

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS *n*-3 SOBRE LA
CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ADIPONECTINA Y LEPTINA EN ADULTOS CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN NUTRICIÓN

PRESENTA:

JUAN CARLOS MARTÍNEZ LÓPEZ

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. ROXANA VALDÉS RAMOS

DR. ARTURO GARCÍA RILLO

REVISORES DE TESIS:

DRA. ANA LAURA GUADARRAMA LÓPEZ

DRA. BEATRIZ ELINA MARTÍNEZ CARRILLO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

2020

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS *n*-3 SOBRE LA
CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ADIPONECTINA Y LEPTINA EN ADULTOS
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

ÍNDICE

Resumen.....	6
Abstract.....	7
1. Antecedentes.....	8
1.1. Diabetes Mellitus	8
1.1.2 Diabetes Mellitus tipo 2.....	8
1.2 Proceso inflamatorio crónico	13
1.3 Diabetes Mellitus tipo 2 e Inflamación crónica	14
1.4 Adipocinas.....	15
1.4.1 Leptina.....	16
1.4.1.1 Funciones generales	16
1.4.1.2 Papel en la inflamación crónica.....	17
1.4.1.3 Evidencia de asociación con la Diabetes Mellitus tipo 2.....	21
1.4.2 Adiponectina.....	22
1.4.2.1 Funciones generales.....	22
1.4.2.2 Papel en la inflamación crónica.....	23
1.4.2.3 Evidencia de asociación con la Diabetes Mellitus tipo 2.....	24
1.5 Ácidos grasos esenciales.....	27
1.5.1 Ácidos Grasos Poliinsaturados <i>n</i> -3.....	28
1.5.1.1 Funciones generales.....	29
1.5.1.2 Papel antiinflamatorio en la Diabetes Mellitus tipo 2.....	31
1.5.1.3 Efecto de la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados <i>n</i> -3 en la Diabetes Mellitus tipo 2.....	31
2. Planteamiento del problema.....	35
3. Justificación.....	37
4. Hipótesis.....	39

5. Objetivos.....	40
5.1 Objetivo General.....	40
5.2 Objetivos Específicos.....	40
6. Metodología.....	41
6.1 Diseño de estudio.....	41
6.2 Operacionalización de las variables.....	43
6.3 Universo de trabajo y muestra.....	45
6.4 Instrumento de investigación.....	45
6.5 Desarrollo del proyecto.....	45
6.6 Límite de tiempo y espacio.....	45
6.7 Diseño de análisis.....	45
7. Implicaciones éticas.....	46
8. Resultados.....	47
9. Discusión de los resultados.....	53
10. Conclusiones.....	61
11. Sugerencias.....	61
12. Referencias.....	62
13. Anexos.....	69

RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 es caracterizada por concentraciones elevadas de glucosa en la sangre resultantes de un defecto en la secreción de insulina, acción o ambas y se acompaña por un estado progresivo de inflamación crónica de bajo grado que conduce toda la trayectoria de la enfermedad, con una alteración en la secreción de adipocinas. La evidencia científica apunta a que la suplementación de ácidos grasos *n*-3 en la Diabetes Mellitus tipo 2 puede disminuir y mejorar los marcadores inflamatorios. **OBJETIVO:** Determinar el efecto de la suplementación de ácidos grasos *n*-3 sobre la concentración sérica de adipocinas en adultos con DM2. **METODOLOGÍA:** Estudio retrospectivo, correlacional, descriptivo, transversal, a través de un análisis secundario de una base de datos. Constituido por dos grupos, 27 adultos para el grupo placebo y 29 adultos para el grupo suplementado con *n*-3, por 24 semanas en ambos. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. **RESULTADOS:** No se encontraron diferencias significativas en datos de IMC ($p=0.503$), circunferencia de cintura ($p=0.344$), % grasa corporal ($p=0.653$), glucosa ($p=0.261$), hemoglobina glucosilada ($p=0.357$), colesterol LDL ($p=1.71$), índice aterogénico ($p=0.140$), adiponectina ($p=0.949$), leptina ($p=0.60$); pero si en las concentraciones de insulina ($p=0.021$), triacilglicéridos ($p=0.002$) y colesterol HDL ($p=0.009$). **CONCLUSION:** La suplementación de *n*-3 en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 durante 24 semanas tuvo efecto significativo en las concentraciones de insulina, triacilglicéridos y colesterol HDL, pero sin efecto significativo en IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, glucosa sérica, HbA1c, colesterol LDL, índice aterogénico, adiponectina y leptina.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus is characterized by high blood glucose concentrations resulting from a defect in insulin secretion, action or both and is accompanied by a progressive state of low-grade chronic inflammation that drives the entire disease path, with an alteration in adipokine secretion. Scientific evidence suggests that n-3 fatty acid supplementation in Type 2 Diabetes Mellitus may decrease and improve inflammatory markers. **OBJECTIVE:** To determine the effect of n-3 fatty acid supplementation on the serum concentration of adipokines in adults with DM2. **METHODOLOGY:** Retrospective, correlational, descriptive, cross-sectional study, through a secondary analysis of a database. Consisting of two groups, 27 adults for the placebo group and 29 adults for the group supplemented with n-3, for 24 weeks in both. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. **RESULTS:** No significant differences were found in BMI data ($p = 0.503$), waist circumference ($p = 0.344$), % body fat ($p = 0.653$), glucose ($p = 0.261$), glycosylated hemoglobin ($p = 0.357$), LDL cholesterol ($p = 1.71$), atherogenic index ($p = 0.140$), adiponectin ($p = 0.949$), leptin ($p = 0.60$); but in the concentrations of insulin ($p = 0.021$), triacylglycerides ($p = 0.002$) and HDL cholesterol ($p = 0.009$). **CONCLUSION:** N-3 supplementation in adults with Type 2 Diabetes Mellitus for 24 weeks had a significant effect on the concentrations of insulin, triacylglycerides and HDL cholesterol, but with no significant effect on BMI, waist circumference, body fat percentage, serum glucose, HbA1c, LDL cholesterol, atherogenic index, adiponectin and leptin.

1. ANTECEDENTES

1.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina (una hormona que regula las concentraciones de glucosa en la sangre) o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce (1); ésta comprende un grupo de trastornos en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia crónica, debido a una compleja interacción entre genética y factores ambientales. (2)

Clasificación

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

- ❖ Diabetes tipo 1 (debido a la destrucción autoinmunitaria de las células β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina)
- ❖ Diabetes tipo 2 (debido a una disminución progresiva de la secreción de insulina por las células β , con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina)
- ❖ Diabetes mellitus gestacional (DMG) (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes evidente antes de la gestación)
- ❖ Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística y la pancreatitis), y medicamentos o diabetes inducida por sustancias químicas (como el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después del trasplante de órganos (3))

1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2

El término diabetes mellitus tipo 2 (DM2), define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el

metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de esta o en ambas. (5)

Fisiopatología

La DM2 se caracteriza por una menor secreción de insulina, por resistencia a dicha hormona, por producción excesiva de glucosa por el hígado y por el metabolismo anormal de lípidos. (6)

La obesidad, en particular la visceral, es muy frecuente en la DM2, en etapas iniciales del problema, la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas logran la compensación, al incrementar la producción de la hormona. (6)

La disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado, culminan en la DM2 franca con hiperglucemia en el ayuno. Por último, surge insuficiencia de las células beta del páncreas. (7)

Factores de riesgo

El desarrollo de DM2 se debe a la conjunción de una serie de factores de riesgo, los cuales se enlistan a continuación:

- Antecedentes familiares de DM2
- Obesidad
- Inactividad física habitual
- Intolerancia a la glucosa previamente identificada
- Antecedentes de Diabetes Mellitus Gestacional o nacimiento de un niño que pesa >4kg
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg)
- Concentración de colesterol HDL <35 mg/100ml, concentración de triacilglicéridos >250 mg/100ml o ambas
- Síndrome de ovario poliquístico o *acantosis nigricans*
- Antecedentes de enfermedad vascular

-Tabaco y alcohol (2)

Sintomatología

La DM2 es generalmente asintomática por varias semanas, meses o años; sin embargo, la triada clásica en esta enfermedad es poliuria, polidipsia y polifagia. Otros síntomas clásicos son la pérdida de peso rápida involuntaria, dolor de cabeza, somnolencia, fatiga y sequedad de la boca. (8)

Detección

-Si la glucemia capilar es <100 mg/dl y no hay factores de riesgo, se realizará esta misma prueba en 3 años.

-Si en la detección la glucemia capilar es <100 mg/dl y el paciente presenta obesidad, sedentarismo o tabaquismo, debe ser capacitado para tener alimentación correcta, realizar un plan de actividad física, suspender el tabaquismo y repetir la detección en un año.

-Si la glucemia es >100 mg/dl en ayuno o casual >140 mg/dl, se procederá a la confirmación diagnóstica con medición de glucemia plasmática en ayuno. (3)

La glucosa capilar se debe de realizar con un medidor de glucosa automatizado, cumpliendo con las especificaciones del fabricante, el personal de salud deberá de recibir la capacitación continua. (3)

Diagnóstico

Se establece el diagnóstico de prediabetes cuando la glucosa de ayuno es igual o mayor a 100 mg/dl y menor o igual de 125 mg/dl (Glucosa Anormal en Ayuno) o cuando la glucosa en dos horas post-carga oral de 75 g de glucosa anhidra es igual o mayor a 140 mg/dl y menor o igual de 199 mg/dl (Intolerancia a la glucosa ITG). (3)

Se establece el diagnóstico de DM2 si se cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

Presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/dl; glucemia plasmática en ayuno (al menos 8 horas) ≥ 126 mg/dl; o bien

glucemia ≥ 200 mg/dl a las dos horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; sin olvidar que, en la prueba de ayuno, en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG) o en ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia. Hemoglobina glucosilada: $\geq 6.5\%$ (48 mmol / mol). La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo de control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT). (4)

Las cifras de glucemia en ayuno, prueba de tolerancia oral a la glucosa y HbA1c deben confirmarse en dos días diferentes. Para realizar la confirmación es preferible el uso de la misma prueba que se utilizó la primera vez. (4)

Complicaciones relacionadas con la DM2

Los pacientes con DM2 pueden presentar una serie de complicaciones cuya aparición dependerá del tiempo de evolución de la patología y de si el paciente ha tenido controlados sus episodios de hiperglucemia. Estas complicaciones pueden ser:

❖ Microvasculares

- Enfermedades oculares
 - Retinopatía
 - Edema macular
- Neuropatía
- Nefropatía

❖ Macrovasculares

- Coronariopatía
- Arteriola periférica
- Enfermedad vascular cerebral

❖ Otras

- Gastrointestinales (gastroparesia y diarrea)
- Genitourinarias (uropatía/disfunción sexual)
- Dermatológicas
- Infecciosas

- Cataratas
- Glaucoma
- Enfermedad periodontal (9)

Tratamiento nutricional

El tratamiento del paciente con DM2 es interdisciplinario y en éste se incluye el tratamiento nutricional, el cual ha demostrado ser efectivo. Dicho tratamiento tiene como propósito aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por esta enfermedad o por sus complicaciones. (10)

Reducir el exceso de energía, principalmente de hidratos de carbono refinados y de grasas saturadas. El objetivo es lograr la reducción de al menos un 5 a 10% del peso corporal. El aporte energético total debe adecuarse, a fin de mantener un peso adecuado, evitándose planes de alimentación con menos de 1200 Kcal al día. (8)

El valor energético diario de los alimentos será determinado de acuerdo al cuadro 1:

Cuadro 1: Estimación de requerimiento energéticos diarios según diversas condiciones de los individuos.

