

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α , LA INTERLEUQUINA-8 Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES OBESAS

Ramírez Alvarado María Matilde^{1,2}, Sánchez Roitz César Oscar³.

¹Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de Bioanálisis (LIPEB). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela. ²Departamento de Salud Pública. Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela. ³Laboratorio Clínico Cesar Sánchez Font. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia. Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(2): 78-85

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre los niveles séricos de interleuquina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y los índices de la resistencia a la insulina y la función de la célula β tales como el Modelo de Determinación de la Homeostasis de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR) y el Modelo de Determinación de la Homeostasis de la Función de la Célula- β (HOMA- β) en mujeres obesas.

Métodos: Se estudió un grupo de 19 mujeres normopeso (IMC $21,6 \pm 1,8$ kg/m²) y un grupo de 21 mujeres obesas (IMC $35,3 \pm 5,3$ kg/m²). Se midieron los niveles en ayuno de IL-8, TNF- α , glucemia e insulinemia. Se calculó el HOMA-IR y el HOMA- β . Se determinaron las correlaciones entre las variables.

Resultados: No se encontró diferencia significativa de los niveles séricos de la IL-8 ($p=0,30$) y del TNF- α ($p=0,32$) entre las mujeres obesas y las mujeres normopeso. No se observó correlación entre el HOMA-IR y los niveles séricos de IL-8 en mujeres obesas ni en mujeres normopeso. Se observó correlación positiva entre el índice HOMA-IR y los niveles séricos de TNF- α tanto en mujeres obesas como con normopeso. No se observó correlación entre el índice HOMA- β y los niveles séricos de IL-8 ni TNF- α en mujeres obesas ni en mujeres normopeso.

Conclusión: Los niveles séricos de TNF- α se correlacionan con el HOMA-IR en mujeres obesas y en mujeres normopeso, lo cual relaciona al TNF- α con la resistencia a la insulina.

Palabras claves: IL-8, TNF- α , obesidad, inflamación, resistencia a la insulina.

TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α), INTERLEUKIN-8 (IL-8) AND INSULIN RESISTANCE IN OBESE WOMEN

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the relationship between serum interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels to indices of insulin resistance and β cell function such as Model Homeostasis Determination of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Model Determination Homeostasis Cell Function- β (HOMA- β) in obese women.

Methods: Nineteen normal weight women (BMI 21.6 ± 1.8 kg/m²) and a group of 21 obese women (BMI 35.3 ± 5.3 kg/m²) were studied. Levels of IL-8, TNF- α , glycemia and insulinemia were measured in fasting. HOMA-IR and HOMA- β were calculated.

Artículo recibido en: Septiembre 2016. Aceptado para publicación en: Enero 2017.

Dirigir correspondencia a: María Matilde Ramírez Alvarado. Email: mmramirez@uc.edu.ve

Results: No significant differences were found between serum IL-8 ($p=0.30$) and TNF- α ($p=0.32$) among obese women and normal weight women. No correlation between HOMA-IR and serum levels of IL-8 in obese women and normal weight women was observed. Positive correlation was observed between HOMA-IR index and serum levels of TNF- α in both obese women and normal weight women. No correlation was observed between HOMA- β index and serum levels of IL-8 and TNF- α in obese women and normal weight women. .

Conclusion: Serum levels of TNF- α are correlated with HOMA-IR in both obese women and normal weight women, which relate the TNF- α with insulin resistance.

Keywords: IL-8, TNF- α , obesity, inflammation, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI), las dislipidemias y la aterosclerosis han sido relacionadas con un estado de inflamación subclínica crónica observada en la obesidad. Se ha descrito que las citoquinas pueden ser producidas por tipos celulares tales como los adipocitos y las células no grasas del tejido adiposo. Además, estas citoquinas pueden actuar de manera local (autocrina/paracrina) y a nivel sistémico, y están implicadas en la disfunción del tejido adiposo siendo relacionadas bioquímicamente con la RI, la alteración en la liberación de ácidos grasos libres y el desarrollo de alteraciones del metabolismo hepático asociadas con la obesidad¹⁻³.

La interleuquina-8 (IL-8) es una citoquina implicada en la inflamación y en la adhesión y migración de neutrófilos y monocitos en el endotelio, lo cual puede contribuir a la infiltración de macrófagos y linfocitos en el tejido adiposo. La IL-8 puede ser producida por varios tipos celulares incluyendo el tejido adiposo⁴, y su producción es activada por la glucosa^{5,6}. Además, se ha descrito que la producción de IL-8 es inducida por la insulina en los macrófagos lo cual causa resistencia a la insulina en hepatocitos⁷.

El Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria y su expresión está incrementada en adipocitos de sujetos obesos y de sujetos con resistencia a la insulina⁸. Además, los sujetos obesos presentan mayores niveles séricos de TNF- α ⁹, y la pérdida de peso en obesos reduce los niveles séricos de TNF- α y la expresión del mRNA del TNF- α en tejido adiposo¹⁰. Por otro lado, el TNF- α tiene un efecto sobre el metabolismo ya que

disminuye la señalización intracelular del receptor de insulina en adipocitos¹¹ y en células HepG2 (línea celular humana de carcinoma hepatocelular)¹².

La IL-8 y el TNF- α desarrollan un papel importante en las condiciones fisiopatológicas asociadas a la obesidad como la RI, por lo que este estudio tiene por objetivo determinar la relación entre los niveles séricos de IL-8 y el TNF- α y los índices de la resistencia a la insulina y la función de la célula β tales como el HOMA-IR y el HOMA- β en mujeres obesas.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio analítico, transversal y correlacional. La población del estudio estuvo conformada por un grupo de 19 mujeres normopeso con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 25 kg/m² con edades comprendidas entre 23 y 45 años, y un grupo de mujeres obesas conformado por 21 mujeres con IMC superior a 30 kg/m², con edades comprendidas entre 24 y 45 años. Para la definición de los grados de obesidad se siguieron los criterios de la OMS¹³: sobrepeso con un IMC entre 25 y 29,9 kg/m², obesidad grado I con IMC entre 30 y 34,9 kg/m², obesidad grado II con IMC entre 35 y 39,9 kg/m², obesidad grado III con IMC mayor de 40 kg/m². De las 21 mujeres obesas, 10 presentaron obesidad grado I, 6 presentaron obesidad grado II, y 5 presentaron obesidad grado III. Las mujeres del estudio fueron evaluadas por la consulta de medicina general en la Clínica Dr. Rafael Guerra Méndez, Valencia-Edo. Carabobo, y no presentaron antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer, enfermedad renal o hepática, enfermedad hema-

tológica, hipotiroidismo, infarto en el año anterior, revascularización, enfermedad sistémica inflamatoria ni infección. Las mujeres incluidas en el estudio tampoco tomaban medicamentos hipoglucemiantes ni presentaron un cambio de su peso mayor al 10% en los últimos 3 meses. A todas las mujeres del estudio se les realizó una historia médica y un examen físico completo antes de participar en el estudio. Se cumplió con las recomendaciones éticas planteadas por la Declaración de Helsinki y todas las participantes firmaron el consentimiento informado antes de participar en el estudio.

Antropometría: El peso corporal fue medido utilizando una balanza digital calibrada marca Tanita; las mediciones se realizaron sin zapatos y con ropa mínima. La estatura fue medida con un tallímetro de pared marca Detecto con una precisión de 1 mm, y la determinación se hizo con los sujetos descalzos y en inspiración profunda. Se calculó el IMC como el peso corporal dividido por la talla al cuadrado y expresado en kg/m^2 . La circunferencia de cintura (CC) se midió en la menor circunferencia entre el borde de la última costilla y la cresta ilíaca con los sujetos en posición erecta. La circunferencia de la cadera se midió en la mayor circunferencia entre la cintura y el muslo. El índice cintura cadera (ICC) se calculó como la circunferencia de la cintura dividido entre la circunferencia de la cadera en centímetros.

Tensión arterial: La tensión arterial se midió en reposo utilizando un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. La tensión arterial fue tomada en dos ocasiones con intervalo de 5 minutos, tomándose la media de ambas mediciones.

Análisis Bioquímicos: Para la determinación de colesterol total, colesterol-HDL (cHDL), triglicéridos, glucosa, insulina, recuento de leucocitos, IL-8 y TNF- α , de cada sujeto se tomó una muestra de sangre en ayuno de la vena antecubital. Para la determinación de los valores séricos de IL-8 y TNF- α las muestras se congelaron a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. La hematología completa se realizó en muestras tomadas con ácido edético usando un analizador Coulter Counter (Coulter,

