

Determinación de los niveles de vaspin sérico y correlación con función tiroidea en  
una muestra de pacientes del servicio de Endocrinología de la Universidad  
Nacional de Colombia

Yolanda Vargas Pérez MD.

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Unidad de Endocrinología  
Programa Endocrinología para Médicos Generales  
Bogotá, D.C.  
2011

Determinación de los niveles de vaspin sérico y correlación con función tiroidea en  
una muestra de pacientes del servicio de Endocrinología de la Universidad  
Nacional de Colombia

Yolanda Vargas Pérez MD

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Endocrinología

Director  
Juan Manuel Arteaga Díaz MD  
Médico Internista Endocrinólogo  
Profesor Asociado

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Unidad de Endocrinología  
Programa Endocrinología para Médicos Generales  
Bogotá, D.C.  
2011

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco ante todo a Dios mí mejor y más fiel acompañante en este andar que continúa

Agradezco el apoyo de mi mamá mi soporte para tantas cosas, infatigable compañera en este viaje

Agradezco a mi familia por su acompañamiento y apoyo durante estos años

Agradezco a mis amigos y amigas por estar ahí enseñándome tantas cosas y mostrándome caminos nuevos

Agradezco a todos los docentes de la Facultad de Medicina que durante pregrado y posgrado estuvieron mostrándome los caminos del conocimiento y de forma especial a los docentes del Departamento de Medicina Interna y la Unidad de Endocrinología por sus enseñanzas y por su apoyo y compañía

Agradezco a todas las personas de la Universidad Nacional de Colombia que de una u otra forma contribuyeron para completar mi formación en pos grado y a los estudiantes a quienes pude acompañar por breves espacios de su formación.

## RESUMEN

Vaspin es una adipocitoquina con posibles efectos insulinosensibilizantes y se encuentra en estudio como blanco terapéutico en obesidad y diabetes. La disfunción tiroidea se ha asociado con alteraciones metabólicas y en estudios previos también se ha visto relacionada con expresión diferencial de adipocitoquinas.

El objetivo de este estudio fue investigar si los niveles séricos de vaspin se modifican de acuerdo a la función tiroidea y si presentan asociación con resistencia a la insulina medida según parámetros bioquímicos y antropométricos.

El estudio se llevó a cabo con 79 individuos asistentes a la consulta de Medicina Interna del Hospital San Blas en Bogotá D.C. con edades comprendidas entre 19 y 79 años excluyendo pacientes con patología crónica descompensada, gestantes y pacientes con patología tumoral conocida. El estudio fue llevado a cabo en el laboratorio de la división de bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Los niveles séricos de TSH, anticuerpos anti TPO, vaspin, colesterol total, triglicéridos, insulina y glucosa séricos fueron determinados al tiempo cero (preprandial). Los niveles séricos de vaspin fueron determinados mediante la técnica de ELISA (Human Vaspin ELISA Kit - Adipo Bioscience Ref SK00560-02, CA, USA). Se tomó la medida del perímetro abdominal, peso y talla de los participantes para establecer correlación con índice de masa corporal, HOMA y valores de Vaspin.

Conclusión: En nuestro estudio, los niveles de vaspin no se correlacionaron con función tiroidea ni con variables metabólicas ni antropométricas de insulino resistencia.

Palabras clave: vaspin, función tiroidea, Obesidad, Resistencia a la insulina

## ABSTRACT

Title: Determination of serum levels of vaspin and correlation with thyroid function in a sample of patients from the Endocrinology service of the National University of Colombia

Vaspin is an adipocytokine with possible insulin sensitizing properties and has been studied as a therapeutic target in obesity and diabetes. Thyroid dysfunction has been associated with metabolic abnormalities and previous studies have also been associated with differential expression of adipocytokines.

The objective of this study was to investigate whether serum levels of vaspin are modified according to thyroid function and if some relation exists between them and biochemical and/or anthropometric parameters related to insulin resistance.

This study was conducted with 79 individuals, all they attending the Internal Medicine clinic, Hospital San Blas, Bogotá. They were aged between 19 and 79 years. Patients with uncontrolled chronic diseases, pregnant women and known tumors were excluded. The study was conducted in the laboratory or the Biochemistry Unit, Medicine Faculty, National University of Colombia.

Serum TSH, anti TPO, Vaspin, total cholesterol, triglycerides, serum insulin and glucose were determined at time zero (preprandial). Vaspin serum levels were determined by ELISA (Human Vaspin ELISA Kit- Ref Bioscience Adipo SK00560-02 CA, USA). Waist circumference, weight and height of participants were measured by standard methods to establish a correlation with BMI, HOMA and Vaspin values.

Conclusion: in our study, vaspin levels did not correlate with thyroid function or metabolic and anthropometric variables of insulin resistance.

Keywords: vaspin human protein, thyroid function, obesity, insulin resistance

## CONTENIDO

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Portada .....                       | 1  |
| Contraportada .....                 | 2  |
| RESUMEN .....                       | 4  |
| ABSTRACT .....                      | 5  |
| AGRADECIMIENTOS .....               | 3  |
| CONTENIDO .....                     | 6  |
| LISTA DE GRÁFICAS .....             | 8  |
| LISTA DE TABLAS .....               | 9  |
| INTRODUCCIÓN .....                  | 10 |
| PACIENTES Y MÉTODOS .....           | 14 |
| Sujetos .....                       | 14 |
| Determinaciones de laboratorio..... | 15 |
| Análisis estadístico.....           | 15 |
| RESULTADOS.....                     | 17 |
| GRÁFICAS.....                       | 21 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| DISCUSIÓN.....     | 24 |
| CONCLUSIONES ..... | 27 |
| Bibliografía.....  | 28 |

## LISTA DE GRÁFICAS

|  |    |
|--|----|
| Gráfica 1. Niveles de Vaspin (ng/mL) y relación con TSH .....                      | 21 |
| Gráfica 2. Niveles de Vaspin (ng/mL) y relación con estado funcional tiroideo..... | 21 |
| Gráfica 3. Niveles de vaspin (ng/mL) y relación con glucemia basal .....           | 22 |
| Gráfica 4. Niveles de vaspin (ng/mL) y relación con sexo .....                     | 22 |
| Gráfica 5. Niveles de vaspin (ng/mL) y relación con edad .....                     | 23 |
| Gráfica 6. Niveles de vaspin (ng/mL) y relación con IMC .....                      | 23 |



## LISTA DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1. Distribución de la población por sexo y estatus tiroideo.....   | 18 |
| Tabla 2. Niveles de vaspin (ng/mL) según estado funcional tiroideo ..... | 18 |
| Tabla 3. Distribución de variables en el grupo de mujeres n=66 .....     | 19 |
| Tabla 4. Distribución de variables en el grupo de hombres n=13 .....     | 20 |