Diversas condiciones de las personas	Kcal/kg peso
Hombres con actividad física normal o mujeres físicamente muy activas	30
Mujeres con actividad física normal y hombres con vida sedentaria o mayores de 55 años activos	25-28
Mujeres sedentarias y hombres mayores de 55 años sedentarios	20
Mujeres embarazadas (1er. trimestre)	28-32
Mujeres embarazadas (2o. trimestre)	36-38
Mujeres lactando	36-38

Fuente: Apéndice Normativo B NOM-015-SSA2-1994 Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes.

El Valor Energético Total derivado de los macronutrientes para mantener un peso recomendable será de la siguiente manera: menos del 30% de las grasas, de lo cual no más del 7% corresponderá a las grasas saturadas, con predominio de las monoinsaturadas (hasta 15%); 50%-60% de hidratos de carbono predominantemente complejos (menos del 10% de azúcares simples) y 14 g de fibra por cada 1000 kcal, preferentemente soluble. En promedio 15% de las kcal totales corresponderá a proteínas y la ingestión de colesterol no será mayor de 200 mg/día. (8)

1.2 Proceso inflamatorio crónico

La inflamación sistémica crónica de bajo grado puede definirse como una elevación de 2 a 3 veces de los mediadores inflamatorios circulantes, generalmente asociados con el brazo innato del sistema inmunitario. Es un estado que se desarrolla lentamente (en contraste con las respuestas inflamatorias agudas patológicas que conducen, por ejemplo, a sepsis) y su origen no puede identificarse fácilmente (en contraste con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal, donde los síntomas adicionales identifican síntomas locales de inflamación desregulada). Otro punto de la inflamación de bajo grado es que puede ser causada por una disfunción metabólica provocada, por ejemplo, por la sobrenutrición, en cuyo caso se ha denominado "metainflamación"; dicha metainflamación incluye la infiltración de células inmunitarias en los órganos metabólicos, causada por alcanzar los límites de capacidad de expansión de estos órganos. (11)

El metabolismo y la inmunidad son funciones fisiológicas fundamentales que dependen críticamente entre sí, donde se ha demostrado que las deficiencias nutricionales deterioran la respuesta inflamatoria aguda, al disminuir la disponibilidad de energía y sustratos necesarios para la defensa inmunitaria adecuada; hay evidencia científica de que la sobrenutrición promueve la desregulación de la dinámica fisiológica del almacenamiento y la utilización de energía, comprometiendo así las vías inflamatorias locales y deteriorando la función metabólica. (12)

1.3 Diabetes Mellitus tipo 2 e Inflamación crónica

La DM2 se caracteriza por un estado progresivo de inflamación crónica de bajo grado (LGI) que acompaña toda la trayectoria de la enfermedad, desde su inicio hasta el desarrollo de complicaciones. La evidencia acumulada está revelando una larga lista de posibles "desencadenantes" de respuestas inflamatorias, muchas de las cuales son promovidas por elecciones de estilo de vida poco saludables y edad avanzada. (13)

Dos de los principales factores de riesgo para desarrollar DM2 son el envejecimiento y la obesidad, ambos conocidos por promover la inflamación crónica sistémica y tisular, a menudo denominada inflamación o metainflamación. Varias publicaciones demuestran que la inflamación no es un simple espectador, sino que desempeña un papel clave en la progresión de todas las características principales de la DM2, por ejemplo, resistencia a la insulina (RI), falla de las células β o incapacidad para hacer frente al aumento de la demanda de insulina y el desarrollo de la placa aterosclerótica. (14)

Descubrimientos seminales y la mayoría de los estudios se han centrado principalmente en las células del sistema inmunitario innato. En particular, la autoinmunidad, un proceso multifactorial definido por la pérdida de la auto-tolerancia y el exceso crónico de reactividad de las células B y T, más aun, la desregulación metabólica y los componentes autoinmunitarios, pueden generar un círculo vicioso; el aumento de la producción de citocinas que caracterizan el estado inflamatorio crónico en la DM2 concurren a destruir las células β pancreáticas y este daño tisular inducido por la inflamación conduce a la liberación de antígenos "propios" que promueven la activación autoinmunitaria. A su vez la autoinmunidad perjudica aún más la secreción de insulina en las células beta y promueve la hiperglucemia. (13)

La DM2 implica alteraciones progresivas en los índices metabólicos e inflamatorios que comprenden perturbaciones del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. Así mismo, los aumentos en el estrés oxidativo y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa dan como resultado la elevación de algunos marcadores

inflamatorios como los leucotrienos (LTB₄), las interleucinas-2 y 6 (IL-2 e IL-6), 4 y la proteína reactiva C, entre otras. (15)

Las citocinas inmunoinflamatorias IL-6 y TNF- α se secretan en exceso en presencia de hiperplasia de adipocitos e infiltración de macrófagos y linfocitos en el tejido adiposo, por asociación del sistema inmunitario. Esto ralentiza la cadena de señalización de insulina y la traslocación de glucosa resultante, afectando la homeostasis energética y la masa corporal y contribuyendo a la aparición de DM debido a la resistencia a la insulina. (12)

El proceso de inflamación se reconoce actualmente como responsable del desarrollo y mantenimiento de diversas enfermedades crónicas, como la DM2. (12)

1.4 Adipocinas

Las adipocinas se pueden definir como un grupo de más de 600 moléculas bioactivas producidas por el tejido adiposo, que actúan como hormonas paracrinas y endocrinas con una variedad de funciones pro- y antiinflamatorias. Estas moléculas son importantes en la regulación de diversos procesos que incluyen apetito y saciedad, distribución de grasa, inflamación, presión arterial, hemostasia y función endotelial. Actúan en diferentes órganos, incluido el propio tejido adiposo, el cerebro, el hígado, los músculos y los vasos. (13)

Estas adipocinas incluyen principalmente adiponectina, leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), osteoprotegerina, interleucina 6 (IL-6), resistina, interleucina 1 (IL-1), apelina, visfatina, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), proteína de unión a retinol 4 (RBP4) y otros. Ahora está claro que los adipocitos agrandados secretan adipocinas en grandes cantidades, no solo perjudicando la señalización de insulina en el músculo esquelético e hígado, pero induciendo resistencia sistémica a la insulina. (16)

La obesidad, la inactividad física, el tabaquismo, el tipo de dieta, el estrés psicológico y las infecciones se consideran factores activadores del sistema inmunitario innato que inducen inflamación crónica de bajo grado, que, a su vez a

través de la secreción de citocinas proinflamatorias, aumenta la resistencia a la insulina, la cual conduce a DM2. Se ha informado que las personas con estilos de vida sedentarios tienen concentraciones más altas de glucosa e insulina que las personas activas; mientras que fumar se ha asociado positivamente con varios biomarcadores inflamatorios (14)

1.4.1 Leptina

La leptina es una proteína de 167 aminoácidos secretada por los adipocitos. La cantidad es directamente proporcional a la masa del tejido adiposo, aunque también puede ser secretada por células inmunológicas y endoteliales. (17)

1.4.1.1 Funciones generales

El papel básico de la leptina es transmitir la señal del estado de saciedad al hipotálamo. La actividad de la leptina hipotalámica también induce la estimulación neuroendocrina de la tiroides, las gónadas y la supresión de la actividad suprarrenal, por lo tanto, modula el gasto de energía. Además, en los tejidos periféricos, la leptina mejora el transporte de glucosa, la glucólisis y la sensibilidad a la insulina. También afecta la expresión de enzimas cruciales para el metabolismo de los lípidos como la ácido-graso-sintasa. Como resultado, se restringe la biosíntesis de ácidos grasos en el hígado, los músculos esqueléticos y el tejido adiposo (TA) y se mejora la oxidación β en los músculos esqueléticos y el músculo cardíaco. La leptina es una hormona que exhibe un efecto anoréxico, cuyo descubrimiento confirmó que el TA es un órgano endocrino involucrado en el metabolismo energético. Se ha encontrado que la DM2 está asociada con concentraciones de leptina en suero desreguladas. (18)

1.4.1.2 Papel en la inflamación crónica

Las respuestas inmunitarias innatas mediadas principalmente por macrófagos generan un proceso inflamatorio clave dentro del tejido adiposo, que resulta en resistencia a la insulina. Los macrófagos se diferencian en dos poblaciones funcionalmente distintas. Las citocinas Th1: TNF- α , IL-6 e IL-1 β , activan la expresión de la óxido-nítrico sintasa (NOS2) en los macrófagos clásicamente activados (M1), mientras que las citocinas Th2 como la IL-4 y la IL-13 inducen la arginasa-1 (ARG1) en los macrófagos activados alternativamente (M2). (18)

En estados de resistencia a la leptina como la obesidad y la DM2, la acción de la leptina disminuye en el parénquima cerebral y los vasos, a pesar de sus niveles elevados en el plasma y el líquido cefalorraquídeo. Se ha sugerido que la leptina puede estar involucrada en las anomalías neuroendocrinas que ocurren después del accidente cerebrovascular, como la regulación del eje del cortisol y el tono vascular. Además, la leptina puede estimular la disfunción endotelial, inflamación, la angiogénesis, el estrés oxidativo, la agregación plaquetaria y la aterotrombosis, lo que desencadena la rigidez vascular y las respuestas inflamatorias y ateroscleróticas. Las medidas de estilo de vida y varios medicamentos como estatinas y los antidiabéticos como la sitagliptina, la metformina, pueden afectar sus niveles. (19)

La leptina actúa sobre una variedad de tejidos objetivo, ya que la presencia del receptor de leptina (LEPR) es común. Hay seis isoformas de LEPR empalmadas alternativamente. Comúnmente, LEPR consiste en dominios extracelulares (800 aminoácidos), transmembrana (34 aminoácidos) e intracelulares, mientras que el último es específico para cada isoforma, dependiendo de la longitud del dominio intracelular; las isoformas LEPR se dividen en isoformas cortas, largas y LEPR_e que carecen del dominio intracelular, donde esta última se considera como un receptor secretor que puede unirse a la leptina circulante, sirviendo así como portador de la leptina y regulando su concentración en sangre. Los receptores LEPR_b largos contienen tres residuos de tirosina adicionales fosforilados para señalización

adicional y se consideran como una isoforma que media los principales efectos biológicos de la leptina. El papel básico de la leptina es transmitir la señal del estado de saciedad al hipotálamo. LEPRa y LEPRc localizados en el plexo coroideo participan en la absorción de leptina del líquido cefalorraquídeo y en el transporte a través de la barrera hematoencefálica (BBB). Otros efectos de la activación del receptor de leptina (LEPRb) se refieren a la respuesta inflamatoria y al aumento de la producción de citocinas Th1 junto con la expresión suprimida de las citocinas Th2. Por otro lado, la expresión de leptina también se eleva por la inflamación. Además, a través de la actividad LEPRb, la leptina también regula la función ósea, cardiovascular, reproductiva y la angiogénesis. Dado que la leptina es una adipocina proinflamatoria y la hiperleptinemia en la resistencia a la leptina puede inducir inflamación crónica; la investigación futura debería dilucidar completamente el papel de la resistencia a la leptina en la patogénesis de los trastornos metabólicos. (18)

El efecto de la leptina sobre el sistema inmunitario se explica por el hecho de que existen receptores de leptina no solo en el hipotálamo y el tejido adiposo, sino también en las células del sistema inmunitario, como los linfocitos y los monocitos. Estructuralmente, los receptores de leptina (Ob-R) pertenecen a la familia de receptores de citocinas de clase I que incluyen receptores para IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7 y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). (20)

