nativas o modificadas (**Chambers, 2001; Chang, 2002**), membranas celulares dañadas y un número de diferentes fosfolípidos y componentes relacionados pequeñas partículas de ribonucleoproteínas nucleares y células apopticas (**Freeman, 2002**). Los ligandos extrínsecos incluyen varios glicanos, lipoproteínas y otros compuestos celulares como componentes somáticos y capsulares de las bacterias, hongos y parásitos, al igual que productos biológicos (**Ridker, 2001**).

Cuando se agrega o une a ligandos macromoleculares, la PCR es reconocida

por la C1q y potencialmente activa la vía clásica del complemento, uniéndose al C3, la principal molécula de adhesión del sistema de complemento y la membrana es atacada por los productos del complemento C5-C9 (**Pepys, 2002; Hirschfield, 2003; Verdaet, 2004**). La fijación de la PCR puede ofrecer sitios secundarios de fijación para el factor H y por lo tanto regular la vía alterna de amplificación de la convertasa del C5.

Los efectos secundarios de la PCR que sigue a la fijación al ligando se asemeja a alguna de las propiedades principales de los anticuerpos, sugiriendo que en diferentes circunstancias la PCR puede contribuir a la defensa del huésped contra la infección, funciona como un mediador proinflamatorio y participa en el manejo fisiológico y fisiopatológico de componentes autólogos (**Imhof, 2001**). La evidencia que la PCR funciona con varios papeles esta disponible en modelos experimentales y animales, pero no existe una información rigurosa sobre sistemas fisiológicos homólogos. La ausencia de cualquier deficiencia o polimorfismo de la PCR humana y la conservación de la estructura filogenética de la proteína y de su especificidad de unirse a los ligandos de fosfocolina y sustancias relacionadas, sugiere que esta proteína debe tener un valor en la supervivencia (**Ridker, 2001**). La infección microbiana es la mayor fuerza conductora en el cambio durante la evolución y la PCR tiene características compatibles con un papel en la inmunidad innata (**Szalai, 2002**). Además, la alteración de la respuesta de la PCR en pacientes con lupus y la marcada autoinmunidad antinuclear en ratones genéticamente manipulados son compatibles con la posibilidad de la función de las pentaxinas para prevenir la autoinmunidad.

La fosfocolina es un componente de las células procariotas y esta casi universalmente presente en las células eucariotas. La capacidad de la PCR de unirse a esta sustancia puede ser importante tanto para la defensa del huésped como para el manejo de componentes autólogos incluyendo células necróticas o apoptoicas (**Tamakoshi, 2003; Ridker, 2005**). La activación del complemento por la PCR puede entonces opsonizar y aumentar la fagocitosis de varios ligandos pero también puede mediar los efectos fisiopatológicos proinflamatorios (**Ridker, 2005**).

## VÍAS MOLECULARES PROINFLAMATORIAS GENERADORAS DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA OBESIDAD

En años recientes se ha postulado que la activación crónica de las vías proinflamatorias puede ser un mecanismo de la RI. Varios estudios han implicado a la activación crónica de la vía proinflamatoria del factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B) y de la cinasa aminoterminal c-Jun-1 (JNK1 por sus siglas en inglés), como los mecanismos subyacentes. La mayoría de estos estudios han enfocado la activación de estas vías en los tejidos blanco de la insulina (tejido adiposo, hígado y músculo) como un mecanismo celular etiológico. Varias cinasas de serina/treonina son activadas por estímulos inflamatorios o de estrés y contribuyen a la inhibición de la señalización de insulina, siendo las más relevantes la JNK, el inhibidor de NF- $\kappa$ B cinasa (IKK), y PKC- $\theta$  (**Boura-Halfon, 2009**).

Los tres miembros del grupo de cinasas de serina/treonina JNK, JNK1, 2 y 3, pertenecen a la familia de las cinasas proteicas activadoras de la mitogénesis (MAPK) y regulan múltiples actividades para el desarrollo y la función celular, principalmente por su habilidad sobre el control de la transcripción a través de inducir fosforilación de las proteínas activadoras que incluyen c-Jun y JunB (**Johnson, 2002**). La JNK recientemente ha sido considerada uno de los principales reguladores metabólicos centrales, así como un elemento primordial en el desarrollo de la RI en la obesidad (**Jiang, 2003; Gao, 2004**). En la obesidad es posible detectar una sobreexpresión de esta cinasa proinflamatoria, siendo que la actividad de la JNK se encuentra incrementada en el hígado, músculo y tejido graso. En roedores, la falta de activación o pérdida de la función del gen que expresa JNK1 previene el desarrollo de RI y DM tanto en modelos genéticos de obesidad, como en roedores obesos sobrealimentados con dietas hipercalóricas (**Gao, 2004**). Estudios en roedores han demostrado que la inhibición de JNK en estos animales que presentan DM o aterosclerosis puede ser una opción terapéutica viable para estas enfermedades en humanos (**Formoni, 2008**).

Otras dos cinasas proinflamatorias que también desempeñan un papel categórico en inhibir las acciones de la insulina, particularmente en respuesta a la presencia de metabolitos lípidicos, son el complejo NF- $\kappa$ B-IKK y PKC- $\theta$ . Se ha



observado que la infusión de lípidos da lugar a elevación en las concentraciones de metabolitos intracelulares de ácidos grasos, como el diacilglicerol y acil-CoAs. La elevación de estos metabolitos lípidicos se correlaciona directamente con la activación de PKC- $\theta$  y con aumento en la fosforilación de serina 307 del IRS1, pasos metabólicos moleculares que dan lugar a inhibición de la señalización del receptor de insulina (Yu, 2002). La PKC- $\theta$  también impide la señalización del receptor de insulina a través de la activación de otras cinasas de serina/ treonina como IKK $\beta$  o JNK (Timmers, 2008). La IKK $\beta$  afecta la señalización de la insulina a través de al menos dos vías: la fosforilación del IRS1 en los residuos de serina 307 (Kim, 2005); y en segundo lugar, activa el potente factor de transcripción proinflamatorio NF- $\kappa$ B, que estimula la producción de múltiples mediadores inflamatorios incluyendo a TNF-alfa e IL-6 (Arkan, 2005). Aunque los mecanismos moleculares por los que la obesidad causa RI a nivel muscular son muy amplios y sólo se han mencionado para categorizar la importancia de las vías proinflamatorias NF- $\kappa$ B, JNK y PKC- $\theta$  en alterar la vía de señalización de la insulina y concatenarlas con la presencia de macrófagos en el tejido adiposo, para poder efectuar la vinculación de los sistemas inflamatorios y los sistemas metabólicos.

## MACRÓFAGOS Y ADIPOCITOS.

En fechas recientes se ha acumulado evidencia sobre el papel del tejido adiposo en el desarrollo del estado inflamatorio sistémico que contribuye a los riesgos cardiovasculares y a la vasculopatía asociados con obesidad. Los adipocitos estimulados por señales de origen infeccioso o inflamatorio secretan muchos reactantes de fase aguda y mediadores de la inflamación, que incluyen TNF-alfa, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, factor inhibidor de leucemia, factor de crecimiento del hepatocito, factor inhibitorio de la migración de macrófagos, haptoglobina, factores de complemento B, D, C3, prostaglandina E2 y moduladores inflamatorios potentes como la leptina, la adiponectina y la resistina (Greenberg, 2006).

Además de los adipocitos, el tejido adiposo contiene fibroblastos, preadipocitos, macrófagos que residen en este tejido y constituyentes vasculares. Se sabe que los

macrófagos son contribuyentes cruciales en el proceso inflamatorio sistémico general. Los macrófagos han sido implicados también en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación inducida por la obesidad en el tejido adiposo y producen muchas de las moléculas proinflamatorias secretadas por el tejido adiposo. Es de notar que existe una conexión obvia entre el nivel de coordinación de las vías inflamatorias y metabólicas, destacándose por la coincidencia entre la biología y la función de los macrófagos y adipocitos en la obesidad (**Fresno, 2011**). La expresión genética de ambas células es similar: los macrófagos expresan la mayoría de los productos proteicos genéticos del adipocito, como las proteínas transportadoras de ácidos grasos y el PPAR, mientras que los adipocitos pueden expresar muchas proteínas que podrían considerarse exclusivas de genes proinflamatorios de macrófagos, tales como TNF-alfa, IL-6 y metaloproteinasas de la matriz (MMP). La habilidad funcional de estos dos tipos de células también coincide y se sobrepone.

Los macrófagos pueden atraer, englobar y almacenar lípidos para convertirse en células espumosas ateroscleróticas. Los preadipocitos bajo ciertas circunstancias pueden presentar propiedades fagocíticas, antimicrobianas y pueden tener la capacidad de diferenciarse en macrófagos en un medio ambiente propicio, lo que sugiere un papel inmunológico potencial de estos preadipocitos (**Fresno, 2011**). Más aún, se ha podido documentar que los macrófagos y los adipocitos se localizan juntos en el tejido adiposo excesivo característico de la obesidad. Estos hallazgos indican que la obesidad se caracteriza por una acumulación de macrófagos en el tejido adiposo y agregan una nueva dimensión en la manera como debemos entender e interpretar la génesis de la obesidad y su fuerte relación con los procesos inflamatorios que ocurren simultáneamente en el tejido adiposo. Los macrófagos en el tejido adiposo definitivamente contribuyen a la producción de mediadores inflamatorios en conjunto con los adipocitos, lo que sugiere una potencial e importante influencia de dichos macrófagos en promover RI (**Fresno, 2011**).

Con base en análisis inmunohistoquímicos, se ha documentado la presencia de células endoteliales, células del estroma, células sanguíneas y macrófagos en tejido mamario y tejido adiposo visceral de humano (**Bornstein, 2000**). Se ha podido

documentar también que la población de macrófagos residentes constituye un importante componente de la fracción vascular del estroma, ya que estos macrófagos pueden ser identificados en muestras de tejido adiposo subcutáneo y en tejido adiposo visceral (**Mack, 2009**). Los macrófagos tisulares realizan varias funciones, tales como protección contra microorganismos. También ejercen actividades citotóxicas contra células tumorales y regulan la homeostasis local a través de la producción de factores de crecimiento y citoquinas. En efecto, estos macrófagos se encuentran presentes en tumores humanos donde al parecer promueven la angiogénesis tumoral, residiendo también en las placas ateroscleróticas donde son importantes para la acumulación nociva intracelular de lípidos, la formación de células espumosas y la modulación de la función de crecimiento vascular y celular (**Ribatti, 2000; Linton, 2003**). Ya que se ha podido determinar que el número de macrófagos presentes en el tejido adiposo correlaciona positivamente con el IMC, se podría también especular que estos macrófagos podrían contribuir al crecimiento de la masa grasa corporal, en forma similar a la descrita en la angiogénesis tumoral.

Esta correlación entre la cantidad de macrófagos residentes en el tejido adiposo y la obesidad ha sido encontrada en varios modelos murinos de obesidad, encontrándose también en tejido adiposo subcutáneo humano (**Yu, 2006; Arner, 2008**). La infiltración a los tejidos de monocitos circulantes es un fenómeno complejo que involucra varios pasos que incluyen la activación del endotelio capilar, la expresión aumentada de las moléculas de adhesión, la adhesión de monocitos circulantes seguida de su trasmigración a través del endotelio y su diferenciación en macrófagos. Tal parece que los adipocitos humanos, mediante la producción de factores solubles estimula la diapédesis de los monocitos sanguíneos. Dicha diapédesis se relaciona con la activación de las células endoteliales capilares derivadas del tejido adiposo. Concentraciones elevadas en plasma de las moléculas de adhesión solubles celulares (selectina E y el factor de von Willebrand) han sido informadas en individuos con sobrepeso y obesidad, sugiriendo que el incremento de la masa grasa corporal se asocia con una activación endotelial sistémica temprana (**Kvasnicka, 2003; Turhan, 2005**).

Por lo anterior, se puede aducir que son los factores derivados de los adipocitos liberados a la circulación sistémica los que desempeñan un papel primordial en la activación de las células endoteliales (**Turhan, 2005; Veillard, 2006; Lee, 2008**). Entre las adipocitoquinas que se encuentran factores inflamatorios (tales como la IL-8 y TNF-alfa) de mayor importancia para poder interpretar el proceso inflamatorio en el tejido adiposo (**Bouloumie, 1999; Yamagishi, 2001**), factores quimiotácticos atrayentes de monocitos y macrófagos tales como el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (**Kvasnicka, 2003; Chen, 2005**).

*Papel de proteínas quimioatrayentes de monocitos 1 y el ligando 2 de quimioquina del motif C-C*

Las proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP) y sus receptores son cruciales en el desarrollo de la respuesta inflamatoria y en el reclutamiento de células inmunes a los sitios de inflamación. En roedores y humanos obesos, la expresión en el tejido adiposo de al menos una MCP1, el ligando 2 de quimioquina del motif C-C (CCR2), está incrementada en proporción a la adiposidad. Tanto su expresión en el tejido adiposo como las concentraciones circulantes de MCP1 se encuentran aumentadas en la obesidad y disminuyen después de un tratamiento con tiazolidinedionas (**Mohanty, 2004; Woo, 2007**). Estudios recientes implican al MCP1 y a su receptor CCR2 en la regulación de la función de los adipocitos. Estos estudios encontraron que MCP1 inhibe la captación de glucosa estimulada por insulina, así como la expresión de genes metabólicamente importantes como serían GLUT4, en líneas celulares de adipocitos en roedores (**Fasshauer, 2004**). CCR2 es un receptor para varias MCP, incluyendo CCL8 (MCP2) y CCL7 (MCP3) (**Lu, 2005**) necesario para el reclutamiento de monocitos/macrófagos en modelos murinos de aterosclerosis, artritis reumatoide e infecciones micobacterianas (**Hokeness, 2005**).

Actualmente la MCP1 ha sido agregada a la creciente lista de adipocitoquinas. Se ha demostrado que es producida por macrófagos y células endoteliales a través de la activación del NF- $\kappa$ B. La MCP1 recluta monocitos, leucocitos y otras células

inflamatorias en respuesta a un estímulo inflamatorio. La MCP1 circulante se ha encontrado elevada en modelos animales con obesidad (ratones ob/ob y ratones con obesidad inducida por dieta) en comparación con compañeros de camada delgados, encontrándose también que disminuye después de una pérdida de peso. En humanos, la MCP1 circulante se ha asociado con enfermedad cardiovascular y está elevada en los pacientes con DM no insulino dependiente comparados con personas sin DM. Estudios recientes han podido dilucidar que las concentraciones de ARNm de la MCP1 en el tejido adiposo humano se correlacionan con diferentes grados de adiposidad (a mayor adiposidad, mayor cantidad de ARNm de MCP1) y la MCP1 circulante disminuye después de la pérdida de peso en sujetos con obesidad severa (**Fasshauer, 2004; Chen, 2005**).

Existe evidencia sólida que sugiere que los procesos inflamatorios se encuentran involucrados en la patogénesis de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. El bloqueo de la expresión génica de MCP1 por medio de la transfección de una delección mutante de la porción N-terminal del gen MCP1 disminuye dramáticamente la progresión a la aterosclerosis en ratones mutantes a los que también se les ha eliminado por knock-out genético el gen que expresa la apolipoproteína E. Los roedores mutantes ApoE<sup>-/-</sup> son extremadamente propensos a desarrollar enfermedad cardiovascular severa. Estos roedores mutantes ApoE<sup>-/-</sup> son un modelo experimental de aterosclerosis. El gen de la apoproteína E (ApoE) se ha considerado protector en el desarrollo de aterosclerosis. Por lo anterior, en ratones con doble eliminación (knock-out) de los genes MCP1 y ApoE existe protección para el establecimiento de la placa ateromatosa, obviamente favorecida por la ausencia en la expresión de MCP1 (**Göser, 2005**).

En ratones con obesidad inducida por dieta se encontraron concentraciones elevadas de MCP1 asociados con aumento en los monocitos activados y a la captación de LDL-C oxidadas en monocitos a través de la activación de los receptores *scavengers*, confirmándose la hipótesis que MCP1 puede desempeñar un papel importante en el proceso aterosclerótico dentro de la pared del vaso. Experimentos in vitro mostraron que concentraciones elevadas de glucosa incrementan la producción

de MCP1 en células endoteliales humanas, evidenciándose también que la MCP1 bloquea la captación de glucosa estimulada por insulina en la cepa de adipocitos 3T3-L1, hecho que sugiere una participación directa de la MCP1 en la RI relacionada con obesidad (**Tabata, 2003; Takaishi, 2003**).

Es importante entender cómo un aumento progresivo en la masa grasa corporal da lugar al reclutamiento de células inmunes hacia el tejido adiposo. El primer aspecto a considerar es que la MCP1 (CCL2), al ser un potente quimioatrayente para los monocitos, es producida también en el tejido adiposo y su expresión va en aumento en paralelo con el incremento en la cantidad de grasa corporal. Este hecho sugiere que la MCP1 podría ser la proteína más importante para el reclutamiento de monocitos en el tejido adiposo.

El segundo aspecto es la actividad y expresión del receptor específico para MCP1 denominado CCR2. Los ratones a los que se les ha eliminado genéticamente la expresión de CCR2 están protegidos parcialmente en desarrollar RI inducida por dieta alta en grasa, y exhiben reducciones en el reclutamiento de macrófagos hacia el tejido adiposo y en la expresión de genes proinflamatorios (**Tamura, 2010**). También es interesante mencionar que algunos macrófagos encontrados en el tejido adiposo de roedores obesos son grandes y multinucleados. Estas células gigantes multinucleadas son las mismas que se encuentran con frecuencia en sitios con inflamación crónica y resultan de la fusión o ingurgitación entre los mismos macrófagos activados. Un dato interesante es haber determinado que la mayoría de los macrófagos, incluyendo estas células multinucleadas en el tejido adiposo, se observan como agregados en sitios donde existe necrosis de adipocitos (**Kolonin, 2004**).

Se ha podido determinar que el receptor específico CCR2 regula el reclutamiento de macrófagos y monocitos es indispensable que tanto su funcionalidad como su expresión sea completa para una respuesta inflamatoria dependiente de macrófagos apropiada y pueda iniciarse el desarrollo de aterosclerosis. En ratones obesos seleccionados con la misma cantidad de adiposidad, la pérdida parcial o total de la función del gen CCR2 redujo el contenido de macrófagos y el perfil genético inflamatorio del tejido adiposo, incrementó la expresión de adiponectina, disminuyó la

esteatosis hepática, mejoró la homeostasis de glucosa sistémica y la sensibilidad a la insulina, como consecuencia, se pudo deducir que hubo notable mejoría en la disfunción endotelial (**Tamura, 2010**). En estos ratones obesos, el tratamiento a corto plazo con un fármaco antagonista del receptor CCR2 disminuyó el contenido de macrófagos del tejido adiposo y mejoró la sensibilidad a la insulina (**Shin, 2009**). Estos hallazgos sugieren que el CCR2 influye en el desarrollo de la obesidad, la inflamación del tejido adiposo y la RI sistémica asociada, desempeñando un papel clave en mantener a los macrófagos en el tejido adiposo y la RI local a nivel del adipocito.

#### INICIO DEL PROCESO INFLAMATORIO: ANGIOGÉNESIS, TEJIDO ADIPOSO Y SISTEMA INMUNE.

El tejido adiposo es sin lugar a dudas el sitio patogénico donde inicia localmente la RI inducida por la obesidad, antes de volverse sistémica. Su producción endocrina y paracrina de proteínas bioactivas dado su perfil de expresión genético secretor, refleja un estado inflamatorio generalizado en este tejido. El adipocito por sí mismo es clave en el inicio del desarrollo de inflamación inducida por obesidad (**Roberts, 1988; Brochu, 2001**). Las proteínas producidas por los adipocitos que podrían iniciar dicho proceso incluyen TNF-alfa, IL-6, resistina, leptina, adiponectina, MCP1 y angiotensinógeno. Por otro lado, las células inmunes reclutadas (principalmente monocitos y macrófagos) expresan las mismas proteínas vasoactivas y proinflamatorias, con excepción de la leptina y la adiponectina (**Ferrara, 2001; Gastaldelli, 2002**). Ambos tipos celulares, adipocitos y macrófagos reclutados, parecen participar en forma coordinada en la patogénesis de la RI inducida por inflamación (**Arkan, 2005**). Ya que prácticamente la totalidad de los ácidos grasos son acumulados en los adipocitos, se asume de manera general que el proceso inflamatorio se inicia en los adipocitos y es amplificado por los macrófagos.

Otras células encontradas en el tejido adiposo también participan en el proceso inflamatorio, como las células vasculares. Este órgano es un tejido altamente vascularizado con múltiples capilares en contacto con cada adipocito. El escenario

parece indicar que conforme el tejido adiposo prolifera y se expande en paralelo con aumento en los depósitos de nutrientes, también prolifera la irrigación del órgano mediante angiogénesis acelerada, a través de procesos similares a la angiogénesis que mantiene el crecimiento tumoral. La microvasculatura, además de ser un elemento clave para el crecimiento, desarrollo y expansión del tejido adiposo, indudablemente es importante en la inflamación de este tejido.

Es posible predecir y detectar cambios en las células endoteliales del tejido adiposo en respuesta a una adiposidad alterada y en aumento. Estas células endoteliales del tejido adiposo también incrementan la expresión de sustancias vasoactivas claves para reclutar células del sistema inmune, como serían las proteínas de adhesión E-selectina y P-selectina, en respuesta a un incremento gradual en la cantidad total de grasa corporal. Ocurre lo mismo con MCP1 es el elemento principal en inducir la migración de los monocitos circulantes al interior del espacio subendotelial que inicia el proceso de su diferenciación a macrófagos (**Blake, 2002; Cao, 2010**).

Es muy probable que el proceso inflamatorio primario, que da lugar a RI y disfunción endotelial, se desarrolle inicialmente de la siguiente manera: un exceso de alimentación y un aumento paulatino del tejido graso corporal causan acumulación de lípidos en los adipocitos, iniciando un estado de estrés celular reflejado por la activación de las cinasas inflamatorias JNK y NF- $\kappa$ B. Estas vías de señalización molecular proinflamatoria regulan la fosforilización de proteínas y eventos de transcripción celular dando lugar a la producción elevada de citoquinas proinflamatorias por los adipocitos, incluyendo TNF-alfa, IL-6, leptina, resistina, quimocinas como el MCP1 y otros mediadores proaterogénicos, como el PAI-1.

Las moléculas de adhesión y las moléculas quimioatrayentes que provienen de las células endoteliales en el tejido adiposo en expansión, se unen a las integrinas y a los receptores de quimocinas, respectivamente, en la superficie de los monocitos para reclutarlos hacia el tejido adiposo. Los monocitos se diferencian en macrófagos y producen altas cantidades de las mismas citoquinas inflamatorias y quimocinas producidas por los adipocitos junto con otras más, para promover una inflamación local que se refleja en resistencia a las acciones de la insulina a nivel de los adipocitos, con



la consiguiente lipólisis y propagación de la diátesis inflamatoria a nivel sistémico generalizado (**Gao, 2004; Arner, 2008**).

La secreción aumentada de citoquinas y lípidos derivados de la grasa abdominal y sistémica alcanza la circulación portal y contribuye a la inflamación hepática y a la RI en el hepatocito. Este incremento de lípidos como sustrato, es secundario al aumento de adiposidad corporal, y a su vez, activa la respuesta inflamatoria en el hígado, con aumento asociado en la producción de citoquinas y quimocinas. Mediadores proinflamatorios y proaterogénicos son producidos en el hepatocito. Al mismo tiempo, células inmunes asociadas, incluyendo monocitos y macrófagos, son reclutados y activados, en conjunto causan resistencia local a la insulina y esteatosis en el hepatocito. Este proceso se une a la diátesis inflamatoria sistémica que ocurre desde el tejido adiposo y promueve RI en el músculo esquelético y otros tejidos, además de aterogénesis en la vasculatura (**Cai, 2005**).

## SISTEMA RENINA - ALDOSTERONA

La renina, que antes fue considerada una enzima, es una hormona que incrementa la producción de inhibidor 1 del activador de plasminógeno e induce hipertrofia celular y fibrosis vascular (**Huang, 2006; Huang, 2007; Feldt, 2008**). Estos hallazgos sugieren que la renina juega un papel importante en el desarrollo del daño de los órganos terminales. Se ha propuesto que la alta actividad plasmática de la renina podría ser un factor de riesgo adicional para las enfermedades cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial (**Alderman, 1997**). Los mecanismos fisiopatológicos de esta asociación aún se desconocen, aunque datos experimentales y clínicos han revelado la relación entre la alta actividad de la renina plasmáticas y el daño vascular (**Weber, 2006**).

La aldosterona es un factor de riesgo cardiovascular reconocido con un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión, hipotrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (**Shafiq, 2009**). Se ha demostrado que promueve la fibrosis miocárdica y vascular, altera la remodelación cardíaca e induce inflamación perivascular

(Fuller, 2004). El mecanismo por el cual la aldosterona provoca estos cambios puede ser por la activación del estado inflamatorio caracterizado por la presencia de estrés oxidativo e inflamación (Kuster, 2005). Las concentraciones elevadas de aldosterona están asociadas con alta prevalencia de intolerancia a la glucosa, DM y síndrome metabólico (Matrozova, 2009; Hayashi, 2010).

El sistema renina angiotensina (SRA) es considerado un sistema endocrino cuyos metabolitos activos tienen una amplia variedad de funciones en diferentes órganos y tejidos. En la circulación, una proteasa altamente específica denominada renina, es capaz de convertir el angiotensinógeno de origen hepático en un decapeptido la angiotensina I, el cual a su vez es convertido a angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Zaman, 2002). Esta enzima se encuentra altamente expresada en las membranas de las células endoteliales de la circulación pulmonar y tiene la capacidad de inactivar también al sistema de las bradiquininas (Carey, 2003).

En años recientes, el concepto del SRA ha experimentado cambios sustanciales, uno de ellos es el descubrimiento del SRA tisular o local, el cual se caracteriza por la presencia de los componentes del SRA a nivel de los tejidos (Paul, 2006). Ganten y colaboradores (1971) demostraron por primera vez que los componentes del SRA podían ser producidos localmente a nivel de varios órganos y tejidos, este SRA local parece ser regulado independientemente del SRA circulante, también puede interactuar con este último. De esta manera, los efectos del SRA local pudieran ocurrir en las mismas células que producen los péptidos (efecto intracrino y autocrino), en células vecinas (efecto paracrino) o a través de la circulación a órganos o tejidos específicos (Paul, 2006; Miyazaki, 2006).

### *Componentes del sistema renina angiotensina*

#### Angiotensinógeno

El angiotensinógeno es una glucoproteína de 452 aminoácidos producido en el

hígado, así como en otros tejidos incluyendo el corazón, riñones y tejido adiposo, el cual circula como un péptido biológicamente inactivo. Por medio de la acción de la renina, el angiotensinógeno es convertido en angiotensina I, el cual constituye el péptido precursor del SRA1 (**Zaman, 2002**).

### Renina

La renina es una proteasa producida por las células del aparato yuxtaglomerular del riñón y es considerada una enzima clave del SRA debido a la naturaleza limitante de su actividad hidrolítica sobre el angiotensinógeno<sup>1</sup>. En años recientes la renina ha adquirido mayor importancia debido al descubrimiento del receptor de prorenina / renina (RPR). El RPR es un receptor transmembrana expresado en grandes cantidades en las células mesangiales, corazón, cerebro, adipocito visceral y en las células del músculo liso vascular (**Jan-Daser, 2007; Fyhrquist, 2008**).

La prorenina representa del 70 al 90% de la renina circulante en sujetos normales y más del 95% en pacientes con DM (**Jan-Daser, 2007; Fyhrquist, 2008**). La prorenina es un zimógeno catalíticamente inactivo que se une al RPR e induce un incremento en la conversión catalítica de angiotensinógeno a angiotensina I. Además, la unión de la prorenina a su receptor genera una cascada de señales intracelulares asociadas con la activación de la MAPK, la cinasa reguladora de señales extracelulares tipo 1 y 2 (ERK 1/2) y la fosforilación de la proteína de choque térmico 27, conllevando a un aumento en la síntesis de ADN, colágeno tipo 1, fibronectina y factor de crecimiento transformador beta-1, los cuales son conocidos como mediadores en procesos de fibrosis y remodelado en varias enfermedades (**Jan-Nguyen, 2003; Daser, 2007; Batenburg, 2008**). Estos descubrimientos han abierto las puertas a un nuevo grupo de medicamentos inhibidores directos de la renina.

### Enzima convertidora de angiotensina

El papel de la ECA dentro del SRA está bien establecido desde los trabajos

pioneros de Skeggs y colaboradores (**1956**), los cuales demostraron que la ECA constituía la enzima clave en la generación de angiotensina II. Cuarenta y dos años después, Deddish y colaboradores (**1998**) describieron la acción de la ECA en el catabolismo de angiotensina (1-7). De esta manera, la ECA es capaz de producir un potente vasoconstrictor la angiotensina II e inactivar a la angiotensina (1-7) que tiene efectos vasodilatadores al actuar sobre el receptor Mas.

En el año 2000, dos grupos independientes identificaron una nueva enzima homóloga de la ECA, a la cual denominaron enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (**Donoghue, 2000; Tipnis, 2000**). Esta enzima es homóloga en un 42% con la ECA, pero con actividades bioquímicas diferentes. La ECA 2 al hidrolizar a la angiotensina I genera angiotensina (1-9), la cual sirve como una vía indirecta para generar angiotensina II; sin embargo, la actividad catalítica de la ECA2 es 400 veces mayor sobre la angiotensina II que sobre la angiotensina I, y conlleva a la formación de angiotensina (1-7) con propiedades vasodilatadoras (**Donoghue, 2000; Tipnis, 2000**). De esta manera, el SRA puede ser observado como un sistema endocrino dual en el que las acciones vasoconstrictoras/ proliferativas y las acciones vasodilatadoras/ antiproliferativas son reguladas en parte por un balance entre la ECA y la ECA2, lo cual hace fácilmente entendible el efecto benéfico que tienen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el perfil de pacientes cardiometabólicos.

## Angiotensina II

La angiotensina II fue aislada por primera vez en 1940 por Braun-Menendez y colaboradores (**1940**). En un principio fue caracterizada como un potente vasoconstrictor que incrementa la resistencia vascular periférica y en consecuencia eleva la presión arterial. En situaciones de depleción del volumen extracelular la angiotensina II reduce la excreción renal de sodio y agua alterando la hemodinámica renal y además estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal la cual provoca mayor reabsorción hidrosalina a nivel del túbulo contorneado distal y del túbulo colector. De esta manera la angiotensina II regula la presión arterial de forma directa

al aumentar la resistencia vascular periférica y de forma indirecta al aumentar el volumen sistólico y por ende el gasto cardíaco (**Hunyandy, 2006**).

El receptor celular de la angiotensina II fue identificado como un receptor de membrana con alta afinidad por la angiotensina II (**Glossmann, 1974**). Posteriormente, se identificaron dos subtipos (**De Gasparo, 2000**). En humanos, los receptores de angiotensina (AT) 1 son ampliamente expresados en los vasos sanguíneos, corazón, riñón, glándulas suprarrenales e hígado y los AT2 están presentes principalmente en tejidos fetales, disminuyendo rápidamente después del nacimiento, encontrándose en baja cantidad en los tejidos de los adultos. Los AT1 median los efectos ya señalados de la angiotensina II; mientras que los AT2 median efectos opuestos como vasodilatación, anti-proliferación celular y apoptosis (**Touyz, 2000**). Este conocimiento ha permitido el desarrollo de bloqueadores de los AT1 de angiotensina II (BRA); sin embargo el bloqueo de los AT1, así como la inhibición de la ECA, son capaces de estimular el asa de retroalimentación de la renina, tiene efectos vasoconstrictores y proliferadores intrínsecos (**Weber, 2006; Gradman, 2008**).

#### *Sistema cardiovascular en el síndrome metabólico*

Más de un tercio de las muertes ocurridas a nivel mundial pueden ser atribuidas a un pequeño grupo de factores de riesgo, donde los cinco principales en orden decreciente son: hipertensión arterial, tabaquismo, hiperglicemia, sedentarismo y obesidad (**OMS, 2009**). Se estima que al menos 50% de los pacientes hipertensos son resistentes a la insulina, siendo ésta una anomalía fundamental en la patogénesis del síndrome metabólico o cardiometabólico (**Manrique, 2009**).

El incremento de la adiposidad visceral se asocia con alteraciones del metabolismo de la glucosa y lípidos y la presencia de hipertensión arterial, no habiéndose demostrado la misma correlación con la adiposidad subcutánea (**Klein, 2004**). El vínculo entre adiposidad visceral y complicaciones cardiometabólicas se enfoca en la interrelación entre la sensibilidad a la insulina, el sistema nervioso simpático, el SRA y el sistema de péptidos natriuréticos cardíacos (**Sarzani, 2008**).

### *Cambios en el sistema cardiovascular asociados a la obesidad*

La obesidad se caracteriza por un incremento del volumen plasmático y del gasto cardíaco con valores de resistencia vascular periférica en rango normal. Los obesos hipertensos muestran un aumento de la resistencia vascular periférica cuando se comparan con obesos normotensos (**Aneja, 2004**). Los obesos además, responden a la hipertensión con un patrón geométrico del ventrículo izquierdo predominantemente por cada unidad de incremento del IMC (**Messereli, 1983**).

### *Sistema renina angiotensina, sistema nervioso simpático y péptidos natriuréticos*

Los pacientes con obesidad visceral tienen concentraciones elevadas de todos los componentes del SRA a pesar de un incremento en la ingesta de sodio, retención hidrosalina e hipertensión arterial. Se ha demostrado que la dieta hipocalórica y la pérdida de peso es capaz de corregir las concentraciones séricas y la actividad de la renina plasmática, angiotensinógeno y aldosterona, por lo que se infiere que la dieta hipercalórica juega un papel preponderante en la activación de este sistema (**Sarzani, 2008**).

La regulación anormal del SRA en pacientes obesos puede deberse a un incremento primario en los componentes del sistema o una falta de inhibición por parte de los sistemas antagonistas como los péptidos natriuréticos cardíacos. El adipocito es capaz de generar cada uno de los componentes del SRA, de manera tal que el incremento de la adiposidad visceral conlleva a un aumento en la producción local de angiotensinógeno y por ende a mayor actividad del SRA (**Sarzani, 2008**). La expresión genética del angiotensinógeno en el adipocito es distinta a la hepática y parece estar regulada por la alimentación. Una pérdida de 5 % de peso corporal se asocia con una disminución de la expresión genética y de las concentraciones circulantes de angiotensinógeno (**Harp, 2002**).

Por otro lado, se ha documentado la hiperactividad del sistema nervioso simpático en el síndrome metabólico y por ende en el estado de RI. Los efectos

simpatico-excitatorios de la RI están mediados por una acción central, a través de un efecto facilitador de la insulina sobre la actividad simpática a nivel del hipotálamo ventromedial, lo cual crea un ambiente favorable para el desarrollo de hipertensión arterial (**Grassi, 2005; Rosa, 2009**). Además, la leptina es capaz de mediar la activación del sistema simpático renal a través de la vía de la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K), enzima responsable de las acciones metabólicas de la insulina (**Cooper, 2007**). La estimulación simpática constituye el principal determinante de la secreción de renina desde la mácula densa y puede además aumentar la expresión de angiotensinógeno en los adipocitos, haciendo retroalimentación positiva con el SRA. De la misma manera, la angiotensina II puede incrementar el tono simpático directamente a nivel central, o a nivel periférico facilitando la transmisión postsináptica e inhibiendo la recaptación de noradrenalina (**Manrique, 2009**).

Tanto el péptido natriurético auricular como el ventricular pueden inhibir directamente la secreción de renina y aldosterona, así como al sistema simpático y la secreción de vasopresina. Igualmente, inhiben la proliferación de preadipocitos a adipocitos maduros, siendo este tejido el segundo lugar después del riñón en poseer la mayor cantidad de receptores para estas moléculas (**Sarzani, 1996; Potter, 2006**). Sin embargo, el sistema de los péptidos natriuréticos se encuentra disminuido en pacientes con síndrome metabólico, a pesar del incremento del tamaño ventricular. Esto es consecuencia de un aumento de su depuración en el tejido adiposo y un desacoplamiento del receptor y su segundo mensajero (**Dessi, 1998; Mehra, 2004**). Actualmente el fenómeno de inhibición de los péptidos natriuréticos cardíacos es descrito como el primer elemento que ocurre en la hipertensión arterial asociada al síndrome metabólico, y la hiperactividad sostenida del SRA y del sistema nervioso simpático, es secundaria a la falta de inhibición por este sistema.