## INTRODUCCIÓN

Las serpinas son una superfamilia de proteínas cuyos miembros se caracterizan por la presencia de un dominio central consistente en 3 cadenas  $\beta$  y nueve  $\alpha$  hélices. Vaspin es una serpina recientemente descrita derivada del tejido adiposo visceral, encontrada inicialmente en ratas Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) las cuales son un modelo de diabetes tipo 2 con obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia. Esta proteína presenta 40.5% de homología con  $\alpha_1$  antitripsina. Se expresa principalmente en tejido adiposo visceral si bien puede encontrarse también en forma circulante. Los niveles de una y otra se aumentan cuando se logra el pico de obesidad y de resistencia a la insulina en el modelo animal descrito. Se cree que la expresión de vaspin tenga efecto defensivo ante la resistencia a la insulina, especialmente favoreciendo la sensibilidad a la insulina en tejido adiposo blanco. (Kazuyuki H, 2005)

Aunque en el modelo OLETF se encontró expresión de mRNA de vaspin exclusivamente en tejido adiposo visceral, en humanos su expresión no está restringida a la grasa visceral. La expresión del gen de vaspin en humanos parece estar regulada de forma diferencial en función de los depósitos de grasa. Klöting et al, encontraron correlaciones significativas entre la expresión de mRNA de vaspin en tejido graso visceral y el índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal y test de tolerancia oral a la glucosa. Sujetos con niveles indetectables de expresión de vaspin tenían menor porcentaje de grasa corporal, glucosa e insulina basales y adecuada sensibilidad a la insulina. La expresión de mRNA de vaspin en tejido adiposo subcutáneo presentó relación significativa con el índice cintura cadera. Así, la expresión de vaspin en tejido adiposo no es detectable en sujetos delgados pero es inducida por aumento del contenido de grasa corporal, la disminución en la sensibilidad a la insulina y la disminución de la tolerancia a la glucosa. La regulación de la expresión del gen está asociada con el depósito de grasa. Se cree que la inducción de la expresión de vaspin es un mecanismo compensatorio asociado a la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. (Klöting N, 2006)

Ye y colaboradores en 2009 encontraron niveles elevados de vaspin en pacientes con diabetes y relación significativa con mayor edad, glucemia en ayuno, glucemia dos horas post prandial, HbA1c y HDL-c. Sin embargo, no encontraron relación con variables antropométricas ni con índices de depósitos grasos medidos por resonancia magnética. (Ye Y, 2009)

Hye M et al, encontraron concentraciones variables de vaspin en obesos voluntarios sometidos a un plan de reducción de peso basado en dieta, actividad física y orlistat. Las concentraciones de vaspin disminuyeron significativamente en respondedores pero incrementaron en no respondedores. Encontraron también diferencia en el perfil de lípidos y en el valor de HOMA. Así, para los mayores valores de HOMA se encontró correlación positiva entre cambios del IMC y niveles de vaspin sérico. Cuando los valores de HOMA eran bajos no se encontró correlación. Los hallazgos sugieren que la resistencia a la insulina puede influenciar la relación entre los niveles de vaspin sérico y variables metabólicas. (Hye C, 2010)

Los estudios con adipocitoquinas han permitido identificar algunos patrones de expresión de éstas en diferentes grupos de pacientes con patologías metabólicas y no metabólicas. Esto ha hecho creciente el interés por establecer la relación de la expresión de estos péptidos con las manifestaciones clínicas o bioquímicas de algunas enfermedades asociadas con alteraciones metabólicas como es el caso de la disfunción tiroidea.

Iglesias et al, demostró que la disfunción tiroidea afecta los niveles circulantes de algunas adipocitoquinas. La leptina y la resistina se encuentran disminuidas en pacientes hipotiroideos y la leptina también lo está en pacientes hipertiroideos. En los pacientes con hipotiroidismo no se encontró evidencia de resistencia a la insulina ni de alteraciones en los niveles de adiponectinas ni antes ni después de la terapia de corrección del trastorno hormonal. (Iglesias P, 2003)

Amati y colaboradores, en un estudio de casos y controles encontraron que, comparados con los sujetos eutiroideos, los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentaban menor respuesta en cuanto a disminución de resistencia a la insulina cuando se manejaban con ejercicio y cambios dietarios. Sus hallazgos soportan la hipótesis de que el hipotiroidismo subclínico podría explicar la variabilidad de la respuesta obtenida en cuanto a resistencia a la insulina que ocurre cuando se implementa un programa de reducción del peso y aumento de la actividad física. (Amati F, 2009)

González et al, evaluaron el efecto de la función tiroidea sobre la expresión de mRNA de vaspin en tejido adiposo blanco de ratas Sprague Dawley. Los niveles de mRNA de vaspin fueron significativamente más bajos en ratas hipertiroideas en tanto que se incrementaron en ratas hipotiroideas, hallazgos que indicaron que la

expresión de mRNA de vaspin se veía afectada por la función tiroidea. (González CR, 2009)

En un estudio llevado a cabo por Gjedde y colaboradores se encontró que al normalizar la función tiroidea en pacientes con hipotiroidismo profundo se mejoraron en forma significativa parámetros como el índice de masa corporal, la composición corporal y el gasto energético en reposo. En este mismo estudio encontraron niveles significativamente mayores de Ghrelina (hormona estimulante del apetito) en hipotiroideos, que alcanzaron una reducción de 32% cuando se normalizó la función tiroidea con reemplazo hormonal. De manera similar, los sujetos que normalizaron su función tiroidea, mejoraron su resistencia a la insulina en 39%. Estos hallazgos sugieren cambios en niveles de péptidos reguladores metabólicos en relación a variaciones de la función tiroidea. (Gjedde S, 2008)

Visfatin, otra de las adipocitoquinas recientemente descritas, una proteína insulino mimética y que se encuentra en estudio para establecer relación con insulino resistencia y obesidad, demostró un patrón de expresión diferencial en hipo e hipertiroideos según el estudio realizado por Caixas y colaboradores. Sin embargo, no encontraron correlación entre el aumento de visfatin y cambios en los parámetros metabólicos. (A. Caixa S, 2009)

Así mismo, la TSH en individuos obesos se encuentra elevada y se correlaciona con incremento en los niveles de leptina sérica. Los individuos obesos con IMC de 34 kg/m<sup>2</sup> presentan niveles de TSH casi dos veces mayores, a cualquier hora del día, en comparación con individuos con índice de masa corporal normal, aproximadamente 23 kg/m<sup>2</sup>. Estos valores se encuentran entre 2.5 y 4.5 mUI/mL. (M S. , 2006), (Fox CS, 2008).