Dada la relación funcional y anatómica entre los adipocitos y las células linfoides, es probable que la leptina afecte los sistemas neuroendocrino e inmunitario. Morfológicamente, la acumulación de tejido linfoide, incluidos los ganglios linfáticos, el epiplón, el timo y la médula ósea, se asocia con el tejido adiposo. Los depósitos de grasa no solo exhiben funciones estructurales, metabólicas y de aislamiento térmico, sino que también proporcionan un microambiente propicio para apoyar las respuestas inmunitarias. Gruzdeva O et al., en su artículo mencionan que Mattace Raso et al., mostraron que una dieta alta en grasas induce inflamación de bajo grado en los tejidos periféricos (especialmente

en el tejido adiposo y el hígado), lo que lleva a un aumento de las citocinas inflamatorias, como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α). (20)

La expansión de los adipocitos causada por el balance energético positivo conduce a la hipoxia de los adipocitos, la apoptosis y el estrés celular, lo que finalmente resulta en la expresión de moléculas quimioatrayentes e infiltración de células inflamatorias. El tejido adiposo en la obesidad también se caracteriza por una producción marcadamente desregulada de factores derivados del tejido adiposo, es decir, adipocinas, una familia en crecimiento de proteínas biológicamente activas de bajo peso molecular con funciones pleiotrópicas. Las adipocinas son jugadores cruciales no solo en el metabolismo energético sino también en la inflamación y la inmunidad, la mayoría de ellas aumentan en la obesidad y contribuyen al estado inflamatorio de bajo grado como se ha mencionado anteriormente. (21)

La evidencia reciente muestra que la leptina actúa como una adipocina proinflamatoria, de hecho, la expresión de leptina no solo está regulada por la ingestión de alimentos sino también por varias hormonas, así como por varios mediadores inflamatorios. En general, los niveles séricos de leptina se correlacionan inversamente con los niveles de glucocorticoides y aumenta durante infección aguda, inflamación y sepsis, favorecida particularmente por lipopolisacáridos (LPS) y citocinas como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Tales mediadores proinflamatorios, que regulan el aumento de la expresión de leptina, contribuyen a su vez para crear un ciclo de reactivos de fase aguda que influyen mutuamente en la promoción del desarrollo de enfermedades crónicas y de inflamación. (22)

La leptina es conocida como una citocina proinflamatoria que pertenece a la familia de las citocinas helicoidales de cadena larga y estructuralmente similar al IL-6, IL-12, IL-15, factor estimulante de colonias de granulocitos, oncostatina M, prolactina y hormona de crecimiento humano. Debido a su naturaleza dual como hormona y citocina, la leptina une el sistema neuroendocrino al sistema inmunitario. Varios estudios consideran que la leptina es similar a la proteína C reactiva, a la IL-1 y a la IL-6 en su papel de proteína inflamatoria de fase aguda producida en altas concentraciones durante la sepsis y la fiebre, así como también por el hecho de que

su producción puede ser inducida por otros mediadores inflamatorios, como TNF- α e IL-1. (20)

La leptina, precursora de la familia de las adipocinas, es un sensor clave del metabolismo energético y una piedra angular en la regulación de la interacción entre el sistema inmunitario y el metabolismo. La desnutrición resulta en hipoleptinemia, mientras que la obesidad conduce a hiperleptinemia, ambas condiciones afectan la respuesta inmune de manera opuesta (21)

En la inmunidad innata, la leptina contribuye a la activación y fagocitosis de monocitos/macrófagos y a la secreción de leucotrieno B₄, ciclooxigenasa 2 (COX2), óxido nítrico (NO) y citocinas proinflamatorias. Los productos de la forma inducible COX2, prostaglandina, eicosanoides y NO, están involucrados en la regulación de la inflamación, la quimiotaxis y la producción de citocinas y, por lo tanto, tienen un efecto significativo en la respuesta inmunitaria. Además, la leptina puede inducir quimiotaxis de neutrófilos y la liberación de radicales de oxígeno, como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, que pueden ser especialmente dañinos para las células a través de su capacidad para desnaturalizar proteínas y dañar los lípidos de la membrana a través de la oxidación de ácidos grasos insaturados. En los neutrófilos humanos, la leptina media sus efectos a través de un mecanismo indirecto probablemente relacionado con la liberación de TNF- α de los monocitos. Además, la leptina también afecta el desarrollo y la activación de las células asesinas naturales *in vitro* e *in vivo*. (20)

No solo se sabe que regula significativamente las células inmunitarias innatas, sino que también reduce la actividad de células T adaptativas desreguladas. Parece que la desregulación metabólica induce y depende de alteraciones autoinmunitarias. Como espada de doble filo, la activación y función de los linfocitos están íntimamente entrelazadas entre los trastornos metabólicos, incluida la DM2 y las enfermedades inflamatorias (13)

1.4.1.3 Evidencia de asociación con la Diabetes Mellitus tipo 2

La leptina podría ser justamente llamada la hormona maestra de todas las adipocinas, debido a la variedad de funciones fisiológicas que controla y todas son de gran relevancia en la DM2. La grasa corporal es el determinante individual más importante de las concentraciones de leptina en individuos, pero se ha encontrado que la resistencia a la insulina que ocurre en la DM2 está asociada con concentraciones más altas de leptina, independientemente de la masa grasa corporal. (23)

La creciente evidencia sugiere que, además de la regulación de la homeostasis energética, la leptina también juega un papel clave en el metabolismo de la glucosa. En apoyo de esto, los modelos de roedores de deficiencia de leptina se caracterizan por la resistencia a la insulina y la DM2 por lo que el tratamiento con leptina reduce los niveles de glucosa e insulina en sangre independientemente de los cambios en la ingestión de alimentos y el peso corporal. Además, la administración de leptina tanto en roedores como en humanos mejora la resistencia a la insulina severa y el fenotipo de DM2 característico de otros modelos de deficiencia de leptina que no están asociados con la obesidad, como la lipodistrofia, una condición caracterizada por la pérdida de tejido adiposo debido a mutaciones que deterioran la adipogénesis. Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la leptina regula el control glucémico además del equilibrio de energía tanto en modelos de roedores como en entornos clínicos. (24)

Por otro lado, la hiperleptinemia es un marcador de resistencia a la leptina, un trastorno fisiopatológico en el que los tejidos no responden a la señalización de la leptina, lo que potencia aún más los desajustes metabólicos como resistencia a la insulina en la DM2. (23)

De acuerdo con el concepto de resistencia selectiva a la leptina introducido por Oluwafemi y sus colegas, solo el efecto anoréxico de la leptina está desequilibrado, mientras que otras actividades se mantienen. Es importante destacar que la leptina exógena es eficiente para promover la pérdida de peso en humanos con obesidad

y ratones con deficiencia genética en leptina, pero no en la obesidad inducida por la dieta (14)

La leptina desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa, independientemente de sus acciones sobre la ingestión de alimentos o el peso corporal. Las células β pancreáticas expresan receptores de leptina, la cual inhibe la biosíntesis y secreción de insulina. Hay un circuito de retroalimentación donde la insulina estimula la secreción de leptina del tejido adiposo y la leptina disminuye en estados bajos de insulina. (17)

1.4.2 Adiponectina

Definición

La adiponectina es una adipocitocina secretada por los adipocitos que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triacilglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. (16)

La adiponectina (AMP1) es una hormona proteica de 247 aminoácidos, que es producida en gran parte por TA, circula en plasma a concentraciones más altas que la mayoría de las hormonas, su concentración es de 5 a 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$; lo que representa aproximadamente el 0.1% de todas las proteínas plasmáticas y en diferentes cantidades entre sexos, probablemente debido a su regulación por las hormonas sexuales. (16)

1.4.2.1 Funciones generales

La adiponectina se considera una adipocina reguladora con efectos antagonistas asociados con la protección vascular, aumento de la captación de glucosa a través de una mejor sensibilidad a la insulina, disminución de la gluconeogénesis hepática y supresión de mediadores proinflamatorios (IL-6 y TNF- α). (14)

Se conoce como una adipocina antiinflamatoria, que muestra una mejora en la sensibilidad a la insulina hepática, ejerce un efecto sinérgico con la leptina,

disminuye el flujo libre de ácidos grasos no esterificados, aumenta la oxidación de las grasas y reduce la liberación de glucosa hepática, además de estimular el uso de glucosa en el músculo. El efecto de la adiponectina sobre la sensibilidad a la insulina está mediado por un aumento en la oxidación de los ácidos grasos a través de la proteína cinasa adenosina-monofosfato activada (AMPK) en el músculo esquelético y el hígado, disminuyendo la síntesis de glucosa. (14)

TNF- α e IL-6 son importantes inhibidores de la expresión y secreción de adiponectina en biopsias de TA y células de cultivo, lo que sugiere que la inducción de resistencia a la insulina por TNF- α e IL-6 también puede ser causada por una inhibición de la liberación autocrina-paracrina de adiponectina. Se ha demostrado que la administración de adiponectina recombinante en su forma completa o aislada ejerce efectos hipoglucémicos, disminuyendo la resistencia a la insulina en modelos murinos para obesidad y DM2. (25)

1.4.2.2 Papel en la inflamación crónica

La síntesis de la adiponectina está regulada por diferentes mecanismos. El principal es el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR- γ), un regulador de la diferenciación celular y del metabolismo, que aumenta la expresión de la adiponectina al ser activado. Asimismo, los estados proinflamatorios disminuyen la expresión de esta proteína; el estrés oxidativo, la existencia de moléculas como el TNF- α , la proteína C reactiva o la IL-6 inhiben la expresión de la adiponectina. Las concentraciones séricas de adiponectina son significativamente más bajas en personas con obesidad; se ha demostrado una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de adiponectina y el índice de masa corporal. También se ha observado que las concentraciones de esta proteína son menores en sujetos masculinos y en pacientes con resistencia a la insulina o con DM2. (26)

Debido a su papel como antiinflamatorio, promotor de la sensibilidad a la insulina, así como sus efectos cardioprotectores y antiaterogénicos, la adiponectina representa un atractivo blanco terapéutico contra la obesidad y otros padecimientos metabólicos asociados. Aunque en los modelos preclínicos se ha demostrado que

la administración de adiponectina recombinante mejora el control glucémico y las concentraciones de lípidos, promueve la pérdida de peso, reduce la esteatosis hepática y disminuye los marcadores de inflamación; su uso clínico en humanos resulta complejo. Por un lado, es necesario conseguir altas concentraciones plasmáticas de adiponectina para lograr estos efectos, sin embargo, para obtener una molécula funcional es necesario su procesamiento postrasduccional intracelular. Por último, su vida media corta constituye un obstáculo adicional. Por todo lo anterior, los esfuerzos para el desarrollo de herramientas terapéuticas se han concentrado en aumentar la concentración y la actividad de la adiponectina endógena. (26)

Como se ha dicho la adiponectina que circula en concentraciones relativamente altas en comparación con otras adipocinas tiene propiedades fisiológicas únicas con un profundo impacto en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos, así como en el sistema cardiovascular, que la ha colocado en el centro de interés de la comunidad científica. (23)

