

## Evaluación de los niveles séricos de la interleuquina-8 y de la proteína C reactiva en sujetos obesos.

# Salus

María M. Ramírez Alvarado<sup>1</sup>, Mariana Marcano A.<sup>2</sup>, Andreína Medina M.<sup>2</sup>, María M. De Castillo<sup>1</sup>

### RESUMEN

La obesidad incrementa el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y favorece el desarrollo de aterosclerosis. Los mecanismos que unen la obesidad con la aterosclerosis están en estudio. La IL-8 es una citoquina con propiedades aterogénicas y la proteína C reactiva (PCR) es una molécula proinflamatoria. El objetivo de este estudio es determinar las concentraciones séricas de IL-8 y de PCR en sujetos obesos y relacionar las concentraciones séricas de IL-8 y de PCR con los parámetros antropométricos y bioquímicos. La población en estudio estuvo conformada por 48 sujetos obesos y 25 sujetos normopeso como grupo control. Los niveles séricos de IL-8 y de PCR se determinaron en estado de ayuno, así como los parámetros bioquímicos sanguíneos y los parámetros antropométricos. No se observó un aumento de los niveles séricos de IL-8 en los sujetos obesos en comparación con el grupo control ( $p = 0,57$ ). Las concentraciones séricas de IL-8 no se correlacionan con el índice de masa corporal (IMC) ni con el índice cintura-cadera (ICC) en ninguno de los grupos estudio. Los niveles de PCR se encontraron aumentados en sujetos obesos en comparación con sujetos normopeso ( $p = 0,006$ ). Los niveles séricos de PCR se correlacionan positivamente con el IMC en sujetos obesos ( $r = 0,45$   $p = 0,001$ ) pero no así en sujetos normopeso ( $r = 0,22$   $p = 0,29$ ). En conclusión, aunque el tejido adiposo puede producir IL-8, esta producción contribuye poco con los niveles séricos de IL-8 en sujetos obesos. Los niveles séricos de PCR se encuentran aumentados en sujetos obesos, los cual puede ser consecuencia del exceso de tejido adiposo.

**Palabras clave:** IL-8, proteína C reactiva, obesidad, riesgo cardiovascular

### ABSTRACT

#### Serum interleukin-8 levels and C-reactive protein in obese subjects.

Obesity increases the risk of cardiovascular disease and promotes the development of atherosclerosis. Mechanisms linking obesity and atherosclerosis are under study. IL-8 is a cytokine with atherogenic properties. C-reactive protein (CRP) is a pro inflammatory molecule. The aim of the present study was to evaluate serum IL-8 and CRP concentrations in obese subjects and to establish the relationship between serum IL-8 and CRP concentrations and anthropometric and biochemical parameters. A total of 48 obese subjects and 25 lean controls were recruited for this study. Serum IL-8 and CRP levels were measured in fasting state. Anthropometry and blood biochemical parameters were measured in both groups. There was no increase of serum IL-8 levels in the obese group, as compared with the lean control group ( $P=0,57$ ). Simple regression analysis showed no relationship between serum IL-8 and body mass index (BMI), nor with the waist to hip ratio (WHR) in both groups. A significant increase of serum CRP levels was observed in the obese group as compared with the lean control group ( $P=0,006$ ). Serum CRP was related to BMI in the obese group ( $r=0,45$   $P=0,001$ ), but there was no relationship between CRP levels and BMI in the lean group ( $r=0,22$   $P=0,29$ ). In conclusion, although adipose tissue produces IL-8, this production does not increase IL-8 serum levels in obese subjects. Serum PCR levels are increased in obese subjects, which could indicate that plasma PCR may be related to an excess of adipose tissue.