#### *Angiotensina II y diabetes mellitus no insulino dependiente*

Las acciones de la angiotensina II sobre la sensibilidad insulínica han sido descritas en múltiples estudios desde que la RI es considerada como un factor de

riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial y aterosclerosis (**Marrero, 2004**).

La unión de la insulina a las subunidades alfa del receptor de insulina, lleva consigo la activación de la tirosina cinasa con la consiguiente autofosforilación de los residuos de tirosina del sustrato del receptor de insulina (IRS), esto producirá a su vez la activación de la cascada fisiológica de la PI3K y la posterior inducción de procesos metabólicos como la glucogénesis, glucólisis, síntesis de proteínas y lipogénesis. Se ha propuesto que la fosforilación de los residuos de serina/treonina del IRS bloquea la vía de la PI3K e induce RI activando la cascada de la MAPK la cual tiene importantes efectos mitogénicos y proliferadores (**Lima, 2008**).

Khamzina y colaboradores (**2005**) describieron que la activación insulínica del “blanco” en mamíferos de la rapamicina (mTOR) y la cinasa ribosomal S6 tipo 1 (S6K-1) disminuyen la sensibilidad a la señal PI3K de la insulina en hepatocitos, posiblemente por incremento de la fosforilación de los residuos de serina del IRS, comportándose esta vía por tanto como un mecanismo de retroalimentación negativa que regula las señales insulínicas en diferentes tejidos.

En años recientes se ha descrito que los AT1 están conectados a vías de señalización usualmente asociadas con factores de crecimiento y receptores de citoquinas. Esto ocurre principalmente a través del acoplamiento del receptor AT1 a la transactivación del factor de crecimiento epidérmico (EGF) el cual media eventos celulares tales como crecimiento, proliferación y migración celular (**Olivares-Reyes, 2005; Hunyady, 2006**). Estudios han demostrado que la angiotensina II al actuar sobre su receptor AT 1 produce activación de MMP las cuales liberan EGF que activa a su vez a su receptor (EGFR), lo cual conlleva a la activación de la ERK 1/2, posteriormente activa la mTOR/S6K-1 produciendo fosforilación de los residuos de serina del IRS con la posterior desensibilización de la señal PI3K de la insulina, induciendo así a través de este complejo mecanismo RI (**Olivares-Reyes, 2005; Arellano-Plancarte, 2010**).

Por su parte, en el páncreas endocrino la actividad intrínseca del SRA regula el flujo sanguíneo dentro del islote y permite el reconocimiento de concentraciones



elevadas de glucosa y la oportuna liberación de insulina y de otras hormonas pancreáticas y péptidos mediadores. Estas observaciones surgen de estudios en roedores, en los cuales se evidenció que mejora el flujo sanguíneo a los islotes cuando reciben un IECA o un BRA. Estos cambios en la perfusión del páncreas pueden explicar el retraso en la primera fase de liberación de insulina en respuesta a la glucosa (disfunción de la célula beta); sin embargo, los mecanismos intrínsecos de este efecto aún no están completamente dilucidados (**Jansson, 1994; Carlsson, 1998; Olivares-Reyes, 2009**).

Adicionalmente, la angiotensina II puede afectar el número y función de las células beta ya que incrementa el estrés oxidativo, la apoptosis y fibrosis del páncreas. Cuando la angiotensina II actúa sobre sus AT1 es un poderoso estímulo para la formación de radicales libres de oxígeno en los vasos sanguíneos por activación de las oxidasas de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) que se encuentran aumentadas en estados de hiperglicemia, esto favorecerá la producción de anión superóxido y de peróxido de hidrógeno, así como la formación de productos avanzados de glicosilación, lo cual conlleva a glucotoxicidad de la célula beta con la posterior apoptosis de la misma (**Matsuoka, 1997; Sowers, 2002**). Asimismo, la angiotensina II incrementa la producción de citoquinas y factores de crecimiento fibrogénicos que contribuyen a la aparición de placas de amiloide dentro del islote (**Jaikaran, 2001**).

Estos conocimientos fisiopatológicos se han reflejado en la práctica clínica dado que la inhibición de la ECA ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y el control glicémico en pacientes con DM así como una reducción del 14% de riesgo relativo en la incidencia de nuevos casos de DM según datos del estudio de prevención con captopril (**Niskanen, 2001**). Se ha postulado que este efecto benéfico se logra a través de dos mecanismos principales: un efecto hemodinámico, ya que favorece el flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación de tejidos sensibles a la acción insulínica, principalmente tejido adiposo, músculo esquelético y célula beta-pancreática, lo cual facilitaría la acción de la insulina a la vez que promueve su secreción y además mejora la acción de la insulina a nivel de su receptor disminuyendo las concentraciones de

angiotensina II y las alteraciones que ésta produce en la vía de señalización de la insulina (**Sowers, 2001**). En pacientes diabéticos, el bloqueo del SRA tiene efectos cardioprotectores, al disminuir la rigidez arterial (perindopril, valsartán, losartán), la disfunción diastólica ventricular (candesartán, quinapril, losartán), la progresión de la calcificación de las arterias coronarias, la disfunción endotelial inducida por hiperglucemia, así como también la respuesta inflamatoria (**Braga, 2009**).

## PROCALCITONINA

La procalcitonina se produce en las células C de la glándula tiroides. Es la precursora de la calcitonina, en situaciones normales en el humano, las concentraciones sistémicas son indetectables o menores a 0.1 ng/mL. La ketalcina es la proteasa encargada de fragmentar la procalcitonina en calcitonina y un residuo n-terminal (**Korcowski, 2006**).

En casos con infecciones graves, las concentraciones de procalcitonina pueden incrementarse por arriba de 100 ng/mL. Pese a esta elevación, Las concentraciones de calcitonina en sangre o su actividad no se modifican. La vida media de la procalcitonina tiene una vida media en suero de 25 a 30 horas, en contraste con la vida media corta de la calcitonina de tan sólo 10 minutos (**Korcowski, 2006**). Durante infecciones graves se produce procalcitonina en otros tejidos distintos de la tiroides. En sujetos con tiroidectomía previa e infección grave se encuentran concentraciones elevadas de esta prohormona (**Wilson, 2001**). No se conocen con claridad los efectos sistémicos de la procalcitonina, pero se le reconoce como parte de la respuesta inflamatoria sistémica y sus relaciones con citoquinas o su aumento de producción como respuesta a endotoxinas (**Prat, 2004**).

Los aumentos de procalcitonina ocurren en infecciones bacterianas, parasitarias y por hongos con manifestaciones sistémicas. A diferencia de éstas, en las infecciones virales graves o cuando ocurre inflamación sistémica grave sin infección, no ocurre aumento de la procalcitonina o si aumenta es en forma modesta sin relación con la magnitud de la respuesta general del organismo. Las concentraciones de procalcitonina

no son detectables o son menores de 0,1 ng/mL en ausencia de infección grave y las concentraciones suelen ser mayores, usualmente de 6 a 53 ng/mL con infecciones graves. Aquéllos con infecciones localizadas o con mínimas manifestaciones sistémicas tienen concentraciones en sangre de 0,3 a 1,5 ng/mL (**Korcowski, 2006; Novotny, 2009**).

Los pacientes que tienen carcinomas tiroideos de células C pueden tener concentraciones altas en ausencia de infecciones (**Tateno, 2010**). También se detectan concentraciones elevadas de procalcitonina en el primer día de vida sin infección (**Ali, 2008**). Existen elevaciones moderadas de procalcitonina en casos de trauma, cirugía mayor o después de circulación extracorpórea, pero con concentraciones menores que aquéllos con sepsis grave o choque séptico (**Aouifi, 2000; Castelli, 2009**). Específicamente en casos graves de pancreatitis, en donde resulta difícil distinguir las manifestaciones inflamatorias de aquellos que tienen además infección del tejido pancreático infectado. Las concentraciones mayores a 1.8 ng/mL permiten distinguir aquéllos con infección de la necrosis con sensibilidad de 80% con una especificidad del 93%, parámetros similares que lo obtenido con la aspiración y tinción de Gram (**Riché, 2003**). Otros ejemplos de la utilidad de la procalcitonina son en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria grave o SIRA con o sin infección. Distinguir infección de rechazo de injertos renales, hepáticos o pulmonares, e incluso diferenciar entre infecciones bacterianas, parasitarias o por hongos, de aquéllas producidas por virus (**Sitter, 2002; Tseng, 2008**).

Existe una relación directa de las concentraciones de procalcitonina con la gravedad de la infección, incluso con el seguimiento de pacientes graves, aquellos que sobrevivieron al evento, presentaron concentraciones menores de los que murieron. Las concentraciones de PCR estuvieron elevadas en los dos grupos y las concentraciones de TNF-alfa e IL-6 no fueron consistentes con la evolución por variabilidad de las concentraciones de día a día de seguimiento (**Claeys, 2003; Oruç, 2009**). Independientemente del compromiso hemodinámico, las concentraciones de procalcitonina son diferentes según el tipo de choque. En el choque cardiogénico, las concentraciones llegan a 1.4 ng/mL a diferencia de las concentraciones entre 72 y 135

ng/mL en choque séptico (**Clec'h, 2004**).

Así como otros marcadores como la PCR, es posible diferenciar traqueítis de neumonía en manifestaciones sistémicas tienen concentraciones en sangre en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la tendencia a resolver infecciones graves e incluso diferenciar infecciones producidas por bacterias de otras virales (**García-Vázquez, 2003**). En comparación, la procalcitonina puede ser superior en aquellos pacientes con necrosis pancreática infectada (**Riché, 2003**). La procalcitonina resulta más específica que la PCR en diferenciar infección de rechazo en casos de trasplante renal. Las concentraciones de procalcitonina se elevan más tempranamente que los de la PCR, se mantienen más bajos en los que sobreviven a la infección y regresan temprano a las concentraciones basales, mientras que la PCR se eleva pero no existen grandes diferencias entre los que sobreviven y aquellos que mueren (**Martinez-Albarran, 2009**).

En general se puede decir que la detección temprana de una infección permite iniciar tratamiento antibiótico y/o indicar un procedimiento de drenaje o cirugía para permitir reducir complicaciones y tiempo de internamiento. En los casos en los que es difícil precisar el diagnóstico de una infección o en los que el seguimiento genere la necesidad de cambios de antibióticos, decidir operar o suspender tratamiento por mejoría, un marcador preciso como la procalcitonina.

#### DIMETILARGININA ASIMÉTRICA.

El óxido nítrico (ON) protege el endotelio vascular de los factores de riesgo aterogénico (**Vallance, 1992**). Se ha atribuido a un componente del plasma sanguíneo humano, denominado dimetilarginina asimétrica (ADMA), tiene un efecto inhibitor endógeno de la óxido nítrico sintetasa (NOS), enzima responsable de la síntesis del ON en el endotelio vascular (**Vallance, 1992**). La ADMA es un producto del metabolismo proteínico que se forma en todas las células del cuerpo al bloquear la producción de ON, induce la disfunción endotelial, lo que favorece el proceso aterógeno. Muchos investigadores coinciden en que la ADMA puede desempeñar un papel importante en

la patogenia y en la progresión de las enfermedades cardiovasculares, especialmente la arteriosclerosis.

El interés clínico de la ADMA como marcador de riesgo cardiovascular puede deducirse de estudios clínicos que relacionan sus elevaciones plasmáticas con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos, incluida la muerte súbita (**Boger, 2003**). Esto ha llevado a algunos grupos a considerar que su elevación es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria.

Las células endoteliales que recubren las paredes vasculares controlan la comunicación entre la sangre y los vasos, actuando como sensores y transmisoras de señales que pueden provenir de cambios físicos (presión arterial, distensión de la pared, estrés mecánico) o químicos (sustancias liberadas por células o tejidos). Debido a la gran capacidad de adaptación a estos estímulos, entre otros factores, el endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y desempeña un papel primordial en la homeostasis vascular. Cuando se produce un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que favorezcan situaciones de agregación plaquetaria, trombosis, inflamación, vasoconstricción, o que den lugar a un incremento de la permeabilidad vascular, llevando a disfunción endotelial. Es un hecho demostrado que factores de riesgo coronario como el aumento del colesterol unido a LDL-C, el tabaquismo, la DM o la hipertensión arterial, así como la presencia de radicales libres, homocisteína, infecciones o el déficit de estrógenos, entre otros factores, provocan disfunción endotelial.

El ON es una pequeña molécula sumamente reactiva y lipofílica, que sintetiza el endotelio y que puede difundirse fácilmente a través de las membranas sin la necesidad de receptores activos. Desde los años ochenta se le ha atribuido (**Furchgott, 1980; Moncada, 1991**), la mayor parte de las propiedades ateroprotectoras que caracterizan al endotelio vascular: capacidad de producir vasodilatación y regular la presión arterial; inhibición endógena de la agregación plaquetaria (antiagregante y antiadherencia plaquetaria); inhibición de la activación leucocitaria, lo que impide la adherencia de monocitos y leucocitos en el endotelio vascular; disminución de la formación de las placas de ateroma (**Maxwell, 1999**), al frenar la proliferación de las

células de la musculatura lisa en la pared vascular inhibiendo la expresión de proteínas de adherencia (P-selectina para las plaquetas y beta-integrinas para los leucocitos).

Estos hechos impiden la liberación de factores de crecimiento capaces de cambiar el fenotipo de las células musculares lisas, de contráctiles a secretoras; reducción de la producción de radicales libres ocasionados en los procesos inflamatorios y citotóxicos, con lo que disminuye el estrés oxidativo al neutralizar el radical superóxido de las membranas celulares (**Eberhart, 2000**) y la inhibición de la oxidación de las partículas de LDL-C. En definitiva, es una molécula esencial para una correcta actividad vascular por el importante papel que ejerce en la regulación del tono vascular. Las alteraciones de la producción de ON modifican los estímulos aterogénicos y perturban la homeostasis vascular, con lo que potencian el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La disminución de la dilatación dependiente del endotelio es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial.

Prácticamente todas las células del organismo tienen capacidad para sintetizar el ON. Su producción está regulada por la acción de un grupo de enzimas denominado NOS. Este grupo enzimático cataliza la oxidación del aminoácido L-arginina para producir ON y citrulina. La generación de ON es un proceso de oxidación en 2 etapas. La primera de ellas depende de la acción de los grupos heme de la enzima y conduce a la síntesis de un compuesto intermediario estable denominado N-hidroxi-L-arginina. En una reacción ulterior se lleva a cabo la oxidación de este compuesto, en presencia de la nicotinamida adeninucleótido fosfato reducido (NADPH), para producir ON.

Existen 3 isoformas de la NOS (**Moncada, 1993**): nNOS (neuronal), eNOS (endotelial) e iNOS (inducible). La nNOS y la eNOS son enzimas constitutivas, que generan pequeñas cantidades de ON durante períodos cortos, estimuladas por una gran variedad de agentes como la bradiquinina, el adenosindifosfato, el ejercicio crónico, el estrés de la pared vascular y la hipoxia, entre otros. Las enzimas constitutivas sintetizan ON en respuesta a aumentos de las concentraciones intracelulares de calcio. La actividad de la isoforma iNOS es independiente de la concentración de calcio en la célula. No obstante, su actividad, al igual que la de las otras isoformas, está condicionada por la calmodulina. Esta isoenzima no se expresa

en condiciones fisiológicas, pero es inducida por citoquinas como IL-1, TNF-alfa y endotoxinas, lo que genera cantidades elevadas de ON durante períodos prolongados. Esto es reflejo de una situación fisiopatológica de inmunoadactivación celular secundaria a procesos inflamatorios o sépticos, entre otros.

Como inhibidores de la actividad de la NOS cabe citar 2 compuestos: la N-monometil-L-arginina y la N-N-dimetil-L-arginina asimétrica (**Vallance, 1992**), que pueden producirse a partir de residuos de arginina tras metilación durante la renovación proteínica. Estas sustancias se denominan monometilargininas o dimetilargininas en función que presenten uno o 2 grupos metilos en el grupo aminoterminal de la arginina, y pueden detectarse tanto en suero como en orina. En condiciones fisiológicas se encuentran en concentraciones bajas, pero en algunas situaciones patológicas, como es el caso de las afecciones renales, pueden llegar a ser suficientemente elevadas para disminuir la síntesis de ON (**Vallance, 1992**).

Otros inhibidores, como la N-nitro-L-arginina, su éster, la N-nitro-arginina metil éster, y la N-imino-etil-L-ornitina, pueden inhibir de manera preferente las isoformas constitutivas de la NOS (**Gross, 1991; Lambert, 1992**), mientras que la N-amino-L-arginina y la aminoguanidina inhiben la iNOS de los macrófagos de una manera selectiva (**Knowles, 1989; Fukuto, 1990; Gross, 1990; McNall, 1991; Stuehr, 1992**).

La ADMA posee una estructura muy similar al aminoácido L-arginina y difiere de éste en que presenta 2 grupos metilos en el grupo N-terminal de la L-arginina, precursor del ON. Vallance y colaboradores (**1992**) fueron los primeros autores que hallaron esta similitud estructural entre ambas moléculas y su relación con la inhibición de la síntesis del ON. Los mismos autores demostraron (**Vallance, 1992**), estudiando a un grupo de pacientes con insuficiencia renal, que la ADMA inhibía la producción de ON en células humanas aisladas. Por el contrario, su isómero la dimetilarginina simétrica no modificó la producción de ON. Posteriormente se han publicado diversos estudios experimentales que demuestran que la ADMA inhibe la producción de ON dentro de un abanico de concentración valorable en suero de pacientes con enfermedades metabólicas o cardiovasculares (**Faraci, 1995; Kurose, 1995; Segarra, 1999**).

La ADMA no procede directamente de la metilación de la arginina. Las dimetilargininas son moléculas que se forman como resultado de la proteólisis de proteínas con residuos de L-arginina metiladas. La ADMA, al igual que otras metilargininas, se genera por modificaciones postranslacionales de residuos de arginina dentro de una variedad de proteínas específicas que predominantemente se encuentran en núcleos celulares (**Tran, 2003**). La metilación de los residuos de arginina es catalizada por un grupo de enzimas denominadas S-adenosilmetionina N-metiltransferasas, proteínas metilasas I y II debido a que transfieren uno o más grupos metilos desde el donador S-adenosilmetionina, producto intermediario del metabolismo de la homocisteína, a proteínas o polipéptidos con residuos de L-arginina (**Rawal, 1995**). Esta reacción produce N-adenosil-L-homocisteína y proteínas metiladas que contienen residuos de L-arginina (proteínas con residuos de ADMA). La hidrólisis de las proteínas metiladas libera ADMA, que posteriormente pasa al plasma sanguíneo. Las células endoteliales son capaces de sintetizar ADMA. Esta molécula actúa como un regulador autocrino de la actividad endotelial de la NOS. En presencia de colesterol unido a LDL-C oxidado existe una notable producción de ADMA (**Böger, 2000**), por lo que se establece una inhibición competitiva con la NOS endotelial.

Todas las metilargininas se excretan por la orina, pero algunos estudios experimentales (**Ogawa, 1987; MacAllister, 1996**) indican que sólo la ADMA puede excretarse por diferentes caminos metabólicos. En efecto, una parte se elimina en forma de cetoácidos debido a la acción de la enzima dimetilarginina piruvato aminotransferasa. Sin embargo, la mayor parte del metabolismo de la ADMA se debe a la acción de la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH), que hidroliza la molécula en dimetilamina y L-citrulina (**Ogawa, 1987**). La actividad de la DDAH está regulada por mecanismos que todavía no se conocen del todo. El estrés oxidativo reduce la actividad de la DDAH (**Ito, 1999**), lo que favorece la acumulación de ADMA.

Debido a la acción inhibitoria que la ADMA ejerce sobre la NOS, es fácil entender que concentraciones elevadas de esta molécula bloqueen la formación de ON en el endotelio vascular, lo cual provoca alteraciones de éste al disminuir la vasodilatación y favorecer la agregación plaquetaria, la proliferación celular, la oxidación de las LDL-C,



la aparición de radicales libres y otros factores que contribuyen a la formación y progresión del proceso aterosclerótico. Por ello la ADMA, al igual que toda sustancia involucrada en el correcto funcionamiento del endotelio vascular, se ha considerado un factor de riesgo cardiovascular.

Tras la caracterización de la ADMA como inhibidor endógeno de la NOS y la comprobación, en voluntarios sanos, de los efectos producidos tras su administración (aumento de la presión arterial, vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular, disminución del flujo sanguíneo), la determinación plasmática de esta molécula se ha incluido en numerosos estudios clínicos (**Calver, 1993; Achan, 2003; Kielstein, 2004**). En pacientes con insuficiencia renal se han descrito elevaciones plasmáticas de la ADMA entre 2 y 7 veces su valor normal (**Kielstein, 1999**). Igualmente, se han encontrado concentraciones superiores a las del grupo control en pacientes con arteriosclerosis sistémica (**Boger, 1997**), hipertensión arterial esencial (**Surdacki, 1999**), enfermedad coronaria (**Boger, 2003**), hipercolesterolemia aislada (**Celermajer, 1993**), hipertensión pulmonar (**Gorenflo, 2001**) e insuficiencia cardíaca crónica (**Usui, 1998**), así como en otras enfermedades y situaciones (DM, preeclampsia, hipertiroidismo, RI, insuficiencia hepática y disfunción eréctil).

## ATORVASTATINA.

La atorvastatina está indicado como coadyuvante en la dieta para el tratamiento de pacientes con concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol LDL-C, apolipoproteína B y TG, así como para elevar las concentraciones de colesterol HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar heterocigota e hipercolesterolemia no familiar) e hiperlipidemia combinada (mixta) (tipos IIa y IIb de Fredrickson) (**Collins, 2003**).

También está indicada como coadyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes con concentraciones séricas elevadas de TG (tipo IV de Fredrickson) y para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia (tipo III de Fredrickson) que no responden adecuadamente a la dieta. Está indicada para la reducción del colesterol

total y el colesterol LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas es inadecuada. En pacientes con enfermedad cardiovascular y/o dislipidemia está indicada también para la prevención secundaria del riesgo combinado de muerte, infarto del miocardio no fatal, paro cardíaco y rehospitalización por angina de pecho (**Pedersen, 2005**).

La atorvastatina es absorbida rápidamente después de su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se presentan después de 1 a 2 horas. El grado de absorción y las concentraciones plasmáticas aumentan en proporción a la dosis. Las tabletas de atorvastatina tienen una biodisponibilidad de 95 a 99% en comparación con las soluciones (**Nissen, 2005**). La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 14% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 30% (**Sheperd, 2006**).

La baja disponibilidad sistémica es atribuida al aclaramiento pre-sistémico en la mucosa gastrointestinal y/o el metabolismo hepático de primer paso. Aunque la presencia de alimento disminuye la velocidad y el grado de absorción del fármaco en aproximadamente 25 y 9%, respectivamente, de acuerdo con las evaluaciones hechas por medio de la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva (ABC), la reducción del colesterol LDL-C es la misma independientemente de si se administra con o sin alimentos. Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son más bajas (aproximadamente 30% en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC) después de la administración vespertina del fármaco, en comparación con la administración matutina. Sin embargo, la reducción del colesterol LDL-C es la misma sea cual fuere la hora en que se administre el fármaco durante el día (**McCarey, 2004**).

El volumen medio de distribución es de aproximadamente 381 litros. Se fija en 98% a las proteínas plasmáticas. Una relación de la concentración eritrocítica / plasmática de aproximadamente 0.25 indica penetración deficiente del fármaco en los eritrocitos. Es metabolizada extensamente en derivados orto y parahidroxilados y varios productos de la beta-oxidación. La inhibición in vitro de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la que produce la atorvastatina (**Davignon, 2005**).

Aproximadamente, 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos. Varios estudios in vitro sugieren la importancia del metabolismo de atorvastatina por la isoenzima 3A4 del citocromo P-450 hepático, lo cual es compatible con el aumento de las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en los seres humanos después su administración simultánea con eritromicina, un inhibidor conocido de esta isoenzima. Otros estudios in vitro también indican que atorvastatina es un inhibidor débil de la isoenzima 3A4 del citocromo P-450; por lo tanto, es improbable que altere significativamente la farmacocinética de otros sustratos 3A4 del citocromo P-450 (**Collins, 2003**). La administración concomitante de atorvastatina no produjo efectos clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de terfenadina, compuesto metabolizado principalmente por citocromo P-450 3A4; por lo tanto, no es probable que atorvastatina altere significativamente la farmacocinética de otros sustratos de P-450 3A4. En los animales, el metabolito ortohidroxi experimenta glucuronidación adicional (**Pedersen, 2005**).

Sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después de su metabolismo hepático y/o extrahepático; sin embargo, el fármaco no parece experimentar recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática promedio de atorvastatina en los humanos es de aproximadamente 14 horas, pero la vida media de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de 20 a 30 horas debido a la contribución de los metabolitos activos. Después de su administración oral, se recupera en la orina menos del 2% de una dosis (**Nissen, 2005**). La atorvastatina reduce el colesterol total, el LDL-C, el VLDL-C, la apo beta, los TG y el colesterol no transportado por la HDL-C y aumenta el colesterol HDL-C en los pacientes con hipertrigliceridemia aislada.

La atorvastatina reduce el IDL-C en pacientes con disbetalipoproteinemia. Igual que la LDL-C, las lipoproteínas ricas en TG enriquecidas por el colesterol, incluyendo la VLDL-C, la IDL-C y los residuos, también pueden promover la aterosclerosis. Las concentraciones plasmáticas elevadas de TG frecuentemente se encuentran en una triada con bajas concentraciones de colesterol HDL-C y pequeñas partículas de LDL-C, así como en asociación con factores de riesgo independientemente de cardiopatía

coronaria (CPC). Por otra parte, no se ha determinado el efecto independiente de elevar la HDL-C o reducir los TG sobre el riesgo de la morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular (**Sheperd, 2006**).

Las concentraciones plasmáticas en las mujeres difirieron (con valores aproximadamente 20% más altos de la C<sub>máx</sub> y 10% más bajos del ABC) de las observadas en los hombres (**McCarey, 2004**). Sin embargo, no hubo diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos entre los hombres y las mujeres. La atorvastatina cálcica es un agente hipolipemiante sintético, inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitante en la velocidad de la biosíntesis del colesterol (**Davignon, 2004**).

Es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad que convierte la HMG-CoA en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. En los pacientes con hipercolesterolemia homocigota y heterocigota familiar, formas no familiares de hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. La atorvastatina reduce el colesterol total, el LDL-C y la apo B (apolipoproteína B). También reduce el VLDL-C (colesterol lipoproteína de muy baja densidad), los TG y produce aumentos variables del HDL-C (**Collins, 2003**).

Los TG y el colesterol en el hígado son incorporados en la VLDL-C y liberadas en el plasma para su transporte a los tejidos periféricos. La LDL-C se forma a partir de la VLDL-C y es catabolizada principalmente a través del receptor de alta afinidad de la LDL-C. Igual que la LDL-C, la lipoproteína rica en TG enriquecida con colesterol, incluyendo la VLDL-C, la IDL-C y los residuos también pueden promover la aterosclerosis (**Pedersen, 2005**). Los TG plasmáticos elevados frecuentemente se encuentran formando una tríada con bajas concentraciones de HDL-C y pequeñas fracciones de LDL-C, así como en asociación con los factores de riesgo metabólicos no lipídicos de la cardiopatía coronaria. Como tales, no se ha demostrado de manera consistente que los TG plasmáticos totales sean un factor de riesgo independiente de la enfermedad arterial coronaria. Por otra parte, no se ha determinado el efecto independiente de la elevación de la HDL-C o la reducción de los TG sobre el riesgo de

la morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular (**Sever, 2008**).

La atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y lipoproteínas mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa y la síntesis de colesterol en el hígado mediante el incremento del número de receptores hepáticos de LDL-C en la superficie de la célula para lograr una mayor captación y catabolismo de la LDL-C. Produce un incremento profundo y sostenido en la actividad de los receptores de LDL-C, acoplado con un cambio favorable en la calidad de las partículas circulantes de LDL-C. Es eficaz en reducir la LDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que normalmente no ha respondido a la medicación hipolipemiente (**Sheperd, 2006**).

La atorvastatina y algunos de sus metabolitos son farmacológicamente activos en los humanos (**Collins, 2003**). El sitio primario de acción es el hígado, que es el sitio principal de la síntesis del colesterol y la eliminación de la LDL-C. La reducción del LDL-C tiene mejor correlación con la dosis del fármaco que con la concentración sistémica del mismo. La individualización de la dosis del fármaco debe basarse en la respuesta terapéutica (**Pedersen, 2005**).

Está contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a cualquier componente de los contenidos en su formulación, que tengan enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas con valores de 3 veces mayores al límite superior normal, en embarazadas o durante el periodo de lactancia o en mujeres con potencial reproductivo que no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas (**Sever, 2008**).

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de la misma clase, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ( $> 3 \times$  el límite superior de lo normal [LSN]). En los estudios clínicos, antes y después de la comercialización de atorvastatina, en dosis de 10, 20, 40 y 80 mg, se efectuaron estudios de función hepática (**Sever, 2008**).

En los estudios clínicos se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ( $> 3 \times$  LSN en dos o más ocasiones) en 0,7% de los pacientes

que recibieron atorvastatina. La frecuencia de estas anomalías fue de 0.2, 0.2, 0.6 y 2.3% para las dosis de 10, 20, 40 y 80 mg, respectivamente. Las elevaciones generalmente no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos (**Pedersen, 2005**). Cuando la dosis fue reducida, o el tratamiento con el fármaco fue interrumpido o discontinuado, las concentraciones de las transaminasas volvieron a las concentraciones pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento bajo una dosis reducida, sin secuelas (**Davignon, 2004**).

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben hacer pruebas de la función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera lesión del hígado, se les deben practicar pruebas de la función hepática (**McCarey, 2004**). Los pacientes que presenten concentraciones elevadas de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la anomalía o anomalías sean resueltas. Si persistiera la elevación de ALT o de AST de más de 3 veces el límite superior de lo normal, se recomienda reducir la dosis o discontinuar el tratamiento (**Nissen, 2005**).

Igual que con otros fármacos de esta clase, se han reportado rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado en cualquier paciente con una afección aguda seria, que sugiera miopatía, o que tenga un factor de riesgo predisponente al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y ataques convulsivos no controlados) (**Nissen, 2005**).

La atorvastatina generalmente es bien tolerada. En general, las reacciones adversas han sido leves y transitorias. Menos de 2% de los pacientes fueron discontinuados de los estudios clínicos por efectos secundarios atribuibles al fármaco (**Sheperd, 2006**). Los efectos adversos más frecuentes (menos 1%) asociados con el tratamiento en los pacientes que participaron en estudios clínicos controlados fueron: general (cefalea, astenia, dolor abdominal), sistema digestivo (dispepsia, náuseas, flatulencia, estreñimiento, diarrea), sistema nervioso (insomnio) y sistema musculoesquelético (mialgia) (**Davignon, 2004**).

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con otros fármacos de esta clase aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, eritromicina, antimicóticos azólicos o niacina. La co-administración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral que contenga hidróxido de magnesio y aluminio disminuyó las concentraciones plasmáticas en aproximadamente 35%; sin embargo, la reducción del colesterol LDL-C no fue alterada (**Davignon, 2004**). Como la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isozimas del citocromo (**Collins, 2003**).

La co-administración con un anticonceptivo oral a base de noretindrona y el etinilestradiol produjo incremento de los valores del área bajo la curva para noretindrona y etinilestradiol en aproximadamente 30 y 20%, respectivamente. Estas elevaciones deben ser consideradas cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina (**Sever, 2008**).

Antes de recibir la atorvastatina se debe hacer un intento para controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y la pérdida de peso en pacientes obesos y para tratar problemas médicos subyacentes. El paciente debe continuar con la dieta apropiada para bajar colesterol durante el tratamiento con atorvastatina (**McCarey, 2004**). La dosis inicial recomendada es de 10 ó 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una reducción mayor de las concentraciones de LDL-C (más de 45%) pueden iniciar con una dosis de 40 mg al día. El rango de dosis es de 10 a 80 mg una vez al día. Las dosis pueden administrarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo con las concentraciones basales del LDL-C, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente (**Pedersen, 2005**). Después de iniciar y/o ajustar la dosis, las concentraciones de lípidos deben ser analizadas a las 2-4 semanas, y la dosis debe ser ajustada en conformidad.

# OBJETIVOS

---



## OBJETIVO GENERAL.

\* Definir el perfil metabólico, hormonal e inmunoinflamatorio de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos con y sin obesidad y análisis del impacto del tratamiento con atorvastatina

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

\* Determinar las diferencias en los valores del sistema renina-aldosterona (renina, actividad plasmática de la renina y aldosterona), interleuquinas (interleuquina 6, factor de necrosis tumoral alfa, adiponectina y factor inhibidor de la migración de macrófagos), indicadores de inflamación (proteína C reactiva y procalcitonina) e indicadores de disfunción endotelial (dimetilarginina asimétrica y homocisteína) en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y controles sanos.

\* Comparar las diferencias en las concentraciones de perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, LDL-C y HDL-C), sistema renina-aldosterona, interleuquinas, indicadores de inflamación y de disfunción endotelial en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos en mujeres tratadas o no con atorvastatina.

\* Comprobar el impacto del tratamiento con atorvastatina en las variables previamente descritas en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos con y sin obesidad.

\* Verificar los efectos adversos producido por el uso de atorvastatina.

## PACIENTES Y MÉTODO

---

## SELECCIÓN DE MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Entre septiembre 2009 y enero 2012, se incluyeron en el estudio mujeres que asistieron a la consulta de Medicina Interna, Endocrinología y Ginecología del Hospital Central 'Dr. Urquinaona' con diagnóstico de SOPQ. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las mujeres.

El diagnóstico de SOPQ se confirmó por los siguientes criterios: evidencia de oligoanovulación (menos de 6 periodos menstruales en el año previo), signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo (concentraciones de testosterona plasmática por encima del límite superior normal), y ovarios normales o aumentados de tamaño (> 10 ml) con la presencia de microquistes subcapsulares (en número de 12 o más) de 2-9 milímetros de diámetro en la evaluación ecográfica abdominal, corresponden con los criterios universalmente aceptados de Rotterdam de 2003 (**Hassa, 2006**).

### FASE I: SELECCIÓN DE LOS CASOS Y LOS CONTROLES.

Se seleccionaron mujeres con SOPQ y obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>; grupo A, n = 35) y no obesas (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>; grupo B, n = 25). Las pruebas hormonales y la ecografía abdominal se realizaron durante la fase folicular temprana, entre el tercer y quinto día del ciclo menstrual espontáneo. El grupo control (grupo C, n = 60) consistió en mujeres de edades similares con menstruaciones regulares y ovarios normales por ecografía, que asistieron a la consulta por patologías diferentes a SOPQ. Todos los controles se estudiaron del día 3 al 5 de su ciclo menstrual.

Se excluyeron las mujeres con enfermedad tiroidea o suprarrenal, presencia de hiperprolactinemia, mujeres con hipertensión secundaria, infecciones activas, hábito tabaquico (mas de 3 cigarrillos/día), insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, excreción de proteína urinaria mayor de 1 g/día, ángor pectoris, infarto del miocardio o enfermedad cerebrovascular reciente, y aquellas mujeres que no aceptaron participar en el estudio. Las formas secundarias

de hipertensión arterial fueron excluidas sobre la base de estudios clínicos y de laboratorio. Las mujeres que tomaban fármacos antihipertensivos fueron excluidas del estudio, y a las que tomaban fármacos hipolipemiantes se les solicitó que los suspendieran por 4 semanas antes del estudio. Ninguna paciente tomaba fármacos que afectaran las concentraciones de cualquiera de las variables de investigación (por ejemplo, anticonceptivos orales o metformin).