Miami, FL, EEUU.). Los valores de colesterol-LDL (cLDL) se calcularon por medio de la fórmula de Friedewald¹⁴. La glucosa sérica se determinó por el método enzimático usando un analizador Vitros Chemistry System 250 (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson-Johnson Company, Rochester, NY, EEUU.). La concentración de insulina sérica se determinó por un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida utilizando el analizador Immulite (EURO/DPC, UK), con una sensibilidad del método de $2\text{ }\mu\text{IU}/\text{mL}$ y un coeficiente de variación intraensayo e interensayo de 4,0%, y 5,1% respectivamente. Las concentraciones séricas de IL-8 se determinaron utilizando el kit de ELISA IL-8 US ultrasensible de la marca BioSource (BioSource International, Inc., USA) con una curva estándar en el rango de 0,0-25,0 pg/mL y un límite de detección del método menor de 100 fg/mL y una variación interensayo del 6,2%. Los valores de referencia para la IL-8 son 2,5-7,2 pg/mL . El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue de 5,4%, y 6,2% respectivamente. Las concentraciones séricas de TNF- α se determinaron utilizando el kit de ELISA de alta sensibilidad (R&D Systems Europe, Ltd, Reino Unido) con una curva estándar en el rango de 0,5-32,0 pg/mL con una sensibilidad de 0,12 pg/mL . El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue de 5,3%, y 8,3% respectivamente.

Índices de resistencia a la insulina y función de las células-beta: Los índices de secreción de la insulina y de la RI se hicieron según los siguientes cálculos¹⁵:

Modelo de Determinación de la Homeostasis de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR). HOMA-IR: $\text{Io} \times \text{Go} / 22,5$, donde Io es la concentración de insulina en ayunas ($\mu\text{U}/\text{mL}$) y Go es la glucemia en ayunas (mmol/L). Los valores bajos de HOMA-IR indican mayor sensibilidad a la insulina, mientras que valores altos de HOMA-IR indican menor sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina). Se utilizó 2,5 como punto de corte de HOMA-IR para evaluar la RI.

Modelo de Determinación de la Homeostasis de la Función de la Célula- β (HOMA- β). HOMA- β :

$20 \times I_o / (G_o - 3,5)$, donde I_o es la insulina en ayunas ($\mu\text{m/L}$) y G_o es la glucemia en ayunas (mmol/L). HOMA- β mide la secreción de insulina y es un indicador de la función de las células- β pancreáticas.

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistix 8.0. Para determinar la distribución normal de las variables se utilizó la prueba Shapiro-Wilk. Los valores de edad, CC e ICC presentaron una distribución normal, por lo que las diferencias entre los grupos se evaluaron con el t de Student's. Los valores de IMC, insulina, presión sistólica, presión diastólica, leucocitos, glucemia, IL-8, TNF- α HOMA-IR y HOMA- β no presentaron una distribución normal por lo que se utilizó el Wilcoxon Rank Sum Test para determinar las diferencias entre los grupos. La relación entre las variables se determinó con un análisis de regresión simple y correlación de Pearson. Para todas las pruebas estadísticas se usó como criterio de significación un valor de $p < 0,05$ y un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Características clínicas de los grupos de estudio:

Las características antropométricas y bioquímicas de los grupos estudio se presentan en la Tabla I. Los grupos obesos y normopeso son comparables en edad. Las mujeres obesas presentaron mayor IMC ($p = 0,00001$), mayor CC ($p = 0,00001$) y mayor ICC ($p = 0,0007$) que las mujeres normopeso. Las mujeres obesas presentaron mayores niveles de glucemia en ayunas ($p = 0,01$), insulina en ayunas ($p = 0,00001$), presión sistólica ($p = 0,0027$) y presión diastólica ($p = 0,008$) en comparación con las mujeres normopeso. Además, las mujeres obesas presentaron menores niveles de cHDL ($p = 0,008$) y mayores niveles de triglicéridos ($p = 0,001$) al compararlas con las normopeso, lo que representan clásicos factores de riesgo cardiovascular. En cuanto a los índices de resistencia a la insulina, las mujeres obesas presentaron mayores niveles de HOMA-

IR ($p = 0,00001$) y HOMA- β ($p = 0,0025$) que las mujeres normopeso. Un 47,6% (10 de 21) de mujeres obesas presentaron un índice HOMA-IR superior a 2,5 con un rango de 0,61-9,9, mientras que ninguna de las normopeso mostró valores de índice HOMA-IR superior a 2,5, presentando un rango de 0,36-1,53.

Valores de IL-8 y TNF- α en los grupos de estudio:

En la Tabla I se muestra que no se encontraron diferencias significativas entre los niveles séricos de la IL-8 ($p = 0,30$) y del TNF- α ($p = 0,32$) entre las mujeres obesas y con normopeso.