En los últimos años se ha establecido claramente la relación entre resistencia a la insulina, aterogénesis y mayor riesgo de DM2, enmarcados dentro de lo que ahora podríamos llamar síndrome de resistencia a la insulina o “Síndrome Metabólico”. Por tal razón se hizo necesario establecer formas de medición de esta resistencia para la elaboración de trabajos clínicos y epidemiológicos. En investigación se ha utilizado la técnica del “clamp euglicémico de insulina”, la cual se considera la prueba de oro para establecer la presencia y el grado de resistencia a la insulina. Sin embargo, es una prueba compleja pues su realización implica personal entrenado, lugar acondicionado, cantidad específica de insumos y tiempo aproximado mínimo de 4 horas y no es fiel reflejo del proceso fisiológico de cambios continuos de insulina y glucosa. En un estudio efectuado por Bonora y colaboradores se encontró que el modelo homeostático HOMA y la tasa de glucosa total captada mediada por insulina estuvieron fuertemente correlacionados

en varios subgrupos analizados y comparados, tales como hombres vs mujeres, jóvenes vs ancianos, obesos vs no obesos, diabéticos vs no diabéticos e hipertensos vs no hipertensos. Estos resultados soportan el uso de índice HOMA como sustituto del clamp de glucosa para la medición de insulino resistencia en humanos. (Bonora E, 2000)

Para la realización de este estudio, utilizamos como indicador de insulino resistencia el índice HOMA. El modelo HOMA (Homeostasis model assessment) fue descrito por Matthews y colaboradores en 1985 quienes encontraron correlación entre sus valores y los obtenidos en el clamp de glucosa para diabéticos y no diabéticos respectivamente ( $r = - 0.83$  y  $- 0.92$ ). Estos investigadores establecieron correlación entre HOMA y función de célula beta y con insulino resistencia y a partir de su trabajo se ha utilizado esta medida como una aproximación confiable a la medición de resistencia a la insulina especialmente utilizada en estudios clínicos. (Matthews DR, 1985)

En este estudio quisimos determinar los niveles de vaspin sérico en una muestra de sujetos con disfunción tiroidea y con función tiroidea normal. Relacionar estos niveles con variables antropométricas como peso, índice de masa corporal, perímetro abdominal y variables metabólicas como glucemia, insulina, índice HOMA, colesterol total y triglicéridos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Sujetos

Se realizó un estudio descriptivo con 79 individuos con edades comprendidas entre 19 y 79 años. De éstos, 44 fueron eutiroideos (34 mujeres y 10 hombres), 30 con hipotiroidismo subclínico (27 mujeres, 3 hombres) y 5 mujeres con hipertiroidismo, 2 de las cuales presentaban alteración subclínica. Categorizamos los pacientes de acuerdo con el nivel de TSH; eutiroideos TSH entre 0.3-4  $\mu$ UI/mL con T4 libre normal (0,8-2 ng/dL), hipotiroides subclínicos con TSH mayor a 4  $\mu$ UI/mL y T4 libre normal e hipertiroides con TSH menor a 0.3  $\mu$ UI/mL. En este último grupo se incluyeron los sujetos con TSH suprimida y T4 libre elevada (hipertiroidismo franco), así como aquellos con TSH suprimida y T4 libre dentro del rango normal (Hipertiroidismo subclínico).

Medimos anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO) los cuales se consideraron positivos cuando presentaban valores superiores al punto de corte de 150 UI/mL. Los individuos que participaron en el estudio asistieron como pacientes a la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital San Blas. Fueron preseleccionados para la realización de las pruebas, si tenían TSH alterada y aceptaban participar en el estudio. Se excluyeron aquellos individuos con obesidad de causa secundaria, pacientes con enfermedad neoplásica conocida, mujeres gestantes, pacientes con diabetes mellitus mal controlada, cardiopatía descompensada, aquellos con enfermedad inflamatoria aguda, enfermedad renal o hepática crónica, pacientes con disfunción cognitiva y aquellos que recibían glucocorticoides.

Se reclutaron como controles sujetos voluntarios sanos de los servicios clínicos del Hospital San Blas de Bogotá, médicos, enfermeras y estudiantes de Medicina. Todos participantes en el estudio leyeron y firmaron el formato de consentimiento informado.

La toma de muestras se llevó a cabo después de un ayuno de 10 a 12 horas. Entre las 7 y las 9 am se tomó una muestra de sangre venosa (4 – 5 cc) en un tubo seco (tiempo cero) para determinación de glucemia, insulina, anticuerpos anti TPO, TSH, T4 libre, T3 libre, colesterol total, triglicéridos y vaspín. Se determinaron la talla, el peso, el IMC y el perímetro abdominal.

## **Determinaciones de laboratorio**

El suero se obtuvo luego de la centrifugación de los tubos secos a 3000 rpm durante 10 minutos. Los niveles de colesterol total (Cholesterol liquicolor, CHOD-PAP Method Human) y triglicéridos fueron determinados por métodos enzimáticos (Triglycerides GPO liquicolor, GPO-PAP Method Human) (Services, Health, & National Heart, 2002). Los niveles de glucosa se determinaron mediante el método de la glucosa oxidada (glucose liquicolor, GOD-PAP Method Human). Las concentraciones de insulina se midieron por el método de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnosis). La determinación de la resistencia a la insulina se hizo mediante el índice HOMA-IR (modelo de determinación de homeostasis).  $\text{Insulina (mU/L)} \times \text{glucosa (mg/dl)} / 405$ . Las concentraciones séricas de Vaspin se determinaron mediante la metodología de Elisa, empleando el Kit de Adipo Bioscience (REF SK00560-02 CA, USA). Los niveles de TSH, anti -TPO, T3 libre y T4 libre fueron determinados mediante metodología de Elisa (Human).

## **Análisis estadístico**

El tamaño de la muestra se calculó usando el programa Epidat 3.1 con un coeficiente de correlación de 0.35, un poder (1-beta) de 0.8 y un valor alfa de 0.05 para un total mínimo requerido de 75 pacientes. La distribución de las variables continuas se analizó con prueba de Shapiro Wilk. Se empleó la media +/- DS para los datos cuando la variable se distribuyó de forma normal. La comparación entre dos grupos se desarrolló empleando el t-test (Student's t-test) para variables con distribución normal, mientras que se empleó Mann-Whitney U test para distribución no paramétrica.

Entre grupos, los resultados se compararon mediante el análisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal Wallis relacionado por la distribución según ésta fuera normal o no, respectivamente. La comparación entre los grupos se desarrolló empleando el test de Bonferroni para el análisis post hoc. Las diferencias entre proporciones se analizaron empleando los test chi cuadrado o de Fisher según correspondía. La correlación entre variables continuas se analizó mediante los coeficientes de Pearson o Spearman, para distribución normal o no, respectivamente. Se fijó una significancia estadística del 95% ( $p > 0.05$ ).