**Key Words:** IL-8, C-reactive protein, obesity, cardiovascular risk

### INTRODUCCIÓN

La obesidad incrementa el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (1) y favorece el desarrollo de aterosclerosis (2,3). Existen evidencias que soportan la hipótesis que afirma que la obesidad es una condición inflamatoria que lleva a una activación crónica del sistema inmunológico innato lo cual conduce a las distintas condiciones clínicas que se observan en la obesidad. Estudios experimentales y la evidencia de estudios prospectivos y longitudinales en humanos son consistentes con el rol etiológico de la inflamación subclínica en la patogénesis de muchas de las enfermedades asociadas a la obesidad (3,4). Los mecanismos que relacionan la obesidad con la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular son objeto de estudio actualmente. La IL-8 es una citoquina proinflamatoria que puede ser producida por distintos tipos celulares implicados en la aterosclerosis como las células endoteliales (5) y los monocitos de sangre periférica (6). La IL-8 puede contribuir

<sup>1</sup> Departamento de Bioquímica. Escuela de Medicina-Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo  
<sup>2</sup> Escuela de Bioanálisis-Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo

**Correspondencia:** M.M. Ramírez Alvarado  
**E-mail:** [mmramirez@uc.edu.ve](mailto:mmramirez@uc.edu.ve)  
**Tlf:** + 58-241-8666238  
**FAX:** + 58-241- 8561200  
**Financiamiento:** CDCH-UC 147-05.

**Recibido:** Enero 2007 **Aceptado:** Junio 2007

con la patogénesis de la aterosclerosis ya que se ha descrito que las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox) estimulan la producción y secreción de IL-8 por parte de los macrófagos de placas ateroscleróticas humanas (7). Además, la IL-8 tiene un efecto mitogénico en las células musculares lisas vasculares (8), y está implicada en la migración de monocitos hacia el espacio subendotelial (9) constituyendo éste un paso inicial en la génesis de la aterosclerosis. En humanos se ha reportado que los niveles elevados de IL-8 están asociados con un aumento del riesgo de sufrir enfermedad de la arteria coronaria en hombres y mujeres aparentemente sanos (10). En estudios realizados en adipocitos humanos la IL-8 fue producida y liberada del tejido adiposo hacia el medio de cultivo (11). Los autores de este estudio sugieren que la relación existente entre la obesidad y el desarrollo de aterosclerosis se puede deber en parte a la capacidad del tejido adiposo de producir y liberar IL-8.

La proteína C reactiva es sintetizada en el hígado durante la fase aguda de la respuesta inmunológica y está normalmente presente en el suero a nivel de trazas con concentraciones menores a 0,3 mg/dl (12). De la proteína C reactiva se ha reportado que se encuentra en concentración elevada en pacientes con enfermedad cardiovascular y en pacientes que no tienen manifestación clínica de enfermedad cardiovascular pero presentan factores de riesgo coronario como el ser fumadores, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus (13). Unido a esto, los niveles séricos de la proteína C reactiva y de otros marcadores de inflamación sistémica y de disfunción endotelial son predictores de enfermedad cardiovascular (14).

Se ha reportado que la producción de IL-8 es inducida por la proteína C reactiva en células endoteliales aórticas en cultivo (15), por lo que la proteína C reactiva puede jugar un papel en la aterosclerosis por medio de la inducción de la producción de IL-8. Anty y col. han reportado que los obesos presentan mayores niveles séricos de proteína C reactiva comparados con sujetos controles normopeso, además, la expresión del gen de proteína C reactiva estaba incrementada tanto en hígado como en tejido adiposo de los pacientes obesos (16). Los autores concluyen que tanto el hígado como el tejido adiposo pueden contribuir a los niveles séricos elevados de proteína C reactiva que se observó en pacientes obesos. El objetivo del presente estudio es evaluar las concentraciones séricas de IL-8 y de PCR en sujetos obesos y correlacionar las concentraciones séricas de IL-8 y de PCR con los parámetros antropométricos y con los parámetros bioquímicos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La población en estudio estuvo conformada por 25 sujetos normopeso como grupo control (IMC < 24,9 - 6 varones y 19 mujeres) y 48 sujetos con sobrepeso u obesidad (IMC > 25,0 - 18 varones y 30 mujeres). Ninguno de los sujetos en estudio tenía enfermedad cardiovascular, enfermedad sistémica como diabetes, cáncer, enfermedad renal o hepática, enfermedad hematológica, infarto al miocardio,

revascularización, enfermedad sistémica inflamatoria o infección. Ninguno de los sujetos en el estudio recibía medicamentos hipoglicemiantes. A todos los sujetos sometidos al estudio se les realizó una historia médica y un examen físico antes de participar en el estudio. La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro y un estetoscopio en posición supina y en descanso. Todos los sujetos entregaron consentimiento firmado antes de participar en el estudio.