Correlación entre los índices de resistencia a la insulina y los niveles séricos de IL-8 y TNF- α en los grupos de estudio:

En la Tabla II se muestra la correlación entre los índices de resistencia a la insulina y los niveles séricos de IL-8 y TNF- α en los grupos estudio. No se observó correlación entre el HOMA-IR y HOMA- β y los niveles séricos de IL-8 en mujeres obesas y con normopeso. Se observó correlación positiva entre el índice HOMA-IR y los niveles séricos de TNF- α en ambos grupos. No se observó correlación entre el índice HOMA- β y los niveles séricos de TNF- α en los grupos estudio.

Correlación entre la insulinemia, la glucemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8 y TNF- α en los grupos de estudio:

La Tabla III muestra la correlación entre la insulinemia y la glucemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8 y TNF- α en los grupos estudio. Se observó correlación positiva entre la insulinemia en ayuno y los niveles séricos de TNF- α en mujeres normopeso y obesas. No se observó correlación entre los niveles de insulinemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8 en ninguno de los grupos estudio. No se observó correlación entre los niveles de glucemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8 ni TNF- α en ninguno de los grupos estudio.

DISCUSIÓN

Se ha descrito que la IL-8 es producida y liberada por el tejido adiposo⁴, por lo que se puede inferir que las mujeres obesas con mayor tejido adiposo

Tabla I. Características clínicas de los grupos de estudio

Variables	Grupo normopeso (n = 19)	Grupo obeso (n = 21)
Edad (años)	31,8 \pm 7,8	35,8 \pm 6,8
IMC (kg/m ²)	21,6 \pm 1,8	35,3 \pm 5,3*
CC (cm)	73,3 \pm 7,0	102,1 \pm 16,9*
ICC	0,79 \pm 0,05	0,82 \pm 0,06*
Presión sistólica (mmHg)	96,5 \pm 11,4	111,3 \pm 13,0*
Presión diastólica (mmHg)	64,7 \pm 7,0	72,7 \pm 10,3*
Colesterol total (mg/dL)	176,8 \pm 36,4	171,3 \pm 35,1
cHDL (mg/dL)	54,3 \pm 17,5	46,1 \pm 15,1*
cLDL (mg/dL)	101,7 \pm 33,7	103,9 \pm 25,3
Triglicéridos (mg/dL)	104,3 \pm 60,1	110,9 \pm 37,5*
Glucemia en ayuno (mg/dL)	81,2 \pm 7,8	91,1 \pm 5,4*
Insulina en ayuno (μ U/mL)	4,2 \pm 1,7	14,4 \pm 8,2*
Leucocitos x 10 ³	6,6 \pm 1,7	6,9 \pm 1,0
HOMA-IR	0,85 \pm 0,37	3,30 \pm 2,06*
HOMA- β	94,4 \pm 45,2	177,71 \pm 77,85*
IL-8 (pg/mL)	5,72 \pm 3,02	5,19 \pm 3,96
TNF- α (pg/mL)	5,98 \pm 2,54	5,43 \pm 3,11

Los datos se expresan como la media + DE. CC: Circunferencia de cintura. ICC Índice cintura/cadera. cHDL: Colesterol de la lipoproteína de alta densidad. cLDL: Colesterol de la lipoproteína de baja densidad. IL-8: Interleuquina-8. TNF- α : Factor de necrosis tumoral α .

* p < 0,05 en mujeres obesas vs. mujeres normopeso.

Tabla II. Correlación entre los índices de resistencia a la insulina y los niveles séricos de interleuquina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en los grupos de estudio.

Variables	Grupo r	Normopeso (n = 19) p	Grupo r	Obeso (n=21) p
IL-8 (pg/mL)				
HOMA-IR	0,16	0,51	0,12	0,59
HOMA- β	0,13	0,60	0,33	0,14
TNF-α (pg/mL)				
HOMA-IR	0,46	0,045	0,50	0,02
HOMA- β	0,32	0,19	0,41	0,07

Tabla III. Correlación entre la insulinemia, la glucemia en ayuno y los niveles séricos de interleuquina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en los grupos estudio.