1.4.2.3 Evidencia de asociación con la Diabetes Mellitus tipo 2

Diferentes estados de resistencia a la insulina, como la obesidad y la DM2 o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, se han asociado con una reducción de los valores de adiponectina plasmática. La cuantificación de la concentración de adiponectina plasmática podría permitir la caracterización de estos pacientes en función del riesgo de desarrollar complicaciones. Asimismo, cualquier fármaco que aumente la concentración de adiponectina o estimule su acción podría tener una potencial aplicación terapéutica en el tratamiento de estas enfermedades, pues esta adipocina, además de aumentar la sensibilidad a insulina, presenta propiedades antiinflamatorias. (25)

En contraste, la hipoadiponectinemia ocurre en la obesidad y la DM2, debido a las propiedades antiinflamatorias y sensibilizadoras de la insulina; se cree que el aumento de las concentraciones circulantes de adiponectina resulta en una mejora de las funciones metabólicas y cardiovasculares. (23)

Cabe mencionar que algunos estudios refieren concentraciones reducidas de adiponectina en una gran variedad de estados patológicos asociados a resistencia a la insulina, tales como obesidad, DM2, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Sin embargo, aún se desconoce si las concentraciones bajas de adiponectina son la causa o la consecuencia de estas patologías. (23)

La administración crónica de adiponectina inhibe la ingestión de alimentos en ratas obesas observándose un descenso concomitante del peso corporal, de la glucemia y de los lípidos plasmáticos. (27)

Se ha encontrado, en estudios que buscan la relación entre las concentraciones de adiponectina, el síndrome metabólico y la DM2, que las dietas bajas en lípidos totales no ejercen ningún efecto sobre la adiponectina circulante. Mientras que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados *n-3*, se asoció con un aumento moderado de la adiponectina. Por el contrario, el ácido linoleico conjugado parece reducir las concentraciones de adiponectina en comparación con la suplementación de grasas insaturadas. (28)

En cuanto a la relación entre el metabolismo alterado de la glucosa y la adiponectina, se muestra en un estudio prospectivo, que cuanto mayor es la concentración de adiponectina en sangre, menor es el riesgo de DM2 en humanos y que la concentración de adiponectina en sangre representa un mejor marcador del riesgo de aparición de DM2 que las concentraciones de glucosa e insulina en sangre. Nuevamente, ha quedado claro que cuanto mayor es la concentración adiponectina, menor es la incidencia de DM2. Además, con respecto a la relación entre dislipidemia y adiponectina, la investigación sugiere una correlación positiva entre las concentraciones de adiponectina en sangre y las de colesterol HDL, así como una correlación negativa entre la adiponectina en sangre y los triacilglicéridos en humanos. (16)

En el momento del descubrimiento de la adiponectina, sus funciones seguían siendo prácticamente desconocidas. Sin embargo, se muestra en un modelo de ratón con

obesidad / DM2, que mientras la adiponectina disminuye se induce resistencia a la insulina y dislipidemia; es así como el aumento en las dosis fisiológicas de adiponectina mejora estas condiciones en este modelo de ratón. También se muestra que la adiponectina globular promueve la oxidación de ácidos grasos y aumenta la sensibilidad a la insulina en el hígado, inhibiendo así la gluconeogénesis hepática y disminuyendo las concentraciones de glucosa en sangre. Estos resultados experimentales sugieren que la adiponectina disminuye en la obesidad, lo que lleva a la aparición de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico; mientras que la suplementación con adiponectina representa una opción terapéutica eficaz para el síndrome metabólico asociado con la obesidad. (16)

A diferencia de otras adipocinas, la concentración circulante de adiponectina es inversamente proporcional a la adiposidad y las concentraciones bajas de adiponectina predicen el desarrollo de DM2 y Enfermedades Cardiovasculares (EVC). Además, las estrategias conocidas para ayudar a retrasar o prevenir la DM2 y la EVC, como la dieta baja en energía y alta en grasas poliinsaturadas o el ejercicio, están asociadas con un aumento de las concentraciones circulantes de adiponectina. Por lo tanto, la adiponectina puede contribuir a la prevención de estas enfermedades. La producción de adiponectina está determinada principalmente por el tamaño del adipocito y la sensibilidad a la insulina. Se observó que los adipocitos más grandes y resistentes a la insulina producen menos adiponectina. Se ha descrito que un aumento agudo en la concentración de adiponectina circulante desencadena una disminución transitoria en la concentración basal de glucosa, al inhibir tanto la expresión de enzimas gluconeogénicas hepáticas, como la tasa de producción de glucosa endógena en ratones diabéticos de tipo salvaje y tipo 2, lo que sugiere que la adiponectina sensibiliza el cuerpo a la insulina (17)

Diferentes nutraceuticos tienen efecto cardiovascular benéfico, como el aceite de pescado, el ácido linoleico, los ácidos poliinsaturados *n*-3 y el resveratrol. Los estudios han evidenciado que estos agentes ejercen sus efectos metabólicos favorables elevando las concentraciones de adiponectina y modulando su expresión genética, regulando la homeostasia de glucosa, la inflamación, el estrés oxidativo y

el metabolismo lipídico. Todos estos fenómenos están relacionados también con las características del tejido adiposo, lo que recuerda los beneficios de la grasa parda relacionados con la producción de estas sustancias. (26)

La adiponectina interactúa con dos receptores transmembrana diferentes: AdipoR1 (expresado ubicuamente y a un alto nivel en el músculo esquelético) y AdipoR2 (expresado predominantemente en el hígado). Se detectó que la eliminación de AdipoR1 y AdipoR2 en ratones condujo a un aumento de la acumulación de lípidos en varios tejidos, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (RI). La eliminación de AdipoR1 da como resultado la falta de activación de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina estimulada por adiponectina (AMPK). Cuando se elimina AdipoR2, el defecto de señalización principal se produce en la señalización de receptor activado por proliferador de peroxisomas alfa (PPAR- α). AdipoR1 -/- los ratones exhibieron una disminución de la tolerancia a la glucosa y una activación defectuosa de AMPK. (17)

Ya está establecido que AdipoR1 activa AMPK, promoviendo la absorción de glucosa en las células musculares a través de la traslocación de los transportadores GLUT4 a la membrana celular. Simultáneamente, bloquea la gluconeogénesis al inhibir la enzima hepática fosfoenolpiruvato carboxilasa, inhibe la síntesis de ácidos grasos y estimula su oxidación. La adiponectina también aumenta la combustión de ácidos grasos y el consumo de energía mediante la activación de AdipoR2 a través de la activación de PPAR- α y PPAR- γ , lo que conduce a la absorción de glucosa y a la disminución del contenido de triacilglicéridos en el hígado y el músculo esquelético, lo que contribuye a la sensibilidad a la insulina *in vivo* (17)

1.5 Ácidos grasos esenciales

Los ácidos grasos esenciales son aquellos que el organismo no puede sintetizar, por lo que tienen que ser obtenidos a través de la dieta. Hay dos familias de ácidos grasos esenciales: los $n-3$ y los $n-6$. Dado que estos ácidos grasos no están saturados de átomos de hidrógeno (y tienen más de un enlace doble entre los átomos), se denominan ácidos grasos poliinsaturados (AGPIs). La mayoría de los

ellos proviene de las plantas, los mariscos, el pescado graso y en suplementos de aceite de pescado. (29)

Los ácidos grasos poliinsaturados consisten en dos familias ($n-3$ y $n-6$) que se caracterizan por las ubicaciones de doble enlace definidas por el primer doble enlace en relación con el grupo metilo terminal en la molécula de ácido graso. Dado que estos dos ácidos grasos no se sintetizan en humanos, la falta de ingestión de éstos causa baja señalización y deficiencia de nutrimentos, lo que indica que dichos nutrimentos son esenciales para los humanos; por lo tanto, deben consumirse a través de la dieta. Sin embargo, los estudios han demostrado que la proporción de ácidos grasos $n-6$ a $n-3$ en la dieta tiene implicaciones para la salud. (30)

Existen tres tipos principales de ácidos grasos $n-3$ que se ingieren a través de los alimentos y que el organismo utiliza: el ácido alfa-linolénico (ALA) y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Una vez ingeridos, el cuerpo convierte el ALA en EPA y DHA, los dos tipos de ácidos grasos $n-3$ más fácilmente asimilables por el organismo. La mayoría de los ácidos grasos $n-6$ se consumen en la dieta a partir de aceites vegetales como el ácido linoleico (LA). El organismo convierte el ácido linoleico en los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga: gamma-linolénico (GLA) y araquidónico (AA). El AA también se puede consumir directamente de la carne y el GLA se ingiere a partir de varios aceites de origen vegetal. (29)

1.5.1 Ácidos Grasos Poliinsaturados $n-3$

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son componentes dietarios que participan en múltiples procesos fisiológicos, donde cumplen un papel estructural en los fosfolípidos de las membranas celulares y son sustratos para la síntesis de diversos mediadores fisiológicos. (29)

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) $n-3$, como el ácido eicosapentanoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), son componentes estructurales de las células del cuerpo e importantes para el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso y visual de los humanos. El gobierno del Reino Unido recomienda que todos los

adultos consuman 6.5% de energía como AGPI y sugiere comer una porción de pescado azul cada semana (proporcionando ~ 0.45 g / d de *n*-3 de cadena larga) pero limitando el pescado azul en el embarazo y la lactancia debido a la potencial contaminación con metilmercurio. (31) Mientras que en México las NOM para la prevención, tratamiento y control de la DM2 y para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias, señalan que el consumo de grasas poliinsaturadas sea hasta el 10% de la energía total y la cantidad recomendable sería de entre 2 y 3 gramos semanales de ácidos grasos *n*-3. (32)

La ingestión óptima de ácidos grasos *n*-3 de cadena larga es de 0.25 g / d, y la ingestión global promedio es de 0.10 g / d. A pesar de la coherencia de los consejos para comer pescado azul, la ingestión de pescado azul en el Reino Unido se ha mantenido estable durante una década a menos de la mitad de los niveles recomendados. La ingestión de ácidos grasos *n*-3 de cadena larga en adultos estadounidenses es mayor en los suplementos dietéticos (0.72 g/d de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico) que en los alimentos (0.41 g/d). (31) Sin embargo en México, las recomendaciones del consumo de AGPIs corresponde a consumir pescado azul como mínimo entre una a tres veces a la semana. Otros alimentos enriquecidos con ácidos grasos *n*-3 pueden acabar de redondear la cantidad necesaria a tomar. También se encuentran en salmón y caballa entre otros, mejor en su forma natural que cultivados. (32)

1.5.1.1 Funciones generales

Los ácidos grasos se oxidan para proporcionar energía, se almacenan en el tejido adiposo y se incorporan selectivamente a los fosfolípidos (PL) de todas las membranas celulares. Una vez ingeridos en los alimentos, se desaturan y alargan para producir varios AGPI. Los AGPI son moléculas largas encadenadas de carbonos que tienen dos o más dobles enlaces de la configuración *cis*. (15)

El efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos *n*-3, se lleva a cabo mediante la modulación de moléculas como la proteína C reactiva, la IL-6, el TNF y la leptina,

los cuales son marcadores de inflamación e incrementan el número de receptores de insulina en varios tejidos. (33)