**Antropometría:** El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso corporal dividido entre la talla al cuadrado y expresado en kg/m<sup>2</sup>. El índice cintura-cadera (ICC) se calculó en todos los pacientes. La circunferencia de la cintura se midió en la menor circunferencia entre el borde de la última costilla y la cresta iliaca con los sujetos en posición erecta. La circunferencia de la cadera se midió en la mayor circunferencia entre la cintura y el muslo.

**Análisis Bioquímicos.** De cada sujeto se tomó una muestra de sangre en ayuno de la vena antecubital para la determinación de colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL-colesterol), triglicéridos, glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada (HbA1c), conteo de leucocitos, IL-8 y PCR. Para la determinación de la concentración sérica de IL-8 y PCR las muestras se congelaron a -20 °C. El conteo de leucocitos se determinó usando un analizador Coulter Counter (Coulter, Miami, FL, USA). La glucosa sérica, el colesterol y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos utilizando un analizador Vitros Chemistry System 250 (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson-Johnson Company, Rochester, NY, USA). El HDL-colesterol se determinó luego de la precipitación selectiva de la lipoproteínas que contenían la apolipoproteína B con el reactivo Vitros Magnetic HDL-Cholesterol (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson-Johnson Company, Rochester, N.Y., USA). Los niveles de LDL-colesterol se calcularon por medio de la fórmula de Friedewald (17). La HbA1c se determinó por cromatografía de intercambio catiónico de baja presión utilizando el analizador Bio-Rad DiaSTAT (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). La concentración de insulina sérica se determinó por un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida utilizando el analizador Immulite (EURO/DPC, UK). 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 standard en el rango de 0,0-25,0 pg/mL y un límite de detección del método menor de 100 fg/ml. Los valores de referencia para la IL-8 son 2,5 - 7,2 pg/mL. Las concentraciones séricas de la proteína C reactiva se determinaron utilizando el kit de ELISA hsCRP de alta sensibilidad de la marca DRG International (DRG International, Inc., USA) con una curva standard en el rango de 0,0-0,1 mg/L y un límite de detección del método menor de 0,1 mg/L. Los valores de referencia para la PCR son 0,068 - 8,2 mg/L.

**Análisis Estadístico.** Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistica versión 6. Todos los datos se presentan como la media  $\pm$  la desviación estándar. Las diferencias entre los grupos estudio se evaluaron con el test *t* de Student's.

Para todas las pruebas estadísticas se usó como criterio de significación  $p \leq 0,05$ . Los valores de edad, IMC, presión diastólica, presión sistólica, insulina, HDL-colesterol, triglicéridos, IL-8 y PCR no presentaron una distribución normal por lo que se utilizó la prueba 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  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