La presencia de hipertensión se definió si la presión arterial sistólica era  $> 140$  mm de Hg y/o la presión arterial diastólica era  $> 90$  mm de Hg. Las mediciones se realizaron al menos dos veces en dos ocasiones diferentes. La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro de mercurio, después de reposo en posición supina durante 15 minutos, con un manguito del tamaño adecuado. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se establecieron con el primer y quinto ruido de Korotkoff, respectivamente. Se tomó el promedio de tres mediciones obtenidas en 5 minutos.

El hiperaldosteronismo primario se definió por la demostración de un incremento de la relación aldosterona / renina en presencia de una concentración de aldosterona  $> 150$  pg/ml, y confirmado por la falta de supresión de la aldosterona posterior a la administración de solución salina endovenosa.

La evaluación ecográfica se realizó con un ecógrafo Logiq Pro 3 Marca General Electric® usando un transductor abdominal convexo de 3,5 MHz y un transductor vaginal de 5 MHz. El IMC se calculó por el peso dividido por la talla al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), mientras que la relación cintura cadera (RCC) se calculó por la división de la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera. Se midió la circunferencia de la cintura y la cadera en la región más estrecha del abdomen y en la parte más ancha de la región glútea, respectivamente.

## FASE II: TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA DE LAS MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Las mujeres fueron divididas en dos grupos para ser tratadas con: Grupo A: 20

mg/día de atorvastatina (grupo estudio, n = 30; 17 mujeres obesas y 13 mujeres no obesas), de acuerdo a las recomendaciones del Panel del tratamiento para Adultos III del Programa Nacional de Educación Colesterol que recomienda que las mujeres con concentraciones elevadas de LDL-C (mayor de 100 mg/dl) sean tratadas con estatinas, debido a que se ha demostrado una mejoría substancial del perfil lipídico (**National Cholesterol Education Program, 2002**). Para obtener una distribución igual del uso de los medicamentos en cada uno de los grupos, se asignaron sobres sellados con una distribución al azar entre los diferentes grupos.

La duración del tratamiento fue de 6 meses. Las mujeres del grupo B (grupo control; n = 30; 18 mujeres obesas y 12 mujeres no obesas) se les dieron recomendaciones dietéticas y no recibieron ningún fármaco que afectaran las concentraciones del perfil lipídico. Se solicitó a las mujeres de ambos grupos que no realizaran modificaciones en su dieta y actividad física y que las realizaran en forma similar a antes del inicio del estudio.

#### MEDICIONES DE LABORATORIO.

Todas las muestras de sangre venosa se tomaron en ayunas, en la primera semana posterior a la menstruación espontánea o inducida. Todas se manejaron de forma similar y se almacenaron a -8° C por 1 a 3 días. Las concentraciones de FSH, LH, estradiol, androstenodiona y testosterona se midieron por radioinmunoanálisis y quimioluminiscencia usando kits comerciales (Immulate 2000, Diagnostic Product Corp, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo fueron de 4 y 7% para FSH, 6 y 7% para LH, 7 y 9% para estradiol, 6 y 10% para androstenodiona y 4 y 7% para testosterona, respectivamente. La globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) se cuantificó por inmunoensayo (Perkin-Elmer Auto-DELFLIA Immunoassay analyzer); el coeficiente de variación inter-ensayo fue de 3% e intra-ensayo de 4%, respectivamente.

La glucosa sérica se cuantificó por el método de la glucosa-oxidasa (Pointe Scientific Inc., EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron 1,4 y 1,9%. La insulina se determinó por radioinmunoanálisis (Coat-a-Count, Diagnostic

Products Corp, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron 1,6 y 5,5%, respectivamente.

El colesterol total y los TG se midieron usando métodos enzimáticos automáticos (COBASs Integra Colesterol y COBASs Integra tryglicerides) en un analizador Roche/Hitachi74. Las HDL-C se determinaron después de precipitación selectiva usando manganeso heparina y posterior determinación enzimática de colesterol. Las LDL-C se calcularon usando la fórmula de Friedwald ( $LDL-C = \text{colesterol} - HDL - (TG/5)$ ).

Para la determinación de las concentraciones de renina y aldosterona las muestras de sangre se tomaron entre las 8 y las 9 horas de la mañana, en un cuarto aislado después que la paciente permaneciera en posición de decúbito durante 1 hora. El consumo de sodio en la dieta de las mujeres no fue estandarizado. La muestra de plasma venoso se recolectó 10 minutos después de la inserción de la aguja en un tubo de vidrio pre-enfriado que contenía EDTA-potasio y fue inmediatamente centrifugado a  $-4^{\circ}$  C. Se utilizó radioinmunoanálisis para la determinación aldosterona y renina (Coat-a-Count Aldosterone, Diagnostic Products Corp, EE.UU. y OBI-DSLCherwill innovation Centre, Reino Unido, respectivamente) con anticuerpos policlonales de conejo altamente específicos. El coeficiente de variación fue menor del 9 y 10%, respectivamente. Los procedimientos se realizaron a temperatura ambiente en las 2 horas siguientes a la extracción de la muestra para evitar la crioactivación de la renina. La actividad de la renina plasmática (Renin Riabead, ABBOTT Laboratories, Diagnostics Division, Illinois, EE.UU.) fue medida por la tasa de modificación de angiotensina I de acuerdo al método de Sealey (**Sealy, 1991**) expresada en nanogramos de angiotensina I formada por mililitro de plasma por hora de incubación (ng/ml/h). El coeficiente de variación fue menor del 10%.

Las concentraciones de IL-6 se midieron por la prueba de ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los coeficientes de variación inter- e intra-ensayo de 12 y 9%, respectivamente. El valor mínimo detectable de IL-6 fue menor a 1,0 pg/ml. Las concentraciones del TNF-alfa se midieron por la prueba de ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los coeficientes de variación inter- e intra-ensayo de 16,7 y 8,8%,

respectivamente. El valor mínimo detectable de TNF-alfa fue menor a 0,4 pg/mL. Las concentraciones de adiponectina se midieron por la prueba de ELISA (Kit: B-Bridge International) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los coeficientes de variación inter- e intra-ensayo de 6,3 y 4,9%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de factor inhibidor de la migración de macrófagos fueron establecidas usando una prueba de ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA), con coeficientes de variación inter- e intra-ensayo de 3,5% y 12%, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas de PCR ultrasensible se midieron por inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia (Immulite 2000, Diagnostic Products) con coeficientes de variación inter- e intra-ensayo de 8,7 y 7%, respectivamente. La sensibilidad de detección fue de 0,05 mg/L. Las concentraciones de procalcitonina se midieron con una prueba inmunoluminométrica (BRAHMS PCT sensitive LIA; Hennigsdorf, Alemania). El coeficiente de variación inter- e intra-ensayo fue de 20 y 15%, respectivamente. El límite menor de detección fue de 0,006 ng/L.

Las concentraciones plasmáticas de ADMA fueron medidas por un método inmunoenzimático (DLD Diagnostika GMBH, Hamburgo, Alemania). Los coeficientes de variación inter- e intra-ensayo de 6,0 y 0,4%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína se cuantificaron de acuerdo al método de Vester y Rasmussen (Kim, 1997). El coeficiente de variación inter- e intra-ensayo no excedió el 10 y 5%, respectivamente.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos se presentan como media +/- desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba de ANOVA con post prueba de Dunnett entre los grupos de mujeres con SOPQ obesas y no obesas (grupo A y B), tomando como controles a las mujeres del grupo C. Los coeficientes de correlación entre las concentraciones de cada una de las variables con los parámetros de laboratorio (lutotropina, folitropina, testosterona, androstenodiona, estradiol, globulina fijadora de hormonas sexuales, insulina, glucosa sérica, creatinina) se evaluaron usando la prueba

de Pearson. Se realizó un análisis de regresión lineal entre los diferentes parámetros de laboratorio y las concentraciones de cada una de las variables.

Se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas y no relacionadas para comparar las diferentes variables entre los valores antes y después del tratamiento con atorvastatina y entre los grupos de estudios para estudiar los cambios en las concentraciones de las variables en estudios producidas por el uso de la estatina en los diferentes grupos de estudio y en las mujeres obesas y no obesas. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.



# RESULTADOS

---

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS MUJERES CON Y SIN SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Las características clínicas y endocrinas de las mujeres con SOPQ y los controles se muestran en la Cuadro 1. Los grupos eran similares en edad e IMC. Los hallazgos confirmaron las diferencias entre las mujeres con SOPQ y los sujetos controles. Las concentraciones de LH, FSH y la relación FSH/LH estaban significativamente más elevadas en las mujeres con SOPQ comparado con las mujeres del grupo control ( $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de estradiol. Los valores de testosterona y androstendiona fueron significativamente más altos en las mujeres con diagnóstico de SOPQ ( $p < 0,05$ ). Los valores de globulina fijadora de hormonas sexuales fueron significativamente menores en las mujeres con SOPQ comparado con los controles.

En la Cuadro 2, se observan las características de las mujeres con síndrome de ovario poliquísticos obesas (grupo A), no obesas (grupo B) y los controles (grupo C). Las mujeres de los tres grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad ( $p = ns$ ). Las mujeres del grupo A presentaron valores de presión arterial sistólica significativamente más altos que las del grupo C. Con respecto a la presión arterial diastólica, las mujeres del grupo A y B presentaron valores significativamente más altos comparado con las del grupo control ( $p < 0,05$ ). Con respecto a la frecuencia del diagnóstico de hipertensión arterial en cada grupo, en el grupo A se encontraron 18 mujeres (51,4%) comparado con 10 mujeres (16,7%) en el grupo C ( $p < 0,05$ ). En el grupo B se encontraron 10 mujeres (40,0%), por lo que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el grupo C ( $p = ns$ ).

Las mujeres de ambos grupos de estudio (Cuadro 2) presentaron valores más elevados de LH, FSH, relación FSH/LH, testosterona y androstenodiona comparado con las mujeres del grupo control ( $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de estradiol entre las mujeres del grupo A y B

comparado con las mujeres del grupo C ( $p = ns$ ). Por otro lado, las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales fueron más bajas en ambos grupos de mujeres con diagnóstico de SOPQ comparado con los controles ( $p < 0,05$ ). Con respecto a las concentraciones de insulina, las mujeres de los grupos A y B presentaron concentraciones significativamente más altas que las del grupo C. Las mujeres con SOPQ obesas presentaron concentraciones de glucosa sérica significativamente más altas que los controles, mientras que las mujeres con SOPQ no obesas no presentaron diferencias significativas ( $n = ns$ )

### CONCENTRACIONES DE RENINA Y ALDOSTERONA

Se observó que las mujeres con SOPQ obesas y no obesas presentaron concentraciones más altas de renina comparado con los controles (Cuadro 3). Con respecto a la actividad de la renina plasmática, esta fue superior en las mujeres de los grupos A y B comparado con las mujeres del grupo C ( $p < 0,05$ ). Las concentraciones de aldosterona también fueron significativamente más altas en las mujeres con SOPQ obesas y no obesas comparado con las mujeres controles. Las concentraciones de creatinina plasmática fueron similares en los tres grupos de mujeres ( $p = ns$ ).

Al analizar el grupo de mujeres con SOPQ obesas y no obesas, se observó que las concentraciones de renina total presentaban una correlación significativa con las concentraciones de insulina, globulina fijadora de hormonas sexuales ( $r = -0,189$ ), FSH ( $r = 0,177$ ) y LH ( $r = 0,151$ ). La aldosterona se correlacionó en forma significativa ( $p < 0,05$ ) con las concentraciones de insulina ( $r = 0,032$ ), globulina fijadora de hormonas sexuales ( $r = -0,124$ ), LH ( $r = 0,114$ ) y FSH ( $r = 0,107$ ). El análisis de regresión lineal (Cuadro 4) mostró que los factores que afectaban la concentración plasmática de renina fueron las concentraciones de androstendiona e insulina y de las concentraciones de aldosterona fueron las concentraciones de androstendiona, globulina fijadora de hormonas sexuales y creatinina.

**CUADRO 1.**  
**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE**  
**LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

	SOPQ (n = 60)	Controles (n = 60)
Edad, años	23,2 +/- 2,8	24,0 +/- 3,7
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	29,4 +/- 4,8	27,8 +/- 3,9
Relación cintura/cadera	0,87 +/- 0,07	0,85 +/- 0,06
LH, mUI/ml	9,6 +/- 3,1*	3,0 +/- 0,75
FSH, mUI/ml	6,3 +/- 0,8*	3,8 +/- 1,1
Relacion FSH/LH	0,76 +/- 0,35*	1,33 +/- 0,44
Testosterona, pg/ml	4,9 +/- 1,1*	3,0 +/- 0,8
Androstenodiona, mg/ml	2,6 +/- 0,4*	1,9 +/- 0,5
Estradiol, pg/ml	50,4 +/- 5,7	52,4 +/- 5,1
Globulina fijadora de hormonas sexuales, ng/mL	1,7 +/- 0,3*	3,3 +/- 0,4

\* p < 0,05 comparado con los controles

**CUADRO 2**  
**CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS**  
**POLIQUÍSTICOS OBESAS, NO OBESAS Y LOS CONTROLES**

	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>	<b>GRUPO C</b>
	SOPQ obesas (n = 35)	SOPQ no obesas (n =25)	Controles (n = 60)
Edad, años	23,1 +/- 2,9	23,6 +/- 2,8	24,0 +/-3,7
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	32,3 +/- 1,4*	21,9 +/- 1,1*	27,8 +/- 3,9
Relación cintura cadera	0,90 +/- 0,04*	0,78 +/- 0,01*	0,85 +/- 0,06
Presión arterial, mm de Hg			
Sistólica	134,2 +/- 8,5	134,2 +/- 8,5*	127,9 +/- 9,4
Diastólica	86,3 +/- 4,8*	86,3 +/- 4,9	79,7 +/- 5,7
Diagnóstico de hipertensión, n (%)	18 (51,4)	10 (40,0)	10 (16,7)
FSH, UI/ml	6,3 +/- 0,9*	6,5 +/- 0,8*	3,8 +/- 1,1
LH, mUI/ml	9,2 +/- 3,1*	10,5 +/- 3,2*	3,0 +/- 0,7
Relación FSH/LH	0,7 +/- 0,3*	0,7 +/- 0,3*	1,3 +/- 0,4
Testosterona, pg/ml	5,2 +/- 1,1*	4,4 +/- 1,2*	3,0 +/- 0,8
Androstenodiona, pg/ml	2,5 +/- 0,4*	2,5 +/- 0,3*	1,9 +/- 0,5
Globulina fijadora de hormonas sexuales, ng/mL	1,6 +/- 0,3*	1,7 +/- 0,3*	3,3 +/- 0,4
Colesterol, mg/dL	212,6 +/- 43,4*	223,6 +/- 34,3*	181,5 +/- 40,7
Triglicéridos, mg/dL	162,3 +/- 37,2*	146,7 +/- 26,9*	125,8 +/- 16,4
LDL-C, mg/dL	105,0 +/- 21,4*	88,9 +/- 12,8	83,1 +/- 9,9
HDL-C, mg/dL	46,5 +/- 4,3	50,9 +/- 5,7	47,6 +/- 9,7
Glicemia	92,8 +/- 13,1	95,7 +/- 14,1	94,4 +/- 11,1
Hemoglobina glicosilada, %	5,5 +/- 0,2	5,5 +/- 0,2	5,5 +/- 0,3
TGO, UI/L	26,7 +/- 5,9	28,2 +/- 9,1	27,1 +/- 6,8
TGP, UI/L	25,5 +/- 8,6	28,3 +/- 8,2	26,9 +/- 7,5
Creatinina, mg/dL	1,1 +/- 0,2	1,0 +/- 0,1	1,1 +/- 0,2

\* p &lt; 0,05 comparado con el grupo control.

**CUADRO 3.**  
**CONCENTRACIONES DE RENINA Y ALDOSTERONA EN MUJERES**  
**CON OVARIOS POLIQUÍSTICOS OBESAS, NO OBESAS Y LOS CONTROLES.**

	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>	<b>GRUPO C</b>
	SOPQ obesas (n = 35)	SOPQ no obesas (n =25)	Controles (n =60)
Renina total, picoU/ml	50,2 +/- 4,9*	39,9 +/- 2,7*	24,6 +/- 2,6
Actividad plasmática de la renina, ng/ml/h	3,7 +/- 0,3*	3,6 +/- 0,3*	2,2 +/- 0,4
Aldosterona, ng/dl	31,2 +/- 3,3*	29,3 +/- 2,9*	22,2 +/- 3,9

\* p < 0,05 comparado con el grupo control.

**CUADRO 4.**  
**ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE**  
**RENINA, ALDOSTERONA Y ACTIVIDAD PLASMÁTICA DE RENINA**  
**CON LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO.**

	CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES POR VARIACIÓN DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES		
	Renina total	Actividad plasmática de la renina	Aldosterona
LH	- 0,146*	-0.05	0,073*
FSH	-1.419	-0.072	-0.536
Testosterona	-0.655	-0.066	-0.069
Androstenodiona	4.998	-0.01	-0.033
Globulina fijadora de hormonas sexuales	-0.806	-0.087	-3.074
Insulina	0,469*	-0.006	0,032*
Glucosa sérica	0,082*	-0.004	0,032*
Creatinina	5.485	-0.012	-5.913

\* p< 0,05

## CONCENTRACIONES DE INTERLEUQUINAS

### *Interleuquina 6.*

Se observó que las mujeres obesas (6,8 +/- 1,2 pg/mL) y no obesas (2,6 +/- 0,8 pg/ml) con SOPQ presentaron concentraciones más altas de IL-6 comparado con los controles (1,3 +/- 0,6 pg/ml;  $p < 0,05$ ). No se observó una correlación significativa entre las concentraciones de IL-6 y los valores de presión arterial sistólica y diastólica ( $r = 0,117$  y  $r = 0,080$ , respectivamente;  $p = ns$ ). Sin embargo, si se observó una correlación moderada y significativa con los valores del IMC ( $r = 0,337$ ;  $p < 0,05$ ).

Al analizar el grupo de mujeres obesas y no obesas con SOPQ, se observó que las concentraciones de IL-6 presentaban una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con las concentraciones de glucosa sérica ( $r = 0,398$ ), insulina ( $r = 0,388$ ) y testosterona ( $r = 0,291$ ). El análisis de regresión lineal (Cuadro 6) mostró que los factores que afectaban la concentración plasmática de IL-6 fueron las concentraciones de insulina y glucosa sérica.

### *Factor de necrosis tumoral alfa.*

Se observó que las mujeres obesas con SOPQ (6,9 +/- 1,4 pg/mL) y no obesas con SOPQ (4,8 +/- 1,3 pg/mL) presentaron concentraciones más altas de TNF-alfa comparado con los controles (3,6 +/- 0,9 pg/mL;  $p < 0,05$ ). Se demostró una correlación significativa entre las concentraciones de TNF-alfa y los valores de presión arterial sistólica y diastólica ( $r = 0,287$  y  $r = 0,410$ , respectivamente;  $p < 0,05$ ). También se encontró una correlación moderada y significativa con los valores del IMC ( $r = 0,447$ ;  $p < 0,05$ ).

Al analizar el grupo de mujeres obesas y no obesas con SOPQ, se observó que las concentraciones de TNF-alfa presentaban una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con las concentraciones de insulina ( $r = 0,386$ ) y glucosa sérica ( $r = 0,378$ ). El análisis de regresión lineal (Cuadro 6) mostró que los factores que afectaban la concentración plasmática de TNF-alfa fueron las concentraciones de insulina y glucosa sérica.



### *Adiponectina.*

Se observó que las mujeres con SOPQ obesas (8,2 +/- 1,6 ng/dL) y no obesas (10,1 +/- 1,4 ng/dL) presentaron concentraciones más bajas de adiponectina comparado con los controles (14,5 +/- 2,7 ng/dL;  $p < 0,05$ ). Se observó una correlación significativa entre las concentraciones de adiponectina y los valores de presión arterial sistólica y diastólica ( $r = 0,129$  y  $r = 0,192$ , respectivamente;  $p < 0,05$ ). También se observó una correlación débil y significativa con los valores del IMC ( $r = 0,213$ ;  $p < 0,05$ ).

Al analizar el grupo de mujeres con SOPQ obesas y no obesas, se observó que las concentraciones de adiponectina presentaban una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con las concentraciones de glucosa sérica ( $r = -0,450$ ) e insulina ( $r = 0,367$ ). El análisis de regresión lineal (Cuadro 6) mostró que los factores que afectaban la concentración plasmática de adiponectina fueron las concentraciones de insulina y glucosa sérica.

### *Factor inhibidor de la migración de macrófagos.*

Se observó que las mujeres con SOPQ obesas (48,6 +/- 9, mg/mL) y no obesas con SOPQ (35,2 +/- 6,7 ng/mL) presentaron concentraciones significativamente más altas del factor inhibidor de la migración de macrófagos comparado con los controles sanos (12,9 +/- 5,2 ng/mL;  $p < 0,05$ ). No se observaron correlaciones significativas entre las concentraciones de factor inhibidor de la migración de macrófagos y los valores promedio de presión arterial sistólica ( $r = -0,085$ ;  $p = ns$ ) y diastólica ( $r = -0,026$ ;  $p = ns$ ). Sin embargo, si se observó una correlación significativa con el IMC ( $r = 0,305$ ;  $p < 0,05$ ).

Al analizar el grupo de mujeres con SOPQ obesas y no obesas, se observó que las concentraciones del factor inhibidor de la migración de macrófagos presentaba una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con los valores de glicemia en ayunas ( $r = 0,285$ ) e insulina en ayunas ( $r = 0,272$ ). El análisis de regresión lineal (Cuadro 6) mostró que los factores que afectaban la concentración plasmática del factor inhibidor de la migración

de macrófagos fueron las concentraciones de insulina y glucosa sérica.

**CUADRO 5.**  
**CONCENTRACIONES DE INTERLEUQUINAS EN MUJERES**  
**CON OVARIOS POLIQUÍSTICOS OBESAS, NO OBESAS Y LOS CONTROLES.**

	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>	<b>GRUPO C</b>
	SOPQ obesas (n = 35)	SOPQ no obesas (n =25)	Controles (n =60)
Interleuquina 6, pg/ml	6,8 +/- 1,2*	2,6 +/- 0,8*	1,3 +/- 0,6
Factor de necrosis tumoral alfa, pg/mL	6,9 +/- 1,4*	4,8 +/- 1,3*	3,7 +/- 0,9
Adiponectina, ng/ml	8,2 +/- 1,6*	10,1 +/- 1,4*	14,5 +/- 2,7
Factor inhibidor de la migración de macrófagos, ng/mL	48,6 +/- 9,9*	35,2 +/- 6,7*	12,9 +/- 5,2

\* p < 0,05 comparado con el grupo control.

**CUADRO 6.**  
**ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES INTERLEUQUINAS**  
**CON LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO.**

	CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES POR VARIACIÓN DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES			
	<b>Interleuquina 6</b>	<b>Factor de necrosis tumoral alfa</b>	<b>Adiponectina</b>	<b>Factor inhibidor de la migración de macrófagos</b>
Lutoprina	-0.097	0.005	0.136	-0.494
Folitropina	0.17	0.028	0.132	-0.388
Testosterona	0.046	0.027	-0.017	0.312
Androstenodiona	-0.328	-0.14	0.432	-2.182
Estradiol	-0.016	-0.182	0.018	0.004
Globulina fijadora de hormonas sexuales	-0.073	-0.191	0.672	-2.861
Insulina	0,121*	0,077*	0,022*	0,344*
Glucosa sérica	0,133*	0,060*	0,092*	0,665*

\* p< 0,05

## INDICADORES DE INFLAMACIÓN.

### *Proteína C reactiva.*

Se observó que las mujeres con SOPQ obesas (8,9 +/- 1,7 mg/L) presentaron concentraciones más altas de PCR comparado con las mujeres con SOPQ no obesas (7,9 +/- 1,6 mg/L;  $p < 0,05$ ) y con los controles sanos (3,8 +/- 0,6;  $p < 0,05$ ). No se observaron correlaciones significativas entre las concentraciones de PCR y los valores promedio de presión arterial sistólica ( $r = -0,024$ ;  $p = ns$ ) y diastólica ( $r = -0,030$ ;  $p = ns$ ). Por el contrario, se observó una correlación débil positiva y significativa con el IMC ( $r = 0,314$ ;  $p < 0,05$ ).

Al analizar el grupo de mujeres con SOPQ obesas y no obesas, no se observó que las concentraciones de PCR se correlacionaran con ningún parámetro en estudio. El análisis de regresión lineal (Cuadro 8) tampoco demostró que alguno de los factores seleccionados afectara la concentración plasmática de PCR.

### *Procalcitonina.*

Se observó que las mujeres obesas con SOPQ (0,027 +/- 0,004 ng/mL) y no obesas (0,024 +/- 0,003 ng/mL) presentaron concentraciones más altas de procalcitonina comparado con los controles (0,014 +/- 0,001 ng/L;  $p < 0,05$ ). No se observó una correlación significativa entre las concentraciones de procalcitonina y los valores de presión arterial sistólica y diastólica ( $r = 0,120$  y  $r = 0,290$ , respectivamente;  $p = ns$ ). Sin embargo, se observó correlación con los valores del IMC ( $r = 0,264$ ;  $p < 0,05$ ).

Al analizar el grupo de mujeres obesas y no obesas con SOPQ, se observó que las concentraciones de procalcitonina presentaban una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con las concentraciones de estradiol ( $r = 0,392$ ) y glucosa sérica ( $r = 0,297$ ). El análisis de regresión lineal (Cuadro 2) mostró que los factores que afectaban la concentración plasmática de procalcitonina fueron las concentraciones de insulina sérica.

**CUADRO 7.**  
**CONCENTRACIONES DE INDICADORES DE INFLAMACIÓN EN MUJERES CON OVARIOS POLIQUÍSTICOS OBESAS, NO OBESAS Y LOS CONTROLES.**

	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>	<b>GRUPO C</b>
	SOPQ obesas (n = 35)	SOPQ no obesas (n =25)	Controles (n =60)
Proteína C reactiva, mg/L	8,9 +/- 1,7*	7,9 +/- 1,6	3,8 +/- 0,6
Procalcitonina, ng/mL	0,027 +/- 0,004*	0,024 +/- 0,003*	0,014 +/- 0,001

\* p < 0,05 comparado con el grupo control.

**CUADRO 8.**  
**ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE INDICADORES DE INFLAMACIÓN CON LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO.**

	CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES POR VARIACIÓN DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES	
	<b>Proteína C reactiva</b>	<b>Procalcitonina</b>
Lutoprina	0.006	0.005
Folitropina	0.175	0.028
Testosterona	0.034	0.027
Androstenodiona	-0.38	-0.14
Estradiol	-0.012	-0.182
Globulina fijadora de hormonas sexuales	-0.157	-0.191
Insulina	0.008	0,077*
Glucosa sérica	0.015	0.026

\* p< 0,05

## INDICADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

### *Dimetilarginina asimétrica.*

Se observó que las mujeres obesas con SOPQ (0,56 +/- 0,01 picomol/L) y no obesas (0,51 +/- 0,01 picomol/L) presentaron concentraciones más altas de ADMA comparado con los controles (0,46 +/- 0,02 picomol/L;  $p < 0,05$ ). No se demostró una correlación significativa entre las concentraciones de factor de ADMA y los valores de presión arterial sistólica y diastólica ( $r = 0,070$  y  $r = 0,032$ ;  $p = ns$ ). Sin embargo, si se encontró una correlación fuerte y significativa con los valores del IMC ( $r = 0,459$ ;  $p < 0,05$ ).

Al analizar el grupo de mujeres obesas y no obesas con SOPQ, se observó que las concentraciones de ADMA presentaban una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con las concentraciones de glucosa sérica ( $r = 0,414$ ) e insulina ( $r = 0,362$ ). El análisis de regresión lineal (Cuadro 10) mostró que los factores que afectaban la concentración plasmática de ADMA fueron las concentraciones de testosterona, insulina en ayunas y glicemia en ayunas.

### *Homocisteína.*

Se observó que las mujeres obesas con SOPQ (10,8 +/- 3,7 ng/dL) y no obesas (9,2 +/- 2,6 ng/dL) presentaron concentraciones más altas de homocisteína comparado con los controles (7,2 +/- 1,5 ng/dL;  $p < 0,05$ ). Se demostró una correlación significativa entre las concentraciones de homocisteína y los valores de presión arterial sistólica y diastólica ( $r = 0,271$  y  $r = 0,332$ ;  $p < 0,05$ ). No se encontró una correlación fuerte y significativa con los valores del IMC ( $r = 0,213$ ;  $p = ns$ ).

Al analizar el grupo de mujeres obesas y no obesas con SOPQ, se observó que las concentraciones de homocisteína no presentaban correlación significativa ( $p = ns$ ) con ninguno de los elementos estudiados. El análisis de regresión lineal (Cuadro 10) mostró que ninguno de los factores afectaban la concentración plasmática de homocisteína ( $p = ns$ ).

**CUADRO 9.**  
**CONCENTRACIONES DE LOS INDICADORES DE DISFUNCIÓN**  
**ENDOTELIAL EN MUJERES CON OVARIOS POLIQUÍSTICOS**  
**OBESAS, NO OBESAS Y LOS CONTROLES.**

	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>	<b>GRUPO C</b>
	SOPQ	SOPQ	Controles
	obesas	no obesas	(n =60)
	(n = 35)	(n =25)	
Dimetilarginina asimétrica, picomol/L	0,56 +/- 0,01*	0,51 +/- 0,01*	0,46 +/- 0,02
Homocisteína, ng/dL	10,8 +/- 3,7*	9,2 +/- 2,6*	7,2 +/- 1,5

\* p < 0,05 comparado con el grupo control.

**CUADRO 10.**  
**ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE LOS**  
**INDICADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL CON**  
**LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO.**

	<b>CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES</b> <b>POR VARIACIÓN DE LAS VARIABLES</b> <b>INDEPENDIENTES</b>	
	<b>Dimetilarginina</b>	<b>Homocisteína</b>
	<b>asimétrica</b>	
Lutoprina	0.006	269
Folitropina	0.175	71
Testosterona	0.034	-86
Androstenodiona	-0.38	311
Estradiol	-0.012	214
Globulina fijadora de hormonas sexuales	-0.157	-2174
Insulina	0.008	-0.556
Glucosa sérica	0.0003	-184

\* p< 0,05

## EFFECTOS DE LA ATORVASTATINA EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

### PERFIL LIPÍDICO Y GLICÉMICO.

Con respecto al tratamiento en las mujeres con SOPQ no obesas y obesas (Cuadro 11). Se observó que la atorvastatina produjo una disminución significativa en las concentraciones de colesterol, TG y LDL-C después de 6 meses de tratamiento. Las concentraciones de HDL-C mostraron un aumento significativo después del tratamiento en ambos grupos de mujeres ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, transaminasas y creatinina en ninguno de los dos grupos después del tratamiento ( $p = ns$ ).

### INTERLEUQUINAS.

#### Interleuquina 6.

Las concentraciones de IL-6 (Cuadro 13) disminuyeron en forma significativa después del tratamiento con atorvastatina por 6 meses cerca del 26% ( $p < 0,05$ ) comparado con los valores iniciales (3,9 +/- 1,7 pg/ml comparado con 5,3 +/- 2,1 pg/ml;  $p < 0,05$ ) y con los valores del grupo placebo luego de 6 meses (5,0 +/- 2,2 pg/ml;  $p < 0,05$ ). Las mujeres del grupo B presentaron una reducción no significativa de las concentraciones de IL-6 cercana al 2% ( $p = ns$ ).

Con respecto a los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones del IL-6 (Cuadro 14) en las mujeres obesas ( $n = 17$ ) y no obesas ( $n = 13$ ) con SOPQ, en ambos grupos de mujeres se observó una disminución significativa de las concentraciones de aproximadamente 27% en las obesas (6,9 +/- 0,6 pg/ml comparado con 5,4 +/- 0,6 pg/ml;  $p < 0,05$ ) y aproximadamente 30% en las no obesas (2,6 +/- 0,5 pg/ml comparado con 2,0 +/- 0,4 pg/ml;  $p < 0,05$ ).



#### Factor de necrosis tumoral.

Las concentraciones del TNF-alfa (Cuadro 13) disminuyeron en forma significativa después del tratamiento con atorvastatina por 6 meses cerca del 21% ( $p < 0,05$ ) comparado con los valores iniciales ( $5,9 \pm 2,1$  pg/ml comparado con  $4,9 \pm 1,0$  pg/ml) y con los valores del grupo placebo luego de 6 meses ( $5,9 \pm 1,1$  pg/ml). Las mujeres del grupo B presentaron una reducción no significativa de las concentraciones del TNF-alfa cercana al 2% ( $p = ns$ )

Con respecto a los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones del TNF-alfa (Cuadro 14) en las mujeres obesas ( $n = 17$ ) y no obesas ( $n = 13$ ) con SOPQ, en ambos grupos de mujeres se observó una disminución significativa de las concentraciones de aproximadamente 22% en las obesas ( $7,1 \pm 0,5$  pg/ml comparado con  $5,8 \pm 0,5$  pg/ml;  $p < 0,05$ ) y aproximadamente 15% en las no obesas ( $4,5 \pm 0,7$  pg/ml comparado con  $3,9 \pm 0,6$  pg/ml;  $p < 0,05$ ).

#### Adiponectina.

Las concentraciones de adiponectina (Cuadro 13) aumentaron en forma significativa después del tratamiento con atorvastatina por 6 meses cerca al 16% ( $p < 0,05$ ) comparado con los valores iniciales ( $10,5 \pm 2,1$  pg/ml comparado con  $9,0 \pm 1,6$  pg/ml) y con los valores del grupo control luego de 6 meses ( $8,7 \pm 1,8$  pg/ml). Las mujeres del grupo B presentaron una reducción no significativa de las concentraciones de adiponectina cercana al 1% ( $p = ns$ )

Con respecto a los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones del adiponectina (Cuadro 14) en las mujeres obesas ( $n = 17$ ) y no obesas ( $n = 13$ ) con SOPQ, en ambos grupos de mujeres se observó un aumento significativo de las concentraciones de aproximadamente 19% en las mujeres obesas ( $10,1 \pm 1,0$  ng/ml comparado con  $8,2 \pm 1,5$  ng/ml;  $p < 0,05$ ) y aproximadamente 27% en las mujeres no obesas ( $10,8 \pm 1,4$  ng/ml comparado con  $8,5 \pm 1,9$  ng/ml;  $p < 0,05$ ).

### Factor inhibidor de la migración de macrófagos.

Las concentraciones de factor inhibidor de la migración de macrófagos (Cuadro 13) no se modificaron en forma significativa después del tratamiento con atorvastatina por 6 meses ( $p = ns$ ) comparado con los valores iniciales ( $39,5 \pm 12,5$  ng/ml comparado con  $40,9 \pm 10,9$  ng/ml) y con los valores del grupo control luego de 6 meses ( $40,9 \pm 13,1$  pg/ml). Las mujeres del grupo B presentaron un aumento no significativo de las concentraciones de factor inhibidor de la migración de macrófagos superior al 1% ( $p = ns$ )

Con respecto a los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones del factor inhibidor de la migración de macrófagos (Cuadro 14) en las mujeres obesas ( $n = 17$ ) y no obesas ( $n = 13$ ) con SOPQ, en ambos grupos de mujeres se observó una disminución no significativa de las concentraciones de aproximadamente 4% en las mujeres obesas ( $40,6 \pm 9,8$  ng/ml comparado con  $42,5 \pm 12,3$  ng/ml;  $p = ns$ ) y aproximadamente 4% en las mujeres no obesas ( $37,6 \pm 6,5$  ng/ml comparado con  $39,1 \pm 6,5$  ng/ml;  $p = ns$ ).