A partir de los ácidos grasos *n*-3 se derivan eicosanoides que modulan la respuesta inflamatoria, aumentando la vasodilatación y la permeabilidad vascular. Por su parte, los ácidos grasos *n*-3, reducen la formación de los eicosanoides derivados de los ácidos grasos *n*-6; por este motivo, es conveniente mantener una dieta equilibrada que contenga proporciones similares; es decir de *n*-6/*n*-3 1:1, cómo se piensa que pudo haber sido en las poblaciones prehistóricas, sin embargo la proporción *n*-6/*n*-3 recomendada por las agencias internacionales y algunos países europeos se encuentra en un rango de 4:1 a 10:1, mientras que el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IDM) recomienda una proporción de 5:1 para los habitantes de EE.UU. y Canadá. (34) Por otro lado, un estudio en México que analizó la proporción de AGPIs en la dieta *n*-6/*n*-3 y su asociación con los niveles de adiposidad y las concentraciones de adiponectina sérica, detectó que la proporción de *n*-6/*n*-3 fue de 14: 1 resultados consistentes con otros estudios que informan una proporción de 16:1 en México. Se ha encontrado que esta proporción elevada provoca un estado de inflamación mayor y crónico, que a su vez conduce a un círculo vicioso en el que la inflamación de bajo grado favorece la obesidad y viceversa; así mismo este hallazgo puede atribuirse a una proporción de AGPIs de *n*-6: *n*-3 en la dieta de 4: 1, una proporción considerada óptima en esta población. (35)

Los ácidos grasos poliinsaturados de origen marino, como el EPA y el DHA, han demostrado ser eficaces en el tratamiento y prevención de varias enfermedades, tales como cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide, entre otras. Estos ácidos grasos participarían directamente en la modulación de la respuesta inmunitaria disminuyendo la inflamación y el daño anatómico-funcional generado por ésta, demostrándose el efecto antiinflamatorio y citoprotector de los ácidos grasos *n*-3. (36)

Una mayor ingestión de ácidos grasos *n*-3 da como resultado la acumulación correspondiente de estos ácidos grasos en las membranas celulares y los lípidos

circulantes. Reemplazan a los ácidos grasos *n*-6 (como los ácidos linoleico y araquidónico) en los lípidos sanguíneos y en las membranas celulares y también modulan o activan diferentes vías de señalización (30)

1.5.1.2 Papel antiinflamatorio en la Diabetes Mellitus tipo 2

La evidencia clínica y epidemiológica de múltiples estudios permite establecer que el consumo de EPA y DHA puede contribuir a la prevención y tratamiento de una serie de patologías, especialmente aquellas donde la inflamación juega un papel preponderante en su desarrollo. Estos ácidos grasos presentan propiedades antiinflamatorias, vía la generación ya sea de agentes anti-inflamatorios, como de resolvinas o a través del bloqueo de agentes pro-inflamatorios. (36)

La inflamación subyace a una variedad de afecciones médicas crónicas, incluida la DM2. La dieta antiinflamatoria, que excluye los alimentos que pueden estimular la inflamación e incluye alimentos que reducen la inflamación, puede mejorar los biomarcadores inflamatorios en personas con DM2 y prediabetes. (37)

La dieta también puede (e independientemente) afectar las concentraciones de citocinas y la inflamación. Por ejemplo, se ha demostrado que la dieta mediterránea disminuye las citocinas inflamatorias en muchas afecciones. En contraste, las dietas altas en grasas trans y las dietas que contienen alimentos y bebidas con azúcar agregada han demostrado aumentar las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α . (25). Por el contrario, los aceites de pescado que contienen ácidos grasos *n*-3, disminuyen las citocinas inflamatorias IL-6 y TNF- α . Además, se ha demostrado que las antocianinas en el extracto de arándanos y moras reducen las citocinas inflamatorias inducidas por una dieta rica en grasas. (37)

1.5.1.3 Efecto de la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados *n*-3 en la Diabetes Mellitus tipo 2

Las modificaciones dietéticas tienen un gran potencial para mejorar el tratamiento de los parámetros glucémicos en la DM2. Una modificación específica recomendada por la Asociación de Diabetes de Estados Unidos y Canadá es

aumentar el consumo de grasas insaturadas como un sustituto de las grasas saturadas y trans. En particular, las grasas poliinsaturadas (AGPI) se han asociado con la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. (38)

Por su parte la Nutrition Evidence Library ha informado que hay pruebas sólidas para apoyar los AGPIs para la reducción del riesgo de DM2 y mejorar la respuesta a la insulina. Asimismo, hay evidencia de ensayos controlados aleatorios (ECA) que sugiere que los AGPI *n*-3 de pescado, el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) no mejoran los parámetros glucémicos en la DM2. Por el contrario, la evidencia apunta hacia ALA para obtener beneficios en el control glucémico, ya que se han observado asociaciones entre ALA y un menor riesgo de DM2. (14)

La evidencia epidemiológica mostró que las poblaciones con alta ingestión de pescado tenían menos riesgo de enfermedades cardiovasculares y DM2, lo que sugiere que los ácidos grasos *n*-3 pueden desempeñar un papel en el control y la prevención de la DM2, (17) debido a que estos ácidos grasos son componentes fundamentales de los fosfolípidos en las membranas celulares. Alterando la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana, se modifican los procesos mediados por la membrana, como las señales de trasducción de insulina, la actividad de las lipasas y la síntesis de eicosanoides. (15)

Los ácidos grasos también controlan la expresión de varios genes metabólicos, por ejemplo, los genes implicados en el metabolismo de los lípidos y la glucosa y la adipogénesis, en parte a través de la activación del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR). Los AGPI pueden tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo o el control de la DM2 a través de varios mecanismos. Por ejemplo, pueden actuar como activadores del receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma (PPAR- γ); que estimula la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, generando un aumento en los receptores de insulina y reduciendo así la resistencia a la insulina. Otro mecanismo es la protección de las células beta pancreáticas del daño causado por un aumento de los radicales libres producidos en la DM2. (34) Como ejemplo los ácidos grasos *n*-3 se han asociado con resultados

favorables, como el aumento en la concentración de adiponectina y mejor señalización de leptina y una variedad de citocinas inflamatorias. (12)

Se ha sugerido que un desequilibrio entre las concentraciones de AGPIs *n-6/n-3* con un cambio hacia los AGPIs *n-6* (*n-6* > *n-3*), podría contribuir al desarrollo de inflamación crónica sistémica de bajo grado (SLGCI), que, a su vez, puede favorecer el inicio y la perpetuación de la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina y, en consecuencia, el desarrollo de hipertensión y DM2. Los AGPI de las familias *n-6* y *n-3* compiten por el mismo conjunto de enzimas y vías metabólicas y son esenciales para la formación de metabolitos de cadena larga como los eicosanoides que tienen funciones biológicas fundamentales. El principal AGPI que se sabe que es un precursor de eicosanoides proinflamatorios como prostaglandinas (PGE2 y PGF2 α), tromboxanos (TXA2) y leucotrienos es el *n-6* en cantidades significativas en comparación con menos formación eicosanoides antiinflamatorios derivados de *n-3*. Las enzimas, COX y LOX metabolizan los AGPIs de 20 carbonos para producir eicosanoides y otros lípidos bioactivos; sus enzimas tienen más afinidad por los AGPIs *n-3*, aunque los *n-6* generalmente están en concentraciones más altas. (39)

Por lo tanto, es esencial que se mantenga un equilibrio entre los AGPIs *n-6* y *n-3*, consumiendo más cantidades de *n-3* (principalmente presentes en peces marinos como EPA y DHA) en la dieta o mediante la suplementación oral de cápsulas de aceite de pescado, ya que esto puede ayudar a suprimir los índices de estrés inflamatorio y oxidativo y mejorar la sensibilidad a la insulina y la función endotelial (39)

Sin embargo, la revisión que realizaron Habtamu et.al. (40) sobre el papel de los ácidos grasos poliinsaturados AGPI *n-3* en las células pancreáticas y la acción de la insulina, concluyó que entre algunos mecanismos que podrían contribuir a la disfunción de las células β , se ha demostrado que el aumento del almacenamiento de grasa y la disminución de la actividad del complejo de piruvato deshidrogenasa (PDHc) dentro de las células β , son posibles mecanismos de mediación, pues la inhibición de PDHc limita la conversión de piruvato de la glucólisis a acetil-CoA y disminuye el metabolismo oxidativo de la glucosa, que es una señal para la

secreción y síntesis de insulina. Este hallazgo es consistente con la reversión de estas alteraciones después de la administración de AGPI *n*-3. Esto normalizó completamente el almacenamiento de grasa y la actividad de PDHc dentro de las células β , así como los patrones de secreción de insulina estimulados por la glucosa.

Un hallazgo más reportado en dicha revisión (40) sobre suplementación con AGPIs *n*-3 para pacientes con DM2, es que se encuentra una mejora general en el perfil de lípidos con una disminución significativa en los triacilglicéridos, que se correlacionó con la mejora en la secreción de insulina por AGPIs *n*-3. De la misma forma se demostró que la administración a largo plazo de AGPIs *n*-3 durante 17 a 18 semanas aumenta la secreción de insulina. Cuando los AGPIs *n*-3 reemplazaron el aceite vegetal presente en la dieta de ratas, impidieron la aparición de dislipidemia, insensibilidad a la insulina en los principales tejidos diana (hígado, músculo esquelético, tejido adiposo) y resistencia a la insulina.

En resumen, los AGPIs tienen al menos dos funciones principales: como componente principal de las bicapas de las membranas celulares y como precursores de muchos derivados de lípidos bioactivos (BL). En condiciones fisiológicas normales, la mayoría de los BL derivados de *n*-6-AA, *n*-3-EPA y *n*-3-DHA como lipoxinas, resolvinas y proteínas, tienden a mantener una homeostasis y a evitar la iniciación de inflamación crónica de bajo grado (LGCI) en DM 2. (15)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad la DM2 ocupa a nivel mundial, los primeros lugares en morbilidad y mortalidad. Su importancia radica en su carácter crónico-degenerativo a nivel orgánico, adicionalmente se ve afectada la calidad de vida del paciente. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a escala mundial, 422 millones de personas mayores de 18 años padecían DM2 en el año 2014; es decir, una de cada 11 personas presenta DM2. Es importante mencionar que la DM2 ha ido incrementando sus cifras de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. (6)

Por otro lado, los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino (ENSANUT MC 2016) muestra que durante las últimas décadas el número de personas que padecen DM2 en México ha incrementado y actualmente figura entre las primeras causas de muerte en el país. Respecto a la historia de enfermedad crónica en adultos, el 9.4% resultó tener un diagnóstico médico previo de DM2. Comparando con las encuestas previas, se observó un ligero aumento en la prevalencia con respecto a la ENSANUT 2012 (9.2%) y un mayor aumento con respecto a la ENSANUT 2006 (7%). El mayor aumento de la prevalencia de DM2, al comparar la ENSANUT 2012 con la ENSANUT MC 2016, se observó entre los hombres de 60 a 69 años y entre las mujeres con 60 o más años. En esta encuesta, la mayoría de las personas con DM2 con diagnóstico médico previo tiene entre 60 y 79 años. Es importante mencionar que según la ENSANUT MC 2016 el 46.4% de las personas con DM2 no realiza medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones de la enfermedad. (41)

La DM2 es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la DM2 no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. Para desarrollar DM2 existen múltiples factores de riesgo como resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipidemias, sedentarismo, tabaquismo, aterosclerosis y factores

ambientales como edad, actividad física y hábitos de alimentación inadecuados. Por otro lado, los estilos de vida poco saludables son altamente prevalentes entre niños, adolescentes y adultos mexicanos, propiciando un aumento importante de la obesidad y sobrepeso, principal factor de riesgo modificable de la DM2. (8)

La DM2 y sus complicaciones generan grandes pérdidas económicas para los que la padecen y sus familias, así como para los sistemas de salud y las economías nacionales, en forma de gastos médicos directos y de una pérdida de trabajo e ingresos.