Las características antropométricas y bioquímicas de los grupos estudio se presentan en la Tabla 1. Los grupos obeso y normopeso son comparables en edad. Los sujetos obesos presentaron niveles elevados de presión diastólica ( $p = 0,026$ ), insulina en ayunas ( $p < 0,001$ ) y triglicéridos ( $p = 0,012$ ) en comparación con los sujetos normopeso. Además, los sujetos obesos presentaron menores niveles de HDL-colesterol en comparación con los sujetos normopeso ( $p < 0,001$ ). Los niveles séricos de IL-8 no difieren en los sujetos obesos en comparación con los sujetos normopeso ( $p = 0,57$ ) (Tabla 1). La concentración media plasmática de IL-8 para los sujetos obesos fue  $7,5 \pm 5,9$  pg/mL con un rango de  $0,7 \pm 28,7$  pg/mL, mientras que la concentración media plasmática de IL-8 para los sujetos normopeso fue  $7,1 \pm 6,34$  pg/mL con un rango de  $1,9 \pm 28,4$  pg/mL. Los valores de la PCR se encontraron significativamente aumentados en los sujetos obesos en comparación con los sujetos normopeso ( $p = 0,006$ ) (Tabla 1). La concentración media plasmática de PCR para los sujetos obesos fue  $5,6 \pm 5,1$  mg/L con un rango de  $0,1 \pm 18,91$  mg/L, mientras que la concentración media plasmática de PCR para los sujetos normopeso fue  $2,1 \pm 2,5$  mg/L con un rango de  $0,1 \pm 10,4$  mg/L.

**Tabla 1.** Características clínicas de los grupos estudio.

	Grupo control normopeso (n=25)	Grupo obeso (n=48)
Edad (años)	$30,6 \pm 9,1$	$34,1 \pm 6,4$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$21,9 \pm 2,0$	$35,2 \pm 7,9^*$
ICC	$0,80 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,08^*$
Presión diastólica (mmHg)	$66,0 \pm 7,1$	$70,6 \pm 9,1^*$
Presión sistólica (mmHg)	$100,1 \pm 12,4$	$105,9 \pm 15,6$
Glucosa en ayunas (mg/dL)	$83,6 \pm 9,6$	$86,4 \pm 9,1$
Insulina en ayunas (mU/mL)	$4,5 \pm 3,1$	$12,1 \pm 9,7^*$
HbA1c (%)	$3,3 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,4$
Colesterol Total (mg/dL)	$169,8 \pm 43,3$	$181,2 \pm 32,5$
HDL-colesterol (mg/dL)	$51,4 \pm 16,6$	$40,4 \pm 10,3^*$
LDL-colesterol (mg/dl)	$100,5 \pm 30,9$	$107,7 \pm 27,7$
Triglicéridos (mg/dL)	$109,6 \pm 66,4$	$163,0 \pm 98,2^*$
Leucocitos x 10 <sup>3</sup>	$6,5 \pm 1,9$	$7,0 \pm 1,7$
IL-8 (pg/ml)	$7,1 \pm 6,3$	$7,5 \pm 5,9$
PCR (mg/l)	$2,1 \pm 2,5$	$5,6 \pm 5,1^*$

Los datos se expresan como la media  $\pm$  DS.

\*  $p < 0,05$  en sujetos obesos vs. sujetos normopeso.

En la Tabla 2 se muestra los niveles séricos de IL-8 y PCR en hombres y mujeres en cada grupo estudio. Al comparar los niveles séricos de IL-8 entre hombres y mujeres del mismo grupo estudio se obtuvo como resultado que no se observó diferencias en los niveles de IL-8 entre hombres y mujeres en el grupo normopeso ni tampoco entre hombres y mujeres en el grupo obeso.

**Tabla 2.** Niveles séricos de IL-8 y de PCR en mujeres y hombres en los grupos estudio.

	Grupo normopeso			Grupo obeso		
	Mujeres (n=19)	Hombres (n=6)	% en mujeres vs. hombres	Mujeres (n=30)	Hombres (n=18)	% en mujeres vs. hombres
IL-8 (pg/mL)	$7,6 \pm 6,7$	$5,3 \pm 5,0$	0,48	$7,0 \pm 6,3$	$8,4 \pm 5,4$	0,16
PCR (mg/L)	$2,3 \pm 2,7$	$1,1 \pm 1,1$	0,95	$5,3 \pm 4,8$	$6,0 \pm 5,6$	0,84

Los datos se expresan como la media  $\pm$  DS.