Para estudiar la asociación entre variables categóricas o numéricas categorizadas se utilizó como indicador epidemiológico el OR (IC 95%) y como indicador estadístico la prueba de independencia Chi<sup>2</sup>. Se realizó un análisis de regresión logística para investigar la asociación entre el estatus tiroideo y la variable de

exposición principal (niveles de Vaspin) ajustando para IMC, perímetro abdominal, HOMA.



## RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo con 79 individuos con edades comprendidas entre 19 y 79 años. De éstos, 44 fueron eutiroideos (34 mujeres y 10 hombres), 30 con hipotiroidismo subclínico (27 mujeres, 3 hombres) y 5 mujeres con hipertiroidismo, 2 de las cuales presentaban alteración subclínica.

Las características generales de la población se muestran en la Tabla 1. En total se incluyeron 66 mujeres (83.55%) y 13 (16.45%) hombres.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de vaspin cuando se compararon los grupos según el estado funcional tiroideo ( $p = 0.5807$ ) (Tabla 2). Sin embargo, cuando se compararon las variables TSH y nivel sérico de vaspin se logró establecer una correlación muy cercana al rango de significancia estadística ( $p = 0.0574$ ).

Los niveles séricos de vaspin se correlacionaron con los niveles de glucemia basal y con la edad. Encontramos relación negativa entre niveles de glicemia basal y vaspin ( $p = 0.045$ ),  $r = -0.2261$  y niveles de vaspin y edad ( $p = 0.0541$ ),  $r = -0.2176$ .

No hubo, sin embargo, relación significativa entre los niveles de vaspin y el peso ( $p = 0.3606$ ), o el perímetro abdominal ( $p = 0.3358$ ) así como con ninguna de las variables de análisis: perímetro abdominal, IMC ( $p = 0.3216$ ), T4 libre ( $p = 0.2033$ ), presencia de anticuerpos anti TPO ( $p = 0.5266$ ), distribución por sexo ( $p = 0.0623$ ), nivel de Triglicéridos ( $p = 0.5143$ ), HOMA ( $p = 0.3633$ ).

Tabla 1. Distribución de la población por sexo y estatus tiroideo

|                      | <b>Mujeres</b> | <b>Hombres</b> | <b>Total</b>   |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>n</b>             | 66             | 13             | 79             |
| <b>Edad (años)</b>   | 42.1+/-12.9    | 49.8+/-15.2    | 43.36 +/- 13.5 |
| <b>Eutiroideo</b>    | 34             | 10             | 44             |
| <b>Hipotiroideo</b>  | 27             | 3              | 30             |
| <b>Hipertiroideo</b> | 5              | 0              | 5              |

Tabla 2. Niveles de vaspin (ng/mL) según estado funcional tiroideo

| <b>Estatus tiroideo</b>           | <b>n</b> | <b>Promedio Vaspin (ng/mL)</b> | <b>Desviación estándar</b> | <b>P50</b> | <b>P25</b> | <b>P75</b> | <b>Rango (1%-99%)</b> |
|-----------------------------------|----------|--------------------------------|----------------------------|------------|------------|------------|-----------------------|
| <b>Eutiroideos</b>                | 44       | 41.5                           | 22.7                       | 37.6       | 24.7       | 48.1       | 13.7-109.2            |
| <b>Hipotiroideos subclínicos</b>  | 30       | 36.91                          | 17.7                       | 34.8       | 24.2       | 44.2       | 10.3-85.3             |
| <b>Hipertiroideos subclínicos</b> | 2        | 47.8                           | 9.05                       | 47.8       | 41.4       | 54.2       | 41.1-54.2             |
| <b>Hipertiroideos</b>             | 3        | 42.3                           | 4.55                       | 43.4       | 37.3       | 46.2       | 37.3-46.2             |