Las adipocinas juegan un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y están íntimamente relacionadas con los procesos inflamatorios crónicos de diversas enfermedades. Las adipocinas son importantes en la homeostasis de la glucosa, pues modulan la sensibilidad a la insulina. La regulación de las adipocinas se encuentra alterada en enfermedades como la obesidad, la aterosclerosis y el síndrome metabólico, que actualmente van en aumento y contribuyen al deterioro de la calidad de vida, incrementando de manera alarmante la morbilidad y la mortalidad a nivel mundial. El reto actual es encontrar alternativas terapéuticas que modifiquen la expresión y secreción de las adipocinas para detener el avance de estas enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la inflamación y la alteración en la cantidad y composición del tejido adiposo. (42)

Actualmente existen algunas investigaciones que refieren que el consumo de ácidos grasos esenciales beneficia el estado nutricional en pacientes con DM2. Por lo anterior es preciso preguntarse:

¿Cuál es el efecto de la suplementación de ácidos grasos *n-3* sobre la concentración sérica de adiponectina y leptina en adultos con DM2?

3. JUSTIFICACIÓN

La DM2 es una de las enfermedades que han sido reconocidas por la OMS como una amenaza mundial, ya que la mayor parte de los registros de esta enfermedad pertenecen a países en vías de desarrollo como México, el cual no cuenta con el recurso necesario para afrontar esta epidemia.

En México los costos directos e indirectos del tratamiento de la DM2 son notables debido a esto en 2010, investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública de México calcularon que los costos directos más importantes están asociados con medicamentos, seguidos de complicaciones, consultas médicas, diagnóstico y hospitalización mientras que los costos indirectos se deben principalmente a la discapacidad permanente, seguidos de los costos debido a la mortalidad prematura y la discapacidad temporal. Los costos directos e indirectos son pagados principalmente por los pacientes y las instituciones de seguridad social y alcanza hasta los 778 millones de pesos. (45) Por esta razón es necesario invertir en investigaciones acerca de los factores relacionados con la DM2, entre ellos se encuentra el estudio que se está sustentando en esta investigación a fin de disminuir las complicaciones de esta enfermedad y en consecuencia la inversión económica para esta patología.

La DM2 es un padecimiento que muestra un proceso inflamatorio crónico y que genera un incremento en la secreción de adipocinas pro-inflamatorias y debido a una alimentación deficiente en ácidos grasos poliinsaturados, origina una disminución de las adipocinas, así complicando el estado de resistencia a la insulina. Se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados *n*-3 (AGPI *n*-3) provenientes de aceite de pescado contienen potentes efectos anti-inflamatorios y podrían mejorar la resistencia a la insulina.

La presente investigación se realizó para dar soporte a otras investigaciones con temáticas similares a esta, además de encontrar nuevas alternativas de terapia nutricional para enfermedades crónico-degenerativas, pues ya se ha demostrado que la suplementación con AGPIs *n*-3 en personas con DM2 disminuye las concentraciones de marcadores de inflamación como proteína C reactiva (PCR) e

interleucina 2 (IL-2) dichos resultados se muestran en dos estudios uno con administración de suplementos de AGPIs *n*-3 a corto plazo en pacientes con DM2 (43) y otro en pacientes con diabetes gestacional donde recibieron suplementos de vitamina D más ácidos grasos omega-3 y como resultado disminuyó significativamente la proteína C reactiva de alta sensibilidad (44), sin embargo los resultados sobre sus efectos en la secreción de adipocinas aún no son claros.

La DM2 es una enfermedad crónica y hasta el momento incurable, pero que es controlable en la medida en que se neutralicen sus factores fisiopatológicos. Si a alguna célula se debe su aparición, es al adipocito, que cuando pierde su función esencial de almacenar ácidos grasos en forma de triacilglicéridos, inicia una serie de eventos que terminan por deteriorar los demás órganos.

Por otro lado, las adipocinas, las cuales son secretadas por el tejido adiposo, se han convertido en biomarcadores prometedores de ser factores pronósticos útiles para las enfermedades crónico-degenerativas y sus complicaciones, como por ejemplo en individuos sin la sintomatología típica de DM2; por lo cual es importante contemplar el papel de las adipocinas en la inflamación. Una mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos en la DM2, el desarrollo de la resistencia a la insulina y la reacción inflamatoria crónica responsable de la perpetuación de estas alteraciones, conducirán a una visión más integral y fundamentada de los pacientes que padecen estas condiciones, para que la ciencia médica pueda ser más asertiva en la ayuda que les presta. Ésta es, además, una excelente oportunidad para trabajar por la integración efectiva de la investigación aplicada con la práctica clínica en beneficio de los pacientes.

4. HIPÓTESIS

Hi: La suplementación de ácidos grasos *n*-3 en adultos con DM2 aumenta la concentración sérica de adiponectina y disminuye la concentración de sérica de leptina.

Ho: No aumenta la concentración sérica de adiponectina y no disminuye la concentración sérica de leptina en pacientes con DM2 suplementados con ácidos grasos *n*-3.

5. OBJETIVO GENERAL

-Determinar el efecto de la suplementación de ácidos grasos *n-3* sobre la concentración sérica de adipocinas en adultos con DM2.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Identificar la diferencia en las adipocinas (leptina y adiponectina) antes y después de la suplementación con ácidos grasos *n-3* en adultos con DM2.

-Establecer la diferencia de datos antropométricos (Índice de Masa Corporal IMC, y circunferencia de cintura) entre los pacientes con DM2 con suplementación de ácidos grasos *n-3* y placebo.

-Identificar el impacto que tuvo la suplementación de AGPIs en otras variables medidas en el estudio.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño de estudio

Análisis secundario de una base de datos

Retrospectivo: se apoyó de información de pacientes que participaron en un estudio previo que se realizó en la Facultad de Medicina y el Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Ciencias de la Salud (CIEACS) de la Universidad Autónoma del Estado de México, como parte de la misma línea de investigación referente a la suplementación de ácidos grasos *n-3* en la concentración sérica de adipocinas inflamatorias.

Correlacional: se buscaron las relaciones en dos grupos de suplementación de ácidos grasos *n-3* y placebo respecto a las variables bioquímicas según el grupo.

Descriptivo: se reportarán los resultados y hallazgos obtenidos de las relaciones que existen entre las variables estudiadas.

Transversal: la medición de las variables antropométricas y bioquímicas se tomarán de una base de datos del inicio y final del estudio sin tener intervención directa de ellos.

Para la realización de la presente tesis y con autorización previa se utilizó la base de datos recabada en el ensayo cuasi experimental de comparación entre grupos de tipo longitudinal prospectivo “Efecto de la suplementación con ácidos grasos *n-3* y vitamina D sobre el proceso inmuno-inflamatorio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México” llevado a cabo por el cuerpo académico de Nutrición y Salud a cargo de la Dra. Roxana Valdés Ramos. Dicho proyecto fue financiado por el CONACyT y desarrollado en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Proyecto registrado No. 212946.

Para la elaboración del proyecto mencionado se obtuvo una muestra por conveniencia, la cual se conformó por 60 pacientes con DM2 residentes en el estado de México. Los criterios de inclusión fueron: rango de edad de entre 25 y 55 años, IMC > 29.9, pacientes que no presentaran otra patología crónica concomitante a la DM2, pacientes que no tuvieran tratamiento a base de insulina, con un HOMA > 2.4. Mientras que los criterios de eliminación tomados en cuenta fueron: que no se completaran todas las mediciones, que no se presentaran a la toma de muestra

sanguínea, pacientes que se encontraran embarazadas o en periodo de lactancia, cuyos padres o abuelos fueran inmigrantes y que sus padres o abuelos fueran indígenas nativos.

Para la selección de sujetos se acudió a la Unidad de la Coordinación de Enseñanza e Investigación y Calidad del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) en donde se llevó el protocolo de investigación para su revisión, aprobación y asignación de nueve centros de salud urbanos donde se pudiera obtener la muestra para este estudio.

En la fase 1 de valoración, se acudió a los consultorios de Medicina Preventiva de los centros de salud asignados para realizar la evaluación clínica, dietética, antropométrica, toma de muestras para la evaluación bioquímica, así como de marcadores inmunológicos y de inflamación en todos los pacientes participantes.

Mientras que para la fase 2 se conformaron los grupos de trabajo en forma aleatoria y ciega como a continuación se describe: grupo A (control) 30 sujetos con administración de placebo durante 24 semanas, grupo B 30 sujetos con suplementación de AGPI *n*-3 por 24 semanas, grupo C 30 sujetos suplementados con vitamina D durante 24 semanas, grupo D 30 sujetos con suplemento de AGPI *n*-3 y vitamina D durante 24 semanas. Al finalizar las 24 semanas, una vez que se realizaron las mediciones iniciales se procedió al proceso de suplementación de los grupos de estudio.

La dosis utilizada para cada grupo se menciona a continuación:

Suplementación con Ácidos grasos *n*-3: el grupo de pacientes recibió cápsulas de gel, una después de cada comida (en total 3 al día) durante 24 semanas; 1 capsula aportaba 765mg de EPA y 240mg de DHA proporcionado diariamente 3300mg de *n*-3.

Suplementación de grupo control: este grupo recibió 3 capsulas de placebo diariamente después de cada comida durante 24 semanas.

Al término de las 24 semanas se realizó una nueva evaluación antropométrica, bioquímica, determinación de parámetros inmunológicos y de inflamación crónica utilizando metodología de la fase inicial.

Los resultados se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.0.

En el presente proyecto se realizó la limpieza de la base de datos recabados para seleccionar los casos completos que cumplieran con los criterios de inclusión.

Posteriormente se realizó una comparación del grupo suplementado con placebo con el grupo suplementado con ácidos grasos *n-3*, para conocer el efecto en la concentración de adipocinas séricas a través de análisis bioquímicos.

6.2 Operacionalización de las variables

Variable	Definición teórica	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Análisis estadístico
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.	Edad en años cumplidos.	Cuantitativa continua	Años cumplidos	Media y desviación estándar
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre o mujer.	Hombre o mujer según patrones sociales o culturales	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer	Frecuencias y porcentajes
Grupo de suplementación (Independiente)	Conjunto de personas que tienen alguna característica común que se le otorga una sustancia específica.	Grupo A: Administración de placebo Grupo B: Suplementación con Ácidos grasos <i>n-3</i>	Categoría	Placebo Suplementación con Ácidos grasos <i>n-3</i>	χ^2 Frecuencias

<p>Adiponectina (Dependiente)</p>	<p>La adiponectina es la adipocina más abundante. Producida por el tejido adiposo, está a mejorar la sensibilidad a la insulina y reduce las reacciones inflamatorias en las células endoteliales vasculares.</p>	<p>Adiponectina 5-30ng/mL</p>	<p>Continua</p>	<p>ng/mL</p>	<p>Media y Desviación Estándar t-Student ANOVA</p>
<p>Leptina (Dependiente)</p>	<p>La leptina es una proteína de 167 aminoácidos que es secretada por los adipocitos y que disminuye la ingestión de alimento y aumenta el gasto de energía.</p>	<p>Leptina 1-15 ng/m</p>	<p>Continua</p>	<p>ng/mL</p>	<p>Media y Desviación Estándar t-Student ANOVA</p>

6.3 Universo de trabajo y muestra

El universo de trabajo fue la base de datos de adultos con DM2, de los cuales se tomó una muestra de 56 personas, 27 del grupo con administración de placebo y 29 del grupo ácidos grasos *n*-3.

Criterios de inclusión

Casos pertenecientes a la base de datos que contaron con datos completos de concentraciones plasmáticas de leptina y adiponectina.