En la Tabla 3 se muestra la comparación de los niveles séricos de IL-8 y PCR entre hombres normopeso y hombres obesos, así como entre mujeres normopeso y mujeres obesas. Los niveles séricos de IL-8 no difieren en las mujeres obesas en comparación con las mujeres normopeso, tampoco difieren los niveles séricos de IL-8 en los hombres obesos en comparación con los hombres normopeso. Con relación a los niveles de PCR se observa que las mujeres obesas presentan mayores niveles de PCR en comparación con los niveles de las mujeres normopeso ( $p = 0,018$ ). Con relación a los hombres se observa que los hombres obesos no presentan diferencias significativas en los niveles de PCR en comparación con los hombres normopeso ( $p = 0,152$ ).

**Tabla 3.** Comparación de los niveles séricos de IL-8 y de PCR entre mujeres normopeso con mujeres obesas y entre hombres normopeso con hombres obesos.

		Grupo normopeso	Grupo obeso	p
		Mujeres (n=19)	Mujeres (n=30)	
IL-8 (pg/mL)	Mujeres	$7,6 \pm 6,7$	$7,0 \pm 6,3$	0,62
	Hombres	$5,3 \pm 5,0$	$8,4 \pm 5,4$	0,13
PCR (mg/L)	Mujeres	$2,3 \pm 2,7$	$5,3 \pm 4,8$	0,018
	Hombres	$1,1 \pm 1,1$	$6,0 \pm 5,6$	0,152

Los datos se expresan como la media  $\pm$  DS.

La Tabla 4 muestra la correlación entre la concentración sérica de IL-8 y los parámetros bioquímicos y antropométricos en sujetos obesos y sujetos normopeso. Los niveles séricos de IL-8 estuvieron negativamente correlacionados con la edad en el grupo obeso pero no así en el grupo normopeso. No se observó correlación entre los niveles séricos de IL-8 y ninguno de los parámetros antropométricos y bioquímicos estudiados.

**Tabla 4.** Correlación entre la concentración sérica de IL-8 y los parámetros antropométricos y bioquímicos en sujetos normopeso y sujetos obesos.

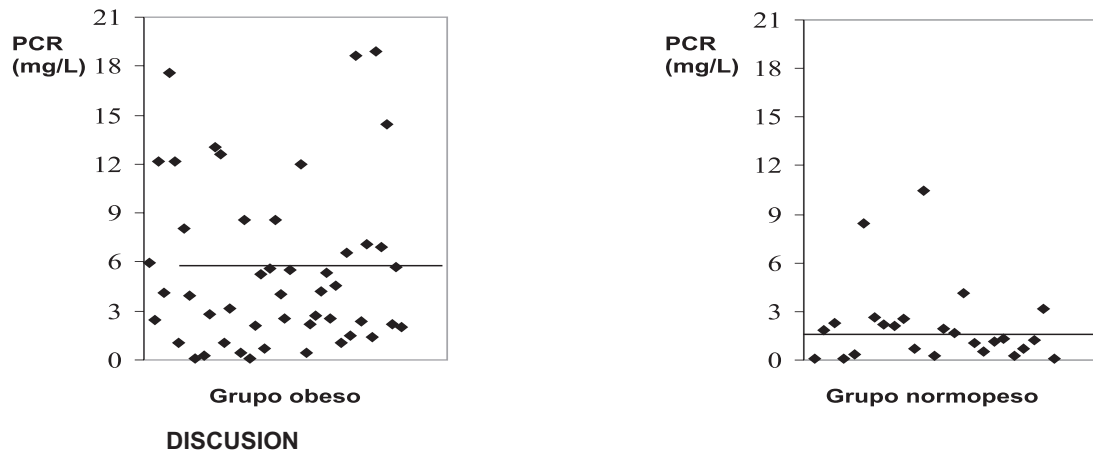
Parámetros antropométricos y bioquímicos	Grupo normopeso		Grupo obeso	
	r	p	r	p
Edad (años)	0,22	0,29	-0,31	0,034
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,15	0,49	-0,25	0,09
ICC	0,09	0,68	-0,07	0,62
Presión diastólica (mmHg)	-0,23	0,27	-0,12	0,43
Presión sistólica (mmHg)	-0,16	0,46	-0,20	0,17
Glucosa en ayunas (mg/dl)	0,09	0,67	-0,29	0,05
Insulina en ayunas (mU/mL)	0,36	0,08	-0,19	0,20
HbA1c (%)	0,14	0,50	-0,12	0,40
Colesterol total (mg/dL)	0,09	0,66	0,02	0,88
HDL-colesterol (mg/dL)	-0,04	0,86	-0,11	0,45
LDL-colesterol (mg/dL)	0,10	0,63	-0,16	0,29
Triglicéridos (mg/dL)	-0,08	0,71	0,24	0,10