Tabla 3. Distribución de variables en el grupo de mujeres n=66

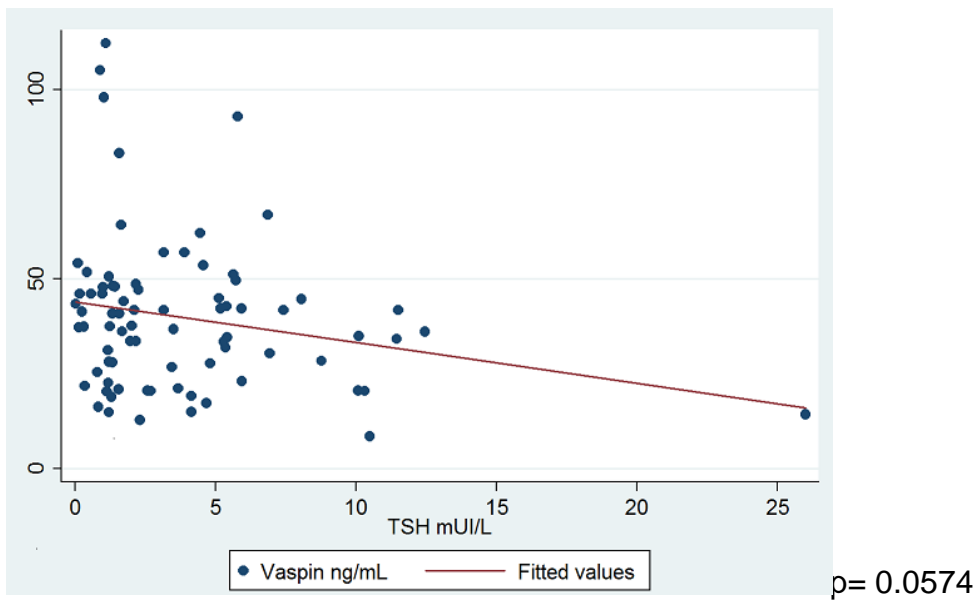
|                          | <b>Eutiroideo<br/>(n=34)</b> | <b>Hipotiroidismo<br/>subclínico<br/>(n=27)</b> | <b>Hipertiroidismo<br/>subclínico<br/>(n=2)</b> | <b>Hipertiroidismo<br/>(n=3)</b> |
|--------------------------|------------------------------|---|---|----------------------------------|
| Edad (años)              | 42.1+/-13.4<br>(19-73)       | 42.8+/-12.6<br>(21-64)                          | 49.5+/-27.6<br>(30-69)                          | 38.3+/-8<br>(30-46)              |
| Peso (Kg)                | 65.2+/-12.9<br>(43-105)      | 68.23+/-17.4<br>(45-105)                        | 70+/-7.1<br>(65-75)                             | 56+/-10.6<br>(48-68)             |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) | 26.2+/-6.95<br>(18.13-44.85) | 29.2+/-7.74<br>(16.59-48.59)                    | 30.46+/-0.046<br>(30.43-30.49)                  | 22.92+/-4.77<br>(19.23-28.30)    |
| Glucosa (mg/dL)          | 87.57+/-13.25<br>(69-123)    | 85.77+/-11.62<br>(70-117)                       | 91+/-14.14<br>(81-101)                          | 80.67+/-16.74<br>(71-100)        |
| Triglicéridos<br>(mg/dL) | 140.2+/-87.54<br>(51-496)    | 164.03+/-95.50<br>(54-533)                      | 109.5+/-20.5<br>(95-124)                        | 99+/-9.16<br>(91-109)            |
| Insulina(μU/ml)          | 11.55+/-7.12<br>(3.27-36.11) | 16.35+/-22.17<br>(2.67-120.5)                   | 12.52+/-2.39<br>(10.82-14.21)                   | 5.49+/-1.89<br>(3.54-18)         |
| HOMA                     | 2.59+/-1.86<br>(0.66-9.89)   | 3.63+/-5.26<br>(0.57-28.24)                     | 2.77+/-0.10<br>(2.7-2.84)                       | 1.1+/-0.41<br>(0.62-3.15)        |
| Anti TPO (IU/mL)         | 7.5+/-7.37<br>(3.9-39.7)     | 100.37+/-185.03<br>(2-642.7)                    | 6.1+/-6.1<br>(1.7-10.5)                         | 317.1+/-290<br>(8.2-583.4)       |
| TSH (μU/ml)              | 1.84+/-1.32<br>(0.32-3.89)   | 7.42+/-4.34<br>(4.14-25.99)                     | 0.12+/-0.1<br>(0.00-0.24)                       | 0.11+/-0.07<br>(0.03-0.17)       |
| fT4 (ng/dL)              | 1.94+/-0.05<br>(1.84-2.03)   | 1.92+/-0.07<br>(1.82-2.15)                      | 1.93+/-0.03<br>(1.93-1.98)                      | 2.55+/-0.70<br>(2.01-3.34)       |
| fT3 (pg/mL)              | 1.8+/-0.84<br>(0.14-3.05)    | 2.38+/-0.89<br>(0.64-3.78)                      | 2.24+/-0.79<br>(1.68-2.8)                       | 5.50+/-3.35<br>(2.29-8.97)       |
| Vaspin (ng/mL)           | 38.5+/-18<br>(14.8-98)       | 38.7+/-17.3<br>(14.3-92.9)                      | 47.8+/-9.1<br>(41.4-54.2)                       | 42.3+/-4.5<br>(37.3-46.2)        |

Tabla 4. Distribución de variables en el grupo de hombres n=13

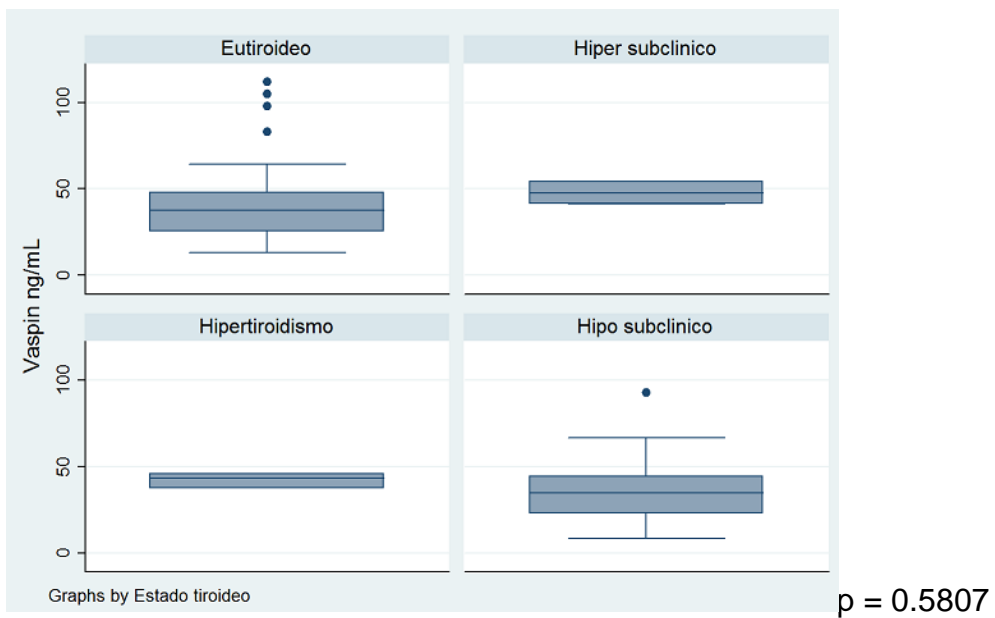
|                          | <b>Eutiroideo<br/>(n=10)</b>  | <b>Hipotiroidismo<br/>subclínico<br/>(n=3)</b> |
|--------------------------|-------------------------------|--|
| Edad (años)              | 49.3+/-16.7<br>(33-79)        | 51.7+/-11.2<br>(42-64)                         |
| Peso (Kg)                | 76.7+/-14.2<br>(54-99)        | 71.33+/-14.18<br>(56-84)                       |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) | 26.44+/-4.33<br>(19.6-33.4)   | 25.21+/-3.16<br>(21.6-27.5)                    |
| Glucosa<br>(mg/dL)       | 104.8+/-25.04<br>(79-158)     | 90.3+/-11.01<br>(83-103)                       |
| Triglicéridos<br>(mg/dL) | 179.7+/-66.58<br>(94-283)     | 218.33+/-116<br>(136-351)                      |
| Insulina(μU/ml)          | 39.61+/-50.15<br>(3.55-150.6) | 9.87+/-7.46<br>(4.75-18.43)                    |
| HOMA                     | 11.46+/-15.5<br>(0.72-47.18)  | 2.33+/-2.04<br>(0.97-4.68)                     |
| Anti TPO<br>(IU/mL)      | 58.9+/-117.4<br>(3.6-376)     | 74.8+/-121.7<br>(3.5-215.3)                    |
| TSH (μU/ml)              | 1.67+/-0.57<br>(0.89-2.59)    | 9.21+/-4.04<br>(4.68-12.45)                    |
| fT4 (ng/dL)              | 1.99+/-0.08<br>(1.88-2.14)    | 1.96+/-0.12<br>(1.87-2.09)                     |
| fT3 (pg/mL)              | 2.1+/-0.91<br>(0.66-3.84)     | 2.05+/-1.23<br>(1.02-3.41)                     |
| Vaspin<br>(ng/mL)        | 51.5+/-33.6<br>(12.9-112.2)   | 20.7+/-14<br>(8.6-36.1)                        |