### MEDIADORES DE INFLAMACIÓN.

#### Proteína C reactiva.

Las concentraciones de PCR (Cuadro 15) disminuyeron en forma significativa después del tratamiento con atorvastatina por 6 meses cerca al 27% ( $p < 0,05$ ) comparado con los valores iniciales ( $6,5 \pm 1,1$  mg/L comparado con  $8,9 \pm 1,6$  mg/L) y con los valores del grupo placebo luego de 6 meses ( $9,0 \pm 1,5$  mg/L). Las mujeres del grupo B presentaron un aumento no significativo de las concentraciones de PCR superior al 2% ( $p = ns$ )

Con respecto a los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones del PCR (Cuadro 14) en las mujeres obesas ( $n = 17$ ) y no obesas ( $n = 13$ ) con SOPQ, en ambos grupos de mujeres se observó un aumento significativo de las concentraciones de aproximadamente 30% en las mujeres obesas ( $10,1 \pm 1,0$  mg/L comparado con  $8,2$

+/- 1,5 mg/L;  $p < 0,05$ ) y aproximadamente 25% en las mujeres no obesas (10,8 +/- 1,4 mg/L comparado con 8,5 +/- 1,9 mg/L;  $p < 0,05$ ).

#### Procalcitonina.

Las concentraciones de procalcitonina (Cuadro 15) disminuyeron en forma significativa después del tratamiento con atorvastatina por 6 meses cerca al 11% ( $p < 0,05$ ) comparado con los valores iniciales (0,027 +/- 0,005 ng/mL comparado con 0,030 +/- 0,006 ng/mL) y con los valores del grupo placebo luego de 6 meses (0,029 +/- 0,005 ng/mL). Las mujeres del grupo B presentaron una modificación no significativa de las concentraciones de procalcitonina menor al 1% ( $p = ns$ ).

Con respecto a los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones de la procalcitonina (Cuadro 16) en las mujeres obesas ( $n = 17$ ) y no obesas ( $n = 13$ ) con SOPQ, en ambos grupos de mujeres se observó una disminución significativa de las concentraciones de aproximadamente 16% en las mujeres obesas (0,029 +/- 0,002 ng/ml comparado con 0,025 +/- 0,001 ng/ml;  $p < 0,05$ ) y aproximadamente 12% en las mujeres no obesas (0,024 +/- 0,006 ng/mL comparado con 0,021 +/- 0,004 ng/ml;  $p < 0,05$ ).

#### MARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

##### Dimetilarginina asimétrica.

Las concentraciones de ADMA (Cuadro 17) disminuyeron en forma significativa después del tratamiento con atorvastatina por 6 meses cerca al 5% ( $p < 0,05$ ) comparado con los valores iniciales (0,521 +/- 0,23 picomol/L comparado con 0,538 +/- 0,230 picomol/L) y con los valores del grupo placebo luego de 6 meses (0,539 +/- 0,022 picomol/L). Las mujeres del grupo B presentaron un aumento no significativo de las concentraciones de ADMA superior al 1% ( $p = ns$ ).

Con respecto a los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones de

ADMA (Cuadro 18) en las mujeres obesas (n = 17) y no obesas (n = 13) con SOPQ, en ambos grupos de mujeres se observó una disminución significativa de las concentraciones que fue de aproximadamente 6% en las mujeres obesas (0,555 +/- 0,008 picomol/L comparado con 0,528 +/- 0,008 picomol/L; p < 0,05) y aproximadamente 5% en las mujeres no obesas (0,532 +/- 0,018 picomol/L comparado con 0,508 +/- 0,023 picomol/L; p < 0,05).

#### Homocisteína.

Las concentraciones de homocisteína (Cuadro 17) no se modificaron en forma significativa después del tratamiento con atorvastatina por 6 meses (p = ns) comparado con los valores iniciales (10,9 +/- 3,2 ng/dl comparado con 11,1 +/- 2,8 ng/dl) y con los valores del grupo placebo luego de 6 meses (10,7 +/- 3,5 ng/dl). Las mujeres del grupo B presentaron un aumento no significativo de las concentraciones de homocisteína superior al 1% (p = ns)

Con respecto a los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones de homocisteína (Cuadro 18) en las mujeres obesas (n = 17) y no obesas (n = 13) con SOPQ, en ambos grupos de mujeres se observó una disminución no significativa de las concentraciones de aproximadamente 2% en las mujeres obesas (10,9 +/- 3,4 ng/dl comparado con 11,2 +/- 3,5 ng/dl; p = ns) y aproximadamente 2% en las mujeres no obesas (10,3 +/- 3,0 ng/dl comparado con 10,5 +/- 2,9 ng/dl; p = ns).

**CUADRO 11**  
**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA SOBRE EL PERFIL**  
**LIPÍDICO Y GLICÉMICO EN LAS MUJERES**  
**CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS**

	SOPQ no obesas (n =25)		SOPQ obesas (n = 35)	
	Antes del tto	Después del tto	Antes del tto	Después del tto
Colesterol, mg/dL	223,6 +/- 34,3	169,2 +/- 24,1*	212,6 +/- 43,4	178,4 +/-19,0*
Triglicéridos, mg/dL	146,7 +/- 26,9	109,5 +/- 20,0*	162,3 +/- 37,2	143,3 +/- 24,7*
LDL-C, mg/dL	88,9 +/- 12,8	79,0 +/- 8,4*	105,0 +/- 21,4	96,7 +/- 5,2*
HDL-C, mg/dL	50,9 +/- 5,7	59,0 +/- 7,5*	46,5 +/- 4,3	69,9 +/- 8,1*
Glicemia en ayunas	95,7 +/- 14,1	95,6 +/- 7,1	92,8 +/- 13,1	96,6 +/- 9,1
Glicemia a las 2 horas	99,8 +/- 10,3	96,0 +/- 10,5	107,9 +/- 15,4	100,3 +/- 11,5
Hemoglobina glicosilada, %	5,5 +/- 0,2	5,4 +/-0,2	5,5 +/- 0,2	5,3 +/- 0,2
TGO, UI/L	28,2 +/- 9,1	28,0 +/- 9,6	26,7 +/- 5,9	27,9 +/- 8,1
TGP, UI/L	28,3 +/- 8,2	26,5 +/- 7,8	25,5 +/- 8,6	27,4 +/- 6,9
Creatinina, mg/dL	1,0 +/- 0,1	1,0 +/- 0,2	1,1 +/- 0,2	1,1 +/- 0,1

\* p < 0,05 comparado con los valores antes del tratamiento.

**CUADRO 12.**  
**EFFECTOS DE LA ATORVASTATINA SOBRE LAS CONCENTRACIONES**  
**DE RENINA Y ALDOSTERONA EN LAS MUJERES**  
**CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS**

	<b>GRUPO A</b>		<b>GRUPO B</b>	
	Atorvastatina		Controles	
	(n = 30)		(n = 30)	
	Inicial	A los 6 meses	Inicial	A los 6 meses
Renina total, picoU/ml	39,9 +/- 2,7	36,5 +/- 5,6	50,2 +/- 4,9	52,5 +/- 8,5
Actividad plasmática de la renina, ng/ml/h	3,6 +/- 0,3	3,1 +/- 1,0	3,7 +/- 0,3	3,8 +/- 0,7
Aldosterona, ng/dl	29,3 +/- 2,9	27,3 +/- 2,8	31,2 +/- 3,3	29,4 +/- 4,5

**CUADRO 13.**  
**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA SOBRE LAS CONCENTRACIONES DE**  
**INTERLEUQUINAS EN LAS MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS.**

	<b>GRUPO A</b>		<b>GRUPO B</b>	
	Atorvastatina		Controles	
	(n = 30)		(n = 30)	
	Inicial	A los 6 meses	Inicial	A los 6 meses
Interleuquina 6, pg/ml	5,3 +/- 2,1	3,9 +/- 1,7 * <sup>‡</sup>	5,1 +/- 2,1	5,0 +/- 2,2
Factor de necrosis tumoral alfa, pg/mL	5,9 +/- 1,4	4,9 +/- 1,0 * <sup>‡</sup>	5,8 +/- 1,2	5,9 +/- 1,1
Adiponectina, ng/ml	9,0 +/- 1,6	10,5 +/- 2,1 * <sup>‡</sup>	8,6 +/- 1,6	8,7 +/- 1,8
Factor inhibidor de la migración de macrófagos, ng/mL	40,9 +/- 10,9	39,5 +/- 12,5	41,2 +/- 15,2	41,9 +/- 13,1

\* p < 0,05 comparado con los valores iniciales

<sup>‡</sup> p < 0,05 comparado con el grupo control luego de 6 meses

**CUADRO 14.**

CONCENTRACIONES DE INTERLEUQUINAS EN MUJERES OBESAS Y NO OBESAS CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS TRATADAS CON ATORVASTATINA POR 6 MESES.

	SOPQ Obesas (n = 17)	SOPQ No obesas (n = 13)
Interleuquina 6, pg/ml		
Inicial	6,9 +/- 0,6	2,6 +/- 0,5
A los 6 meses	5,4 +/- 0,6*	2,0 +/- 0,4*
Factor de necrosis tumoral alfa, pg/mL		
Inicial	7,1 +/- 0,5	4,5 +/- 0,7
A los 6 meses	5,8 +/- 0,5*	3,9 +/- 0,6*
Adiponectina, ng/ml		
Inicial	8,2 +/- 1,5	8,5 +/- 1,9
A los 6 meses	10,1 +/- 1,0*	10,8 +/- 1,4*
Factor inhibidor de la migración de macrófagos, ng/mL		
Inicial	42,5 +/- 12,3	39,1 +/- 5,6
A los 6 meses	40,6 +/- 9,8	37,6 +/- 6,5

\* P < 0,05

**CUADRO 15.**

*EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA SOBRE LAS CONCENTRACIONES DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN EN LAS MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS*

	<b>GRUPO A</b>		<b>GRUPO B</b>	
	Atorvastatina (n = 30)		Controles (n = 30)	
	Inicial	A los 6 meses	Inicial	A los 6 meses
Proteína C reactiva, mg/L	8,9 +/- 1,6	6,5 +/- 1,1 * <sup>‡</sup>	8,9 +/- 1,7	9,0 +/- 1,5
Procalcitonina, ng/mL	0,030 +/- 0,006	0,027 +/- 0,005 * <sup>‡</sup>	0,029 +/- 0,006	0,029 +/- 0,005

\* p < 0,05 comparado con los valores iniciales

<sup>‡</sup> p < 0,05 comparado con el grupo control luego de 6 meses

**CUADRO 16.**

*CONCENTRACIONES DE LOS MEDIADORES DE INFLAMACIÓN EN MUJERES OBESAS Y NO OBESAS CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS TRATADAS CON ATORVASTATINA POR 6 MESES.*

	SOPQ	SOPQ
	Obesas (n = 17)	no obesas (n = 13)
Proteína C reactiva, mg/L		
Inicial	9,6 +/- 1,4	8,2 +/- 1,6
A los 6 meses	6,7 +/- 0,9*	6,2 +/- 1,3*
Procalcitonina, ng/mL		
Inicial	0,029 +/- 0,002	0,024 +/- 0,006
A los 6 meses	0,025 +/- 0,001*	0,021 +/- 0,004*

\* P < 0,05



**CUADRO 17.**  
**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA SOBRE LAS**  
**CONCENTRACIONES DE LOS INDICADORES DE DISFUNCIÓN**  
**ENDOTELIAL EN LAS MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS**

	<b>GRUPO A</b>		<b>GRUPO B</b>	
	Atorvastatina		Controles	
	(n = 30)		(n = 30)	
	Inicial	A los 6 meses	Inicial	A los 6 meses
Dimetilarginina asimétrica, picomol/L	0,538 +/- 0,020	0,521 +/- 0,230 * <sup>‡</sup>	0,537 +/- 0,023	0,539 +/- 0,022
Homocisteína, ng/dL	11,1 +/- 2,8	10,9 +/- 3,2	10,9 +/- 2,1	10,7 +/- 3,5

<sup>‡</sup> p < 0,05 comparado con los valores iniciales

<sup>\*</sup> p < 0,05 comparado con el grupo control luego de 6 meses

**CUADRO 18.**  
**CONCENTRACIONES DE LOS MARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL**  
**EN MUJERES OBESAS Y NO OBESAS CON SÍNDROME DE**  
**OVARIOS POLIQUÍSTICOS TRATADAS**  
**CON ATORVASTATINA POR 6 MESES.**

	SOPQ	
	Obesas	no obesas
	(n = 17)	(n = 13)
Dimetilarginina asimétrica, picomol/L		
Inicial	0,555 +/- 0,008	0,532 +/- 0,018
A los 6 meses	0,528 +/- 0,007*	0,508 +/- 0,023*
Homocisteína, ng/dL		
Inicial	11,2 +/- 3,5	10,5 +/- 2,9
A los 6 meses	10,9 +/- 3,4	10,3 +/- 3,0

\* P < 0,05.

## EFFECTOS ADVERSOS.

Aunque las 30 mujeres tratadas con atorvastatina durante los 6 meses de tratamiento presentaron aumentos en las concentraciones de alaninoamniotransferasa y aspartatoaminotransferasa, las concentraciones permanecieron dentro de los rangos normales. Entre las 30 mujeres del grupo B, las enzimas no se modificaron en forma significativa durante el seguimiento.

## DISCUSIÓN

---

## SISTEMA RENINA-ALDOSTERONA

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres con SOPQ, tanto obesas como no obesas, presentan concentraciones más elevadas de renina, actividad de renina plasmática y aldosterona comparada con las mujeres controles.

Varios estudios animales han sugerido la presencia de un sistema de renina-angiotensina local en tejidos como el cerebro, glándulas suprarrenales y testículos (**Hayashi, 2010**). La identificación de receptores de renina y angiotensina en el ovario sugieren que el ovario puede tener un sistema renina-angiotensina ovárico funcional. Este puede tener un papel significativo en la fisiología y procesos ováricos como el desarrollo folicular, esteroidogénesis, maduración del oocito, ovulación y atresia folicular (**Alexiou, 2005**).

Los resultados de la investigación indican que en las mujeres con SOPQ, tanto obesas como no obesas, presentan una mayor actividad de la renina plasmática que se asocia con altas concentraciones de insulina. También se ha observado que en el análisis de regresión lineal las concentraciones de insulina en ayunas producen modificaciones significativas en la actividad de la renina plasmática. Las concentraciones más altas de insulina observadas en las mujeres con SOPQ obesas y no obesas podría ser una de las posibles explicaciones para las alteraciones encontradas en estas mujeres. La posible razón para la elevación de la actividad de la renina plasmática podría ser el aumento concomitante en las concentraciones circulantes de catecolaminas durante la hiperinsulinemia (**Colussi, 2007**). El incremento de la actividad plasmática de renina relacionada con la hiperinsulinemia en este estudio confirma las observaciones previas de Rooney y colaboradores (**1991**).

El mecanismo específico que explicaría la asociación entre la actividad plasmática de la renina y los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares es desconocido, pero las alteraciones metabólicas que presentan las mujeres con SOPQ parece hacerlas más susceptibles a complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, varios estudios no han confirmado la asociación entre la elevada actividad de la renina

plasmática y las complicaciones cardíacas (**Mroczek, 1973**). Alderman y colaboradores (**1997**) confirmaron la asociación entre la actividad plasmática de la renina y el infarto del miocardio, aunque ese estudio no demostró una asociación causal. El hecho que la actividad plasmática de la renina sea un factor de riesgo en mujeres con SOPQ para enfermedades cardiovasculares o quizás actúa como un marcador de otros factores de riesgo como incremento de la actividad simpática o anomalías metabólicas, aún debe ser determinado.

La aldosterona tiene acciones pro-inflamatorias cardiovasculares bien conocidas. Varios estudios han confirmado la hipótesis que las concentraciones elevadas de la aldosterona circulante inducen inflamación seguida de fibrosis reparadora (**Fuller, 2004; Ahokas, 2005**). Este fenotipo pro-inflamatorio está basado en la inducción de estrés oxidativo / nitrooxidativo (**Kuster, 2005**). Más aún, se ha demostrado que la aldosterona podría contribuir directamente en el estrés oxidativo y en la aparición de lesiones ateroscleróticas (**Yoshii, 2006**). En esta investigación se encontró que las mujeres con SOPQ en obesas y no obesas presentaron concentraciones de aldosterona más altas que los controles normales. Se ha demostrado que la aldosterona puede llevar al desarrollo de enfermedades cardiovasculares involucrando un mecanismo independiente a sus efectos sobre la presión arterial. La pared vascular no solo representa un órgano blanco para los efectos de la aldosterona, sino que las células vasculares parecen ser capaces de producir aldosterona en forma local (**Matsumura, 2006**).

Es posible que las altas concentraciones de aldosterona en mujeres con SOPQ y con síndrome metabólico estén en alguna forma relacionadas con las concentraciones de insulina. Se ha reportado que las altas concentraciones de insulina incrementa la secreción de aldosterona in vivo y en estudios experimentales (**Fliser, 1997**). En esta investigación las concentraciones de aldosterona se correlacionaron en forma significativa con las concentraciones de insulina. Por otro lado, la aldosterona podría ejercer un efecto directo sobre los receptores de insulina y experimentos recientes indican que la aldosterona podría disminuir la sensibilidad a la insulina en los adipocitos (**Kraus, 2005**). Todos estos datos apoyan la hipótesis que la elevación de

las concentraciones de insulina u otras citoquinas funcionan como un secretagogo para la aldosterona.

Una de las explicaciones para la elevación de las concentraciones de aldosterona, renina y la actividad plasmática de esta puede ser la RI. En comparación con los controles. Las mujeres con SOPQ obesas y no obesas tenían concentraciones mas elevadas de insulina en ayunas. En la presente investigación, las concentraciones de los elementos estudiados presentaron asociaciones significativas con las concentraciones de insulina en ayunas. Estudios previos (**Hayashi, 2010**) reportaron la alteración del metabolismo de la glucosa y las acciones de la insulina inducida por las concentraciones elevadas de aldosterona. Se ha reportado el efecto negativo sobre el metabolismo de la glucosa y aumento en la prevalencia del síndrome metabólico en sujetos con hiperaldosteronismo primario (**Matrozova, 2009**).

Los resultados de la investigación son similares a los reportados por Uncu y colaboradores (**2002**), los cuales demostraron que las concentraciones de renina fueron más altas en las mujeres con SOPQ obesas y no obesas comparado con los controles. El concepto que las altas concentraciones de renina contribuyen con la RI puede tener implicaciones en las anomalías hormonales y metabólicas del SOPQ. Se ha demostrado que las altas concentraciones de renina, en la circulación o en los tejidos, incrementa la producción de angiotensina II, la cual inhibe la actividad de la cinasa PI-3, agravando la RI (**Andreozzi, 2004**). Además, es posible que el incremento de las concentraciones de renina puedan también contribuir a la disfunción endotelial, una anomalía reconocida en las mujeres con SOPQ (**Arikan, 2009; Samy, 2009**).

En la investigación se encontró diferentes grados de correlación entre las concentraciones de renina, aldosterona y actividad de plasmática de la renina con las concentraciones de gonadotropinas y globulina fijadora de hormonas sexuales. Los resultados de la correlación entre las concentraciones de LH y renina ya han sido reportadas previamente (**Uncu, 2002**). Aparentemente la producción de renina por el ovario esta sujeta a una regulación compleja que puede involucrar factores regulatorios paracrinós y autocrinós. Las correlaciones observadas en esta investigación sugieren la posibilidad de un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina en el

ovario, contribuyendo a la producción excesiva de andrógenos (**Hacihanefioglu, 2000**). Sealy (**1991**) demostró que la elevación inicial de las concentraciones de LH preceden al incremento inicial de las concentraciones de renina durante el ciclo menstrual, por lo que las muestras de sangre fueron tomadas en la fase folicular temprana para evitar las fluctuaciones en las concentraciones.

## INTERLEUQUINA 6

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres, tanto obesas como no obesas, con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de IL-6 comparado con las mujeres controles. Estos hallazgos son contrarios a los reportados por una investigación previa que demostró concentraciones similares en 85 mujeres con HA y en 25 controles sanos (**Escobar-Morreale, 2003**).

La inflamación crónica puede estar involucrada en el desarrollo del síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Los marcadores séricos de inflamación crónica junto con la RI son considerados factores de riesgo cardiovascular. La aterogénesis está asociada con la inflamación local crónica y el proceso inflamatorio puede llevar a la liberación de citoquinas en la circulación como la IL-6 (**Bastard, 2006**). El desarrollo de la DM no insulino dependiente ha sido asociada a la inflamación crónica en años recientes y los marcadores que activan este proceso (como la IL-6 y la PCR) han demostrado que predicen el riesgo (**Hu, 2004**).

La IL-6 es una citoquina regulada por las hormonas. Su producción es estimulada por catecolaminas y suprimida por glucocorticoides y estrógenos (**Starkie, 2005**). Sin embargo, es una de las citoquinas más importantes que estimula el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal durante el estrés inflamatorio (**Mastorakos, 1993**). Es bien conocido que esta está asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, dislipidemia e hipertensión. Más aún, es un potente inductor de la PCR (**Abeywardena, 2009**), una molécula que muestra un aumento de sus concentraciones en pacientes con aterosclerosis severa y posterior a la aparición de eventos clínicos agudos (infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular aguda). Además del tejido

adiposo visceral, los linfocitos y monocitos activados producen grandes cantidades de esta citoquina (**Medzhitov, 2010**). Por lo tanto, en presencia de un estímulo apropiado, estas son las primeras células incluidas en la pared arterial (**Packard, 2009**).

En esta investigación las concentraciones de IL-6 fueron significativamente más altas en las mujeres obesas y no obesas con SOPQ comparado con los controles y las concentraciones se correlacionaron con el IMC, concentraciones de glucosa e insulina sérica indicando que son factores determinantes para las concentraciones observadas de IL-6 en mujeres con SOPQ, esto último es consistente con un reporte previo en una cohorte de mujeres premenopáusicas (**Escobar-Morrone, 2003**).

En forma similar a los hallazgos previos en hombres (**Vgontzas, 2008**), las mujeres obesas tienen concentraciones más altas de IL-6 que las mujeres delgadas y esta citoquina se correlaciona con el IMC. Amato y colaboradores (**2003**) encontraron resultados similares en mujeres obesas con SOPQ. Estos datos sugieren que el tejido graso es una de las principales fuentes de IL-6. La existencia de una correlación del IMC, las concentraciones de glucosa e insulina sérica con la IL-6 refuerzan la asociación importante con el SOPQ. Se ha propuesto que la asociación más débil de la IL-6 con el IMC en las mujeres comparado con los hombres puede ser influenciado por la grasa corporal, la cual es la grasa predominante en el hombre (**Antunes, 2006**).

Se ha reportado una asociación positiva entre las concentraciones de IL-6 y las concentraciones de insulina en ayunas, como indicador de RI (**Moschen, 2010**). La administración de IL-6 recombinante humana en sujetos sanos induce cambios metabólicos generalmente observados en estados catabólicos, incremento de las concentraciones séricas de glucosa en una forma dosis-dependiente sin alterar en forma significativa las concentraciones plasmáticas de insulina o péptido C (**Tsigos, 1997**). Cardellini y colaboradores (**2005**) evaluaron la sensibilidad a la insulina y encontraron que la IL-6 refleja la RI en forma independiente a la obesidad. Los resultados de esta investigación demuestran la relación entre la RI y la IL-6 en mujeres obesas y no obesas con SOPQ.

Los resultados de la investigación no encontraron una asociación entre las



concentraciones de IL-6 y los valores de presión arterial tanto sistólica como diastólica a diferencia de lo reportado previamente (**Kaya, 2010**). Se ha propuesto que las concentraciones plasmáticas de IL-6 (independiente de la edad, RI, obesidad o dislipidemia) son factores de riesgo para el diagnóstico de hipertensión en mujeres con SOPQ. Se ha descrito que las mujeres con SOPQ tienen una disminución de la compliance vascular, disfunción endotelial y presión arterial media más alta. Más aún, el grado de alteración de la compliance vascular y disfunción endotelial, al igual que el incremento de la presión arterial, persiste después del ajuste de factores como la obesidad o la RI (**Samy, 2009**).

Las mujeres no obesas con SOPQ pueden tener un incremento en el riesgo de aterogénesis acelerada y posterior ruptura de la placa aterosclerótica. Las mujeres obesas con SOPQ pueden tener un incremento en el riesgo de aterogénesis y trombosis. Las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de IL-6 parece ser más un efecto de la obesidad que del SOPQ, debido a que los resultados de la investigación demuestran que la elevación es mucho mayor en las mujeres obesas comparado con aquellas no obesas aún en presencia de SOPQ. La elevación de las concentraciones de IL-6 puede estimular el incremento de otros marcadores inflamatorios (como la PCR) lo cual puede promover la captación de lípidos por macrófagos / células espumosas derivados de las células mononucleares dentro de la placa aterosclerótica. Este último escenario es apoyado por la relación directa entre la IL-6 y la PCR (**González, 2009**).

## FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres, tanto obesas como no obesas, con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de TNF-alfa comparado con las mujeres controles. Amato y colaboradores (**2003**) reportaron resultados similares. Además, Kern y colaboradores (**2003**) demostraron que virtualmente todos los modelos animales y humanos de obesidad y RI están asociados con un aumento del ARNm del TNF-alfa e hiperexpresión de proteínas.

El TNF-alfa ha sido considerado como un factor de riesgo cardiovascular, debido

a que la inflamación subclínica ha sido relacionada como causa de aterogénesis (**Zakynthinos, 2009**). Un sitio adicional de síntesis de esta citoquina es el tejido adiposo (**Kern, 2003**) debido a la posible conexión con la RI (**Kern, 2003; Caballero, 2008**), es de interés determinar si las mujeres obesas y no obesas con SOPQ presentan valores elevados de esta citoquina. Investigaciones previas han confirmado la presencia de valores elevados del TNF-alfa en mujeres no obesas (**Sayin, 2003**), pero otras investigaciones no han podido demostrar la presencia de inflamación crónica de bajo grado, debido a concentraciones similares de TNF-alfa entre las mujeres con SOPQ y los controles (**Samy, 2009**).

Los hallazgos de esta y otras investigaciones previas se pueden deber a que el TNF-alfa no es una citoquina muy estable y sus mediciones pueden ser alteradas por las proteínas fijadoras (**Engelberts, 1991**). Sin embargo, es importante hacer notar el hallazgo de esta investigación de la correlación observada en las mujeres con SOPQ entre la citoquina y las concentraciones de insulina y glicemia en ayunas. La inducción de la RI del TNF-alfa es mediada a través de su capacidad de producir fosforilización del sustrato 1 del receptor de insulina, disminuyendo la actividad de la cinasa de tirosina del receptor (**Lorenzo, 2008**). Igualmente, se ha reportado que la infusión prolongada en ratas altera los depósitos de glucosa mediados por la insulina en todo el organismo y suprime la salida de glucosa hepática estimulada por la insulina (**Youd, 2000**). Esto podría añadir evidencia que las concentraciones del TNF-alfa esta involucrado en el estado de RI observado en el SOPQ (**Kern, 2003; Caballero, 2008**).

En contraste, dos estudios encontraron que el incremento de los marcadores inflamatorios y del TNF-alfa, en las mujeres con SOPQ es causado exclusivamente por la obesidad, ya que el SOPQ per se no tiene efectos en estas mujeres y la inflamación de bajo grado puede estar asociado a un incremento de la grasa central (**Youd, 2000; Samy, 2009**). Estudios previos han postulado que ninguno de los marcadores inflamatorios aumentan en mujeres no obesas u obesas con SOPQ comparado con controles de la misma edad, pero encontraron que estos marcadores se correlacionaban con el IMC y la RI pero no con los parámetros de HA (**Guzelmeric, 2007**). En otro estudio (**Samy, 2009**), encontraron que los marcadores séricos de

inflamación se correlacionaban con el IMC y la RI en casos de SOPQ, describieron que la disminución de la sensibilidad a la insulina se contraponía a los efectos fisiológicos de la insulina sobre la síntesis de proteínas hepáticas de fase aguda. Por lo tanto, la RI en el hígado puede llevar a un incremento en la síntesis de esta proteína. Otro posible mecanismo es que puede ejercer un efecto estimulante sobre la síntesis hepática de proteínas de fase aguda (**Tarkun, 2004**).

El TNF-alfa que se origina del tejido adiposo puede estar involucrado en la relación clásica entre hiperinsulinemia e HA en el SOPQ. Aunque en esta investigación no se observó una correlación entre el TNF-alfa y la testosterona, se ha descrito que existe una correlación importante entre las correlaciones de insulina y testosterona en mujeres con SOPQ (**Sifen, 2003**). Por lo tanto, el TNF-alfa puede promover indirectamente la aparición del HA en mujeres con SOPQ a través de su capacidad para mediar la RI en la obesidad. Sin embargo, la posibilidad que pueda inducir directamente la producción excesiva de andrógenos en las mujeres con SOPQ no debe ser definitivamente excluida solo con la determinación exclusiva de las concentraciones basales de testosterona.

Hallazgos similares a los resultados de esta investigación han demostrado un incremento de la inflamación crónica de bajo grado (establecidos por las concentraciones del TNF-alfa) y en la RI en mujeres con SOPQ esta asociado con un aumento del IMC. Tanto la grasa corporal total como el exceso de grasa central tienen un impacto importante sobre los mediadores inflamatorios sobre los estimados de la RI (**Puder, 2005**). Estudios previos han encontrado que la obesidad y el exceso de grasa central están claramente relacionadas con la inflamación de bajo grado (**Poulos, 2010**). En el tejido adiposo se secretan marcadores inflamatorios y el TNF-alfa está asociado a un incremento de la grasa corporal en forma general, puede afectar el endotelio vascular en el SOPQ en una forma independiente a la PCR y a los cambios inflamatorios (**Nishimura, 2009**).

## ADIPONECTINA.

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres con SOPQ obesas y no obesas presentan concentraciones significativamente más bajas de adiponectina al compararla con mujeres controles sanas, lo cual puede contribuir a la RI en el SOPQ.

Los hallazgos de la presente investigación son consistentes con informes previos en los cuales se ha descrito disminución de las concentraciones de adiponectina en mujeres con SOPQ obesas (**Silha, 2003; Ardawi, 2005**). En forma similar, las mujeres no obesas con SOPQ demostraron una disminución en las concentraciones plasmáticas de adiponectina comparado con el grupo control. Estos resultados contrastan con los reportados por Sepilian y colaboradores (**2005**) quienes no encontraron diferencias estadísticamente significativa en las concentraciones plasmáticas de adiponectina en las mujeres con o sin SOPQ no obesas. Estas diferencias pueden deberse a las diferencias en las anomalías metabólicas, incluyendo el grado de RI y la localización de la grasa corporal entre las participantes de ambos estudios. En forma adicional, los mecanismos moleculares que modulan la RI pueden variar entre individuos, por lo tanto, las concentraciones de adiponectina pueden variar.

Un hallazgo de la investigación fue la correlación negativa y significativa de las concentraciones de adiponectina y el IMC en las mujeres con SOPQ. Estos resultados son similares a los reportados previamente (**Stefan, 2002**), lo cual demuestra que la adiponectina es la única adipocina que, a pesar de su producción exclusiva en el tejido graso, es inversamente regulada por la obesidad. Se ha reportado que las concentraciones de adiponectina se correlacionan negativamente con la adiposidad, dislipidemia diabética, enfermedad cardiovascular y RI (**Stefan, 2002; Baraj, 2004**). Además, las concentraciones de adiponectina plasmática se correlacionan más con la hiperinsulinemia y la RI que con la obesidad o la grasa corporal (**Stefan, 2002**) y se ha encontrado que las bajas concentraciones de adiponectina plasmática son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM no insulino dependiente (**Heidemann, 2008**).

En el presente estudio, el análisis estadístico demostró una correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina y las concentraciones de glicemia e insulina en ayunas. Ambos factores fueron determinantes independientes de las concentraciones de adiponectina plasmática. El SOPQ frecuentemente está asociado con RI con hiperinsulinemia compensatoria y obesidad (**Panidis, 2008**). Se considera que la RI representa un papel mayor en la etiología del SOPQ. Seow y colaboradores (**2004**) demostraron que la RI en el SOPQ involucra tanto defectos del receptor como post-receptor, incluyendo defectos en la fosfatidilinositol 3-cinasa y el transportador de glucosa GLUT-4. Además, se observa alteración de la utilización de la glucosa estimulada por la insulina periférica y altas concentraciones de insulina basal, probablemente debido a incremento de la secreción de insulina o disminución de la depuración hepática de la hormona, tales anomalías son independientes de la obesidad (**De Leo, 2004**).

Es posible que la adiponectina misma pueda afectar directamente el grado de RI y la extensión de la hiperinsulinemia. La evidencia apoya que el incremento de las concentraciones del TNF-alfa interfiere con la señalización del receptor de insulina, suprimiendo la expresión de adiponectina en el tejido adiposo (**Li, 2003**). Kopp y colaboradores (**2005**) describen una relación inversa entre la adiponectina y el TNF-alfa. Lihn y colaboradores (**2003**) encontraron una correlación inversa entre el ARNm del TNF-alfa y las concentraciones de adiponectina y los sujetos con concentraciones más altas de ARNm de adiponectina secretan menores cantidades de TNF-alfa de su tejido adiposo *in vitro*. La evidencia incluye un aumento en las matrices de adiponectina en el intersticio de diferentes tejidos, además de afectar el metabolismo intermediario en una forma similar a la descrita para el colágeno VII y X, las cuales son conocidas como proteínas formadoras de matrices (**Chen, 2005**). Además, el hecho que la insulina estimula la secreción de adiponectina en roedores hace posible que las concentraciones de adiponectina disminuyan en la obesidad debido a la RI en el adipocito (**Kubota, 2002**).

Los datos de la investigación indican que, en las mujeres con SOPQ, no está asociado con elevaciones de las concentraciones de testosterona ni con la globulina

fijadora de hormonas sexuales debido a que no se encontró correlación entre estos dos parámetros. Estos hallazgos son similares a lo reportado en investigaciones previas (**Sieminska, 2004; Sepilian, 2005**). Sin embargo, se deben realizar estudios más amplios para explicar la interacción entre la adiponectina y los andrógenos.

Se observó una correlación negativa y significativa entre las concentraciones de adiponectina y los valores de presión arterial sistólica y diastólica en las mujeres con SOPQ. La relación causa efecto entre las bajas concentraciones de adiponectina y la presencia de hipertensión no ha sido completamente comprendida. Iwashima y colaboradores (**2004**) reportaron que las concentraciones de adiponectina disminuyen y las cifras de tensión arterial aumentan, aun en individuos jóvenes con peso normal sin RI. En contraste, Furuhashi y colaboradores (**2004**) reportaron que solo los pacientes hipertensos con RI muestran una disminución de las concentraciones de adiponectina. Diferentes estudios han reportado que la hiperinsulinemia induce la activación simpática en diferentes tejidos (**Fagius, 2003**), incluyendo el riñón (**Rahmouni, 2004**) y puede causar incremento en la reabsorción en el túbulo renal y activación de sistema renina-angiotensina tisular (**Kotsis, 2010**). La expansión del volumen y la sobre actividad del sistema nervioso simpático son los principales hallazgos de la hipertensión causada por la obesidad en modelos animales y humanos (**Reisin, 2009**).

Los datos disponibles sobre la secreción de adiponectina por los adipocitos sugieren que la producción por el tejido adiposo es regulada por varios factores paracrinos y endocrinos y que las adipocinas relacionadas están involucradas en la disminución de la expresión del adipocito y el desarrollo de la RI (**Dyck, 2006**). La comprensión de los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la regulación de la secreción de adiponectina en los adipocitos de las mujeres con SOPQ es crítica para comprender la etiología de la RI en el SOPQ.

#### FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACIÓN DE MACRÓFAGOS.

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres obesas y no

obesas con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de factor inhibidor de la migración de macrófagos comparado con las mujeres controles. González y colaboradores (2010) fueron los primeros en demostrar que las concentraciones del factor inhibidor de la migración de macrófagos eran mas altas en las mujeres con SOPQ independiente de la obesidad.

Una de las amenazas más serias a la salud son las enfermedades metabólicas que incluyen obesidad, SOPQ, intolerancia a la glucosa y aterosclerosis. La disminución de la sensibilidad a la insulina es el defecto subyacente en la mayoría de las pacientes con SOPQ y esta es considerada como un mecanismo patológico importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Bornfeldt, 2011). Estudios experimentales y clínicos han establecido, no solo en forma correlativa, sino también causal la relación entre la RI y la inflamación crónica, especialmente en el tejido adiposo (Festa, 2006; Ellacott, 2007). Cuando los monocitos / macrófagos infiltran el tejido adiposo liberan citoquinas proinflamatorias. Estos mediadores contribuyen por diferentes mecanismos al desarrollo de la insensibilidad celular y a la vasculopatía característica de la aterosclerosis (Festa, 2006).