6.4 Instrumento de investigación

Base de datos: Efecto de la suplementación con ácidos grasos *n*-3 y vitamina D sobre el proceso inmuno-inflamatorio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México

6.5 Desarrollo del proyecto

Se realizó una revisión bibliográfica enfocada a las variables con las que se planteó trabajar.

Se hizo una limpieza de la base de datos para delimitar a los participantes.

Consecutivamente se revisó la base de datos del estudio para obtener información sobre las concentraciones de leptina y adiponectina en adultos con DM2.

Posteriormente se hizo una comparación del grupo administrado con placebo sobre el grupo suplementado con ácidos grasos *n*-3 para conocer el efecto en la concentración de adipocinas séricas a través sus análisis bioquímicos.

6.6 Límite de tiempo y espacio

Con autorización previa, la recopilación de datos se realizó en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México en aproximadamente 6 meses.

6.7 Diseño de análisis

Los datos descriptivos fueron expresados por medio de frecuencias, proporciones medias y desviación estándar para hombres y mujeres. Se utilizó t-Student para variables continuas paramétricas.

Finalmente se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) para identificar adecuadamente las diferencias entre diversos grupos (grupo placebo y grupo con suplementación).

Los datos obtenidos a partir de la base de datos se analizaron estadísticamente a través del paquete SPSS versión 18.0

7. IMPLICACIONES ÉTICAS

Debido a que el presente estudio se llevó a cabo utilizando la base de datos del proyecto de investigación: “Efecto de la suplementación con ácidos grasos *n*-3 y vitamina D sobre el proceso inmuno-inflamatorio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México” fue deber del investigador, obtener el consentimiento informado de la Dra. Roxana Valdés Ramos responsable de la base de datos del Cuerpo Académico de Nutrición y Salud para la utilización de la base de datos.

Es importante señalar que no se modificaron los datos a favor del investigador esto de acuerdo a la declaración de Helsinki.

8. RESULTADOS

El grupo suplementado con *n*-3 fue conformado por 7 hombres y 22 mujeres y el grupo placebo con 5 hombres y 22 mujeres; en tanto a la edad, el grupo de *n*-3 tenía una media de 50.4±6.3 años, mientras que el grupo placebo tenía una media de 48.1±6.8 años ($p=0.876$), es así como al comparar los grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 1).

TABLA 1 Datos generales del grupo *n*-3 y el grupo placebo.

	Grupo <i>n</i> -3	Grupo placebo	t	p
Edad	50.41±6.34	48.12±6.88	1.274	0.876
Sexo				
Hombre	7	5		
Mujer	22	20		
Escolaridad				
Analfabeta	1	2		
Alfabeta	1	1		
Primaria inconclusa	1	17		
Primaria concluida	5	2		
Secundaria concluida	12	2		
Preparatoria	1	0		
inconclusa	5	1		
Preparatoria concluida	2	0		
Licenciatura	1	0		
Ocupación				
Hogar	13	16		
Comerciante	6	1		
Operador	2	0		
Empleado	5	3		
Artesano	1	1		
Desempleado	1	1		
Domestica	0	2		
Albañil	0	1		
Otro	1	0		

TABLA 2 Resultados de datos antropométricos en el grupo *n*-3 y grupo placebo al inicio y al final del estudio.

	Grupo <i>n</i> -3		Grupo placebo		Inicio grupo <i>n</i> -3 vs placebo		ANOVA*	
	Inicio	Final	Inicio	Final	ϕ t	p	F	p
IMC (kg/m ²)	25.70±2.435	25.5±2.80	26.05±1.65	25.94±2.04	-0.624	0.083	0.454	0.503
Circunferencia de cintura (cm)	86.50±7.64	83.10±6.26	83.30±5.31	83.20±6.13	1.763	0.032	0.912	0.344
Grasa corporal (%)	30.90±9.08	31.10±7.24	30.0±5.40	30.40±6.10	0.451	0.113	0.205	0.653
Masa magra (kg)	43.50± 6.67	43.30±6.38	42.16±5.58	41.65±5.80	0.777	0.298	0.849	0.361

ϕ t-Student para muestras independientes. *ANOVA de medidas repetidas

Como se muestra en la tabla 2, respecto al IMC (kg/m^2) ambos grupos se encuentran en sobrepeso al inicio y al final del estudio, el grupo *n-3* (de 25.70 ± 2.435 a 25.5 ± 2.80) y el grupo placebo (26.05 ± 1.65 a 25.94 ± 2.04) respectivamente; por su parte, el IMC no muestra diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio ($p=0.083$) y de igual manera, al comparar ambos grupos al inicio y al final con el análisis ANOVA ($p=0.503$). En el caso de la circunferencia de cintura (cm), se encontró una disminución en el grupo *n-3* después de la intervención de 86.50 ± 7.64 a 83.10 ± 6.26 mientras que del grupo placebo no mostro cambios al inicio y al final (83.30 ± 5.31 a 83.20 ± 6.13), en tanto en la prueba t de Student, antes de la suplementación mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.032$), sin embargo, después de la suplementación con *n-3* en la prueba del análisis de la varianza (inicio y al final de la suplementación en ambos grupos) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.344$).

Por su parte el porcentaje de grasa corporal no varió en los dos grupos, pues en el grupo *n-3* al inicio tuvo 30.90 ± 9.08 y a final 31.10 ± 7.24 y el grupo placebo al inicio presentó una media de 30 ± 5.40 y al final de 30.40 ± 6.10 , lo cual no muestra diferencias estadísticamente significativas al realizar el análisis con ANOVA ($p=0.653$). De igual manera la masa magra (kg) tuvo resultados en el grupo *n-3* al inicio de 43.50 ± 6.67 y al final de 43.30 ± 6.38 , a su vez, los valores para el grupo placebo al inicio fueron de 42.16 ± 5.58 y al final de 41.65 ± 5.80 , lo cual en el análisis con ANOVA no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0.361$).

TABLA 3 Resultados de datos bioquímicos en el grupo *n*-3 y grupo placebo al inicio y a final del estudio.

	Grupo <i>n</i> -3		Grupo placebo		Inicio grupo <i>n</i> -3 vs placebo		*ANOVA	
	Inicio	Final	Inicio	Final	ϕ t	p	F	p
Glucosa mg/dL	177.24±68.43	156.18±69.41	184.60±71.17	183.39±53.34	-0.387	0.965	1.289	0.261
Hemoglobina Glucosilada %	9.67±3.19	8.30±1.96	10.03±2.140	9.04±1.81	0.089	-0.473	0.863	0.357
Insulina μ UI/ml	7.64±3.02	14.28±8.20	6.56±1.68	10.26±3.35	0.183	1.577	5.655	0.021
Triacilglicéridos mg/dL	186.24±85.58	137.28±65.39	269.40±169.30	251.20±149.80	-2.325	0.015	10.789	0.002
Colesterol HDL mg/dL	43.517±7.95	48.13±14.58	38.348±9.51	40.012±9.28	2.177	0.573	7.364	0.009
Colesterol LDL mg/dL	131.00±34.66	129.82±44.74	109.40±34.23	127.264±38.81	2.297	0.976	1.929	1.71
Colesterol No-HDL mg/dL	159.52±31.28	150.97±44.26	141.97±24.98	169.74±38.15	2.252	0.263	0.005	0.946
Índice Aterogénico	5.04±1.77	4.37±1.04	4.89±1.06	5.52±1.62	0.375	0.448	2.243	0.140
Adiponectina (mcg/dL)	23.64±20.33	24.10±12.62	22.88±10.52	24.39±13.37	0.158	0.243	0.004	0.949
Leptina(ng/dL)	38.29±52.52	5.88±5.00	18.46±13.28	3.91±2.99	1.836	0.023	34.565	0.060

ϕ t-Student para muestras independientes. *ANOVA de medidas repetidas

Por lo que se refiere al análisis de los datos bioquímicos (tabla 3), en el grupo *n-3*, la glucosa (mg/dL) al inicio del estudio, tuvo una media de 177.24 ± 68.43 y al final disminuyó, con valor de 156.18 ± 69.41 y para el grupo placebo al inicio de 184.60 ± 71.17 y al final del estudio de 1183.39 ± 53.34 pero sin diferencia estadísticamente significativa en las pruebas entre ambos grupos ($p=0.261$); la hemoglobina glucosilada (HbA1c %) en el grupo *n-3* tuvo una media antes de la suplementación de 9.67 ± 3.19 y con una disminución después de la suplementación a 8.30 ± 1.96 , mientras que en el grupo placebo al inicio fue de 10.03 ± 2.140 y al final 9.04 ± 1.81 sin diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos ($p=0.357$).

Como se observa en la tabla 3, la insulina ($\mu\text{UI/mL}$) en el grupo de *n-3* al inicio tuvo una media de 7.64 ± 3.02 mientras que después de la suplementación aumentó su concentración hasta 14.28 ± 8.20 , de la misma forma hubo un aumento en la concentración de insulina en el grupo placebo, al inicio tuvo un valor de 6.56 ± 1.58 y al final de 10.26 ± 3.35 por lo que en el análisis ANOVA al comparar ambos grupos al inicio y al final del estudio se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.021$).

Con respecto a triacilglicéridos (mg/dL), al inicio del estudio se presentó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.015$) en ambos grupos dada por t-Student; a favor de lo anterior en ambos grupos se obtuvo una disminución de las concentraciones de triglicéridos, para el grupo *n-3* al inicio de 186.24 ± 85.58 y al final de 137.28 ± 65.39 y para el grupo placebo al inicio de 269.40 ± 169.30 y al final de 251.20 ± 149.80 ; por lo que mediante el análisis ANOVA se mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$).

Por otra parte, los datos de colesterol HDL (mg/dL) en ambos grupos aumentaron después de la suplementación, en el grupo *n-3* hubo un aumento en su concentración, al inicio con 43.517 ± 7.95 y al final de 48.13 ± 14.58 , mientras que en el grupo placebo hubo un ligero aumento de su concentración al inicio de 38.348 ± 9.51 y al final de 40.012 ± 9.28 ; en consecuencia, en el análisis con ANOVA se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.009$).

El colesterol LDL (mg/dL) en el grupo *n*-3 disminuyó ligeramente su valor, al inicio con media de 131.00 ± 34.66 y al final de 129.82 ± 44.74 mientras para el grupo placebo aumento su valor de un inicio de 109.40 ± 34.23 y al final de 127.264 ± 38.81 por lo que no presentó diferencias estadísticamente significativas con el análisis ANOVA ($p=1.71$). Igualmente, para el colesterol No-HDL en el grupo *n*-3 disminuyo su valor de 159.52 ± 31.28 a 150.97 ± 44.26 y para el grupo placebo aumento su concentración de 141.97 ± 24.98 a 169.74 ± 38.15 , al compararse entre sí no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.946$). Al mismo tiempo el índice aterogénico no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.140$).

Llegado al punto central de los resultados de esta investigación, la adiponectina sérica (mcg/dL) no mostró cambios significativos, pues en el grupo de suplementación *n*-3 se observa una media de 23.64 ± 20.33 antes de la suplementación mientras que después de la suplementación se obtuvo un valor de 24.10 ± 12.62 ; en cambio en el grupo placebo al inicio de la suplementación tenía 22.88 ± 10.52 y al final tuvo 24.39 ± 13.37 , de modo que al analizar mediante ANOVA no se encontraron diferencias significativas ($p=0.949$).