Es de particular relevancia los niveles elevados de PCR observados en sujetos obesos. La Tabla 5 muestra la correlación entre la concentración sérica de PCR y los parámetros bioquímicos y antropométricos en sujetos obesos y sujetos normopeso. Los niveles séricos de PCR estuvieron positivamente correlacionados con los niveles de colesterol total y con los triglicéridos en el grupo normopeso pero no así en el grupo obesos. Además, los niveles séricos de PCR estuvieron positivamente correlacionados con el IMC en sujetos obesos pero no así en sujetos normopeso.

**Tabla 5.** Correlación entre la concentración sérica de PCR y los parámetros antropométricos y bioquímicos en sujetos normopeso y sujetos obesos.

Parámetros antropométricos y bioquímicos	Grupo normopeso		Grupo obeso	
	r	p	r	p
Edad (años)	0,19	0,36	0,15	0,31
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,22	0,29	0,45	0,001
ICC	0,018	0,93	0,19	0,19
Presión diastólica (mmHg)	-0,40	0,05	0,11	0,46
Presión sistólica (mmHg)	-0,21	0,32	0,09	0,53
Glucosa en ayunas (mg/dL)	0,16	0,44	0,14	0,35
Insulina en ayunas (mU/mL)	0,16	0,45	0,23	0,12
HbA1c (%)	0,11	0,60	0,15	0,30
Colesterol total (mg/dL)	0,41	0,044	0,03	0,85
HDL-colesterol (mg/dL)	0,07	0,73	-0,10	0,51
LDL-colesterol (mg/dL)	0,31	0,13	0,13	0,39
Triglicéridos (mg/dL)	0,54	0,005	-0,06	0,67
IL-8 (pg/mL)	0,02	0,92	-0,21	0,15

Se ha reportado que los sujetos que presentan niveles de PCR por encima de los 3 mg/l muestran un incremento en el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (18). En la Figura 1 se muestra que sólo el 12% de los sujetos normopeso (3 sujetos de 25) presentan niveles de PCR superiores a los 3 mg/L en comparación con el 56,3 % de sujetos obesos (27 sujetos de 48) que presentan niveles de PCR superiores a 3 mg/L.

**Figura 1.** Distribución y media de los niveles de PCR en grupo obeso y grupo normopeso.

Se ha descrito que la IL-8 es producida y liberada por el tejido adiposo (11). En base a estos reportes se puede inferir que los sujetos con IMC elevados pudiesen tener niveles séricos elevados de IL-8. En el presente estudio no se encontró diferencias en los niveles séricos de IL-8 entre sujetos normopeso y sujetos obesos, además, no se encontró correlación entre los niveles séricos de IL-8 con el IMC ni con el ICC. Resultados similares han sido reportados por Bruun y col. (19), donde tampoco encontraron diferencias en los niveles séricos de IL-8 entre sujetos normopeso y sujetos obesos, además, en este trabajo se reportó una correlación positiva entre los niveles séricos de IL-8 y el IMC en el rango de 20-30 kg/m<sup>2</sup>, pero esta correlación se pierde en sujetos que presentan un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>. En otro estudio reportado por Straczkowski y col. (20) se observó mayores niveles séricos de IL-8 en sujetos obesos en comparación con sujetos normopeso, reportándose además que los niveles séricos de IL-8 se correlacionan positivamente con el IMC. Los resultados de los estudios con respecto a 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 normopeso y sujetos obesos. El hecho de que no se encuentre diferencias en los niveles séricos de IL-8 entre sujetos normopeso y sujetos obesos nos hace suponer que aunque el tejido adiposo tiene la capacidad de producir IL-8, esta producción contribuye poco con los niveles séricos de IL-8 en los sujetos obesos.