Los hallazgos de la presente investigación son similares a los reportados en investigaciones previas que señalan que la obesidad es un estado proinflamatorio asociado con un aumento de las concentraciones de TNF-alfa, IL-6 y PCR, incremento del nivel de peroxidación lipídica y del daño oxidativo de las proteínas plasmáticas (Dandona, 2001; Saijo, 2004). Un incremento en las concentraciones plasmáticas del factor inhibidor de la migración de macrófagos puede contribuir a la aceleración del proceso aterosclerótico en los sujetos obesos (Santos, 2006). Sin embargo, la elevación de las concentraciones de factor inhibidor de la migración de macrófagos en mujeres con SOPQ no obesas sugiere una aterogénesis acelerada que puede ocurrir en el síndrome independiente de la obesidad.

El aumento de las concentraciones plasmáticas del factor inhibidor de la migración de macrófagos también demuestra en forma indirecta el aumento de la actividad inflamatoria de las células mononucleares, ya que es bien conocido que en la pared arterial los monocitos se convierten en macrófagos y las células espumosas

forman las placas ateroscleróticas. El mecanismo inflamatorio puede contribuir a la patogénesis de la RI a través del bloqueo de las señales de esta (**Dandona, 2004**). En la presente investigación las concentraciones de insulina y glicemia en ayunas fueron mas altas en mujeres con SOPQ tanto obesas como no obesas.

Debido a que las complicaciones cardiovasculares a largo plazo en las mujeres con SOPQ son producidas por la arterosclerosis, la cual es una condición inflamatoria. Es interesante establecer que las mujeres con SOPQ, tanto obesas como no obesas, tienen elevación de las concentraciones plasmáticas del factor inhibidor de la migración de macrófagos, un mediador clave en los mecanismos de inmunidad innatos y adaptativos, especialmente aquellos mediados por los monocitos / macrófagos. Los macrófagos cargados de LDL-C oxidadas forman las células espumosas, estas células en forma colectiva forman las estrías grasas de las arterias. Las lesiones con abundantes células espumosas y una delgada capa fibrosa son las que probablemente se rompan y activen la trombosis relacionada a los efectos proinflamatorios (**McLaren, 2011**). El factor inhibidor de la migración de macrófagos es un producto segregado por el macrófago y es su estimulador después de su secreción. Esto sugiere una relación autocrina y paracrina y por lo tanto es responsable de mantener la actividad de las células espumosas en la placa aterosclerótica. El factor inhibidor de la migración de macrófagos también puede intensificar y prolongar la inflamación al inhibir la apoptosis de las células espumosas (**Dandona, 2004**).

La sobreexpresión del TNF-alfa en el tejido adiposo puede inducir la RI. Debido a que el factor inhibidor de la migración de macrófagos aumenta la expresión del TNF-alfa y viceversa (**Calandra, 1997**), el incremento en las concentraciones puede causar RI en el tejido adiposo a través de la acción misma del factor inhibidor de la migración de macrófagos y / o la inducción del TNF-alfa.

Otro potencial papel del factor inhibidor de la migración de macrófagos es el hecho que estimula la secreción de las células beta de los islotes pancreáticos (**Plaisance, 2002**). Las abundantes cantidades de factor inhibidor de la migración de macrófagos en el páncreas, sugieren algún papel en el metabolismo de la glucosa. La línea celular diferenciada INS-1 tiene el potencial de expresar el factor inhibidor de la



migración de macrófagos este proceso puede ser potenciado por la concentración de glucosa en el medio de cultivo. Más aún, en estudios de perfusión realizados en islotes aislados de rata, la inmuno-neutralización del factor inhibidor de la migración de macrófagos reduce la primera y segunda fase de la secreción de insulina inducida por la glucosa en 39 y 31%, respectivamente (**Plaisance, 2002**).

Se ha especulado que el factor inhibidor de la migración de macrófagos estimula la secreción de insulina y es regulada por la glucosa. También funciona como una enzima que reduce los puentes sulfidrilos y los rompe (**Santos, 2006**). Esta acción puede potencialmente reducir la actividad biológica de la insulina y la eficiencia de los receptores de insulina, los cuales tienen puentes sulfidrilos. Esto podría contribuir a la RI y aumentar la necesidad de secreción de esta (**Dandona, 2004**). Parece razonable que el factor inhibidor de la migración de macrófagos modula el metabolismo de los carbohidratos como afecta las respuestas inflamatorias e inmunológicas, contraregulando la alteración de la homeostasis por la acción de la supresión de los glucocorticoides (**Roger, 2005**).

Herder y colaboradores (**2006**) reportaron una fuerte asociación entre las concentraciones plasmáticas del factor inhibidor de la migración de macrófagos y la alteración de la tolerancia glucosada en un estudio con 1653 pacientes con DM no insulino dependiente, alteración de la tolerancia glucosada y sujetos controles normoglicémicos. También describieron una asociación entre la alta expresión de los alelos del factor inhibidor de la migración de macrófagos y el aumento en el riesgo de DM no insulino dependiente. Church y colaboradores (**2005**) examinaron las concentraciones plasmáticas en 71 individuos obesos, que participaron en un programa de reducción de peso con dieta. Las altas concentraciones del factor inhibidor de la migración de macrófagos se correlacionaron con la disfunción de las células beta y se observó una disminución de estel después de la pérdida de más de 14 kilogramos en 8 meses. Otro estudio en animales suministró datos que apoyan el papel del factor inhibidor de la migración de macrófagos en el desarrollo de la RI y la aterosclerosis al promover la inflamación del tejido adiposo (**Radstake, 2007**).

A diferencia de lo reportado por González y colaboradores (**2010**), en la presente

investigación no se logró comprobar la correlación entre las concentraciones de factor inhibidor de la migración de macrófagos y las concentraciones plasmáticas de testosterona y androstenediona. Estudios previos han descrito una asociación positiva entre las concentraciones circulantes de andrógenos y los mediadores de inflamación en las mujeres con SOPQ (**González, 2006**). El HA inducido en forma experimental favoreció el desarrollo de aterosclerosis en monas que fueron alimentadas con dietas ricas en colesterol (**Death, 2004**). El HA en el SOPQ puede perpetuar la activación de factores que favorecen la inflamación, inducen estrés oxidativo y aumentan los mediadores inflamatorios que están involucrados en la aterogénesis.

#### PROTEÍNA C REACTIVA.

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres obesas con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de PCR que las mujeres no obesas con SOPQ y las mujeres controles.

Las mujeres con SOPQ tienen varios factores de riesgo cardiovascular como obesidad, modificaciones en el perfil lipídico, alteración de la tolerancia glucosada e hipertensión (**Glueck, 2008**). Varios estudios han demostrado no solo un incremento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, sino una mayor morbilidad cardiovascular aun en mujeres jóvenes y no obesas con SOPQ (**Glueck, 2009**). Existe una creciente evidencia que sugiere el papel importante de la inflamación en las enfermedades cardiovasculares (**Mak, 2009**). Varios hallazgos sugieren que la aterosclerosis representa un proceso de inflamación crónico y los marcadores de inflamación como la PCR pueden predecir el riesgo cardiovascular (**Cook, 2006**). Se ha sugerido que puede promover directamente la disfunción endotelial al incrementar la síntesis de moléculas de adhesión solubles, aumentar la secreción de la proteína de quicio-atracción de monocitos y facilitar la captación de LDL-C por los macrófagos (**Dragomir, 2006**).

Diferentes estudios con marcadores de inflamación, entre ellos PCR, han demostrado un incremento en las concentraciones en las mujeres con SOPQ

comparado con los controles y las concentraciones de PCR se asociaron tanto con el SOPQ como con la obesidad (**Diamanti-Kandarakis, 2006; Guzelmeric, 2007; Samy, 2009**). Sin embargo, debido a que las mujeres con SOPQ comúnmente son obesas, muchos de estos estudios se han enfocado en las mujeres obesas con SOPQ. La diferenciación de los efectos de la obesidad y del SOPQ sobre los factores de riesgo cardiovascular continúan siendo problemáticos. Los resultados de la presente investigación demuestran que las concentraciones de PCR están relacionadas con la obesidad y no con la presencia del síndrome. Más aún, se observó una correlación positiva con el IMC, comparable a investigaciones previas (**Samy, 2009**).

De acuerdo a numerosos estudios, las concentraciones de PCR se consideran un factor de riesgo cardiovascular independiente (**Casas, 2008**). Aunque la naturaleza de esta correlación no ha sido determinada. Tomakoshi y colaboradores (**2003**) han sugerido que el síndrome metabólico puede estar relacionado con algún grado de inflamación crónica sub-clínica. Además, en el SOPQ, como una de las enfermedades que esta asociada al síndrome metabólico, puede producir cambios en las concentraciones de PCR y otros marcadores de inflamación. Por lo que el SOPQ y la obesidad pueden estimular en conjunto o por separado la respuesta inmune, aumentando la concentración de los marcadores inflamatorios contribuyendo a los cambios observados en estas mujeres.

La RI es sin duda uno de los componentes claves del SOPQ (**Wu, 2003**). En esta investigación se demostró que las mujeres obesas y no obesas con SOPQ presentaban concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa sérica más elevadas que las mujeres en el grupo control. Este hecho ha sido demostrado en investigaciones previas (**Svendson, 2008**). Varios estudios han detectado una correlación entre las concentraciones de insulina y las de PCR (**Choi, 2004; Hanley, 2004**). Sin embargo, en esta investigación las concentraciones de PCR no se correlacionaron con las concentraciones de insulina ni con las concentraciones de glicemia en ayunas. Aquellos autores que han encontrado elevación en las concentraciones de PCR en las mujeres con SOPQ han propuesto que la disminución de la sensibilidad a la insulina se opone a los efectos fisiológicos de la insulina sobre la síntesis hepática de las proteínas de

fase aguda (**Fulop, 2007**). Otro posible mecanismo es que las citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) pueden ejercer efectos estimulantes sobre la síntesis hepática de las proteínas de fase aguda (**Brinkworth, 2006**).

La controversia en relación al impacto del SOPQ sobre la inflamación de bajo grado, a parte de la cantidad de grasa total, puede tener varias explicaciones: expresión diferente de marcadores inflamatorios en los diferentes tejidos (grasa visceral comparado con tejido subcutáneo), variabilidad en las concentraciones séricas, actividad predominante de algunos de los marcadores inflamatorios e influencia de las hormonas sexuales o el proceso inflamatorio de la menstruación sobre las concentraciones séricas de algunos marcadores de inflamación (**Möhlig, 2004; Jabbour, 2006; Somm, 2006; Hemelaar, 2008**). Se ha demostrado que las concentraciones de PCR cambian durante el ciclo menstrual y alcanzan su valor mas alto en la fase folicular temprana comparado con las otras fases del ciclo. Esto podría explicar porque no existen diferencias en las concentraciones séricas de PCR en las mujeres con SOPQ y los controles en la fase folicular temprana, pero si en la presencia de concentraciones más altas que los controles durante el ciclo menstrual (**Möhlig, 2004; Benson, 2008**).

La hiperandrogenemia en el SOPQ puede alterar la distribución de grasa corporal produciendo una obesidad central, la cual puede afectar la sensibilidad a la insulina en las mujeres. En la presente investigación no se observó ninguna asociación entre la PCR y las concentraciones de testosterona, androstenediona y estradiol. Parece poco probable que la hiperandrogenemia pueda estar relacionada con la inflamación crónica en las mujeres con SOPQ. Estos resultados son consistentes con hallazgos previos que demuestran que no existe correlación entre las concentraciones de andrógenos y PCR (**Guzelmeric, 2007; Benson, 2008**). Se necesitan más estudios para identificar los mecanismos potenciales subyacentes en la relación entre la PCR y las concentraciones de testosterona en las mujeres con SOPQ.

## PROCALCITONINA.

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres obesas y no obesas con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de procalcitonina comparado con las mujeres controles.

Las mujeres con SOPQ tienen un aumento en la frecuencia de ciertos factores de riesgos cardiovasculares como obesidad, anomalías del perfil lipídico, alteración de la tolerancia glucosada e hipertensión (**Thorand, 2003**). Algunos investigadores han demostrado no solo un incremento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, sino una alta morbilidad cardiovascular aun en mujeres jóvenes y no obesas con SOPQ (**Bhathena, 2011**). Existe una creciente evidencia que sugiere un papel de la inflamación observada en la SOPQ con la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares (**Faloia, 2004**).

Tanto la obesidad como el exceso de grasa central esta asociado con la inflamación crónica de bajo grado (**Poulos, 2010**). Muchos marcadores proinflamatorios son secretados por el tejido adiposo (**Linscheid, 2005**). Los marcadores de inflamación, como la procalcitonina, pueden suministrar ayuda para la determinación global de riesgo en estas mujeres. Las concentraciones de procalcitonina se correlacionan tanto con la grasa corporal como la distribución de esta. Varios datos clínicos y experimentales sugieren que se produce en respuesta a las infecciones y en menor grado por estímulos inflamatorios (**Morgenthaler, 2003, Linscheid, 2004**). Además, representa un nuevo marcador de actividad inflamatoria crónica del tejido adiposo.

La procalcitonina es una pro-hormona que tiene incluida una secuencia idéntica a la calcitonina. Es dividida intracelularmente originando tres moléculas: calcitonina, calcitina y aminoprocaltitonina (**Steinbach, 2004**). La totalidad de la procalcitonina es convertida en calcitonina, cuya concentración plasmática normal es menor de 0.5 ng/mL (**Dahaba, 2009**). En condiciones metabólicas normales la procalcitonina hormonalmente activa es producida y secretada en las células C de la glándula tiroides. En caso de infecciones y respuesta inflamatoria, otras células parenquimatosas

activadas en los macrófagos y monocitos de varios órganos sintetizan y liberan procalcitonina (**Steinbach, 2004; Dahaba, 2009**). La calcitonina y sus péptidos precursores, calcitina, aminoprocaltionina y amilina, se sintetizan por leucocitos y células neuroendocrinas del pulmón e intestino y en otros tipos de células (**Steinbach, 2004; Schneider, 2007; Dahaba, 2009**).

Durante la inflamación, la producción de procalcitonina es causada por endotoxinas, exotoxinas e interleuquinas (TNF-alfa e IL 1, 2 y 6) que inducen procesos de fosforilación, inhibiendo la proteólisis de la procalcitonina por lo que no se elevan las concentraciones de calcitonina. La procalcitonina tiene una vida media de 20 a 24 horas y una alta estabilidad en suero o plasma (**Dahaba, 2009**). Se ha utilizado para el diagnóstico y diferenciación de infecciones bacterianas, virales y micóticas (**Linscheid, 2005; Poulos, 2010**).

Los primeros en estudiar las concentraciones de procalcitonina como marcador de inflamación en mujeres con SOPQ fueron Puder y colaboradores (**2005**) demostraron que las concentraciones de procalcitonina eran mas altas en mujeres obesas comparado con las mujeres no obesas y entre las mujeres con y sin SOPQ. También encontraron que la grasa corporal total se correlacionaba con las concentraciones séricas de procalcitonina. Al estudiar el efecto del SOPQ todavía se demostró una correlación significativa entre la grasa corporal y las concentraciones de procalcitonina. En esta investigación se observó que las mujeres con SOPQ, tanto obesas como no obesas, presentaban concentraciones significativamente más altas de procalcitonina que los controles.

Los resultados de esta investigación, junto a datos experimentales y observacionales, sugieren que las concentraciones de procalcitonina plasmática pueden ser un marcador inflamatorio aun en ausencia de signos de infección sistémica o sepsis (**Linscheid, 2004; Linscheid, 2004; van Ree, 2009**). El tejido adiposo humano se ha identificado como un tejido no neuroendocrino principal de expresión del ARNm de la calcitonina (**Linscheid, 2003**) y se ha estimulado la secreción in vitro de procalcitonina por los adipocitos con el uso de macrófagos activados (**Linscheid, 2004**). Debido a que la obesidad esta asociada con el aumento de la infiltración de

macrófagos en el tejido adiposo, un escenario similar puede ocurrir in vivo.

Un estudio reciente suministró evidencia de una asociación entre las concentraciones plasmáticas de procalcitonina con la obesidad, RI y síndrome metabólico (**Abbasi, 2010**). Algunas otras investigaciones han aportado aún mayor evidencia sobre los efectos negativos de la procalcitonina en estados de inflamación sistémica y sepsis (**Uzzan, 2006**). La secreción de procalcitonina por el tejido adiposo en sujetos obesos puede acelerar aún más la actividad proinflamatoria local del tejido adiposo. Los péptidos relacionados al gen de la calcitonina tienen un efecto directo sobre la RI (**Uezono, 2001**) y alteran la secreción de insulina inducida por la glucosa (**Brändle, 2001**). Por lo tanto, el péptido como la procalcitonina pueden mediar la RI inducida por la obesidad y las disfunciones metabólicas asociadas.

Las asociaciones observadas en esta investigación entre las concentraciones plasmáticas de procalcitonina con los valores de glicemia en ayunas son parcialmente dependientes del IMC. Este hallazgo apoya la teoría que la procalcitonina es parcialmente dependiente de la cantidad de tejido adiposo. Una posible explicación es que las concentraciones de procalcitonina pueden estar más relacionadas con la función del adipocito que con la cantidad de tejido graso u otros factores que relacionan la inflamación con el SOPQ (**Holewijn, 2009**).

## HOMOCISTEÍNA.

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres, tanto obesas como no obesas con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de homocisteína comparado con las mujeres controles. Estos resultados indican que las mujeres con SOPQ tienen un riesgo elevado de disfunción endotelial.

La RI, alteración de la tolerancia glucosada y perfiles lípidicos adversos juegan un papel central en la fisiopatología del SOPQ debido a que están estrictamente relacionados con las consecuencias a largo plazo de este síndrome.

La relación de la hiperinsulinemia en las enfermedades cardiovasculares ha sido

establecida por varios estudios epidemiológicos (**Deprés, 1996, Ruige, 1998; Reaven, 2005**), al igual que las concentraciones elevadas de homocisteína han sido identificados como un factor de riesgo para todas las enfermedades vasculares, incluyendo enfermedades cerebrovasculares y enfermedades periféricas (Boushey, 1995, Graham, 1997). Aunque diferentes vías genéticas predisponen a los individuos a la hiperinsulinemia e hiperhomocisteinemia (**Gunadson, 1998; Govind, 1999; Croignani, 2001**), ambos trastornos metabólicos están generalmente asociados, su coexistencia representa un fuerte factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, debido a que las altas concentraciones de homocisteína pueden inducir alteración de la oxidación endotelial, en presencia de RI.

El significado de la relación entre las concentraciones de insulina y la hiperhomocisteinemia está aún en debate. Giltay y colaboradores (**1998**) encontraron una asociación significativa entre las altas concentraciones de insulina y de homocisteína plasmática en sujetos sanos no obesos. McCarthy (**2000**) reportó una interesante asociación entre la RI y las concentraciones de homocisteína plasmática; estos hallazgos han sido confirmados por De Pergola y colaboradores (**2001**) en mujeres premenopáusicas con peso normal, sobrepeso y obesas, lo que sugiere un posible papel de la RI y de la hiperinsulinemia resultante, en la presencia de concentraciones elevadas de homocisteína. Por el contrario, Abassi y colaboradores (**1999**) demostraron que las concentraciones de homocisteína plasmática no variaban como una función del depósito de glucosa mediado por la insulina.

Bar-On y colaboradores (**2000**) demostraron una correlación inversa entre las concentraciones de homocisteína e insulina, aunque en algunos sujetos se describió concentraciones altas de homocisteína. Por tanto, no parece posible que un incremento en las concentraciones de homocisteína pueda ser causado por un aumento en las concentraciones de insulina. En las mujeres con SOPQ, el aumento de las concentraciones de homocisteína puede explicar, parcialmente, los recientes hallazgos de aterosclerosis temprana y aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria e infarto al miocardio al compararse con sujetos controles sanos (**Guzick, 1997; Cibula, 2000**).



Debido a que estos hallazgos se han relacionado, positivamente, con altas concentraciones en ayunas de insulina, TG, LDL-C, péptido C y bajas concentraciones plasmáticas de HDL-C (**Guzick, 1997; Cibula, 2000**), algunos estudios preeliminares han explorado la posibilidad que el SOPQ, una enfermedad metabólica multifacética cercanamente asociada con RI e hiperinsulinemia, pueda estar asociada con altas concentraciones de homocisteína.

Yarali y colaboradores (**2001**) demostraron que las mujeres con SOPQ son propensas a desarrollar disfunción diastólica, detectada por ecocardiografía, concentraciones promedio de homocisteína significativamente mayores que los sujetos normales, aparejados por IMC y relación cintura-cadera, lo que sugiere que el aumento de las concentraciones de homocisteína pueden jugar un papel en los riesgos cardiovasculares en las mujeres con SOPQ. Por otra parte, Silis y colaboradores (**2001**) no encontraron diferencia estadística en las concentraciones plasmáticas de homocisteína entre las mujeres con ovarios normales y las mujeres con SOPQ. Se reportan concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína en mujeres afectadas por el SOPQ, aunque las concentraciones promedio de homocisteína estuvieron dentro de los límites normales. Las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína en las mujeres con SOPQ estuvieron asociados con hiperinsulinemia y alteración del perfil lipídico los cuales son factores predisponentes para enfermedades cardiovasculares. Por tanto, estos datos confirman el ligero, pero significativo, incremento de la homocisteína en un grupo seleccionado de mujeres con SOPQ, aunque aún no se comprende el mecanismo por el cual ello ocurre.

Las concentraciones de homocisteína plasmática están influenciados por factores genéticos y no genéticos (dieta, edad, embarazo, ciclo menstrual, entre otros) (**Brattsröm, 1994; Tallova, 1999**). Estudios previos han demostrado bajas concentraciones plasmáticas de homocisteína en premenopáusicas y embarazadas al compararlas con menopáusicas, sugiriendo que las hormonas esteroideas son factores no genéticos que afectan el metabolismo de la homocisteína (**Tallova, 1999**). Por otra parte los valores de homocisteína plasmática se correlacionan con la edad, debido a que existe un aumento sostenido de ésta mientras se envejece.

Se ha reportado que la RI está asociada con un IMC mayor. Algunos estudios han correlacionado un alto IMC con incrementos relativos de las concentraciones de homocisteína (**Lupatelli, 1999; Gallist, 2000; Saw, 2000; Baliga, 2000**), aunque otros estudios no confirmaron esta correlación en sujetos sanos hiperinsulinémicos pero de otra manera sanos (**De Pergola, 2001**). Sin embargo, los resultados de este estudio demuestran que en las mujeres con SOPQ, las concentraciones elevadas de homocisteína son independientes del IMC.

Basados en la historia clínica y la escala de las concentraciones de homocisteína en las mujeres con SOPQ, no parece que las concentraciones elevadas tengan la misma base de defectos congénitos como la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa, cistationina sintetasa o metionina sintetasa. Aunque Tsnadais y colaboradores (**2002**) reportaron que la posibilidad de portar una mutación del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa era 1,2 veces mayor en las mujeres con SOPQ que en aquellas que no la padecen. La asociación de la hiperinsulinemia y el aumento de las concentraciones de homocisteína pueden reflejar el efecto inhibitorio de la hiperinsulinemia sobre la presencia en el hepatocito de la cistationina sintetasa, como ha sido demostrado en ratas (**McCarthy, 2000**).

## DIMETILARGININA ASIMÉTRICA

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres obesas y no obesas, con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de ADMA comparado con las mujeres controles. Estos resultados indican que las mujeres con SOPQ tienen un riesgo elevado de disfunción endotelial.

La ADMA no procede directamente de la metilación de la arginina. Las dimetilargininas son moléculas que se forman como resultado de la proteólisis de proteínas con residuos de L-arginina metiladas. La ADMA, al igual que otras metilargininas, se genera por modificaciones postranslacionales de residuos de arginina dentro de una variedad de proteínas específicas que predominantemente se encuentran en núcleos celulares (**Szuba, 2006**). La metilación de los residuos de

arginina es catalizada por un grupo de enzimas denominadas S-adenosilmetionina N-metiltransferasas, proteínas metilasas I y II ya que transfieren uno o más grupos metilos desde el donador S-adenosilmetionina, producto intermediario del metabolismo de la homocisteína, a proteínas o polipéptidos con residuos de L-arginina (**Hyun, 2000**). Esta reacción produce N-adenosil-L-homocisteína y proteínas metiladas que contienen residuos de L-arginina (proteínas con residuos de ADMA). La hidrólisis de las proteínas metiladas libera ADMA, que posteriormente pasa al plasma sanguíneo.

Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que las altas concentraciones de ADMA están asociados con enfermedades cardiovasculares (**Sydow, 2003**). Sin embargo, existen pocos estudios sobre las concentraciones de ADMA en mujeres con SOPQ y los resultados son contradictorios. Al igual que lo observado en la presente investigación, dos investigaciones (**Heutling, 2008; Bunck, 2009**) reportaron concentraciones de ADMA mas altas en las mujeres con SOPQ que en los controles. Por otro lado, otros investigadores han reportado concentraciones similares de ADMA en adolescentes con SOPQ que en los controles (**Demirel, 2007**).

Los hallazgos de la investigación demostraron la asociación entre las concentraciones de ADMA y el IMC y con las concentraciones de glicemia e insulina en ayunas. La RI representa un papel crucial en la patogénesis del SOPQ. Diferentes investigaciones han sugerido que tanto las mujeres obesas como no obesas con SOPQ tienen un aumento en la incidencia de RI y de la DM no insulino dependiente. Además, el SOPQ y la obesidad tienen efectos negativos sinérgicos sobre la tolerancia a la glucosa (**Legro, 2005**).

Moran y colaboradores (**2008**) han demostrado que el Ha se correlaciona positivamente con la hiperinsulinemia. Estos hallazgos reflejan el posible efecto estimulador de la hiperinsulinemia sobre la biosíntesis tecal de testosterona y prueba la contribución del Ha a la hiperinsulinemia (**Nestler, 2000**). En la presente investigación las concentraciones de insulina y glicemia en ayunas mostraron ser factores que modificaban las concentraciones de ADMA. Estudios previos han demostrado una relación entre las concentraciones de ADMA y la RI (**Sydow, 2005**). Sin embargo, no existe suficiente evidencia para indicar una asociación entre las

concentraciones de ADMA y la aterosclerosis. Sen y colaboradores (**2009**) demostraron que la acumulación de este inhibidor endógeno de la NOS es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica y sugiere la relación potencial entre el ADMA y la inflamación.

En el análisis de regresión, las concentraciones de testosterona parecen ser un determinante negativo en las concentraciones de ADMA. Existe escasa información o evidencia indirecta de la posible asociación entre las concentraciones de ADMA y las de testosterona. La disfunción endotelial ha sido asociada con un incremento de las concentraciones de andrógenos en mujeres obesas con SOPQ (**Brinkworth, 2006**).

Los resultados de esta investigación no demostraron una asociación entre las concentraciones de ADMA y la presión arterial sistólica o diastólica. Se ha reportado que las concentraciones de ADMA son más altas en niños con valores elevados de presión arterial e hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca congénita (**Loukanov, 2008**). La incapacidad de esta investigación de encontrar alguna relación puede estar relacionada con el pequeño número de mujeres seleccionadas.

En la presente investigación no se observó que ninguna mujer presentara alteraciones de la función renal, medida por las concentraciones de creatinina plasmática, la cual puede tener impacto en las concentraciones de ADMA (**Busch, 2006**). Además, todas las mujeres no tenían antecedentes de patología renal. Por otra parte, se ha demostrado que la función endotelial sufre mediciones durante el ciclo menstrual (**Adkisson, 2010**), por lo que no se pudo realizar una recolección estandarizada de las muestras de sangre en momentos específicos del ciclo debido a la variabilidad de la duración de los ciclos en las mujeres con SOPQ.

Se ha sugerido que la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular ejercen sus efectos negativos sobre la función endotelial a través de una vía patogénica común que lleva a una acumulación del ADMA, un potente inhibidor de la NOS, lo cual provoca alteraciones de éste al disminuir la vasodilatación y favorecer la agregación plaquetaria, la proliferación celular, la oxidación de las LDL-C, la aparición de radicales libres y otros factores que contribuyen a la formación y progresión del proceso aterosclerótico

(**Vallance, 2004**). Más aún, las concentraciones de ADMA han sido propuestas como un factor de riesgo cardiovascular independiente (**Galán, 2008**). Por lo tanto es posible que la disfunción endotelial asociada al SOPQ, reflejada por las altas concentraciones de ADMA, sea responsable del aumento de la morbilidad cardiovascular.

## EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA

La evidencia de un papel causal de la insulina, lípidos, lipoproteínas y moléculas de inflamación secundarias a las alteraciones ováricas en el SOPQ se deriva del uso clínico de fármacos sensibilizadores a la insulina. Las intervenciones sobre cada uno de estos elementos patogénicos pueden tener un efecto beneficioso adicional sobre las concentraciones de otros marcadores de enfermedad cardiovascular. Debido a que la disfunción endotelial y la inflamación crónica subclínica son consideradas como alteraciones tempranas e indispensables en la patogénesis de la aterosclerosis. En esta investigación, las mujeres con SOPQ obesas y no obesas muestran una significativa reducción en las concentraciones de colesterol, TG y LDL-C con un aumento en las concentraciones de HDL-C. Además, las mujeres obesas presentan una disminución significativa en las concentraciones de IL-6, TNF-alfa, PCR, procalcitonina y ADMA después de 6 meses de tratamiento con atorvastatina.

Las reducciones en las concentraciones de colesterol, TG y LDL-C posterior al uso de la atorvastatina son similares a los reportados en otras investigaciones (**Nicholls, 2007**), pero en esta investigación se observó un aumento significativo en las concentraciones de HDL-C no reportado en investigaciones previas (**Sathyapalan, 2009**). Diferentes investigaciones han demostrado que el SOPQ esta asociado con una alteración del balance de los lípidos, hipertensión, incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (**Glueck, 2009**). Las mujeres con SOPQ en forma típica, como se observó en esta investigación, tienen elevaciones en las concentraciones de colesterol, TG y LDL-C y disminución en las concentraciones de HDL-C (**Holte, 2004; Battaglia, 2008**). Más aún, en estas pacientes los marcadores de aterosclerosis subclínica (como el incremento en el espesor de la intima media de las arterias) esta

elevado (**Talbott, 2008**).

Los resultados de la presente investigación confirma lo que previamente se ha reportado en diferentes grupos de mujeres con el síndrome tratados con estatinas (**Bonnet, 2008; Sathyapalan, 2009**). En un estudio previo, las mejorías adicionales en las concentraciones de LDL-C y otros parámetros lípidicos se observaron cuando la atorvastatina se adicionó al tratamiento con anticonceptivos orales comparado con los anticonceptivos solos (**Banaszewska, 2007**).

Las concentraciones de LDL-C podrían no reflejar en forma adecuada el riesgo asociado a la dislipidemia aterogénica en mujeres con SOPQ (**Grundy, 2006; Catapano, 2009**). Históricamente se ha recomendado considerar a las lipoproteínas diferentes a la HDL-C y mediciones de apolipoproteína B como parámetros secundarios de riesgo de enfermedad cardiovascular en estas pacientes (**Brunzell, 2008; Catapano, 2009; Genest, 2009**). En la presente investigación, la atorvastatina produjo reducciones significativas en las concentraciones de lipoproteínas diferentes a las HDL-C, potenciando las recomendaciones propuestas para el tratamiento de las dislipidemias.

En esta investigación, el tratamiento con atorvastatina no produjo efectos significativos sobre los valores de glicemia en ayunas, glicemia a las dos horas y hemoglobina glicosilada en las obesas y no obesas con SOPQ. Un pequeño número de estudios ha demostrado que el tratamiento con estatinas puede mejorar los parámetros del metabolismo de la glucosa en pacientes diabéticos y no diabéticos (**Paniagua, 2002; Guclu, 2004; Banaszewska, 2007; Winkler, 2007; Chan, 2008**). Sin embargo, los resultados de esos estudios son ambiguos. Esto puede estar relacionado a los diferentes grupos de pacientes estudiados y que el principal objetivo de algunas investigaciones no fue el metabolismo de la glucosa (**Chan, 2008**).

Aunque no se observaron mejorías en el metabolismo de los lípidos, el estudio incluyó algunas mujeres que tenían perfiles lípidicos mejores y parámetros basales más normales en ambos grupos. Además, parece que las mujeres con síndromes metabólicos más pronunciados se benefician más con el uso de atorvastatina que

aquellas con cambios menos pronunciados. Más aún, en las mujeres con grandes cantidades de tejido adiposo visceral, bajas dosis de atorvastatina no mejorarían la sensibilidad a la insulina. Dosis más altas tendrían más efecto sobre las concentraciones de PCR, ácidos grasos libres y, finalmente, la sensibilidad a la insulina.

Se ha propuesto que las modificaciones en la RI en los pacientes tratados con atorvastatina se logran por medio de una disminución de la gluconeogénesis o un aumento de la captación de la glucosa por el músculo y la grasa. Las estatinas no solo disminuyen las LDL-C sino también afectan el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG en los estados de ayuno y postprandial (**Parhofer, 2000; Parhofer, 2003**). Por lo tanto, es probable que la alteración del metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG produzca una alteración en el flujo de los sustratos (por ejemplo, ácidos grasos libres desde el hígado y por lo tanto disminuya la gluconeogénesis). Sin embargo, los fibratos que disminuyen aún más los TG y las lipoproteínas ricas tampoco tienen un efecto claro sobre el metabolismo de la glucosa (**Whitelaw, 2002; Chan, 2008**). En contraste, los datos en estudios animales indican que el flujo y cambio de dirección de los ácidos grasos libres portales son cruciales para el desarrollo de la RI (**Kabir, 2005**). Aún no está claro del todo lo el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG y si la manipulación del metabolismo de los TG afectaría el metabolismo de los ácidos grasos libres.

Las mejorías bioquímicas y hormonales parecen ser independientes de la reducción en las concentraciones de colesterol, TG o LDL-C. Las estatinas inhiben la proliferación y esteroidogénesis de las células intersticiales y de la teca in vitro (**Kwintkiewicz, 2006**). Los ovarios de las mujeres con SOPQ están generalmente aumentados de tamaño con hiperplasia prominente de las células de la teca y excesiva producción de andrógenos por estas células (**Wickenheisser, 2005; Wickenheisser, 2005**). Los efectos de las estatinas sobre la esteroidogénesis podrían estar mas relacionadas a la inhibición de la síntesis del colesterol por la vía del mevalonato y a la posterior disminución en la disponibilidad de precursores de la progesterona y testosterona (**Kwintkiewicz , 2006**).

El incremento de la adiposidad es un hallazgo común en las mujeres con SOPQ.

Aunque los mecanismos moleculares de esta asociación aún no están claros, existen evidencias que el incremento de la grasa corporal tiene un impacto negativo en varios hallazgos clínicos de estas mujeres (**Diamanti, 2007**). Todo esto confirmaría la hipótesis que en estas mujeres la grasa corporal tiene un papel principal en la inflamación crónica de bajo grado, la cual se asocia con el riesgo potencial de aterosclerosis.

En el presente estudio se demostró que el tratamiento con atorvastatina produce una disminución significativa en las concentraciones de IL-6, la cual es responsable de la coordinación de la respuesta inflamatoria (**Dremsizov, 2006**). Las concentraciones plasmáticas de IL-6 se correlacionan con la severidad de la inflamación. Los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones plasmáticas de IL-6 son controversiales. Algunos autores han reportado una disminución de las concentraciones (**Rezaie-Majd, 2003**), y otros pequeñas modificaciones o ausencia de esta (**Jialal, 2001, Kinlay, 2008**), quizás dependiendo de las poblaciones estudiadas.