Variables	Grupo r	Normopeso (n = 19) p	Grupo r	Obeso (n=21) p
Insulina en ayuno (μU/mL)				
IL-8 (pg/mL)	-0,19	0,45	0,14	0,54
TNF- α (pg/mL)	0,47	0,04	0,51	0,019
Glucemia en ayuno (mg/mL)				
IL-8 (pg/mL)	-0,02	0,92	-0,10	0,68
TNF- α (pg/mL)	0,12	0,63	-0,22	0,35

podrían tener niveles séricos elevados de IL-8. En el presente estudio no se encontró diferencia en los niveles séricos de IL-8 entre mujeres normopeso y obesas. Resultados similares han sido reportados por otros grupos donde tampoco encontraron diferencias en los niveles séricos de IL-8 entre sujetos normopeso y sujetos obesos¹⁶. Sin embargo, otros estudios han reportado mayores niveles séricos de IL-8 en sujetos obesos en comparación con sujetos normopeso, describiendo además que los niveles séricos de IL-8 se correlacionan positivamente con el IMC^{17,18}. Los resultados de los niveles séricos de IL-8 en sujetos obesos han sido contradictorios. Nuestros resultados coinciden con aquellos investigadores que no reportan diferencias en los niveles séricos de IL-8 entre sujetos obesos y sujetos normopeso, lo que hace suponer que aunque el tejido adiposo tiene capacidad de producir IL-8, esta producción contribuye poco con los niveles séricos de IL-8 en mujeres obesas. El hecho de que no se observen diferencias en los niveles séricos de IL-8 en mujeres normopeso y mujeres obesas, no descarta que el tejido adiposo pueda producir IL-8 la cual puede actuar sobre el mismo tejido adiposo de una manera paracrina.

En los resultados de este estudio no se observó correlación entre HOMA-IR, glucemia e insulinemia en ayuno y los niveles séricos de IL-8. Se ha reportado que la incubación de fragmentos de tejido adiposo con insulina no tiene ningún efecto sobre la producción de IL-8⁴. Nuestros resultados concuerdan con los resultados de Herders y cols.¹⁹ quienes no observaron relación entre los niveles séricos de IL-8 en individuos normoglucémicos con tolerancia normal a la glucosa, pero si observaron relación entre los niveles séricos de IL-8 y la diabetes tipo 2. Por lo tanto, parece que la regulación por incremento de IL-8 y su relación con la resistencia a la insulina puede desarrollarse durante las diferentes etapas desde la intolerancia a la glucosa hasta el desarrollo de la diabetes.

El índice HOMA- β mide la función de la célula- β a partir de la insulina y glucemia en ayuno. El índice HOMA- β se encontró elevado en mujeres obesas en comparación con mujeres normopeso,

lo que representa una alteración manifiesta de la secreción de insulina de las mujeres obesas respecto a las mujeres normopeso. Esta alteración está representada fundamentalmente por la presencia de hiperinsulinemia compensatoria, ante el HOMA-IR elevado que indica un incremento de la insulino-resistencia y como consecuencia de esto, mayor secreción de insulina por parte de la célula- β pancreática en obesas. Las mujeres obesas presentaron mayores niveles de HOMA- β pero no presentaron mayores niveles séricos de IL-8 ni de TNF- α , además, en este estudio no se observó correlación entre HOMA- β y los niveles séricos de IL-8 ni de TNF- α , lo cual no demuestra una relación entre la hiperinsulinemia compensatoria y los mayores niveles de moléculas citoquinas y moléculas proinflamatorias.

El TNF- α ha sido investigado por su papel en el desarrollo de complicaciones atribuibles a la obesidad. Se ha reportado la mayor expresión de mRNA de TNF- α así como mayor secreción de esta molécula en tejido adiposo de sujetos obesos²⁰. También se ha descrito que el TNF- α induce importantes cambios metabólicos en el transporte de glucosa y en el metabolismo lipídico que inducen la resistencia a la insulina, inhibe a la lipoproteínlipasa y estimula la lipogénesis hepática^{21,22}.

En este estudio no se observó diferencia en los niveles séricos de TNF- α entre las mujeres obesas y las mujeres normopeso. Estos resultados concuerdan con reportes de otras investigaciones²³, donde describen no observar diferencias entre los niveles séricos de TNF- α entre las mujeres obesas y las mujeres normopeso, pero si observan una mayor expresión del mRNA de TNF- α en el tejido adiposo de las mujeres obesas en comparación con las mujeres normopeso, sugiriendo que cambios en el tejido adiposo en la producción de moléculas proinflamatorias como el TNF- α pueden preceder la resistencia a la insulina asociada a la obesidad.