## GRÁFICAS

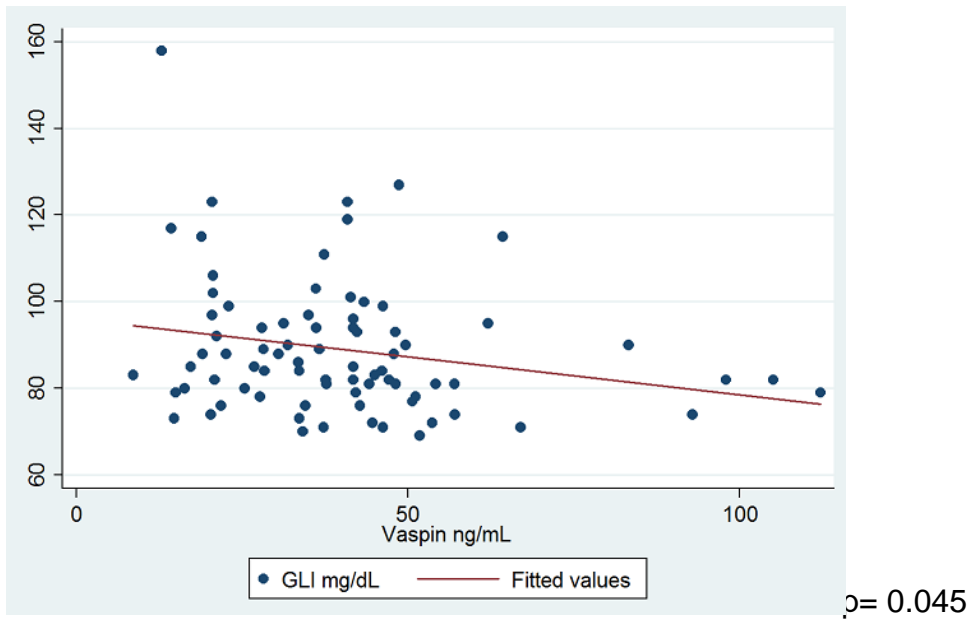
Gráfica 1. Niveles de Vaspin (ng/mL) y relación con TSH



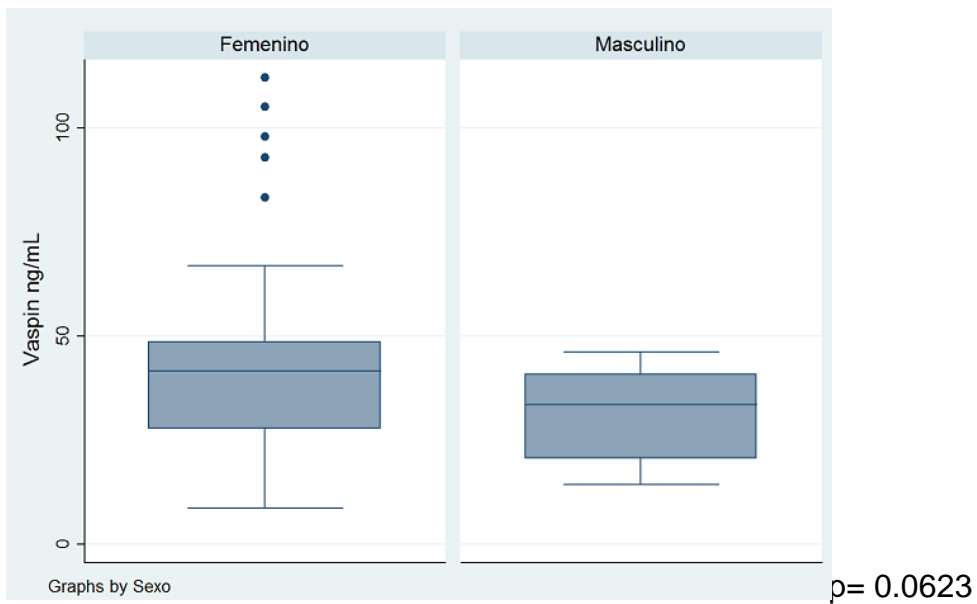
Gráfica 2. Niveles de Vaspin (ng/mL) y relación con estado funcional tiroideo



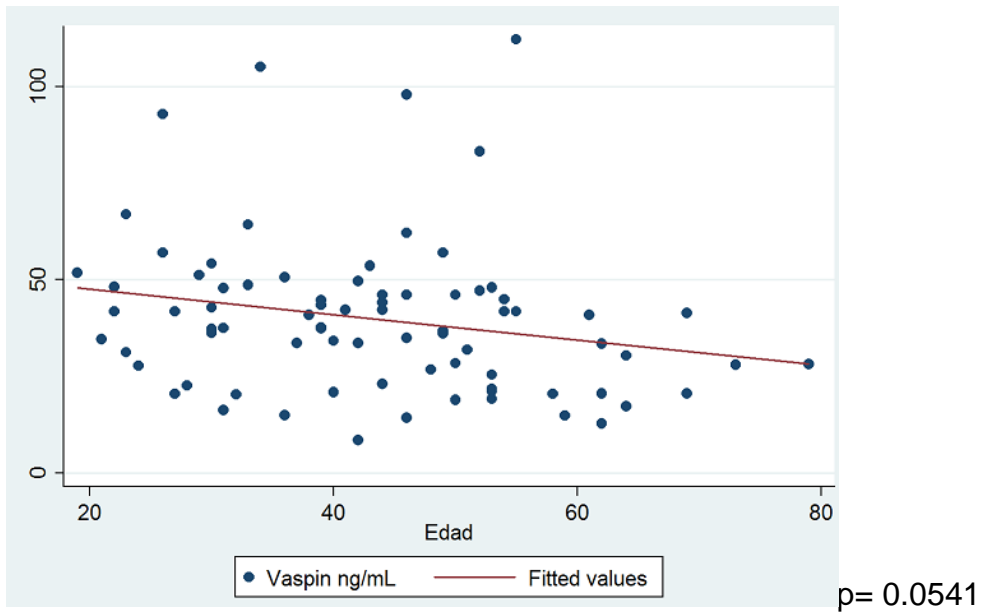
Gráfica 3. Niveles de vaspín (ng/mL) y relación con glucemia basal