El TNF-alfa es uno de los factores pro-inflamatorios importantes para activar la síntesis de otras citoquinas y disminuir la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales (**Dremsizov, 2006**). Los resultados de esta investigación demuestran que la atorvastatina produjo una disminución significativa en las concentraciones de TNF-alfa en las mujeres con SOPQ. Este dato es de importancia clínica ya que se ha descrito una cercana relación entre el aumento en las concentraciones de TNF-alfa y el riesgo de infarto del miocardio (**Tanne, 2002**), especialmente en aquellos sujetos con concentraciones basales en el cuartil más alto. Por lo tanto la reducción de las concentraciones circulantes de esta citoquina debe tener un efecto benéfico aún si la reducción es menor a la de las concentraciones recomendados.

La posibilidad que las estatinas puedan interferir en la actividad inflamatoria de la IL-6 y el TNF-alfa es muy atractivo en la prevención primaria de la enfermedad cardiaca coronaria. Sin embargo, es importante puntualizar que aunque la atorvastatina reduce en forma significativa las concentraciones de IL-6 y TNF, estas citoquinas no alcanzaron concentraciones normales o similares a las mujeres sin SOPQ. Un posible



papel fisiológico de esta forma de reducción producida por la atorvastatina es el cambio a un nivel mas bajo de inflamación.

El mecanismo de los efectos antiinflamatorios de la atorvastatina observados en esta y otras investigaciones previas no es completamente comprendido. Se ha propuesto que la reducción de las concentraciones de lípidos *per se* reduce la respuesta inflamatoria en los tejidos (**Davignon, 2004**) y una serie de sustancias derivadas de los lípidos que son pro-inflamatorias como la lisolecitina, factor activador de plaquetas y oxysterol (Rosklint, 2002; Jang, 2006). La reducción de la concentración de lípidos plasmáticos y la exposición de los tejidos a las lipoproteínas modificadas puede disminuir la inflamación en la pared arterial.

Otra hipótesis interesante que explica los efectos favorables observados en las mujeres con SOPQ tratadas con atorvastatina en el bloqueo de la activación pro-inflamatoria en la pared vascular es por medio de la inhibición de los factores de transcripción sensibles al redox, principalmente el NF- $\kappa$ B (**Loppnow, 2011**). Estos efectos benéficos relacionados al uso de las estatinas puede ser mediado por un incremento en las concentraciones de HDL-C (**Cockerill, 2001**). La expresión de genes inducibles que llevan a la síntesis de citoquinas, al igual que las quimioquinas, moléculas de adhesión y autacoides, se basa sobre los factores de transcripción (**Raines, 2004**). Como consecuencia de las modificaciones en el estado redox, la atorvastatina puede frenar la regulación de los genes pro-inflamatorios, como los de IL-6 y TNF-alfa. El resultado global puede ser el aumento del tono inflamatorio dentro de la pared vascular.

Los resultados de la presente investigación demuestran que la atorvastatina produce modificaciones en las concentraciones de adiponectina en mujeres con SOPQ. Existen reportes contradictorios sobre el efecto del tratamiento con estatinas en las concentraciones plasmática de adiponectina. Se ha reportado que 20 mg/día de atorvastatina no produce cambios en las concentraciones de adiponectina en pacientes hipertensos e hipercolesterolemicos después de 2 meses (**Han, 2007**). Más aún, 10 mg/día de atorvastatina no alteraron las concentraciones de adiponectina en sujetos con hiperlipidemia combinada (**Davidson, 2009**). Sin embargo, Nakamura y

colaboradores (2007) reportaron que 10 mg/día de atorvastatina incrementaban las concentraciones plasmáticas de adiponectina en sujetos con enfermedad cardiaca coronaria e hipercolesterolemia. Los resultados de esta investigación concuerdan con la observación que 20 mg/día de adiponectina producen modificaciones en las concentraciones plasmáticas de adiponectina.

El mecanismo por el cual la atorvastatina aumenta las concentraciones de adiponectina es desconocido. Se ha descrito que las concentraciones de adiponectina están asociadas en forma positiva con las concentraciones de HDL-C y en forma negativa con los TG y la relación colesterol / HDL-C iniciales. Sin embargo, después del tratamiento, solo se ha descrito una asociación débil. Esos hallazgos indican que el efecto observado en las concentraciones de adiponectina después del tratamiento con atorvastatina son independientes de los efectos observados en el perfil lipídico. A este respecto, las estatinas han demostrado beneficios clínicos en la reducción de los eventos cardiovasculares, aún en sujetos con concentraciones elevadas de LDL-C, sugiriendo la posibilidad que los beneficios pueden ser debidos a efectos mas allá de los cambios en las lipoproteínas plasmáticas (Wilding, 2012). Sin embargo, no se puede excluir que los efectos observados en las mujeres con SOPQ tratadas con atorvastatina en esta investigación puedan estar relacionado con las propiedades para disminuir las concentraciones de lípidos y lipoproteínas plasmáticas de las estatinas.

Otro potencial mecanismo es la relación existente entre la expresión de adiponectina y algunas citoquinas pro-inflamatorias. Por ejemplo, es conocido que el TNF-alfa puede modular la expresión de diferentes adipoquinas incluyendo la disminución de la secreción de adiponectina por el adipocito (Kang, 2010) y la expresión de TNF-alfa es negativamente asociada con la adiponectina dentro de las placas ateroscleróticas coronarias humanas (Karaduman, 2006). Se ha demostrado que la atorvastatina puede disminuir la expresión, secreción y las concentraciones plasmáticas de TNF-alfa en sujetos con hipercolesterolemia (Ascer, 2004). En este contexto, es posible que un incremento en la expresión de las citoquinas pro-inflamatorias pueda estar asociado con una disminución en la secreción de adiponectina en sujetos con alto riesgo cardiovascular (como lo son las mujeres con

SOPQ) y que el tratamiento con atorvastatina aumente las concentraciones plasmáticas de adiponectina mediante la reducción de las concentraciones plasmáticas de una o varias citoquinas pro-inflamatorias, indicando que puede tener un efecto anti-inflamatorio a través de la normalización de la expresión de la adiponectina.

Los resultados de esta investigación demostraron que el tratamiento con atorvastatina no afectan las concentraciones de ADMA en mujeres con SOPQ, a pesar de la mejoría en el perfil lipídico. Diferentes estudios han demostrado que la mejoría de la disfunción endotelial en pacientes con hipercolesterolemia es dependiente principalmente de la reducción en las concentraciones de LDL-C (**Bleske, 2006; Castro, 2008**). Existe evidencia que el incremento de la generación de radicales libres puede alterar la actividad de la DDAH y llevar a la acumulación de ADMA (**Monsalve, 2007**). Las concentraciones elevadas de ADMA han sido asociadas con complicaciones cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca (**Dückelmann, 2008**), pero no está claro si la ADMA puede alterar directamente la función endotelial y contribuir al riesgo cardiovascular.

Debido a que los efectos beneficiosos de las estatinas incluyen un efecto positivo en la regulación de la eNOS (**Martinez-Gonzalez, 2001; Kalionowski, 2002; Skaletz-Rorowski, 2003**) y mejoría del estrés oxidativo (**Chen, 2004**), se ha propuesto que el tratamiento con atorvastatina disminuiría las concentraciones de ADMA y por lo tanto facilitaría la recuperación de la función endotelial. Sin embargo, en este trabajo no se observó reducción en las concentraciones de ADMA.

En estudios previos, el tratamiento con estatinas ha sido asociado en forma variable con modificaciones en las concentraciones de ADMA en pacientes con hipercolesterolemia (**Janatuinen, 2003; Valkonen, 2003**) solo una investigación demostró mejoras de la dilatación mediada por el flujo asociada con reducción de las concentraciones de ADMA (**Lu, 2004**).

Las concentraciones de homocisteína no variaron en forma significativa en las mujeres con SOPQ tratadas con atorvastatina. La homocisteína causa disfunción endotelial, es un factor independiente de enfermedad cardiovascular y es tóxica para

el endotelio (**Eikelboom, 1999; McKinley, 2000**). Produce peroxidación lipídica e inhibe la NOS (**Young, 2000**). La activación de los factores XII, V y el factor tisular, el aumento de la agregación plaquetaria, oxidación de LDL-C, inhibición de la proteína C activada, trombomodulina y la proliferación de las células del músculo liso son los posibles mecanismos que contribuyen a la disfunción endotelial y la aterosclerosis en sujetos con hiperhomocisteinemia (**Young, 2000; Makris, 2000**). En varios estudios, el tratamiento con atorvastatina no afectó las concentraciones de homocisteína y vitamina B-12 (**Melenovsky, 2002; Sasaki, 2002; Navarro, 2003**).

El incremento en las concentraciones de PCR y colesterol en las mujeres con SOPQ ha demostrado tener efectos no benéficos. En estudios de laboratorio y animales se ha demostrado que la PCR ultrasensible se asocia con un incremento de la depuración de TG postprandiales, esterificación de los ácidos grasos en el tejido adiposo y disminución de la lipólisis mediada por la lipasa sensible a hormonas (**Hutchinson, 2000; Fröhlich, 2000**). Sin embargo, en estudios en humanos, el incremento en las concentraciones de la PCR ultrasensible se asocia con obesidad, DM y enfermedades cardiovasculares (**Pepys, 2002; Ford, 2002**). Más aún, el incremento de las concentraciones es un mecanismo que indica el desarrollo de RI. Aunque las mujeres con SOPQ son relativamente sensibles a la insulina, el incremento de las concentraciones de PCR ultrasensible sugiere una alteración del estado metabólico que puede contribuir al incremento del riesgo cardiovascular.

Se observó reducción en las concentraciones de PCR en el grupo de obesas con SOPQ. También existe evidencia que demuestra que el SOPQ está asociado a disfunción endotelial e incremento en la concentración de los índices de inflamación crónica como la PCR (**Diamanti-Kandarakis, 2006; Samy, 2009**). Estudios recientes indican que la PCR es un excelente predictor de eventos cardiovasculares en mujeres y su poder predictivo parece ser mayor que el LDL-C (**Ridker, 2002; Ridker, 2003**). La atorvastatina produce reducciones significativas en las concentraciones de PCR acompañado de una reducción en la RI en pacientes con alteraciones de glicemia en ayunas (**Bonnet, 2008**). En un estudio previo donde se utilizó simvastatina junto con anticonceptivos orales, estos últimos no produjeron modificaciones significativas en las

concentraciones de PCR, mientras que al agregar simvastatina se produjo una disminución significativa de las concentraciones de PCR por debajo de los valores iniciales (**Banaszewska, 2007**).

Los efectos benéficos de las estatinas sobre los diferentes marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular son bien conocidos en diferentes poblaciones de riesgo, incluyendo mujeres con síndrome metabólico, DM y RI. Estas observaciones son importantes debido a que el SOPQ está asociado con un perfil adverso de los marcadores de riesgo cardiovascular incluyendo dislipidemia, aumento del espesor de la íntima arterial, al igual que la elevación de los marcadores de inflamación sistémica (como lo es la PCR) y de disfunción endotelial (**Kelly, 2001; Diamanti, 2006**).

Entre los agentes conocidos que afectan la hiperandrogenemia en las mujeres con SOPQ, la reducción observada en investigaciones previas demuestra que las concentraciones de testosterona es mayor en las pacientes tratadas con atorvastatina (33%) comparado con otros sensibilizadores de la insulina como la metformina que produce una disminución de 14% en las concentraciones luego de 3 meses de uso (**Jayagopal, 2005; Sathyapalan, 2009**) y que las tiazolidonas provocan una disminución entre el 6 y 15% de las concentraciones de testosterona (**Azziz, 2002; Brettenhaller, 2004; Ortega, 2005**).

En la presente investigación, se observó una reducción del 39% en las concentraciones de PCR ultrasensible luego del tratamiento con atorvastatina durante 6 meses. Esta reducción es mayor al 25% reportado por Sathyapalan y colaboradores (**2009**). La atorvastatina también produce disminuciones significativas de la PCR con la tendencia a reducir la RI en pacientes con alteración de la tolerancia glucosada (**Banaszewska, 2007**). Una reducción en la RI puede ser fundamental para las mejoras reportadas en la hiperandrogenemia (**Azziz, 2002; Brettenhaller, 2004; Ortega, 2005; Jayagopal, 2005; Sathyapalan, 2009**) y en las concentraciones de PCR ultrasensible reportadas en la presente investigación.

Otro hallazgo importante, pero esperado, es la mejoría del perfil lipídico observado luego del tratamiento con atorvastatina. Este efecto es de particular valor en

las mujeres con SOPQ, una condición caracterizada por concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol, LDL-C, VLDL-C y TG con reducción significativa de las concentraciones de HDL-C (**Holte, 1994**). Más aún las mujeres con SOPQ tienen una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica (**Guzick, 1996; Talbott, 2000**). El uso de estatinas en estas mujeres es probable que ofrezca una protección significativa de la morbilidad cardiovascular a largo plazo.

La disminución del LDL-C es el objetivo primario del tratamiento en pacientes con síndrome metabólico, y a su vez de las mujeres con SOPQ. La disminución observada en la presente investigación (8,5%) es menor a la considerada ideal para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con síndrome metabólico (**Parhofer, 2000; Parhofer, 2003**). Sin embargo, las concentraciones de LDL-C podrían no reflejar en forma adecuada el riesgo asociado con la dislipidemia aterogénica en este grupo de mujeres. Ciertos expertos han recomendado considerar el colesterol no-HDL-C. En esta investigación la atorvastatina disminuyó estas concentraciones a valores similares de investigaciones previas en sujetos con síndrome metabólico (**Parhofer, 2003; Chan, 2008**).

La mejoría en la hiperandrogenemia parece ser independiente de los efectos de las estatinas en general, y de la atorvastatina en específico, sobre el perfil lipídico. Las estatinas inhiben la proliferación de las células intersticiales de la teca y la esteroidogénesis in vitro (**Wickenheisser, 2005; Wickenheisser, 2005**). Los ovarios de las mujeres con SOPQ están generalmente aumentados de tamaño con hiperplasia prominente de la células intersticiales de la teca y producción excesiva de andrógenos por estas células (**Kwintkiewicz, 2006**). Los efectos de las estatinas sobre la esteroidogénesis están posiblemente más relacionadas con la inhibición de la síntesis de colesterol por la vía del mevalonato, con una reducción posterior de la disponibilidad de progesterona y testosterona. La disminución de la isoprenilación puede llevar a reducción de la actividad de pequeñas GTPasas resultando, por lo tanto, en alteración en los mecanismos de proliferación y función de los tejidos ováricos. En particular las estatinas pueden reducir la actividad de la MAPK1 y disminuir la producción citoplasmática de especies reactivas de oxígeno al atenuar la actividad de la oxidasa

fosfato del dinucleotido nicotinamida adenina (**Wickenheisser, 2005; Wickenheisser, 2005**).

Estudios previos han demostrado que las estatinas disminuyen las concentraciones plasmáticas de aldosterona, mientras que la simvastatina no produce cambios en las concentraciones de renina (**Ide, 1990**). Los resultados de esta investigación demuestran que la atorvastatina no produce ningún cambio en las hormonas vasoactivas después de uso por un periodo de 6 meses. Sin embargo, se ha reportado que los efectos de las estatinas sobre estas hormonas podría diferir entre varios tipos de enfermedades, en las cuales la regulación de las hormonas puede ser anormal en forma inicial o secundaria a la enfermedad y sus complicaciones. Las estatinas se diferencian con relación a su lipofilicidad y metabolismo lo cual explicaría las diferencias entre los estudios sobre los efectos de las estatinas en diferentes poblaciones y áreas vasculares (**Schachter, 2005**).

El perfil de seguridad de la atorvastatina en la presente investigación fue alto. En la presente investigación no se reportaron efectos adversos clínico y de laboratorio luego de seis meses de uso de la atorvastatina

## CONCLUSIONES

---



De la presente investigación sobre el estudio de las características metabólicas, hormonales e inmunoinflamatorias de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos con o sin obesidad. Análisis del impacto del tratamiento con atorvastatina se concluye que:

- 1) Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos presentan un estado de hiperlipidemia (aumento de las concentraciones de colesterol, TG y LDL-C), activación del sistema renina-aldosterona (aumento de las concentraciones de renina y aldosterona y de la actividad de la renina plasmática), variaciones en las interleuquinas (elevación de IL-6, TNF-alfa y factor inhibidor de la migración de macrófagos y disminución de adiponectina), de los indicadores de inflamación (aumento de las concentraciones de PCR y procalcitonina) e indicadores de disfunción endotelial (aumento de las concentraciones de ADMA y homocisteína)
- 2) En mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, la obesidad se asocia a un peor perfil lipídico (mayores concentraciones de LDL-C y TG), activación del sistema renina-aldosterona (altas concentraciones de renina y aldosterona), un mayor estado inmunoinflamatorio sistémico (altas concentraciones de IL-6, factor de necrosis tumoral y PCR) y de disfunción endotelial (altas concentraciones de dimetilarginina asimétrica y homocisteína).
- 3) El tratamiento con atorvastatina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos con hipercolesterolemia, obesas y no obesas, induce a una significativa modificación de los parámetros de disfunción lipídica (disminución de las concentraciones de colesterol, triglicéridos y LDL-C y aumento de las concentraciones de HDL-C), de interleuquinas (disminución de IL-6 y TNF-alfa y aumento de la adiponectina) de inflamación sistémica (disminución de las concentraciones de PCR y procalcitonina) y disfunción endotelial, disminuye pero no normaliza.
- 4) El tratamiento con atorvastatina no se asoció a ningún efecto secundario.

RESUMEN EN INGLES

---

## **BACKGROUND.**

Polycystic ovary syndrome is characterized by hyperandrogenism, chronic anovulation and infertility and is one of the most frequent endocrine disorders in women. Moreover, a high proportion of these women have obesity, insulin resistance and metabolic syndrome characteristics. The improvement of metabolic anomalies, especially those related to insulin resistance, by changes in the lifestyle or pharmacological interventions, has shown to improve hyperandrogenism and infertility. This shows a close relation between reproductive and metabolic alterations in polycystic ovary syndrome. The inhibitors of a 3-hydroxi-3-mehtylglutaryl enzyme A reductase, known as statins, have shown a reduction of morbidity and mortality in cardiovascular disease. They also have others non lipid effects, which suggest beneficial effects in hypertensive patients with normal lipids concentrations as anti-inflammatory effects in patients with chronic diseases. Others beneficial effects of statins include modifications in plasma interleukins and inflammation marker concentrations, improve of endothelial dysfunctions, increase of nitric oxide bioavailable, antioxidant properties, inhibition of inflammatory response and atherosclerotic plaque stabilization.

## **OBJECTIVES.**

- \* To define metabolic, hormonal and inflammatory profile in women with polycystic ovary syndrome with and without obesity. Analysis of atorvastatin treatment impact.
- \* To determine the differences in values of rennin-aldosterone system, interleukins, inflammation markers and endothelial dysfunction indicators in women with polycystic ovary syndrome and healthy controls.
- \* To compare the differences in lipid profile, rennin-aldosterone, interleukins, inflammation and endothelial dysfunction indicators in women with polycystic ovary syndrome and healthy controls.
- \* To prove the impact of atorvastatin treatment in al variables previously

described in women with polycystic ovary syndrome with or without obesity.

\* To verify adverse effects produced by atorvastatin use.

## **METHODS.**

In the initial phase women with polycystic ovary syndrome and obesity (body mass index > 30 Kg/m<sup>2</sup>) group A; n = 35 and non obese (body mass index < 25 Kg/m<sup>2</sup>; group B, n = 25) were selected. Hormonal assays and abdominal ultrasound were done during follicular phase, between third and fifth day of spontaneous menstrual cycle. Control group (Group C, n = 60) consisted in women with similar age with regular menstruation and normal ovaries by ultrasound, who assisted to consult for pathologies different to polycystic ovary syndrome. All controls were evaluated from third to fifth day of menstrual cycle.

Then women with polycystic ovary syndrome were divided in two groups of treatment: Group A 20 mg of atorvastatin (study group, n = 30; 17 obese women and 13 non obese women) To obtain a similar distribution of use of atorvastatin in each group, there assigned close envelopes with random distribution for each group. Women in group B (control group; n = 30; 18 obese women and 12 non-obese women) received dietary recommendations and did not receive any drug that affected lipid profile concentrations. Both groups were requested to not change diet and / or physical activities regimen different to the routinely did.

Plasma concentrations of cholesterol, triglycerides, low- and high-density lipoproteins, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, adiponectin, macrophage migration inhibitory factor, C-reactive protein, procalcitonin, asymmetric dimethylarginine and homocysteine were measured.

## **RESULTS.**

Women in three groups did not show significant differences related to age (p = ns). Women in group A presented significant higher values of systolic blood pressure

than patients in group C ( $p < 0.05$ ). Women in group A and B showed significant higher values of diastolic blood pressure compared with women in control group ( $p < 0.05$ ). Women in both study group presented higher values of LH, FSH, FSH/LH relation, testosterone, androstenedione, serum glucose and fasting insulin compared with women in control group ( $p < 0.05$ ). There were not significant differences in estradiol concentrations in women of group B and C compares with group C ( $p = ns$ ). Sex hormone binding globulin was lower in both groups of women with diagnosis of polycystic ovary syndrome compared with controls ( $p < 0.05$ ).

Women in group A and B presented higher concentrations of aldosterone, plasma activity of rennin, rennin, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, adiponectin, macrophage migration inhibitory, procalcitonin, asymmetric dimethylarginine and homocysteine than patients of group C ( $p < 0.05$ ). Only women in group A showed higher values of C-reactive protein than women in group B and C ( $p < 0.05$ ).

Atorvastatin treatment for 6 months induced significant reduction in triglycerides, cholesterol, low- and high-density lipoprotein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, C-reactive protein, procalcitonin and asymmetric dimethylarginine concentrations in obese and non-obese women ( $p < 0.05$ ). It also produced an increase in adiponectin concentrations in both groups of women ( $p < 0.05$ ). There were not observed changes in macrophage migration inhibitory factor in obese and non-obese women ( $p = ns$ ).

#### **CONCLUSIONS.**

- \* Women with polycystic ovary syndrome show a state of hyperlipidemia, endothelial dysfunction and systemic inflammation.
- \* In women with polycystic ovary syndrome, obesity is associated to a worse lipid profile (lower concentrations of high density lipoproteins, higher concentrations of low-density lipoproteins and triglycerides), a higher inflammatory state (high concentrations of tumor necrosis factor alfa) and endothelial dysfunction (high concentrations of asymmetric dimethylarginine).
- \* Atorvastatin treatment in women with polycystic ovary syndrome with

hypercholesterolemia, obese and non-obese, induced a significant reduction in parameters of lipid dysfunction, systemic inflammation and endothelial dysfunction. Reduced all of them but did not normalize.

\* Atorvastatin treatment was not associated with any adverse effects.

**KEYWORDS:** Polycystic Ovary Syndrome, Atorvastatin, Obesity, Inflammation, Endothelial Dysfunction.

## ABREVIATURAS

---

ADMA = Dimetilarginina asimétrica.

ARNm = Ácido ribonucleíco mensajero.

AT = Receptores de angiotensina.

CCR = Receptores de quimocinas

CCR2 = Ligando 2 de quimiocina del motif C-C

DDAH = Dimetilarginina dimetilaminohidrolasa.

DM = Diabetes mellitus.

ECA = Enzima convertidora de angiotensina.

EGF = Factor de crecimiento epidérmico.

EGFR = Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

eNOS = Óxido nítrico sintetasa endotelial.

ERK 1 / 2 = Cinasa reguladora de señales extracelulares tipo 1 y 2.

FNTR = Receptor de membrana factor de necrosis tumoral alfa.

FSH = Folitropina.

HA = Hiperandrogenismo

HDL-C = Lipoproteínas de alta densidad.

HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

IDL-C= Lipoproteínas de densidad intermedia.

IKK = Inhibidor de NF-k $\beta$  cinasa

IL = Interleuquina.



IMC = índice de masa corporal.

iNOS = Óxido nítrico sintetasa inducible.

JNK1 = Cinasa aminoterminal c-Jun-1

LCAT = Lecitíncolesterolaciltransferasa.

LDL-C= Lipoproteínas de baja densidad.

LH = Lutotropina.

MAPK = Cinasas proteicas activadoras de la mitogénesis.

MCP = Proteínas quimioatrayentes de monocitos.

MMP = Metaloproteinasas de la matriz.

mTOR = Activación insulínica del “blanco” en mamíferos de la rapamicina

NADH = Nicotinamida adenina dinucleótido reducido.

NADPH = Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.

NF- $\kappa$ B = Factor nuclear kappa beta.

nNOS = Óxido nítrico sintetasa neuronal

NOS = Óxido nítrico sintetasa.

ON = Óxido nítrico.

PI3K = Fosfatidil inositol 3 cinasa

RI = Resistencia a la insulina.

RPR = Receptor de prorenina / renina.

S6K-1 = Cinasa ribosomal S6 tipo 1.

sFNTR = Fracción soluble de receptor de membrana factor de necrosis tumoral alfa.

SOPQ = Síndrome de ovarios poliquísticos.

SRA = Sistema renina angiotensina.

TG = Triglicéridos

TNF-alfa = Factor de necrosis tumoral alfa.

VLDL-C = Lipoproteínas de muy baja densidad.

VSG = Velocidad de sedimentación globular.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Abbasi F, Facchini F, Humphreys M, Reaven G. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal. **Atherosclerosis**. 146:175-178, 1999.
2. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, Gansevoort R, de Jong P, Gans R. Plasma procalcitonin is associated with obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. 95:E26-E31, 2010.
3. Abeywardena M, Leifert W, Warnes K, Varghese J, Head R. Cardiovascular biology of interleukin-6. **Curr Pharm Des**. 15:1809-21, 2009.
4. Achan V, Broadhead M, Malak M. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in human and actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 23:1455-9, 2003.
5. Adkisson E, Casey D, Beck D, Gurovich A, Martin J, Braith R. Central, peripheral and resistance arterial reactivity: fluctuates during the phases of the menstrual cycle. **Exp Biol Med (Maywood)**. 235:111-8, 2010.
6. Ahokas R, Sun Y, Bhattacharya S, Gerling I, Weber K. Aldosteronism and a proinflammatory vascular phenotype: role of Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in peripheral blood mononuclear cells. **Circulation**. 111:51-7, 2005
7. Alexander CJ, Tangchitnong EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. **Rev Obstet Gynecol**. 2(4):232-9, 2009.
8. Alexiou T, Boon W, Denton D, Nicolantonio R, Walker L, McKinley M. Angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme gene copy number and angiotensin and bradykinin peptide levels in mice. **J Hypertens**. 23:945-54, 2005.
9. Ali AM, Moaz MA, Ghoniem E, El Motaleb T, Sheri N. Reliability of serum procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in neonates. **Egypt J Immunol**. 15(1):75-84, 2008.
10. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker A. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. **Obstet Gynecol**. 101:1177-82, 2003.
11. Andreozzi F, Laratta E, Sciacqua A, Perticone F, Sesti G. Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells. **Circ Res**. 94:1211-8, 2004
12. Aneja A, El-Atat F, McFarlane S, Sowers J. Hypertension and obesity. **Recent Progr Horm Res**.

- 59:169-205, 2004.
13. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 290(6):E1140-4, 2006.
  14. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Célard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. **Crit Care Med.** 28(9):3171-6, 2000.
  15. Ardawi M, Rouzi A. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril.** 83:1708-16, 2005.
  16. Arellano-Plancarte A, Hernandez-Aranda J, Catt K, Olivares-Reyes J. Angiotensin-induced EGF receptor transactivation inhibits insulin signaling in C9 hepatic cells. **Biochem Pharmacol.** 79:733-745, 2010.
  17. Arikan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. **Fertil Steril.** 91:450-5, 2009.
  18. Arkan M, Hevener A, Greten F, Maeda S, Li Z, Long J, Wynshaw-Boris A, Poli G, Olefsky J, Karin M. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. **Nat Med.** 11(2):191-8, 2005.
  19. Arner P, Stenson B, Dungner E, Näslund E, Hoffstedt J, Ryden M, Dahlman I. Expression of six transmembrane protein of prostate 2 in human adipose tissue associates with adiposity and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab.** 93(6):2249-54, 2008.
  20. Ascer E, Bertolami M, Venturinelli M, Buccheri V, Souza J, Nicolau J, Ramires J, Serrano C. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. **Atherosclerosis.** 177(1):161-6, 2004.
  21. Auer J, Rammer M, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Relation of C-reactive protein levels to presence, extent, and severity of angiographic coronary artery disease. **Indian Heart J.** 54(3):284-8, 2002.
  22. Aukrust P, Halvorsen B, Ueland T, Michelsen AE, Skjelland M, Gullestad L, Yndestad A, Otterdal K. Activated platelets and atherosclerosis. **Expert Rev Cardiovasc Ther.** 8(9):1297-307, 2010.
  23. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key T, Knochenhauer E, Yildiz B. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. **J Clin Endocrinol Metab.** 89:2745-

- 2749, 2004.
24. Baliga B, Reynolds T, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes mellitus: Cardiovascular risk factors and effect of treatment with folic acid and pyridoxine. **Endocr Pract.** 6:435-441, 2000.
  25. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Dziura J, Duleba AJ. Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial. **J Clin Endocrinol Metab.** 92(2):456-61, 2007.
  26. Bar-On H, Kidron M, Friedländer Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Rosenberg I. Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. **J Inter Med.** 247:287-294, 2000.
  27. Bajaj M, Suraamornkul S, Kashyap S, Cusi K, Mandarin L, DeFronzo R. Sustained reduction in plasma free fatty acid concentration improves insulin action without altering plasma adipocytokine levels in subjects with strong family history of type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab.** 89:4649-55, 2004.
  28. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis A. Changing face of acute myocardial infarction in east London: a prospective cohort study of trends in management and outcome in the reperfusion era. **J Cardiovasc Risk.** 8(1):21-9, 2001.
  29. Bastard J, Maachi M, Lagathu C, Kim M, Caron M, Vidal H. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **Eur Cytokine Netw.** 17:4-12, 2006.
  30. Batenburg W, Jan Danser A. The (Pro) renin receptor: a new addition to the renin-angiotensin system?. **Eur J Pharmacol.** 585:320-324, 2008.
  31. Battaglia C, Mancini F, Cianciosi A, Busacchi P, Facchinetti F, Marchesini GR, Marzocchi R, De Aloysio D. Vascular risk in young women with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome. **Obstet Gynecol.** 111(2 Pt 1):385-95, 2008.
  32. Benson S, Janssen O, Hahn S, Tan S, Dietz T, Mann K. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. **Brain Behav Immun.** 22:177-84, 2008.
  33. Berg J, Björck L, Dudas K, Lappas G, Rosengren A. Symptoms of a first acute myocardial infarction in women and men. **Gend Med.** 6(3):454-62, 2009.
  34. Berg M, Fraker DL, Alexander HR. Characterization of differentiation factor/leukaemia inhibitory factor effect on lipoprotein lipase activity and mRNA in 3T3-L1 adipocytes. **Cytokine.** 6(4):425-32, 1994.

35. Bhathena R. Insulin resistance and the long-term consequences of polycystic ovary syndrome. **J Obstet Gynaecol.** 31:105-110, 2011.
36. Blake G, Ridker P. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. **J Intern Med.** 252:283-294, 2002.
37. Bleske B, Nicklas J, Bard R, Brook R, Gurbel P, Bliden K, Rajagopalan S, Pitt B. Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level. **J Am Coll Cardiol.** 47(2):338-41, 2006.
38. Blüher M, Kratzsch J, Paschke R. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha, angiotensin II, growth hormone, and IGF-I are not elevated in insulin-resistant obese individuals with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care.** 24(2):328-34, 2001.
39. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase. **Cir Res.** 87:99-105, 2000.
40. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis. **Circulation.** 95:2068-74, 1997.
41. Boger RH, Lenzen H, Hanefeld C, Barting A, Osterziel KJ, Kusus M. Asymmetric dimethylarginine: an endogenous inhibitor of NO synthase is a predictor of the risk for coronary heart disease. Results of a multicentric CARDIAC study. **Circulation.** 108 Suppl 4:252-6, 2003.
42. Boger RH, Vallance P, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase. **Atherosclerosis Suppl.** 4:1-3, 2003.
43. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, Simoneau D, Nozza A, Martineau P, Davignon J; CAP Investigators. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. **Clin Ther.** 30(12):2298-313, 2008.
44. Bornfeldt K, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. **Cell Metab.** 14:575-85, 2011.
45. Bornstein S, Abu-Asab M, Glasow A, Páth G, Hauner H, Tsokos M, Chrousos G, Scherbaum W. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. **Diabetes.** 49(4):532-8, 2000.

46. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. **FASEB J**. 13(10):1231-8, 1999.
47. Boushey C, Shirley A, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intake. **JAMA**. 274:1049-1057, 1995.
48. Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 296(4):E581-91, 2009.
49. Brändle M, Lehmann R, Maly FE, Schmid C, Spinass GA. Diminished insulin secretory response to glucose but normal insulin and glucagon secretory responses to arginine in a family with maternally inherited diabetes and deafness caused by mitochondrial tRNA(LEU(UUR)) gene mutation. **Diabetes Care**. 24:1253-1258, 2001.
50. Braga M, Leiter L. Role of renin-angiotensin system blockade in patients with diabetes mellitus. **Am J Cardiol**. 104:835-839, 2009.
51. Branigan EF, Estes A, Walker K, Rothgeb J. Thorough sonographic oocyte retrieval during in vitro fertilization produces results similar to ovarian wedge resection in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome. **Am J Obstet Gynecol**. 194(6):1696-700, 2006.
52. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hutberg B. Homocysteine and cystine: Determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. **J Intern Med**. 236:633-641, 1994.
53. Braun-Menendez E, Fasciolo J, Leloir L. The substance causing renal hypertension. **J Physiol (Lond)**. 98:283-298, 1940.
54. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber P, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. 89:3835-3840, 2004.
55. Brinkworth G, Noakes M, Moran L, Norman R, Clifton P. Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. **BJOG**. 113:1308-14, 2006.
56. Brochu M, Tchernof A, Dionne I, Sites C, Eltabbakh G, Sims E, Poehlman E. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? **J Clin Endocrinol Metab**. 86(3):1020-5, 2001.
57. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL; American



- Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. **Diabetes Care**. 31(4):811-22, 2008.
58. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha by weight loss. **Obes Res**. 10(6):499-506, 2002.
59. Bunck M, Giltay E, Diamant M, Gooren L, Teerlink T. Differential effects of cross-sex hormonal treatment on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in healthy male-to-female and female-to-male transsexuals. **Atherosclerosis**. 206:245-50, 2009.
60. Busch M, Fleck C, Wolf G, Stein G. Asymmetrical (ADMA) and symmetrical dimethylarginine (SDMA) as potential risk factors for cardiovascular and renal outcome in chronic kidney disease - possible candidates for paradoxical epidemiology? **Amino Acids**. 30:225-32, 2006.
61. Caballero A, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porramatikul S. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. **Diabetes Care**. 31:576-82, 2008.
62. Cai D, Yuan M, Frantz D, Melendez P, Hansen L, Lee J, Shoelson S. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. **Nat Med**. 11(2):183-90, 2005.
63. Calandra T, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a glucocorticoid counter-regulator within the immune system. **Crit Rev Immunol**. 17:77-88, 1997.
64. Calver A, Collier J, Leone A. Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. **J Hum Hypertens**. 7:193-4, 1993.
65. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. **Nat Rev Drug Discov**. 9(2):107-15, 2010.
66. Cardellini M, Perego L, D'Adamo M, Marini M, Procopio C, Hribal M. C-174G polymorphism in the promoter of the interleukin-6 gene is associated with insulin resistance. **Diabetes Care**. 28:2007-12, 2005.
67. Carey R, Siragy H. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. **Endocr Rev**. 24:261-271, 2003.
68. Carlsson P. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. **Diabetologia**. 41:127-133, 1998.

69. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. **Circulation**. 109(23 Suppl 1):III2-7, 2004.
70. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Paladini R. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. **Crit Care Med**. 37(6):1845-9, 2009.
71. Castro P, Miranda R, Verdejo H, Greig D, Gabrielli L, Alcaino H, Chiong M, Bustos C, Garcia L, Mellado R, Vukasovic J, Godoy I, Lavandero S. Pleiotropic effects of atorvastatin in heart failure: role in oxidative stress, inflammation, endothelial function, and exercise capacity. **J Heart Lung Transplant**. 27(4):435-41, 2008.
72. Catapano AL. Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. **Curr Med Res Opin**. 25(2):431-47, 2009.
73. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. **Circulation**. 88:2149-55, 1993.
74. Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, Pepys MB, Kooner JS. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. **Circulation**. 104(2):145-50, 2001.
75. Chan DC, Watts GF, Ooi EM, Ji J, Johnson AG, Barrett PH. Atorvastatin and fenofibrate have comparable effects on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in men with the metabolic syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 28(10):1831-7, 2008.
76. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. **Proc Natl Acad Sci USA**. 99(20):13043-8, 2002.
77. Chang AY, Wild RA. Characterizing cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome: more than the sum of its parts? **Semin Reprod Med**. 27(4):299-305, 2009.
78. Chen YJ, Zhang LQ, Wang GP, Zeng H, Lü B, Shen XL, Jiang ZP, Chen FP. Adiponectin inhibits tissue factor expression and enhances tissue factor pathway inhibitor expression in human endothelial cells. **Thromb Haemost**. 100(2):291-300, 2008.
79. Chen A, Mumick S, Zhang C, Lamb J, Dai H, Weingarh D, Mudgett J, Chen H, MaCneil DJ, Reitman ML, Qian S. Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. **Obes Res**. 13(8):1311-20, 2005.

80. Chen M, Xu F, Wang Y, Zhang G, Yi Q, Zhang H, Luo J. Statins initiated after hypertrophy inhibit oxidative stress and prevent heart failure in rats with aortic stenosis. **J Mol Cell Cardiol.** 37(4):889-96, 2004.
81. Chen M, McAinch A, Macaulay S, Castelli L, O'Brien P, Dixon J. Impaired activation of AMP-kinase and fatty acid oxidation by globular adiponectin in cultured human skeletal muscle of obese type 2 diabetics. **J Clin Endocrinol Metab.** 90:3665-72, 2005.
82. Cheung AT, Wang J, Ree D, Kolls JK, Bryer-Ash M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces hepatic insulin resistance in obese Zucker (fa/fa) rats via interaction of leukocyte antigen-related tyrosine phosphatase with focal adhesion kinase. **Diabetes.** 49(5):810-9, 2000.
83. Choi K, Lee J, Lee K, Seo J, Oh J, Kim S. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF- $\alpha$ , and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. **Diabetes Res Clin Pract.** 64:99-106, 2004.
84. Christoforidis D, Chassot PG, Mosimann F, Lienard D, Brunstein F, Bejko D, Lejeune FJ, Chiolero R. Isolated limb perfusion: distinct tourniquet and tumor necrosis factor effects on the early hemodynamic response. **Arch Surg.** 138(1):17-25, 2003.
85. Church T, Willis M, Priest E, Lamonte M, Earnest C, Wilkinson W. Obesity, macrophage migration inhibitory factor, and weight loss. **Int J Obes (Lond).** 29:675-81, 2005.
86. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Shiboka J. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod.** 15:785-789, 2000.
87. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus FK. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. **Crit Care Med.** 30(4):757-62, 2002.
88. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. **Crit Care Med.** 32(5):1166-9, 2004.
89. Cockerill G, Huehns T, Weerasinghe A, Stocker C, Lerch P, Miller N, Haskard D. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. **Circulation.** 103(1):108-12, 2001.
90. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. **Reprod Biomed Online.** 17(1):151-60, 2008.

91. Colussi G, Catena C, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Sechi L. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. **Diabetes Care.** 30:2349-54, 2007.
92. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet.** 361(9374):2005-16, 2003.
93. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. **Endocrinology.** 143(3):998-1007, 2002.
94. Cook N, Buring J, Ridker P. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. **Ann Intern Med.** 145:21-9, 2006
95. Cooper S, Whaley A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, Stas S, Sowers J. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 293:H2009-H2023, 2007.
96. Croignani P, Nicolosi A. Polycystic ovarian disease: Heritability and heterogeneity. **Hum Reprod Update.** 7:3-7, 2001.
97. Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, Breier B, Blum WF, Robinson EM. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. **J Clin Endocrinol Metab.** 87(1):235-9, 2002.
98. Dahaba A, Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? **Minerva Anesthesiol.** 75:447-452, 2009.
99. Dandona P, Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Tripathy C, Hofmeyer D. Increased plasma concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin. **J Clin Endocrinol Metab.** 89:5043-7, 2004.
100. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. **J Clin Endocrinol Metab.** 86:355-62, 2001.
101. Davidson M, Rooney M, Drucker J, Eugene Griffin H, Oosman S, Beckert M; LCP-AtorFen

- Investigators. Efficacy and tolerability of atorvastatin/fenofibrate fixed-dose combination tablet compared with atorvastatin and fenofibrate monotherapies in patients with dyslipidemia: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. **Clin Ther.** 31(12):2824-38, 2009.
102. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. **Circulation.** 109(23 Suppl 1):III39-43, 2004.
103. De S, Searles G, Haddad H. The prevalence of cardiac risk factors in women 45 years of age or younger undergoing angiography for evaluation of undiagnosed chest pain. **Can J Cardiol.** 18(9):945-8, 2002.
104. De Gasparo M, Catt K, Inagami T, Wright J, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. **Pharmacol Rev.** 52:415-472, 2000.
105. De Leo V, Musacchio M, Morgante G, La Marca A, Petraglia F. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. **Minerva Ginecol.** 56:53-62, 2004.
106. De Pergola G, Pannaciulli N, Zamboni M, Minenna A, Brocco G, Sciaraffia M. Homocysteine plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese premenopausal women. **Diabetes Nutr Metab.** 14:253-258, 2001.
107. Death A, McGrath K, Sader M, Nakhla S, Jessup W, Handelsman D. Dihydrotestosterone promotes vascular cell adhesion molecule-1 expression in male human endothelial cells via a nuclear factor-kappaB-dependent pathway. **Endocrinology.** 145:1889-97, 2004.
108. Deddish P, Marcic B, Jackman H, Wang H, Skidgel R, Erdös E. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin (1-7) and keto-ACE. **Hypertension.** 31:912-917, 1998.
109. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, Camurdan MO, Bibero?lu G, Yesilkaya E. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf).** 67:129-34, 2007.
110. Deprés J, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais G, Moorjani S. Hyperinsulinemia an independent risk factor for ischemic heart disease. **N Engl J Med** 334:952-957, 1996.
111. Dessi P, Sarzani R, Rappelli A. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects. **J Nephrol.** 11:296-299, 1998.
112. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Polycystic ovary syndrome (PCOS). **Ann**

- Endocrinol (Paris)**. 71(1):8-13, 2010.
113. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, Katsilambros N, Kreams G, Panidis D. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. **Hum Reprod**. 21(6):1426-31, 2006.
114. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. **Eur J Clin Invest**. 36:691-7, 2006.
115. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart R, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circ Res**. 87:E1- E9, 2000.
116. Dragomir E, Tircol M, Manduteanu I, Voinea M, Simionescu M. Aspirin and PPAR-alpha activators inhibit monocyte chemoattractant protein-1 expression induced by high glucose concentration in human endothelial cells. **Vascul Pharmacol**. 44:440-9, 2006.
117. Dremsizov T, Clermont G, Kellum J, Kalassian K, Fine M, Angus D. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? **Chest**. 129(4):968-78, 2006.
118. Dückelmann C, Mittermayer F, Haider D, Altenberger J, Wolzt M. Plasma asymmetric dimethylarginine and cardiovascular events in patients with acute decompensated heart failure. **Transl Res**. 152(1):24-30, 2008.
119. Dunaif A, Segal K, Shelley D, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**. 41:1257-66, 1992.
120. Dyck D, Heigenhauser G, Bruce C. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. **Acta Physiol (Oxf)**. 186:5-16, 2006.
121. Eberhardt RT, Loscalzo J. Nitric oxide in atherosclerosis. En: Loscalzo J, Vita JA, editors. Nitric oxide and cardiovascular system. New Jersey: Human Press; p. 273-96, 2000.
122. Eikelboom J, Lonn E, Genest J. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. **Ann Intern Med**. 131:363-375, 1999.
123. Elhendy A, Geleijnse ML, Van Domburg RT, Nierop PR, Poldermans D, Bax JJ, Tencate FJ, Nosir YF, Ibrahim MM, Roelandt JR. Gender differences in the accuracy of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. **Am J Cardiol**. 80(11):1414-8, 1997.

124. Ellacott K, Murphy J, Marks D, Cone R. Obesity-induced inflammation in white adipose tissue is attenuated by loss of melanocortin-3 receptor signaling. **Endocrinology**. 148:6186-94, 2007.
125. Engelberts I, Stephens S, Francot G, van der Linden C, Buurman W. Evidence for different effects of soluble TNF-receptors on various TNF measurements in human biological fluids. **Lancet**. 338:515-6, 1991.
126. Escobar-Morreale H, Calvo R, Villuendas G, Sancho J, San Millán J. Association of polymorphisms in the interleukin 6 receptor complex with obesity and hyperandrogenism. **Obes Res**. 11:987-96, 2003.
127. Escobar-Morreale H, Villuendas G, Botella-Carretero J, Sancho J, San Millán J. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. **Diabetologia**. 46:625-33, 2003.
128. Esteghamati A, Abbasi M, Nakhjavani M, Yousefizadeh A, Basa AP, Afshar H. Prevalence of diabetes and other cardiovascular risk factors in an Iranian population with acute coronary syndrome. **Cardiovasc Diabetol**. 5:15, 2006.
129. Fagius J. Sympathetic nerve activity in metabolic control--some basic concepts. **Acta Physiol Scand**. 177:337-43, 2003.
130. Faloia E, Canibus P, Gatti C, Frezza F, Santangelo M, Garrapa G. Body composition, fat distribution and metabolic characteristics in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. **J Endocrinol Invest**. 27:424-429, 2004.
131. Faraci FM, Brian JE, Heistad DD. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. **Am J Physiol**. 269:H1522-H7, 1995.
132. Fasshauer M, Klein J, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Paschke R. Monocyte chemoattractant protein 1 expression is stimulated by growth hormone and interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. **Biochem Biophys Res Commun**. 317(2):598-604, 2004.
133. Feldt S, Batenburg W, Mazak I, Maschke U, Wellner M, Kvakan H. Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. **Hypertension**. 51:682-688, 2008.
134. Fernandez-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Peñarroja G, Broch M, Pérez A, Richart C, Engel P, Ricart W. Shedding of TNF-alpha receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 282(4):E952-9, 2002.

135. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. **J Clin Endocrinol Metab.** 86(3):1154-9, 2001.
136. Ferrara C, Goldberg A. Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care.** 24(2):245-9, 2001.
137. Festa A, Williams K, Tracy R, Wagenknecht L, Haffner S. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. **Circulation.** 113:1753-9, 2006.
138. Fliser D, Schaefer F, Schmid D, Veldhuis J, Ritz E. Angiotensin II affects basal, pulsatile, and glucose-stimulated insulin secretion in humans. **Hypertension.** 30:1156-1161, 1997.
139. Ford E. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*; 13:561-568, 2002.
140. Fornoni A, Pileggi A, Molano R, Sanabria N, Tejada T, Gonzalez-Quintana J, Ichii H, Inverardi L, Ricordi C, Pastori R. Inhibition of c-jun N terminal kinase (JNK) improves functional beta cell mass in human islets and leads to AKT and glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) phosphorylation. **Diabetologia.** 51(2):298-308, 2008.
141. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N; West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. **Diabetes.** 51(5):1596-600, 2002.
142. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. **Arch Physiol Biochem.** 117(3):151-64, 2011.
143. Fröhlich M. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. **Diabetes Care.** 23:1835-1839, 2000.
144. Fukutto JM, Wood KS, Byrns RE, Ignarro LJ. NG-amino-L-arginine: a new potent antagonist of L-arginine-mediated endothelium-dependent relaxation. **Biochem Biophys Res Commun.** 168:458-65, 1990.
145. Fuller P. Aldosterone and DNA: the 50th anniversary. **Trends Endocrinol Metab.** 15:143-146, 2004.
146. Fulop A. Genetics and genomics of hepatic acute phase reactants: a mini-review. **Inflamm Allergy Drug Targets.** 6:109-15, 2007.



147. Furchgott RF, Zawadki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**. 288:373-6, 1980.
148. Furuhashi M, Ura N, Takizawa H, Yoshida D, Moniwa N, Murakami H. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. **J Hypertens**. 22:1977-82, 2004.
149. Fyhrquist F, Sajonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. **J Intern Med**. 264:224-236, 2008.
150. Ganten D, Marquez-Julio A, Granger P, Hayduk K, Karsunky K, Boucher R, Genest J. Renin in dog brain. **Am J Physiol**. 221:1733-1737, 1971.
151. Galán A, Formiguera X, Rey-Joly C. Asymmetric dimethylarginine as cardiovascular risk factor. **Med Clin (Barc)**. 131:271-5., 2008.
152. Gallistl S, Sudi K, Mängee H, Erwa W, Borkenstein M. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine level in obese children and adolescent. **Diabetes Care**. 23:1348-1352, 2000.
153. Gao Z, Zhang X, Zuberi A, Hwang D, Quon M, Lefevre M, Ye J. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. **Mol Endocrinol**. 18(8):2024-34, 2004.
154. García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J, Sánchez F, Marcos MA, De Roux A, Torres A. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. **Eur Respir J**. 21(4):702-5, 2003.
155. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, DeFronzo R, Ferrannini E. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**. 87(11):5098-103, 2002.
156. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, Couture P, Dufour R, Fodor G, Francis GA, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter L, Lewis GF, Lonn E, Mancini GB, Pearson GJ, Sniderman A, Stone JA. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. **Can J Cardiol**. 25(10):567-79, 2009.
157. Glossmann H, Baukal A, Catt K. Angiotensin II receptors in bovine adrenal cortex. Modification of angiotensin II binding by guanyl nucleotides. **J Biol Chem**. 249:664-666, 1974.
158. Glueck CJ, Morrison JA, Goldenberg N, Wang P. Coronary heart disease risk factors in adult

- premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. **Metabolism**. 58(5):714-21, 2009.
159. Glueck C, Morrison J, Wang P. Insulin resistance, obesity, hypofibrinolysis, hyperandrogenism, and coronary heart disease risk factors in 25 pre-perimenarchal girls age < or =14 years, 13 with precocious puberty, 23 with a first-degree relative with polycystic ovary syndrome. **J Pediatr Endocrinol Metab**. 21:973-84, 2008.
160. Giltav E, Hoogeveen E, Elbers J, Gooren L, Asscheman H, Stehouwer C. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy non-obese subjects. **Atherosclerosis**. 139:197-198, 1998.
161. González F, Rote N, Minium J, Weaver A, Kirwan J. Elevated circulating levels of macrophage migration inhibitory factor in polycystic ovary syndrome. **Cytokine**. 51:240-4, 2010.
162. González F, Rote N, Minium J, Kirwan J. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. **Metabolism**. 58:954-62, 2009.
163. González F, Rote N, Minium J, Kirwan J. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. 91:336-40, 2006.
164. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetrical methyl -L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol**. 37:489-92, 2001.
165. Göser S, Ottl R, Brodner A, Dengler TJ, Torzewski J, Egashira K, Rose NR, Katus HA, Kaya Z. Critical role for monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1alpha in induction of experimental autoimmune myocarditis and effective anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy. **Circulation**. 112(22):3400-7, 2005.
166. Gross BB, Jaffe EA, Levi R, Kilbourn RG. Cytokine activated endothelial cells express an isotype of nitric oxide synthase which is tetrahydrobiopterin-dependent, calmodulin-independent and inhibited by arginine analogs with a rank-order of potency characteristic of activated macrophages. **Biochem Biophys Res Commun**. 170:823-9, 1991.
167. Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, Boyko V, Leor J, Cohen M, Mandelzweig L, Mazouz B, Stern S, Behar S. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: A prospective observational community-based study. Israeli Thrombolytic Survey Group. **Circulation**. 102(20):2484-90, 2000.
168. Govind A, Obhrai M, Clayton R. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait:

- Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. **J Clin Endocrinol Metab.** 84:38-43, 1999.
169. Gradman A, Pinto R, Kad R. Current concepts: rennin inhibition in the treatment of hypertension. **Curr Opin Pharmacol.** 8:120-126, 2008.
170. Graham I, Daly L, Refsum H, Robinson K, Brattstrom L, Ueland P. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. **JAMA.** 277:1775-1781, 1997.
171. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, Gamba P, Mancia G. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. **Diabetologia.** 48:1359-1365, 2005.
172. Greenberg A, Obin M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. **Am J Clin Nutr.** 83(2):461S-465S, 2006.
173. Gross SS, Stuehr DJ, Aisaka K, Jaffe EA, Levi R, Griffith OW. Macrophage and endothelial nitric oxide synthesis: cell type selective inhibition by NG-aminoarginine, NG-nitroarginine and NG-methyl-arginine. **Biochem Biophys Res Commun.** 170:96-103, 1990.
174. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Curr Opin Cardiol.** 21(1):1-6, 2006.
175. Gudnason V, Stansbie D, Scott J, Bowron A, Nicaud V, Humphries S. C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): Its frequency and impact on plasma homocysteine concentrations in different European populations (EARS group). **Atherosclerosis.** 136:347-354, 1998.
176. Gupta A, Ten S, Anhalt H. Serum levels of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are linked to insulin resistance and glucose intolerance in children. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 18(1):75-82, 2005.
177. Gupta S. Molecular steps of tumor necrosis factor receptor-mediated apoptosis. **Curr Mol Med.** 1(3):317-24, 2001.
178. Güçlü F, Özmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. **Biomed Pharmacother.** 58(10):614-8, 2004.

179. Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. **Gynecol Endocrinol.** 23:505-10, 2007.
180. Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. **Gynecol Endocrinol.** 23:505-10, 2007.
181. Guzick D, Talbott E, Sutton Tyrrell K, Herzog H, Kuller L, Wolfson S. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: Initial results from a case-control study. **Am J Obstet Gynecol.** 174:1224-1232, 1997.
182. Hacıhanefioglu B, Seyisoglu H, Karsidag K, Elter K, Aksu F, Yilmaz T. Influence of insulin resistance on total renin level in normotensive women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril.** 73:261-265, 2000.
183. Hahn S, Tan S, Sack S, Kimmig R, Quadbeck B, Mann K. Prevalence of the metabolic syndrome in German women with polycystic ovary syndrome. **Exp Clin Endocrinol Diabetes.** 115:130-135, 2007.
184. Han S, Koh K, Quon M, Lee Y, Shin E. The effects of simvastatin, losartan, and combined therapy on soluble CD40 ligand in hypercholesterolemic, hypertensive patients. **Atherosclerosis.** 190(1):205-11, 2007.
185. Hanley A, Festa A, D'Agostino R, Wagenknecht L, Savage P, Tracy R. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. **Diabetes.** 53:1773-81, 2004.
186. Harp J, Henry S, Di Girolamo M. Dietary weight loss decreases serum angiotensin-converting enzyme activity in obese adult. **Obes Res.** 10:985-990, 2002.
187. Hassa H, Tanir H, Yildiz Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism. **Arch Gynecol Obstet.** 274:227-32, 2006.
188. Hayashi T, Takai S, Yamashita C. Impact of the renin-angiotensin-aldosterone-system on cardiovascular and renal complications in diabetes mellitus. **Curr Vasc Pharmacol.** 8:189-197, 2001.
189. Hazel M, Cooksey RC, Jones D, Parker G, Neidigh JL, Witherbee B, Gulve EA, McClain DA. Activation of the hexosamine signaling pathway in adipose tissue results in decreased serum adiponectin and skeletal muscle insulin resistance. **Endocrinology.** 145(5):2118-28, 2004.

190. Heidemann C, Sun Q, van Dam R, Meigs J, Zhang C, Tworoger S. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. **Ann Intern Med.** 149:307-16, 2008.
191. Henningsson S, Håkansson A, Westberg L, Baghaei F, Rosmond R, Holm G, Ekman A, Nissbrandt H, Eriksson E. Interleukin-6 gene polymorphism -174G/C influences plasma lipid levels in women. **Obesity (Silver Spring).** 14(11):1868-73, 2006.
192. Herder C, Kolb H, Koenig W, Haastert B, Müller-Scholze S, Rathmann W. Association of systemic concentrations of macrophage migration inhibitory factor with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg, Survey 4 (KORA S4). **Diabetes Care.** 29:368-71, 2006.
193. Hemelaar M, van der Mooren M, Rad M, Kluff C, Kenemans P. Effects of non-oral postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risk: a systematic review. **Fertil Steril.** 90:642-72, 2008.
194. Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J, Kaltwasser P, Westphal S. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. **J Clin Endocrinol Metab.** 93:82-90, 2008.
195. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. **QJM.** 96(11):793-807, 2003.
196. Hokeness K, Kuziel W, Biron C, Salazar-Mather T. Monocyte chemoattractant protein-1 and CCR2 interactions are required for IFN-alpha/beta-induced inflammatory responses and antiviral defense in liver. **J Immunol.** 174(3):1549-56, 2005.
197. Holewijn S, den Heijer M, Swinkels D, Stalenhoef A, de Graaf J. The metabolic syndrome and its traits as risk factors for subclinical atherosclerosis. **J Clin Endocrinol Metab.** 94(8):2893-2899, 2009.
198. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** 80:2586-2593, 1995.
199. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. **Science.** 271(5249):665-8, 1996.
200. Hu D, Hannah J, Gray RS, Jablonski KA, Henderson JA, Robbins DC, Lee ET, Welty TK, Howard

- BV. Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. **Obes Res.** 8(6):411-21, 2000.
201. Hu F, Meigs J, Li T, Rifai N, Manson J. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. **Diabetes.** 53:693-700, 2004.
202. Huang Y, Wongamorntham S, KASTING J, McQuillan D, Owens R, Yu L. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. **Kidney Int.** 69:105-113, 2006.
203. Huang Y, Noble N, Zhang J, Xu C, Border W. Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. **Kidney Int.** 72:45-52, 2007.
204. Hube F, Birgel M, Lee YM, Hauner H. Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Eur J Clin Invest.** 29(8):672-8, 1999.
205. Hunyady L, Catt K. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. **Mol Endocrinol.** 20:953-970, 2006.
206. Hutchinson W. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. **Clin Chem.** 46:934-938, 2000.
207. Hyun Y, Lew D, Park S, Kim C, Paik W, Kim S. Enzymic methylation of arginyl residues in -gly-arg-gly- peptides. **Biochem J.** 348:573-8, 2000.
208. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. **J Clin Endocrinol Metab.** 89(9):4331-7, 2004.
209. Ideh J, Fujiya S, Aanuma Y. Effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on plasma lipids and steroid hormones. **Clin Ther.** 12:410-420, 1990.
210. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. **Lancet.** 357(9258):763-7, 2001.
211. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. **JAMA.** 298(7):776-85, 2007.
212. Ishii T, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Maruyama H, Saruta T. Tumor necrosis factor alpha gene

- G-308A polymorphism, insulin resistance, and fasting plasma glucose in young, older, and diabetic Japanese men. **Metabolism**. 49(12):1616-8, 2000.
213. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. **Circulation**. 99:3092-5, 1999.
214. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. **Hypertension**. 43:1318-23, 2004.
215. Jabbour H, Kelly R, Fraser H, Critchley H. Endocrine regulation of menstruation. **Endocr Rev**. 27:17-46, 2006.
216. Janatuinen T, Laakso J, Laaksonen R, Vesalainen R, Nuutila P, Lehtimäki T, Raitakari O, Knuuti J. Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults. **Vasc Med**. 8(3):185-9. 2003.
217. Jang C, Choi J, Byun M, Jue D. Chloroquine inhibits production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. **Rheumatology (Oxford)**. 45(6):703-10, 2006.
218. Jayagopal V, Kilpatrick E, Holding S, Jennings P, Atkin S. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. 90:729-733, 2005.
219. Jaikaran E, Clark A. Islet amyloid and type 2 diabetes: From molecular misfolding to islet pathophysiology. **Biochem Biophys Acta**. 1537:179-203, 2001.
220. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy S, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. **Circulation**. 103(15):1933-5, 2001.
221. Jamaluddin M, Meng T, Sun J, Boldogh I, Han Y, Brasier AR. Angiotensin II induces nuclear factor (NF)-kappaB1 isoforms to bind the angiotensinogen gene acute-phase response element: a stimulus-specific pathway for NF-kappaB activation. **Mol Endocrinol**. 14(1):99-113, 2000.
222. Jan-Danser A, Batenburg W, Van Esch J. Prorenin and the (pro) renin receptor - an update. **Nephrol Dial Transplant**. 22:1288-1292, 2007.
223. Jansson L. The regulation of pancreatic islet blood flow. **Diab Metab Rev**. 10:407-416, 1994.
224. Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Blanco F. Immune-neuroendocrine interactions and autoimmune diseases. **Clin Dev Immunol**. 13(2-4):109-23, 2006.

225. Jia XW, Tian YP, Wang Y, Deng XX, Dong ZN. Correlation of polymorphism in IL-6 gene promoter with BMI, inflammatory factors, and pathogenesis and progression of CHD. **Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi**. 15(6):1270-5, 2007.
226. Jiang G, Dallas-Yang Q, Liu F, Moller D, Zhang B. Salicylic acid reverses phorbol 12-myristate-13-acetate (PMA)- and tumor necrosis factor alpha (TNFalpha)-induced insulin receptor substrate 1 (IRS1) serine 307 phosphorylation and insulin resistance in human embryonic kidney 293 (HEK293) cells. **J Biol Chem**. 278(1):180-6, 2003.
227. Jónsdóttir LS, Sigfússon N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. **J Cardiovasc Risk**. 9(2):67-76, 2002.
228. Johnson G, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. **Science**. 298(5600):1911-2, 2002.
229. Joyce CW, Amar MJ, Lambert G, Vaisman BL, Paigen B, Najib-Fruchart J, Hoyt RF JR, Neufeld ED, Remaley AT, Fredrickson DS, Brewer HB, Santamarina-Fojo S. The ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) modulates the development of aortic atherosclerosis in C57BL/6 and apoE-knockout mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 99(1):407-12, 2002.
230. Julius U. Influence of plasma free fatty acids on lipoprotein synthesis and diabetic dyslipidemia. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**. 111(5):246-50, 2003.
231. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, Kim SP, Van Citters GW, Dea MK, Bergman RN. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 288(2):E454-61, 2005.
232. Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Cerivastatin potentiates nitric oxide release and enos expression through inhibition of isoprenoids synthesis. **J Physiol Pharmacol**. 53(4 Pt 1):585-95, 2002.
233. Kang L, Heng W, Yuan A, Baolin L, Fang H. Resveratrol modulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes: Relative to inhibition of inflammatory responses. **Biochimie**. 92(7):789-96, 2010.
234. Karaduman M, Sengul A, Oktenli C, Pekel A, Yesilova Z, Musabak U, Sanisoglu S, Gunay C, Baysan O, Kocar I, Tatar H, Ozata M. Tissue levels of adiponectin, tumour necrosis factor-alpha, soluble intercellular adhesion molecule-1 and heart-type fatty acid-binding protein in human coronary atherosclerotic plaques. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 64(2):196-202, 2006.
235. Kaski JC. Rapid coronary artery disease progression and angiographic stenosis morphology. **Ital**



- Heart J.** 1(1):21-5, 2000.
236. Kato A, Odamaki M, Maruyama Y, Hishida A. Association between circulating leptin and soluble receptors for tumor necrosis factor- $\alpha$  in hemodialysis patients. **Clin Nephrol.** 56(5):370-7, 2001.
237. Kaya C, Pabuçcu R, Koca C, Ocuz A, Erkan A, Korkmaz A. Relationship between interleukin-6 levels and ambulatory blood pressure in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril.** 94:1437-43, 2010.
238. Keegan A, Liao LM, Boyle M. 'Hirsutism': a psychological analysis. **J Health Psychol.** 8(3):327-45, 2003.
239. Kelestimur F, Unluhizarci K, Baybuga H, Atmaca H, Bayram F, Sahin Y. Prevalence of polycystic ovarian changes and polycystic ovary syndrome in premenopausal women with treated type 2 diabetes mellitus. **Fertil Steril.** 86(2):405-10, 2006.
240. Kern P, Di Gregorio G, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. **Diabetes.** 52:1779-85, 2003.
241. 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.** 280(5):E745-51, 2001.
242. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. **J Clin Invest.** 95(5):2111-9, 1995.
243. Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. **Endocrinology.** 146:1473-1481, 2005.
244. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schaffer J, Barbey M, Koch KM. Asymmetric dimethylarginine plasma concentration differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. **J Am Soc Nephrol.** 10:594-600, 1999.
245. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. **Circulation.** 109:172-7, 2004.
246. Kim M, Kim E, Passen E, Meyer J, Kang C. Cortisol and estradiol; nongenetic factors for hyperhomocysteinemia. **Metabolism.** 46:247-249, 1997.

247. Kim J, Yeh D, Ver M, Carranza A, Conrads T, Veenstra T, Harrington M, Quon M. Phosphorylation of Ser24 in the pleckstrin homology domain of insulin receptor substrate-1 by Mouse Pelle-like kinase/interleukin-1 receptor-associated kinase: cross-talk between inflammatory signaling and insulin signaling that may contribute to insulin resistance. **J Biol Chem.** 280(24):23173-83, 2005.
248. Kinlay S, Schwartz G, Olsson A, Rifai N, Szarek M, Waters D, Libby P, Ganz P; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 28(1):142-7, 2008.
249. Klein S, Fontana L, Young V, Coggan A, Kilo C, Patterson B, Mohammed B. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factor for coronary heart disease. **N Engl J Med.** 350:2549-2557, 2004.
250. Knowles RG, Palacios M, Palmer RMJ, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: an induction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 89:5159-62, 1992.
251. Koba S, Hirano T, Sakaue T, Takeuchi H, Adachi M, Katagiri T. An increased number of very-low-density lipoprotein particles is strongly associated with coronary heart disease in Japanese men, independently of intermediate-density lipoprotein or low-density lipoprotein. **Coron Artery Dis.** 13(5):255-62, 2002.
252. Kolonin MG, Saha PK, Chan L, Pasqualini R, Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. **Nat Med.** 10(6):625-32, 2004.
253. Kopp HP, Krzyzanowska K, Möhlig M, Spranger J, Pfeiffer AF, Schernthaner G. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. **Int J Obes (Lond).** Jul;29(7):766-71, 2005.
254. Korczowski B. Serum procalcitonin concentration in children with liver disease. **Pediatr Infect Dis J.** 25(3):268-9, 2006.
255. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. **Hypertens Res.** 33:386-93, 2010.
256. Kraus D, Jäger J, Meier B, Fasshauer M, Klein J. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. **Horm Metab Res.** 37:455-459, 2005.
257. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Keller P, Keller C, Pedersen BK. Insulin stimulates interleukin-6

- and tumor necrosis factor-alpha gene expression in human subcutaneous adipose tissue. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 286(2):E234-8, 2004.
258. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. **J Biol Chem.** 277(29):25863-6, 2002.
259. Kurose I, Wolf R, Grisham MB, Granger DM. Effects of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis on postcapillary venules. **Am J Physiol.** 268:H2224-H31, 1995.
260. Kuster G, Kotlyar E, Rude M, Siwik D, Liao R, Colucci WE. Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload. **Circulation.** 111:420-427, 2005.
261. Kuvin JT, Dave DM, Sliney KA, Mooney P, Patel AR, Kimmelstiel CD, Karas RH. Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. **Am J Cardiol.** 98(6):743-5, 2006.
262. Kvasnicka T, Kvasnicka J, Ceska R, Vrablik M. Increase of inflammatory state in overweight adults with combined hyperlipidemia. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** 13(4):227-31, 2003.
263. Kwintkiewicz J, Foyouzi N, Piotrowski P, Rzepczynska I, Duleba AJ. Mevastatin inhibits proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells by blocking the mitogen-activated protein kinase pathway. **Fertil Steril.** 86(4 Suppl):1053-8, 2006.
264. Lambert LE, French JF, Whitten JP, Baron BM, McDonald IA. Characterization of cell selectivity of two novel inhibitors of nitric oxide synthase. **Eur J Pharmacol.** 216:131-4, 1992.
265. Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. **Pharmacol Res.** 53(6):482-91, 2006.
266. Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H, Cho WY. The prevalence and risk factors for glucose intolerance in young Korean women with polycystic ovary syndrome. **Endocrine.** 36(2):326-32, 2009.
267. Lee JH, Bullen JW, Stoyneva VL, Mantzoros CS. Circulating resistin in lean, obese, and insulin-resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 288(3):E625-32, 2005.
268. Lee MJ, Gong DW, Burkey BF, Fried SK. Pathways regulated by glucocorticoids in omental and subcutaneous human adipose tissues: a microarray study. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 300(3):E571-80, 2011.

269. Lee Y, Tharp W, Maple R, Nair S, Permana P, Pratley R. Amyloid precursor protein expression is upregulated in adipocytes in obesity. **Obesity (Silver Spring)**. 16(7):1493-500, 2008.
270. Legro R, Gnatuk C, Kunselman A, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**. 90:3236-42, 2005.
271. Li JJ, Chen XJ. Simvastatin inhibits interleukin-6 release in human monocytes stimulated by C-reactive protein and lipopolysaccharide. **Coron Artery Dis**. 14(4):329-34, 2003.
272. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. **Circ Res**. 95(9):877-83, 2004.
273. Li Y, Totsune K, Takeda K, Furuyama K, Shibahara S, Takahashi K. Differential expression of adrenomedullin and resistin in 3T3-L1 adipocytes treated with tumor necrosis factor-alpha. **Eur J Endocrinol**. 149:231-8, 2003.
274. Lima M, Rosa F, Marin A. Síndrome metabólico y adiponectina. **Informed**. 10:195-201, 2008.
275. Lihn A, Richelsen B, Pedersen S, Haugaard S, Rathje G, Madsbad S. Increased expression of TNF-alpha, IL-6, and IL-8 in HALS: implications for reduced adiponectin expression and plasma levels. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 285:E1072-80, 2003.
276. Linscheid P, Seboek D, Nylen E, Langer I, Schlatter M, Becker K. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. **Endocrinology**. 144:5578-5584, 2003.
277. Linscheid P, Seboek D, Schaer D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. **Crit Care Med**. 32:1715-1721, 2004.
278. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. **Endocrinology**. 146:2699-2708, 2005.
279. Linton M, Fazio S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. **Int J Obes Relat Metab Disord**. 27 Suppl 3:S35-40, 2003.
280. Loppnow H, Buerke M, Werdan K, Rose-John S. Contribution of vascular cell-derived cytokines to innate and inflammatory pathways in atherogenesis. **J Cell Mol Med**. 15(3):484-500, 2011.