Se ha reportado que la incubación de fragmentos de tejido adiposo con insulina no tenía ningún efecto sobre la producción de IL-8 (11). En nuestro estudio, los niveles de IL-8 en ayuno no están relacionados con la insulina en ayuno en el grupo obeso ni en el grupo control. También se ha reportado que las altas concentraciones de glucosa estimulan la producción de IL-8 en células endoteliales en cultivo (21). En nuestros resultados no se observó correlación entre los niveles de glucosa en ayuno y los niveles séricos de IL-8 en ninguno de los dos grupos estudio.

La aterosclerosis es una condición inflamatoria y muchos estudios han demostrado una asociación entre marcadores sistémicos de inflamación, especialmente PCR, y futuros eventos cardiovasculares (22). Los resultados de nuestros estudios revelan una elevación de los niveles PCR en sujetos obesos en comparación con sujetos normopeso (Tabla 1), además, se observó una sobreposición de los niveles de PCR entre los sujetos obesos y los sujetos normopeso, demostrando que hay una heterogeneidad en los niveles de PCR en ambos grupos (Figura 1).

En nuestro estudio las mujeres obesas presentan mayores niveles de PCR en comparación con los niveles de las mujeres normopeso ( $p = 0,018$ ), mientras que en los hombres se observa que los hombres obesos no presentan diferencias significativas en los niveles de PCR en comparación con los hombres normopeso. Este resultado se podría explicar por la distribución del tejido adiposo en hombres y mujeres que puede presentar un distinto patrón de secreción de proteínas cada uno. En los hombres se ha descrito que predomina el tejido adiposo abdominal mientras que en las mujeres predomina el tejido adiposo periférico. Para la IL-8 se ha descrito que el tejido adiposo abdominal secreta mucha más cantidad de IL-8 que el tejido adiposo periférico (23). Puede ser que para la PCR también exista una diferencia de secreción entre el tejido adiposo abdominal y el tejido adiposo periférico que lleve a observar diferencias en los niveles séricos de PCR. Es necesario realizar más estudios que permitan explicar la observación de mayores niveles séricos de PCR en mujeres obesas en comparación con mujeres normopeso, mientras que al comparar hombres obesos con hombres normopeso no se observó esta diferencia.

Se ha reportado que la proteína C reactiva puede ser producida en el hígado y en el tejido adiposo de sujetos obesos (24). Por otro lado la IL-6 es una citoquina proinflamatoria que estimula la producción de PCR en el hígado y se ha reportado que entre el 25% al 30 % de la IL-6 circulante se produce en el tejido adiposo subcutáneo (25). Estos reportes llevan a pensar que un aumento en el IMC puede llevar a



un aumento en los niveles de PCR. En nuestro estudio se observó que los niveles de PCR se correlacionan positivamente con el IMC en sujetos obesos pero no así en sujetos normopeso.

Se ha reportado que ingestión de una carga alta de glucosa estaba asociada positivamente con los niveles de PCR en mujeres sanas (26). Estos resultados sugieren que el proceso proinflamatorio puede ser exacerbado por un alto consumo de carbohidratos de fácil absorción y digestión, siendo este tipo de carbohidratos abundante en la dieta diaria de los sujetos obesos. En base a este reporte se podría esperar una correlación entre la glucosa en ayuno y los niveles de PCR. En nuestros resultados no se observó correlación entre los niveles de PCR y los niveles de glucosa en ayuno ni en el grupo obeso ni en el grupo normopeso. Nuestros resultados concuerdan con otro estudio que investigó el efecto del alto consumo de sacarosa sobre marcadores de inflamación, y en el que se reporta que el alto consumo de carbohidratos que elevan de manera drástica la glicemia no tiene efecto sobre los niveles séricos de PCR (27). Los resultados obtenidos hasta ahora sobre el efecto de los carbohidratos sobre los niveles de PCR han sido también contradictorios y sería importante realizar más investigaciones en esta área.