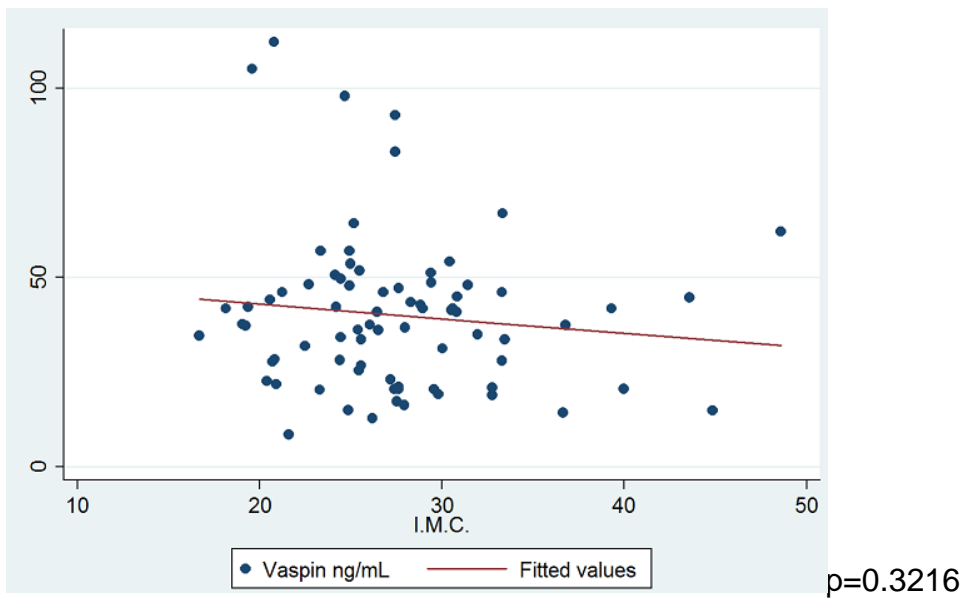
Gráfica 4. Niveles de vaspín (ng/mL) y relación con sexo



Gráfica 5. Niveles de vaspín (ng/mL) y relación con edad



Gráfica 6. Niveles de vaspín (ng/mL) y relación con IMC



## DISCUSIÓN

Vaspin es una adipocitoquina que ha sido relacionada con obesidad, distribución de la grasa visceral y enfermedades cardiovasculares y metabólicas. En humanos la relación entre vaspin y obesidad ha mostrado resultados divergentes en varios estudios. La relación entre vaspin y metabolismo de glucosa aún es controversial. Sin embargo en otros estudios se ha encontrado relación entre niveles séricos de vaspin y leptina lo cual refleja asociación con masa grasa, esto ha permitido soportar la hipótesis de que vaspin es una adipocitoquina que dispara vías anorexigénicas en el hipotálamo donde la reducción de NPY y aumento de niveles de mRNA de POMC median la inhibición de la ingesta. (Matthias, 2011)

Si bien en nuestro estudio no encontramos una correlación significativa entre vaspin y HOMA, sí se logró establecer una relación inversa y significativa entre los niveles de glucemia basal y los niveles de vaspin; este hecho podría estar relacionado con el potencial efecto de sensibilización a la acción de la insulina ejercida por esta adipocitoquina, y aportaría a la hipótesis de “efecto defensivo” del vaspin contra la resistencia a la insulina especialmente en el tejido adiposo blanco. Jeong y colaboradores, por su parte, señalaron que existe una elevación de vaspin en el período preprandial y una disminución en el período post prandial. (Eunheui Jeong, 2010). Dado que en nuestro estudio no determinamos variables en el período postprandial, no podemos corroborar ni desvirtuar este hallazgo.

En ese mismo sentido se relaciona el hallazgo de nuestro estudio, según el cual se registra una tendencia cercana al nivel de significancia estadística ( $p=0.0541$ ) cuando se aprecia que los niveles de vaspin disminuyen a medida que se incrementa la edad (Grafica 5). Como es sabido, a mayor edad, mayor es el grado de resistencia a la insulina, reflejado, de alguna manera, en los niveles decrecientes de vaspin. (Annette M. Chang, 2003)

Existen estudios que demuestran relación entre la obesidad y el hipotiroidismo clínico y subclínico incluso con disfunción tiroidea moderada. Otros estudios han mostrado que hay relación entre niveles bajos de tiroxina libre e índice de masa corporal aumentado a expensas de acúmulo abdominal de grasa. Se ha sugerido que la leptina, hormona producida por el tejido adiposo, sea reguladora tanto de la TSH como del índice de masa corporal. Esta hormona modula las respuestas neuroendocrinas y comportamentales a la sobrealimentación y así controla la ingesta de alimentos y el gasto energético; por otro lado, afecta la conversión de T4 a la forma activa (T3) por efecto sobre la actividad desyodinasas. También regula el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides regulando el gen de la TRH. La TSH por



su parte también estimula la secreción de leptina a partir del tejido adiposo. (Bernadette, 2010)

En el estudio de González y cols. en ratas Sprague–Dawley encontraron también que vaspin era fuertemente regulado por el estado nutricional y que la leptina es una de las señales que modulan estos cambios (González CR, 2009). En nuestro estudio no logramos establecer diferencias en los niveles de vaspin según el estado funcional tiroideo. Esto puede deberse a que dentro de nuestra población de estudio no hubo pacientes con hipotiroidismo franco y la cantidad de hipertiroideos francos es muy pequeña para establecer diferencias. También puede tratarse de elevaciones o supresiones transitorias de los niveles de TSH en el curso de una tiroiditis y no de elevaciones sostenidas en el tiempo con las cuales se podría esperar cambio en los patrones de transcripción génica en el tejido adiposo.

Algunos estudios han encontrado niveles séricos mayores de T3 total y T3 libre en sujetos obesos lo cual sugiere mayor conversión de T4 a T3 como un posible efecto compensador para aumentar el gasto energético. Los niveles de TSH encontrados son variables y a pesar de que en algunos estudios se reportan niveles elevados de TSH, los receptores para esta hormona se encuentran disminuidos en los adipocitos de los pacientes obesos en comparación con los delgados. Esta disminución de expresión de receptores para TSH, disminuye la expresión de receptores para hormonas tiroideas y por lo tanto disminuye su acción intracelular lo cual podría, por efecto de retroalimentación negativa aumentar aún más el nivel de TSH y las concentraciones de T3 libre y esto constituir un estado de resistencia periférica a la hormona tiroidea. Se ha observado también que la disfunción tiroidea es reversible con la pérdida de peso ya sea por restricción calórica en la dieta o por cirugía bariátrica. (Bernadette, 2010).