281. Lorenzo M, Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, De Alvaro C, Nieto-Vazquez I. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. **J Anim Sci.** 86(14 Suppl):E94-104, 2008.
282. Loukanov T, Arnold R, Gross J, Sebening C, Klimpel H, Eichhorn J. Endothelin-1 and asymmetric dimethylarginine in children with left-to-right shunt after intracardiac repair. **Clin Res Cardiol.** 97:383-8, 2008.
283. Lu D, Yuan X, Evans R, Pappas A, Wang H, Su E, Hamdouchi C, Venkataraman C. Cloning and functional characterization of the rabbit C-C chemokine receptor 2. **BMC Immunol.** 6:15, 2005.
284. Lu T, Ding Y, Leu H, Yin W, Sheu W, Chu K. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. **Am J Cardiol.** 94(2):157-61, 2004.
285. Lupatelli G, Rufini S, Locati E, Lombardini R, Ciuffetti G, Siepi D. Hyperhomocysteinemia is associated with carotid atherosclerosis. **Angiology.** 50:823-830, 1999.
286. Mak W, Dokras A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thrombosis. **Semin Thromb Hemost.** 35:613-20, 2009.
287. Mack I, Belaiba R, Djordjevic T, Görlach A, Hauner H, Bader B. Functional analyses reveal the greater potency of preadipocytes compared with adipocytes as endothelial cell activator under normoxia, hypoxia, and TNFalpha exposure. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 297(3):E735-48, 2009.
288. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. **Nat Med.** 8(7):731-7, 2002.
289. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. **Clin Lab Haematol.** 22:133-143, 2000.
290. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers J. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. **Med Clin Am.** 93:569-582, 2009.
291. Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, Cacciapuoti F, Giugliano F, Labriola D, Ciotola M, Di Palo C, Misso L, Giugliano D. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. **Diabetes Care.** 27(1):47-52, 2004.
292. Marrero M, Fulton D, Stepp D, Stern D. Angiotensin II-induced insulin resistance and protein

- tyrosine phosphatases. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 24:2009-2013, 2004.
293. Martínez-Albarrán M, Pérez-Molina J, Gallegos-Castorena S, Sánchez-Zubieta F, Del Toro-Arreola S, Troyo-Sanroman R, González-Ramella O. Procalcitonin and C-reactive protein serum levels as markers of infection in a pediatric population with febrile neutropenia and cancer. **Pediatr Hematol Oncol.** 26(6):414-25, 2009.
294. Martínez-González J, Raposo B, Rodríguez C, Badimon L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 21(5):804-9, 2001.
295. Matrozoza J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin P. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. **Hypertension.** 53:605-10, 2009.
296. Mastorakos G, Chrousos G, Weber J. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. **J Clin Endocrinol Metab.** 77:1690-4, 1993.
297. Matsubara M, Maruoka S, KAtayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. **Eur J Endocrinol.** 147(2):173-80, 2002.
298. Matsumura K, Fujii K, Oniki H, Oka M, Iida M. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. **Am J Hypertens.** 19:13-18, 2006.
299. Matsuoka T. Glycation-dependent reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. **J Clin Invest.** 99:144-150, 1997.
300. Maxwell AJ, Cooke JP. The role of nitric oxide in atherosclerosis. **Coron Artery Dis.** 10:277-86, 1999.
301. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. **Br J Pharmacol.** 119:1533-40, 1996.
302. McCall TS, Feelisch M, Palmer RMJ, Moncada S. Identification of N-iminoethyl-L-ornithine as an irreversible inhibitor of nitric oxide synthase in phagocyte cells. **Br J Pharmacol.** 102:234-8, 1991.
303. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, Capell HA, Sattar N. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. **Lancet.** 363(9426):2015-21, 2004.

304. McCarty M. Insulin secretion as a potential determinant of homocysteine levels. **Med Hypotheses**. 55:454-455, 2000.
305. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, Strong JP. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 20(3):836-45, 2000.
306. McKinley M. Nutritional aspects and possible pathological mechanisms of hyperhomocysteinaemia: an independent risk factor for vascular disease. **Proc Nutr Soc**. 59:221-237, 2000.
307. McLaren J, Michael D, Ashlin T, Ramji D. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy. **Prog Lipid Res**. 50:331-47, 2011
308. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**. 140:771-6, 2010.
309. Mehra M, Uber P, Park M, Scott R, ventura H, Harris B, Frohlich E. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. **J Am Coll Cardiol**. 43:1590-1595, 2004.
310. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. **JAMA**. 291(16):1978-86, 2004.
311. Melenovsky M, Malik J, Wichtede D. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. **Am Heart J**. 144:E6, 2002.
312. Messerli F, Sundgaard K, Reisin E, Dreslinski G, Ventura H, Oigman W, Frohlich E, Dunn F. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. **Ann intern Med**. 99:757-761, 1983.
313. Miyazaki M, Takai S. Tissue angiotensin II generating system by angiotensin-converting enzyme and chymase. **J Pharmacol Sci**. 100:391-397, 2006.
314. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer A, Schill T. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. **Eur J Endocrinol**. 150:525-32, 2004.
315. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T, Al-Haddad W, Dhindsa S, Dandona P. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. **J Clin Endocrinol Metab**. 89(6):2728-35, 2004.

316. Molet S, Furukawa K, Maghazechi A, Hamid Q, Giaid A. Chemokine- and cytokine-induced expression of endothelin 1 and endothelin-converting enzyme 1 in endothelial cells. **J Allergy Clin Immunol.** 105(2 Pt 1):333-8, 2000.
317. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacol Rev.** 43:109-42, 1991.
318. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. **N Engl J Med.** 329:2002-12, 1993.
319. Monsalve E, Oviedo P, García-Pérez M, Tarín J, Cano A, Hermenegildo C. Estradiol counteracts oxidized LDL-induced asymmetric dimethylarginine production by cultured human endothelial cells. **Cardiovasc Res.** 73(1):66-72, 2007.
320. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. **Gynecol Obstet Invest.** 69:274-80, 2010.
321. Moran C, Renteria J, Moran S, Herrera J, Gonzalez S, Bermudez J. Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril.** 90:2310-7, 2008.
322. Morgenthaler N, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. **Horm Metab Res.** 35:290-295, 2003.
323. Moschen AR, Molnar C, Geiger S, Graziadei I, Ebenbichler CF, Weiss H, Kaser S, Kaser A, Tilg H. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression. **Gut.** 59(9):1259-64, 2010.
324. Mroczek W, Finnerty F, Catt K. Lack of association between plasma-renin and history of heart-attack or stroke in patients with essential hypertension. **Lancet.** 2:464-468, 1973.
325. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, Chrousos GP, Sidossis LS. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. **Metabolism.** 54(11):1472-9, 2005.
326. Nakamura T, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kobayashi T, Mende A, Kugiyama K. Increase in circulating levels of adiponectin after treatment with statin and fibrate in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia. **Atherosclerosis.** 193(2):449-51, 2007.
327. National Cholesterol Rducation Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and



- treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). 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**. 106:3143-21, 2002.
328. Navarro J, Mora C, Muros M. Effects of atorvastatin on lipid profile and non-traditional cardiovascular risk factors in diabetic patients on hemodialysis. **Nephron Clin Pract**. 95:c128-c135, 2003.
329. Nerbrand C, Nyberg P, Nordström L, Samsioe G. Effects of a lipid lowering fibrate and hormone replacement therapy on serum lipids and lipoproteins in overweight postmenopausal women with elevated triglycerides. **Maturitas**. 42(1):55-62, 2002.
330. Nestler J, Jakubowicz D, Luorno M. Role of inositolphosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome. **J Pediatr Endocrinol Metab**. 13 Suppl 5:1295-8, 2000.
331. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. **Kidney Int**. 69:1503-1506, 2006.
332. Nguyen G, Burckle C, Sraer J. The renin receptor: the facts, the promise and the hope. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 12:51-55, 2003.
333. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. **JAMA**. 297(5):499-508, 2007.
334. Nieto N, Dominguez-Rosales JA, Fontana L, Salazar A, Armendariz-Borunda J, Greenwel P, Rojkind M. Rat hepatic stellate cells contribute to the acute-phase response with increased expression of alpha1(I) and alpha1(IV) collagens, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and matrix-metalloproteinase-2 messenger RNAs. **Hepatology**. 33(3):597-607, 2001.
335. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. **Discov Med**. 8:55-60, 2009.
336. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. **N Engl J Med**. 352(1):29-38, 2005.
337. Nisenblatt V, Norman RJ. Androgens and polycystic ovary syndrome. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**. 16(3):224-31, 2009.
338. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, for the CAPPP study group. Reduced cardiovascular morbidity

- and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/betablocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. **Diabetes Care**. 24:2091-2096, 2001.
339. Nophar Y, Kemper O, Brakebusch C, Englemann H, Zwang R, Aderka D, Holtmann H, Wallach D. Soluble forms of tumor necrosis factor receptors (TNF-Rs). The cDNA for the type I TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. **EMBO J**. 9(10):3269-78, 1990.
340. Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, Knebel C, Kriner M, Ulm K, Bartels H, Siewert JR, Holzmann B. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. **Surgery**. 145(1):20-6, 2009.
341. Obata J, Nakamura T, Takano H, Naito A, Kimura H, Yoshida Y, Shimizu F, Guo DF, Inagami T. Increased gene expression of components of the renin-angiotensin system in glomeruli of genetically hypertensive rats. **J Hypertens**. 18(9):1247-55, 2000.
342. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversión of NG, NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulin in rats. **Res Comun**. 148:671-7, 1987.
343. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. **Horm Metab Res**. 32(2):47-50, 2000.
344. Olivares-Reyes J, Arellano A, Castillo J. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. **Mol Cell Endocrinol**. 302:128-139, 2009.
345. Olivares-Reyes J, Shah B, Hernandez-Aranda J, Garcia-Caballero A, Farshori M, Garcia-Sainz J, Catt K. Agonist-induced interactions between angiotensin AT1 and epidermal growth factor receptors. **Mol Pharmacol**. 68:356-364, 2005.
346. Olsen CM, Green AC, Nagle CM, Jordan SJ, Whiteman DC, Bain CJ, Webb PM; Australian Cancer Study Group (Ovarian Cancer) and the Australian Ovarian Cancer Study Group. Epithelial ovarian cancer: testing the 'androgens hypothesis'. **Endocr Relat Cancer**. 15(4):1061-8, 2008.
347. Ortega C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga G, Parra A. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. 90:1360-1365, 2005.
348. Ortega MT, Xie L, Mora S, Chapes SK. Evaluation of macrophage plasticity in brown and white adipose tissue. **Cell Immunol**. 271(1):124-33, 2011.

349. Oruç N, Ozütemiz O, Osmanoğlu N, Ilter T. Diagnostic value of serum procalcitonin in determining the activity of inflammatory bowel disease. **Turk J Gastroenterol.** 20(1):9-12, 2009.
350. Osei K, Gaillard T, Cook C, Kaplow J, Bullock M, Schuster D. Discrepancies in the regulation of plasma adiponectin and TNF-alpha levels and adipose tissue gene expression in obese African Americans with glucose intolerance: a pilot study using rosiglitazone. **Ethn Dis.** 15(4):641-8, 2005.
351. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation.** 100(25):2473-6, 1999.
352. Packard R, Lichtman A, Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. **Semin Immunopathol.** 31:5-22, 2009.
353. Paffen E, Vos HL, Bertina RM. C-reactive protein does not directly induce tissue factor in human monocytes. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 24(5):975-81, 2004.
354. Paniagua JA, López-Miranda J, Escribano A, Berral FJ, Marín C, Bravo D, Paz-Rojas E, Gómez P, Barcos M, Moreno JA, Pérez-Jiménez F. Cerivastatin improves insulin sensitivity and insulin secretion in early-state obese type 2 diabetes. **Diabetes.** 51(8):2596-603, 2002.
355. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. **Fertil Steril.** 89:899-906, 2008.
356. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, Gold PW, Deuster PA, Chrousos GP. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. **Am J Physiol.** 271(3 Pt 1):E601-5, 1996.
357. Parhofer KG, Barrett PH, Schwandt P. Atorvastatin improves postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. **J Clin Endocrinol Metab.** 85(11):4224-30, 2000.
358. Parhofer KG, Laubach E, Barrett PH. Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic patients. **J Lipid Res.** 44(6):1192-8, 2003.
359. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. **Circulation.** 103(21):2531-4, 2001.
360. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric

- diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** 85(8):2767-74, 2000.
361. Patel K, Coffler MS, Dahan MH, Malcom PJ, Deutsch R, Chang RJ. Relationship of GnRH-stimulated LH release to episodic LH secretion and baseline endocrine-metabolic measures in women with polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf).** 60(1):67-74, 2004.
362. Páth G, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis. **J Clin Endocrinol Metab.** 82(7):2343-9, 1997.
363. Paul M, Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. **Physiol Rev.** 86:747-803, 2006.
364. Paultre F, Tuck CH, Boden-Albala B, Kargman DE, Todd E, Jones J, Paik MC, Sacco RL, Berglund L. Relation of Apo(a) size to carotid atherosclerosis in an elderly multiethnic population. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 22(1):141-6, 2002.
365. Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Banaszewska B, Duleba AJ. Metformin therapy increases insulin-like growth factor binding protein-1 in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 113(2):209-13, 2004.
366. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering (IDEAL) Study group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. **JAMA.** 294(19):2437-45, 2005.
367. Pepys M. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. **Nature.** 417:254-259.
368. Pérez MS, Cerrone GE, Benencia H, Márquez N, De Piano E, Frechtel GD. Polymorphism in CYP11alpha and CYP17 genes and the etiology of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome. **Medicina (B Aires).** 68(2):129-34, 2008.
369. Pickup JC, Chusney GD, Mattock MB. The innate immune response and type 2 diabetes: evidence that leptin is associated with a stress-related (acute-phase) reaction. **Clin Endocrinol (Oxf).** 52(1):107-12, 2000.
370. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. **Clin Endocrinol (Oxf).**

- 54(4):447-53, 2001.
371. Plaisance V, Thompson N, Niederhauser G, Haefliger J, Nicod P, Waeber G. The mif gene is transcriptionally regulated by glucose in insulin-secreting cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 295:174-81, 2002.
372. Potter L, Abbey S, Dickey D. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. **Endocr Rev.** 27:47-72, 2006.
373. Poulos S, Hausman D, Hausman G. The development and endocrine functions of adipose tissue. **Mol Cell Endocrinol.** 323:20-34, 2010.
374. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Blanco S, Ausina V. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 23(2):136-8, 2004.
375. Puder J, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab.** 90:6014-6021, 2005.
376. Radstake T, Fransen J, Toonen E, Coenen M, Eijsbouts A, Donn R. Macrophage migration inhibitory factor polymorphisms do not predict therapeutic response to glucocorticoids or to tumour necrosis factor alpha-neutralising treatments in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** 66:1525-30, 2007.
377. Rahmouni K, Morgan D, Morgan G, Liu X, Sigmund C, Mark A. Hypothalamic PI3K and MAPK differentially mediate regional sympathetic activation to insulin. **J Clin Invest.** 114:652-8, 2004.
378. Raines E, Garton K, Ferri N. Beyond the endothelium: NF-kappaB regulation of smooth muscle function. **Circ Res.** 94(6):706-8, 2004.
379. Rawal N, Rajpurohit R, Lischwe MA, Willians KR, Paik WK, Kim S. Structural specificity of substrate for S-adenosylmethilarginine (ADMA): protein arginine N-methyltransferases. **Biochim Biophys. Acta.** 1248:11-8, 1995.
380. Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. **Panminerva Med.** 47(4):201-10, 2005.
381. Reisin E, Jack A. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. **Med Clin North Am.** 93:733-51, 2009.
382. Rezaie-Majd A, Prager G, Bucek R, Schernthaner G, Maca T, Kress H, Valent P, Binder B, Minar

- E, Baghestanian M. Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 23(3):397-403, 2003.
383. Ribatti D, Vacca A, Marzullo A, Nico B, Ria R, Roncali L, Dammacco F. Angiogenesis and mast cell density with tryptase activity increase simultaneously with pathological progression in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. **Int J Cancer.** 85(2):171-5, 2000.
384. Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. **Surgery.** 133(3):257-62, 2003.
385. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. **N Engl J Med.** 344(26):1959-65, 2001.
386. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **N Engl J Med.** 347(20):1557-65, 2002.
387. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. **Circulation.** 107(3):391-7, 2003.
388. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. **JAMA.** 294(3):326-33, 2005.
389. Roberts J, Whittington F, Enser M. Effects of litter size and subsequent gold-thioglucose-induced obesity on adipose tissue weight, distribution and cellularity in male and female mice: an age study. **Br J Nutr.** 59(3):519-33, 1988.
390. Roger T, Chanson A, Knaup-Reymond M, Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor promotes innate immune responses by suppressing glucocorticoid-induced expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. **Eur J Immunol.** 35:3405-13, 2005.
391. Rooney D, Edgar J, Sheridan B, Atkinson A, Bell P. The effects of low dose insulin infusions on the renin angiotensin and sympathetic nervous systems in normal man. **Eur J Clin Invest.** 21:430-5, 1991.
392. Rosa F, Lima M, Romero E. Regulación neuroendocrina de la función cardiovascular en el

- síndrome metabólico y diabetes. Interrelación con la sensibilidad a la sal. En: Soltero I editor. Aterosclerosis al Día VII. Caracas. Editado por Asociación Venezolana de Aterosclerosis AVA. p. 226-255, 2009.
393. Rosenzweig T, Braiman L, Bak A, Alt A, Kuroki T, Sampson SR. Differential effects of tumor necrosis factor-alpha on protein kinase C isoforms alpha and delta mediate inhibition of insulin receptor signaling. **Diabetes**. 51(6):1921-30, 2002.
394. Rosklint T, Ohlsson B, Wiklund O, Norén K, Hultén L. Oxysterols induce interleukin-1beta production in human macrophages. **Eur J Clin Invest**. 32(1):35-42, 2002.
395. Ruan H, Hacoheh N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. **Diabetes**. 51(5):1319-36, 2002.
396. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. **N Engl J Med**. 341(6):410-8, 1999.
397. Ruige J, Assendelft W, Dekker J, Kostense P, Heine R, Bouter L. Insulin and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. **Circulation**. 98:398-404, 1998.
398. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. **Hum Reprod**. 19(4):1025-30, 2004.
399. Saijo Y, Kiyota N, Kawasaki Y, Miyazaki Y, Kashimura J, Fukuda M, Kishi R. Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. **Diabetes Obes Metab**. 6(4):249-58, 2004.
400. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. **Dis Markers**. 26(4):163-70, 2009.
401. Santos L, Morand E. The role of macrophage migration inhibitory factor in the inflammatory immune response and rheumatoid arthritis. **Wien Med Wochenschr**. 156:11-8, 2006.
402. Sarzani R, Salvi F, Dessi P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. **J Hypertens**. 26:831-843, 2008.

403. Sarzani R, Dessi P, Paci M, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. **J Endocrinol Invest.** 19:581-585, 1996.
404. Sasaki S, Kuwahara N, Kunitomo K. Effects of atorvastatin on oxidized low-density lipoprotein, low-density lipoprotein subfraction distribution, and remnant lipoprotein in patients with mixed hypedipoproteinemia. **Am J Cardiol.** 89:386-389, 2002.
405. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady AM, Atkin SL. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab.** 94(1):103-8, 2009.
406. Sayin N, Gücer F, Balkanlı-Kaplan P, Yüce M, Ciftci S, Küçük M. Elevated serum TNF-alpha levels in normal-weight women with polycystic ovaries or the polycystic ovary syndrome. **J Reprod Med.** 48:165-70, 2003.
407. Saw S. Homocysteine and atherosclerosis disease. **J Lab Clin Med.** 135:16-25, 2000.
408. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. **Fundam Clin Pharmacol.** 19:117-125, 2005.
409. Schneider H, Lam Q. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. **Pathology.** 39:383-390, 2008.
410. Sealey J. Plasma renin activity and plasma prorenin assays. **Clin Chem.** 37:1811-9, 1991.
411. Segarra G, Medina P, Ballester RM, Lluch P, Aldasoro M, Vila JM. Effects of some guanidino compounds on human cerebral arteries. **Stroke.** 30:2206-11, 1999.
412. Sell H, Eckel J. Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: in vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation? **Proc Nutr Soc.** 68(4):378-84, 2009.
413. Sen N, Poyraz F, Tavil Y, Yazici H, Turfan M, Hizal F. Carotid intima-media thickness in patients with cardiac syndrome X and its association with high circulating levels of asymmetric dimethylarginine. **Atherosclerosis.** 204:e82-5, 2009.
414. Seow K, Juan C, Wu L, Hsu Y, Yang W, Tsai Y. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. **Hum Reprod.** 19:48-53, 2004.
415. Sepilian V, Nagamani M. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. **J Soc Gynecol Investig.** 12:129-34, 2005.
416. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen MS, O'Brien ET, Ostergren J; Ascot Investigators.



- Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. **Eur Heart J.** 29(4):499-508, 2008.
417. Shafiq M, Miller A. Blocking aldosterone in heart failure. **Ther Adv Cardiovasc Dis.** 3:379-85, 2009.
418. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, Larosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. **Diabetes Care.** 29(6):1220-6, 2006.
419. Shi Y, Guo M, Yan J, Sun W, Zhang X, Geng L, Xu L, Chen Z. Analysis of clinical characteristics in large-scale Chinese women with polycystic ovary syndrome. **Neuro Endocrinol Lett.** 28(6):807-10, 2007.
420. Shimizu T, Tomita Y, Son K, Nishinarita S, Sawada S, Horie T. Elevation of serum soluble tumour necrosis factor receptors in patients with polymyositis and dermatomyositis. **Clin Rheumatol.** 19(5):352-9, 2000.
421. Shin N, Baribaud F, Wang K, Yang G, Wynn R, Covington MB, Feldman P, Gallagher KB, Leffet LM, Lo YY, Wang A, Xue CB, Newton RC, Scherle PA. Pharmacological characterization of INCB3344, a small molecule antagonist of human CCR2. **Biochem Biophys Res Commun.** 2009 387(2):251-5, 2009.
422. Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak M. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. **J Endocrinol Invest.** 27:528-34, 2004.
423. Silfen M, Denburg M, Manibo A, Lobo R, Jaffe R, Ferin M. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. **J Clin Endocrinol Metab.** 88:4682-8, 2003.
424. Silha J, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba B, Murphy L. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. **Eur J Endocrinol.** 149:331-5, 2003.
425. Sills E, Genton M, Perloc M, Schattman G, Bralley J, Tucker I. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. **J Obstet Gynaecol Res.** 27:163-168, 2001.
426. Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A, Sattar N. Adiponectin predicts insulin

- resistance but not endothelial function in young, healthy adolescents. **J Clin Endocrinol Metab.** 90(8):4615-21, 2005.
427. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffl H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. **J Nephrol.** 15(3):297-301, 2002.
428. Skaletz-Rorowski A, Lutchman M, Kureishi Y, Lefer D, Faust J, Walsh K. HMG-CoA reductase inhibitors promote cholesterol-dependent Akt/PKB translocation to membrane domains in endothelial cells. **Cardiovasc Res.** 57(1):253-64, 2003.
429. Skeggs L, Kahn J, Shumway N. The preparation and function of the hyperten-converting enzyme. **J Exp Med.** 103:295-299, 1956.
430. Smith GD, Hart C, Blane D, Hole D. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. **BMJ.** 316(7145):1631-5, 1998.
431. Somm E, Cettour-Rose P, Asensio C, Charollais A, Klein M, Theander-Carrillo C. Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents. **Diabetologia.** 49:387-93, 2006.
432. Sowers J, Epstein M, Frohlich E. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. **Hypertension.** 37:1053-1059, 2001.
433. Sowers J. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. **N Engl J Med.** 346:1999-2001, 2002.
434. Spence JD. The role of lipoprotein(a) in the formation of arterial plaques, stenoses and occlusions. **Can J Cardiol.** 26 Suppl A:37A-40A, 2010.
435. Srikanthan P, Korenman S, Davis S. Polycystic ovarian syndrome: the next cardiovascular dilemma in women? **Endocrinol Metab Clin North Am.** 35(3):611-31, 2006.
436. Starkie R, Hargreaves M, Rolland J, Febbraio M. Heat stress, cytokines, and the immune response to exercise. **Brain Behav Immun.** 19:404-12, 2005.
437. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD, Rafaeloff-Phail R, Seng T, Suter TM, Sluka JP, Ravussin E, Gadski RA, Caro JF. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. **Int J Exp Diabetes Res.** 1(2):81-8, 2000.
438. Straczkowski M, Kowalska I, Stepień A, Dzienis-Straczkowska S, Szelachowska M, Kinalska I. Increased plasma-soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 level in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. **Diabetes Care.** 25(10):1824-8, 2002.

439. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. **Diabetes**. 51(6):1884-8, 2002.
440. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. **Wien Klin Wochenschr**. 116:849-853, 2004.
441. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. **J Biol Chem**. 272(2):971-6, 1997.
442. Stuehr DJ, Griffith OW. Mammalian nitric oxide synthases. **Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol**. 65:287-346, 1992.
443. Sugita S, Takase H, Taguchi C, Mochizuki M. The role of soluble TNF receptors for TNF-alpha in uveitis. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 48(7):3246-52, 2007.
444. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boger RH, Bode-Boger SM. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol**. 33:652-8, 1999.
445. Svendsen P, Nilas L, Nørgaard K, Jensen J, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**. 23:2113-21, 2008.
446. Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegård J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**. 48(9):2533-40, 2003.
447. Sydow K, Mondon C, Cooke J. Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. **Vasc Med**. 10 Suppl 1:S35-43, 2005.
448. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger S, Tsikas D, Hornig B. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. **Cardiovasc Res**. 57:244-52, 2003.
449. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. **Genes Immun**. 3(1):14-9, 2002.
450. Szuba A, Podgórski M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) a novel cardiovascular risk

- factor--evidence from epidemiological and prospective clinical trials. **Pharmacol Rep.** 58 Suppl:16-20, 2006.
451. Tabata T, Mine S, Kawahara C, Okada Y, Tanaka Y. Monocyte chemoattractant protein-1 induces scavenger receptor expression and monocyte differentiation into foam cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 305(2):380-5, 2003.
452. Tailleux A, Duriez P, Fruchart JC, Clavey V. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. **Atherosclerosis.** 164(1):1-13, 2002.
453. Tailleux A, Bouly M, Luc G, Castro G, Caillaud JM, Hennuyer N, Poulain P, Fruchart JC, Duverger N, Fiévet C. Decreased susceptibility to diet-induced atherosclerosis in human apolipoprotein A-II transgenic mice. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 20(11):2453-8, 2000.
454. Takaishi H, Taniguchi T, Takahashi A, Ishikawa Y, Yokoyama M. High glucose accelerates MCP-1 production via p38 MAPK in vascular endothelial cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 305(1):122-8, 2003.
455. Takano M, Itoh N, Yayama K, Yamano M, Ohtani R, Okamoto H. Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. **Biochem Pharmacol.** 45(1):201-6, 1993
456. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? **Vasc Health Risk Manag.** 4(2):453-62, 2008.
457. Tallova J, Tomandi J, Biekova M, Hill M. Changes in plasma total homocysteine levels during menstrual cycle. **Eur J Clin Invest.** 129:1041-1044, 1999.
458. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Zhu S, Toyoshima H. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 27(4):443-9, 2003.
459. Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H. C-C chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice. **J Atheroscler Thromb.** 17(3):219-28, 2010.
460. Taniguchi A, Nakai Y, Sakai M, Yoshii S, Hamanaka D, Hatae Y, Kawata M, Yamanouchi K, Okumura T, Doi K, Tokuyama K, Nagasaka S, Fukushima M. Relationship of regional adiposity to insulin resistance and serum triglyceride levels in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. **Metabolism.** 51(5):544-8, 2002.

461. Tanne D, Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Reshef T, Matetzky S, Adler Y, Mekori Y, Behar S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future ischemic stroke: a nested case-control study from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study cohort. **Stroke**. 33(9):2182-6, 2002.
462. Tarkun I, Arslan B, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. **J Clin Endocrinol Metab**. 89:5592-6, 2004.
463. Tas F, Duranyildiz D, Argon A, Oğuz H, Camlica H, Yasasever V, Topuz E. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in advanced-stage non-small cell lung cancer. **Med Oncol**. 22(4):353-8, 2005.
464. Tateno T, Kato M, Tani Y, Yoshimoto T, Oki Y, Hirata Y. Processing of high-molecular-weight form adrenocorticotropin in human adrenocorticotropin-secreting tumor cell line (DMS-79) after transfection of prohormone convertase 1/3 gene. **J Endocrinol Invest**. 33(2):113-7, 2010.
465. Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaross W, Hanefeld M. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. **Metabolism**. 51(6):743-9, 2002.
466. Thorand B, Löwel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Fröhlich M. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. **Arch Intern Med**. 163:93-99, 2003.
467. Timmers S, Schrauwen P, De Vogel J. Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. **Physiol Behav**. 94(2):242-51, 2008.
468. Tipnis S, Hooper N, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner A. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. **J Biol Chem**. 275:33238-33243, 2000.
469. Toth PP. Reverse cholesterol transport: high-density lipoprotein's magnificent mile. **Curr Atheroscler Rep**. 5(5):386-93, 2003.
470. Touyz R, Schiffrin E. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. **Pharmacol Rev**. 52:639-672, 2000.
471. Tran C, Leiper J, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. **Atheroscler Suppl**. 4:29-32, 2003.

472. Tseng CH. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for peripheral arterial disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. **Diabetes Care**. 27(2):517-21, 2004.
473. Tseng JS, Chan MC, Hsu JY, Kuo BI, Wu CL. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. **Respirology**. 13(4):505-9, 2008.
474. Tsigos C, Papanicolaou D, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis C, Chrousos G. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. **J Clin Endocrinol Metab**. 82:4167-70, 1997.
475. Tsnadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, Avgoustatos F, Kakosimos G, Soritiadis A. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. **Hum Reprod**. 17:314-319, 2002.
476. Turhan H, Erbay A, Yasar A, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, Yetkin E. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. **Coron Artery Dis**. 16(1):45-50, 2005.
477. Uezono Y, Nakamura E, Ueda Y, Shibuya I, Ueta Y, Yokoo H. Production of cAMP by adrenomedullin in human oligodendroglial cell line KG1C: comparison with calcitonin gene-related peptide and amylin. **Brain Res Mol Brain Res**. 97:59-69, 2001.
478. Uncu G, Sözer M, Develioğlu O, Cengiz C. The role of plasma renin activity in distinguishing patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) from oligomenorrheic patients without PCOS. **Gynecol Endocrinol**. 16:447-52, 2002.
479. Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, Rogers WJ, Kiefe CI, Canto J. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006. **Arch Intern Med**. 169(19):1767-74, 2009.
480. Valkonen V, Laakso J, Päivä H, Lehtimäki T, Lakka T, Isomustajärvi M, Ruukonen I, Salonen J, Laaksonen R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and risk of acute coronary events. Does statin treatment influence plasma ADMA levels? **Atheroscler Suppl**. 4(4):19-22, 2003.
481. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. **Lancet**. 339:572-5, 1992.
482. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethyl-arginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. **J Cardiovasc Pharmacol**. 20 Suppl 12:60-2, 1992.
483. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 24:1023-30, 2004.

484. Van Dam EW, Roelfsema F, Veldhuis JD, Hogendoorn S, Westenberg J, Helmerhorst FM, Frölich M, Krans HM, Meinders AE, Pijl H. Retention of estradiol negative feedback relationship to LH predicts ovulation in response to caloric restriction and weight loss in obese patients with polycystic ovary syndrome. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 286(4):E615-20, 2004.
485. van Ree R, de Vries A, Oterdoom L, Seelen M, Gansevoort R, Schouten J. Plasma procalcitonin is an independent predictor of graft failure late after renal transplantation. **Transplantation.** 88:279-287, 2009.
486. Veillard N, Braunersreuther V, Arnaud C, Burger F, Pelli G, Steffens S, Mach F. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. **Atherosclerosis.** 188(1):51-8, 2006.
487. Verdaet D, Dendale P, De Bacquer D, Delanghe J, Block P, De Backer G. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. **Atherosclerosis.** 176(2):303-10, 2004.
488. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. **Sleep Med Rev.** 9(3):211-24, 2005.
489. Vgontzas A. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? **Arch Physiol Biochem.** 114:211-23, 2008.
490. Von Känel R, Hong S, Pung MA, Mills PJ. Association of blood pressure and fitness with levels of atherosclerotic risk markers pre-exercise and post-exercise. **Am J Hypertens.** 20(6):670-5, 2007.
491. Von Mühlen D, Langer RD, Barrett-Connor E. Sex and time differences in the associations of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipid and lipoprotein factors in the prediction of cardiovascular death (The Rancho Bernardo Study). **Am J Cardiol.** 91(11):1311-5, 2003.
492. Voros G, Maquoi E, Collen D, Lijnen HR. Influence of membrane-bound tumor necrosis factor (TNF)-alpha on obesity and glucose metabolism. **J Thromb Haemost.** 2(3):507-13, 2004.
493. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. **Obes Res.** 9(7):414-7, 2001.
494. Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. **Pharmacol Res.** 54(4):298-302, 2006.

495. Usui M, Matsouka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imauzumi T. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. **Life Sci.** 62:2425-30, 1998.
496. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care Med.** 34:1996-2003, 2006.
497. Walpoth BH, Schmid M, Schwab A, Bosshard A, Eckstein F, Carrel T, Hess OM. Vascular adaptation of the internal thoracic artery graft early and late after bypass surgery. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 136(4):876-83, 2008.
498. Weber M, Giles T. Inhibiting renin- angiotensin system to prevent cardiovascular diseases: do we need a comprehensive strategy? **Rev Cardiovasc Med.** 7:45-54, 2006.
499. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. **J Clin Endocrinol Metab.** 86(5):1930-5, 2001.
500. Whitelaw DC, Smith JM, Nattrass M. Effects of gemfibrozil on insulin resistance to fat metabolism in subjects with type 2 diabetes and hypertriglyceridaemia. **Diabetes Obes Metab.** 4(3):187-94, 2002.
501. Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, Hendricks KL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Retinoids and retinol differentially regulate steroid biosynthesis in ovarian theca cells isolated from normal cycling women and women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** 90(8):4858-65, 2005.
502. Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** 90(3):1720-7, 2005.
503. Wilding P. Cardiovascular disease, statins and vitamin D. **Br J Nurs.** 21(4):214-20, 2012.
504. Wilson M, Blum R, Dandona P, Mousa S. Effects in humans of intravenously administered endotoxin on soluble cell-adhesion molecule and inflammatory markers: a model of human diseases. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** 28(5-6):376-80, 2001.
505. Winkler K, Ablethausen CB, Gimpelewicz C, Bortolini M, Isaacsohn JL. Risk reduction and tolerability of fluvastatin in patients with the metabolic syndrome: a pooled analysis of thirty clinical trials. **Clin Ther.** 29(9):1987-2000, 2007.
506. Wong Y, Rodwell A, Dawkins S, Livesey SA, Simpson IA. Sex differences in investigation results



- and treatment in subjects referred for investigation of chest pain. **Heart**. 85(2):149-52, 2001.
507. Woo H, Kang J, Kawada T, Yoo H, Sung M, Yu R. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes. **Life Sci**. 80(10):926-31, 2007.
508. World Health Organization. Global health risk. Mortality and burden of disease attributable to selected major risk. Geneva: **World Health Organization**, 2009.
509. Wu X, Zhou S, Liu J, Pöllänen P, Sallinen K, Mäkinen M. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**. 80:954-65, 2003.
510. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. **Diabetes**. 51(6):1876-83, 2002.
511. Yamagishi S, Edelstein D, Du X, Kaneda Y, Guzmán M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. **J Biol Chem**. 276(27):25096-100, 2001.
512. Yarali H, Yildirim A, Funda A, Kabakci G, Bükülmez O, Akgül E. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**. 76:511-516, 2001.
513. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S,. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. **Blood**. 96(5):1723-32, 2000.
514. Yoshii T, Iwai M, Li Z, Chen R, Ide A, Fukunaga S. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. **Hypertens Res**. 29:457-66, 2006.
515. Young I, Woodside J. Folate and Homocysteine. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. 3:427-432, 2000.
516. Youd J, Rattigan S, Clark M. Acute impairment of insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle in vivo by TNF-alpha. **Diabetes**. 49:1904-9, 2000.
517. Yu R, Kim CS, Kwon BS, Kawada T. Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice. **Obesity (Silver Spring)**. 14(8):1353-62, 2006.

518. Yu C, Chen Y, Cline G, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim J, Cushman S, Cooney G, Atcheson B, White M, Kraegen E, Shulman G. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. **J Biol Chem.** 277(52):50230-6, 2002.
519. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. **J Cardiol.** 53:317-33, 2009.
520. Zaman M, Oparil S, Calhoun D. Drugs targeting the renin-angiotensin aldosterone system. **Nature.** 1: 621-636, 2002
521. Zandberg P, Peters JLM, Demacker PN, De Reeder EG, Smit MJ, Meuleman DG. Comparison of the antiatherosclerotic effect of tibolone with that of estradiol and ethinyl estradiol in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. **Menopause.** 8(2):96-105, 2001.
522. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. **Menopause.** 13(4):643-50, 2006.
523. Zhang Y, Wahl LM. Synergistic enhancement of cytokine-induced human monocyte matrix metalloproteinase-1 by C-reactive protein and oxidized LDL through differential regulation of monocyte chemoattractant protein-1 and prostaglandin E2. **J Leukoc Biol.** 79(1):105-13, 2006.
524. Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. **Curr Opin Struct Biol.** 14(2):154-60, 2004.
525. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab.** 84(1):272-8, 1999.