En este estudio se observó correlación positiva entre el índice HOMA-IR, la insulinemia y los niveles séricos de TNF- α tanto en mujeres obesas como en mujeres normopeso, tal como

han reportado otros grupos²³. Estos resultados concuerdan con estudios realizados en modelos de resistencia a la insulina mediada por TNF- α que indican que el TNF- α induce la resistencia a la insulina por varios mecanismos, siendo el principal la capacidad del TNF- α de inhibir la señalización intracelular del receptor de insulina^{24,25}, a través de la inhibición del sustrato del receptor de insulina-1 (IRS-1) haciendo a esta molécula un pobre sustrato para fosforilación de los residuos de tirosina mediada por el receptor de insulina, y por tanto, disminuyendo la amplificación intracelular de la señal del receptor insulínico, generando un estado de resistencia a la insulina, que trae consecuencias sobre el metabolismo celular.

El transporte de glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por una familia de moléculas llamadas transportadores de glucosa (GLUT). El GLUT4 se encuentra almacenado en vesículas en el citosol de las células siendo movilizadas las vesículas a la membrana celular por acción de la insulina, favoreciendo el movimiento de glucosa desde la sangre al interior de las células. Se ha descrito que el tratamiento de adipocitos humanos en cultivo con TNF- α disminuye la expresión del mRNA de GLUT4²⁶. Los tejidos sensibles a la acción de la insulina, tales como el tejido adiposo, músculo esquelético y cardíaco, muestran incremento en la entrada de la glucosa a la célula cuando se estimula mediante insulina, debido a la activación del GLUT4. Esta activación está alterada debido a la exposición de las células al TNF- α , con disminución en la función de GLUT4, lo cual favorece la hiperglucemia y la resistencia a la insulina.

Este estudio presenta ciertas limitaciones, tales como el escaso número de pacientes y el carácter transversal de la investigación.

En conclusión, los niveles séricos de IL-8 no se correlacionan con el HOMA-IR, HOMA- β , glucemia e insulinemia en ayuno, lo cual indica poca vinculación entre la IL-8 y la resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa. Los niveles séricos de TNF- α se correlacionan con el HOMA-IR tanto en mujeres obesas como en

mujeres normopeso, lo cual relaciona al TNF- α con la resistencia a la insulina, sugiriendo que esta citoquina puede estar implicada en el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad como la diabetes. Las investigaciones a realizar deben ir conducidas a determinar los distintos factores que inducen el estado de inflamación subclínica en sujetos obesos, lo cual puede llevar a blancos terapéuticos para prevenir las complicaciones relacionadas con la obesidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011;121:2111-2117.
2. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr Hosp* 2012;27:1751-1757.
3. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P, Barth TF, Dragun D, Skurk T, Hauner H, Blüher M, Unger T, Wolf AM, Knippschild U, Hombach V, Marx N. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1304-1310.
4. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1267-1273.
5. Srinivasan S, Yeh M, Danziger EC, Hatley ME, Riggan AE, Leitinger N, Berliner JA, Hedrick CC. Glucose regulates monocyte adhesion through endothelial production of interleukin-8. *Circ Res* 2003;92:371-377.
6. Zozulinska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia* 1999;42:117-118.
7. Manowsky J, Camargo RG, Kipp AP, Henkel J, Püschel GP. Insulin-induced cytokine production in macrophages causes insulin resistance in hepatocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;310:E938-E946.

8. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interlekin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278:45777-45784.
9. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Zurakowski A. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism* 2004;53:1268-1273.
10. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907-2910.
11. 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 expression. *Gut* 2010;59:1259-1264.
12. Gupta D, Varma S, Khandelwal RL. Long-term effects of tumor necrosis factor-alpha treatment on insulin signaling pathway in HepG2 cells and HepG2 cells overexpressing constitutively active Akt/PKB. *J Cell Biochem* 2007;100:593-607.
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva, Switzerland, 2000.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;8:499-502.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
16. Bruun JM, Pedersen SB, Kristenes K, Ricelsen B. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alfa by weight loss. *Obes Res* 2002;10:499-506.
17. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes* 2006;30:1347-1355.
18. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stępień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4602-4606.
19. Herder C, Haastert B, Müller-Scholze S, Koenig W, Thorand B, Holle R, Wichmann HE, Scherbaum WA, Martin S, Kolb H. Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S11-17.
20. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-2415.
21. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E745-E751.
22. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005;96:1042-1052.
23. Kang YE, Kim JM, Joung KH, Lee JH, You BR, Choi MJ. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One* 2016;11:e0154003-e0154017.
24. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, García-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:183-194.
25. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:145-156.
26. Hauner H, Petruschke T, Russ M, Röhrig K, Eckel J. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia* 1995; 38: 764-771.