Hee Choi y colaboradores encontraron en un grupo de 47 hombres con síndrome metabólico correlación entre niveles de vaspin e IMC, circunferencia abdominal y concentración de triglicéridos mientras que en el grupo de mujeres (n=34) no encontraron tal correlación. En mujeres encontraron que las concentraciones de vaspin eran más altas de forma significativa en aquellas que tenían mayor severidad de enfermedad coronaria medida por tomografía multidetector cardiaco. (Sung Hee Choi, 2011). En nuestro estudio a pesar de observar una tendencia numérica a menor nivel de triglicéridos en hombres con mayores niveles de vaspin estos valores no fueron significativos posiblemente por el número reducido de hombres participantes en este estudio.

En estudios in vitro con cultivos de células endoteliales aórticas humanas se encontró que al añadir vaspin aumentaba la actividad de fosforilación en la vía PI 3-quinasa/Akt. En este mismo estudio se encontró efecto antiapoptótico de vaspin cuando se añadían ácidos grasos libres que afectaban la señalización normal de insulina dentro de la célula. Este hallazgo sugiere que vaspin pueda afectar la vía representativa de señalización de la insulina y de regulación de sobrevivencia celular y apoptosis (Chang Hee Jung, 2011). En nuestro estudio no encontramos relación entre niveles de vaspin y HOMA ni IMC como marcadores de resistencia a la insulina. Sin embargo, la producción de vaspin puede estar correlacionada con otros factores que también son marcadores de resistencia a la insulina, como la glucemia en ayunas.

González y colaboradores encontraron diferencia en la expresión de mRNA de vaspin según edad y sexo en ratas Sprague–Dawley. También estudiaron el efecto del hiper o el hipotiroidismo en estos animales encontrando niveles de mRNA de vaspin significativamente más bajos en ratas hipertiroideas ( $P < 0.01$ ) y significativamente más altos ( $P < 0.05$ ) en hipotiroideas con respecto a las eutiroideas. Su estudio sugiere que la expresión de vaspin en el tejido adiposo blanco podría estar afectada por el estado funcional tiroideo. Sin embargo, esta relación puede estar mediada por leptina como un reflejo del estado nutricional (González CR, 2009)

Recientemente, en el estudio realizado por Çinar y colaboradores con 60 sujetos hipotiroideos, no se encontró asociación entre niveles de vaspin, glucosa basal, insulina, IMC o valores de HOMA ni en estado basal ni después de normalizar la función tiroidea con tratamiento farmacológico. (Neşe Çinar, 2011)

Nuestro estudio tiene varias limitaciones; la cantidad de pacientes estudiados no permite establecer diferencias en los niveles de vaspin entre mujeres y hombres y tampoco entre subgrupos de estado funcional tiroideo. El hecho de no tener pacientes con hipotiroidismo franco no permite establecer relación entre vaspin y niveles bajos de T4 libre.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio, los niveles de vaspin no se correlacionaron con función tiroidea ni con variables metabólicas ni antropométricas de insulino resistencia.

Aún no es claro el mecanismo de acción de vaspin en el proceso de aumentar sensibilidad a la insulina. Sin embargo los estudios in vitro y en animales de experimentación han mostrado que podría utilizarse como agente insulinosensibilizante. En nuestro estudio encontramos relación significativa de niveles de vaspin con niveles de glucemia indicando su posible efecto protector ante la hiperglucemia.

Los niveles de vaspin disminuyen con la edad según hallazgos en nuestro estudio y en otros reportes previos. Esto puede estar relacionado con la mayor insulino resistencia que se presenta en personas de mayor edad.

Se requieren más estudios para establecer si existe una relación entre leptina, TSH y vaspin y su posible asociación con el proceso de insulino resistencia.

Aún no es claro si existe regulación directa de la expresión de adipocitoquinas mediada por estado de la función tiroidea.

## Bibliografía

A. Caixa S, R. T.-C.-P. (2009). Plasma Visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid parameters. *Clinical Endocrinology* , 733-738.

Amati F, D. J.-R. (2009). Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclínica hypothyroidism. *Med Sci Sports Exerc* , 265-269.

Annette M. Chang, J. B. (2003). Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* , 7-12.

Bernadette, B. (2010). Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *J Clin Endocrinol Metab* , 3614-3617.

Bonora E, T. G. (2000). Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the glucose clamp Technique in the assessment of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* , 57-63.

Chang Hee Jung, W. J.-Y. (2011). Vaspin protects vascular endothelial cells against free acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* , 264-269.

Demers L, P. F. (2003). *Laboratory support for the diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease*. USA: The National Academy of Sciences.

Eunheui Jeong, B.-S. Y.-U.-S. (2010). Circadian Rhythm of Serum Vaspin in Healthy Male volunteers: Relation to meals. *J Clin Endocrinol Metab* , 1869-1875.

Flegal K.M, C. M. (2010). Prevalence and Trends in Obesity Among US adults 1999-2008. *JAMA* , 235-241.

Fletcher R., F. S. (2005). *Clinical Epidemiology: The essentials*. Boston: Lippincott Williams & Wilkins.

Fox CS, P. M. (2008). Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community based sample. *Arch Intern Med* , 587-592.

Gade W, S. J. (2010). Beyond Obesity: The Diagnosis and Pathophysiology of Metabolic Syndrome. *Lab Sci* , 51-61.

Gjedde S, T. S. (2008). Serum Ghrelin levels are increased in hypothyroid patients and become normalized by L-thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* , 2277-2280.

González CR, C. J.-R.-A. (2009). Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *J Physiol* , 3741-3750.

Hye C, H. L. (2010). Effects of Weight reduction on serum vaspin concentrations in Obese Subjects: Modification by insulin Resistance. *Obesity* , 1-6.

Iglesias P, A. P. (2003). Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clinical Endocrinology* , 621-629.

Kazuyuki H, J. W. (2005). Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor. A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* , 10610-10615.

Klöting N, B. J. (2006). Vaspin Gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* , 430-436.

M, C. (2004). *Guía para la formulación de proyectos de investigación*. Bogotá: Magisterio.

M, S. (2006). Primary Hypothyroidism, New Issues and Controversies. *The Endocrinologist* , 203-207.

Matthews DR, H. J. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$  cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* , 412-419.

Matthias, B. (2011). Vaspin in Obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine* , 1-7.

Neşe Çinar, N. E. (2011). Serum vaspin levels in hypothyroid patients . *European Journal of Endocrinology* , 563-569.

Q Li, R. C. (2008). Novel Adipocytokine, Visceral Adipose Tissue-derived Serine Protease Inhibitor. *The Journal of International Medical Research* , 625-629.

Services, U. D., Health, P. H., & National Heart, L. b. (2002). Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* , 3142-3421.

Sung Hee Choi, S. H. (2011). Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men are correlated with coronary atherosclerosis in women . *Clinical Endocrinology* , 628-635.

Ye Y, H. X. (2009). Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes. *Chin Med J* , 2530-2533.