Se ha reportado que la producción de IL-8 es inducida por la proteína C reactiva en células endoteliales aórticas en cultivo (15). En base a este estudio es lógico pensar que se deben observar mayores niveles de IL-8 en aquellos individuos que presentan mayores niveles de PCR. En nuestro estudio investigamos la correlación entre los niveles séricos de PCR y los niveles séricos de IL-8, obteniendo como resultado que no existe correlación entre los niveles séricos de PCR y los niveles séricos de IL-8 en ninguno de los dos grupos estudio.

En conclusión, en este estudio se observa una elevación de los niveles PCR en mujeres obesas en comparación con mujeres normopeso. Este incremento de los niveles de PCR puede ser consecuencia del exceso del tejido adiposo, aunque tampoco se puede descartar que los niveles elevados de PCR puedan influir en el desarrollo de la obesidad.

Por otro lado, los niveles séricos de IL-8 no se encontraron elevados en sujetos obesos, lo que indica que aunque tejido adiposo puede producir IL-8, esta producción contribuye poco con los niveles séricos de IL-8 en sujetos obesos. Sugerimos la realización de otros estudios que confirmen nuestros hallazgos y que permitan dilucidar la relación del tejido adiposo con el estado inflamatorio subclínico observado en obesos.

## BIBLOGRAFÍA

1. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998;338:1-8.
2. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity is an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-977.
3. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195-2200.
4. Danesh J, Whincup P, Walker M et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
5. Schroder JM, Christophers E. Secretion of a novel and homologous neutrophil-activating peptides by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human endothelial cells. *J Immunol* 1989;142:244-251.
6. Baggolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin 8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:103-108.
7. Liu Y, Hultén LM, Wiklund O. Macrophages isolated from human atherosclerotic plaques produce IL-8, and oxysterols may have a regulatory function for IL-8 production. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1997;17:317-323.
8. Yue TL, Wang X, Sung CP, Olson B, McKenna PJ, Gu JL, Feuerstein GZ. IL-8. A mitogen and chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;75:1-7.
9. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrene MA Jr. et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* 1999;398:718-723.
10. Boekholdt MS, Peters RJG, Hack CE, Day NE, Luben R, Bingham SA et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. The EPIC - Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 2004;24:1503-1508.
11. Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression on human adipose tissue *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1267-1273.
12. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999; 19:972-978.
13. Brow AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:673-686.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.
15. Kibayashi E, Urakaze M, Kobashi C, Kishida M, Takata M, Sato A et al. Inhibitory effect of pitavastatin (NK -104) on the C - reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. *Clin Sci* 2005; 108:515-521.
16. Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul MC, Dahman M, Iannelli A et al. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, type 2 diabetes, and NASH. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1-10.

17. 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.
18. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-493.
19. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor- by weight loss. *Obes Res* 2002;10:499-506.
20. Straczkowski M, Dzienis- Straczkowski S, Stepień 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-system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4602-4606.
21. Urakaze M, Temaru R, Satou A, Yamazaki K, Hamazaki T, Kobayashi M. The IL - 8 production in endothelial cells is stimulated by high glucose. *Horm Metab Res* 1996;28:400-401.
22. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2002;321:199-204.
23. Gerhart CC, Romero IA, Canello R, Camoin L, Strosberg AD. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001;175:81-92.
24. Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul MC, Dahman M, Iannelli A et al. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, type 2 diabetes, and NASH. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1-10.
25. Mohamed-Ali B, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-, *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-4200.
26. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willet WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:492-498.
27. Sorensen LB, Raben A, Stender S, Astrup A. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2005;82:421-427.