Otro analito evaluado del presente estudio es la leptina (ng/dL), al inicio del estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.023$) dado por t-Student. Es importante señalar que en ambos grupos se tuvo una disminución en la concentración sérica de leptina, ya que para el grupo *n*-3 al inicio tuvo una media de 38.29 ± 52.52 y al final de 5.88 ± 5.00 ; de la misma forma el grupo placebo inició con 18.46 ± 13.28 y terminó con 3.91 ± 2.99 , sin embargo, al compararlos entre sí mediante ANOVA no se encontraron diferencias significativas ($p=0.060$).

9. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este trabajo se midió el efecto de la suplementación de ácidos grasos *n-3* sobre la concentración sérica de leptina y adiponectina en adultos con DM2.

Dentro de los factores de riesgo no modificables, la edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2, ya que la incidencia de esta enfermedad aumenta en la vida adulta. Estos datos se ven confirmados en el presente trabajo, donde la población diagnosticada con DM2 se ubica en los rangos de mayor edad, dicho resultado coincide con el estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud Pública sobre la prevalencia de DM2 por diagnóstico previo en México, los autores señalan que en el 2012 la prevalencia de DM2 diagnosticada se incrementó relativamente respecto al año 2006 en los adultos de 40 a 59 años, mientras que para 2016 la prevalencia aumento exclusivamente en los adultos de 60 años y más. (45, 46)

De acuerdo con los resultados del IMC que se observan en la tabla 2, al compararlos con dos estudios, uno de suplementación de ácidos grasos *n-3* y su efecto en el estado glucémico en DM2 (47) y otro sobre el efecto de la vitamina E y los ácidos grasos *n-3* en pacientes con DM2 en el control glucémico y la sensibilidad a la insulina (48); se muestra que la mayoría de los adultos con DM2 cursan con sobrepeso u obesidad; sin embargo, la suplementación con ácidos grasos *n-3* no muestra resultados significativos sobre la reducción de valores del IMC en estos pacientes después del periodo de suplementación, esto puede deberse a que las dosis de *n-3* eran más bajas y el periodo de tiempo fue corto.

Un estudio que evaluó el efecto adicional de la suplementación con *n-3* en asociación con un programa de modificación del estilo de vida en adultos durante 20 semanas, encontró que en el grupo con el programa de estilo vida en combinación con la suplementación de ácidos grasos *n-3* tuvo cambios significativos, disminuyendo valores de circunferencia de cintura, en contraste con el grupo que solo se trató con modificación del estilo de vida; sin embargo el IMC y el % de grasa corporal no presentaron cambios significativos. (49) En comparación con el presente estudio la suplementación con *n-3* durante 24 semanas tuvo una

reducción de la circunferencia de cintura, pero sin efecto estadísticamente significativo, mientras que los valores de IMC, % de grasa corporal o masa magra no presentaron cambios. Lo anterior sugiere que para obtener cambios significativos en los resultados antropométricos del presente estudio es importante agregar y combinar variables como actividad física plan de alimentación que apoyen el efecto de los suplementos de AGPIs *n*-3 en las personas con DM2.

En relación con la glucosa y HbA1c, en el estudio mencionado anteriormente (48) de 12 semanas con 3 grupos, uno suplementado con vitamina E, otro con ácidos grasos *n*-3 y un grupo control, se descubrió que la glucosa sérica en ayuno y la HbA1c se redujeron significativamente en pacientes de los tres grupos, sin embargo, al compararse entre sí no se encontró significancia estadística; resultados parecidos se observaron en el presente estudio, pues después de la suplementación de *n*-3, la glucosa sérica y la HbA1c disminuyeron pero al compararse con el grupo placebo, los valores no alcanzaron la significancia estadística esperada. Debido al potencial antiinflamatorio de *n*-3 podría mejorar la sensibilidad a la insulina, lo que pudiera explicar la disminución de las concentraciones de glucosa después de una suplementación de *n*-3, pues además de ser una fuente de energía, los ácidos grasos también pueden actuar como moléculas de señalización en procesos celulares importantes y procesos inmunológicos.

Por el contrario, otro estudio que midió el efecto AGPIs *n*-3 en DM2 sobre la concentración sérica de glucosa y HbA1c, al grupo suplementado se le dieron 4g de ácidos grasos *n*-3 al día durante 12 semanas (47); los autores señalan que las concentraciones de glucosa sérica en ayuno y la HbA1c fueron significativamente más bajas en pacientes con DM2 después de la suplementación con ácidos grasos *n*-3 en comparación con su valor de referencia. Así mismo, las concentraciones de glucosa sérica y de HbA1c disminuyeron significativamente en el grupo de suplementación con *n*-3 en comparación con el grupo control, el cual no tuvo cambios significativos en las concentraciones de glucosa sérica y la HbA1c cabe señalar que la dosis de *n*-3 fue más alta que la del presente estudio. Es importante

aclarar que en el presente estudio no se pudieron demostrar los beneficios complementarios de los ácidos grasos *n*-3 en el control glucémico de la DM2.

Respecto a una investigación de los efectos de la suplementación *n*-3 sobre la sensibilidad a la insulina en DM2 (51); esta apoya la postura de que los AGPIs *n*-3 ayudan a disminuir las concentraciones de insulina sérica en pacientes con DM2; dicho estudio se llevó a cabo en dos grupos de 22 pacientes cada uno suplementado con 4g/día de *n*-3 y otro con placebo. Después de 10 semanas de intervención, las concentraciones de insulina disminuyeron en el grupo *n*-3 en comparación con los valores basales, pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

En contraste con lo anterior, los resultados no concuerdan con los del presente estudio pues la suplementación de 3g/día de *n*-3 en pacientes con DM2 por 24 semanas mostró un aumento del doble en la concentración de insulina comparado con el basal, con significancia estadística, comparado con el grupo placebo inicio-final y por el contrario no disminuyó la concentración de insulina como se señala en estudios anteriores. Así mismo, los resultados obtenidos sobre la insulina en el presente estudio apoyan a que la suplementación continua con AGPIs *n*-3 puede mejorar la resistencia a la insulina, inducir aumento de la secreción y acción de la insulina y confiere una fuerte resistencia a la destrucción de las células β inducida por citocinas.

En relación a los lípidos se debe agregar también que los resultados del presente estudio manifiestan una mejora en el perfil de lípidos en el grupo de suplementación con *n*-3; se ha encontrado evidencia de resultados similares al presente estudio. Dass et.al., mostraron que la reducción de colesterol total a las 12 semanas de suplementación con AGPIs *n*-3 entre los grupos de intervención y de control no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, se observó que los triacilglicéridos se redujeron significativamente en pacientes de los tres grupos, suplementado con vitamina E, suplementado con *n*-3 y placebo, además de que el colesterol LDL también se redujo significativamente en pacientes de los tres grupos a las 12 semanas (48).

De la misma forma, en pacientes adultos con DM2 suplementados con ácidos grasos *n*-3, curcumina, *n*-3 en combinación con curcumina y placebo después de la intervención de 12 semanas, las concentraciones de triacilglicéridos se redujeron significativamente en el grupo de *n*-3 en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, cuando se compara con el grupo placebo, la reducción en triacilglicéridos fue estadísticamente significativa en los grupos con *n*-3, curcumina y *n*-3 con curcumina, teniendo en cuenta que la reducción significativa con más peso estadístico fue en el grupo con ácidos grasos *n*-3. Asimismo, en cuanto al colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL, no se observaron cambios estadísticamente significativos. (50).

Es importante mencionar que los resultados de la presente investigación concuerdan con los resultados obtenidos del autor Dass AS et al., (48) y los de Thota RN (50) et al., pues se obtuvo significancia estadística en la concentración de triacilglicéridos y una reducción en los valores de colesterol LDL.

Contrariamente a lo ya encontrado, un ensayo controlado aleatorio del efecto de los AGPIs *n*-3 de cadena larga sobre la inflamación y los marcadores metabólicos en adultos con obesidad, hipertensión arterial y DM2 (52), concluye que después de 8 semanas de tratamiento con 1g de AGPIs *n*-3 (300 mg de EPA y 200 mg de DHA) se encontró reducción en la concentración sérica de triacilglicéridos y glucosa en ayuno; sin embargo, solo se compararon las diferencias entre los grupos en el punto final (después del tratamiento) para determinar la importancia clínica de los AGPIs *n*-3. Los resultados revelaron que no se alcanzó el nivel de significancia estadística para triacilglicéridos y glucosa sérica. Esto significa que cuando los resultados se compararon con el grupo control la disminución en la concentración de triacilglicéridos y glucosa no alcanzó el nivel efectivo después de 8 semanas de ingestión diaria de AGPI *n*-3. En el caso de colesterol total, no hay diferencia en el grupo de AGPIs *n*-3, pero si en el grupo placebo, ya que la concentración de colesterol total se elevó en el grupo de control y se estabilizó en el grupo de AGPIs *n*-3 después de 8 semanas. La posibilidad de que los resultados mencionados no hayan tenido efecto significativo en la concentración de triacilglicéridos, glucosa y

colesterol total es que debido a que la dosis de AGPIs *n-3* fue menor que la mayoría de la dosis utilizada en los estudios del efecto de *n-3* en DM2, de igual manera la poca duración con este tratamiento.

En cuanto a los resultados del colesterol HDL del presente estudio muestran que la suplementación de AGPIs *n-3* ayuda a incrementar significativamente las concentraciones de este indicador, pues organizaciones como la American Heart Association (AHA), han respaldado su valor nutricional para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria documentada. Un ensayo aleatorizado y abierto (53) realizado en Irán, que comparaba el efecto de los suplementos de ácidos grasos *n-3* y el pescado fresco sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipidemia en dos grupos, uno que recibió 2 g de *n-3* diario (180 mg de EPA y 120 mg de DHA) y otro que recibió una media de 250 g de trucha dos veces por semana para la cena y el almuerzo, la cual contenía 3.5 g de ácidos grasos *n-3*, (700 mg de EPA y 400 mg de DHA), durante el mismo período de tiempo de 8 semanas; ambos grupos, las concentraciones de colesterol total, colesterol no-HDL y triacilglicéridos, se redujeron significativamente después del tratamiento; sin embargo, la ingestión de pescado en la dieta tuvo un efecto más pronunciado. La concentración de HDL aumentó en ambos grupos con un mayor efecto en el grupo de pescado en la dieta. Los índices aterogénicos no cambiaron en el grupo de aceite de pescado, resultado similar al presente estudio, mientras que se redujeron significativamente en el grupo que consumió pescado fresco. La concentración de LDL aumentó en el grupo de suplementación, mientras que se redujo significativamente en el grupo de pescado en la dieta. Los datos mencionados anteriormente, se relacionan con los datos obtenidos en el presente estudio, ya que los valores de colesterol HDL aumentaron significativamente en el grupo suplementado con *n-3*, al compararlo con el grupo placebo; sin embargo, el índice aterogénico no mostró resultados favorables, pues se mantuvo sin cambios aún con la suplementación. Algo parecido sucede en el estudio anterior (53) donde el índice aterogénico no mostró cambios significativos después de la suplementación de ácidos grasos *n-3*, pero si en el grupo de consumo de pescado fresco; esto puede deberse al hecho de que varios nutrimentos importantes como

el selenio, la vitamina D y los antioxidantes naturales se encuentran en el pescado azul y los suplementos de aceite de pescado carecen de ellos. El pescado de la dieta puede tener otro efecto beneficioso cardiovascular, al reducir consistentemente las concentraciones de proteína C-reactiva, efecto que está ausente en los suplementos de aceite de pescado. Por otro lado, el selenio tiene propiedades antitrombóticas, reduce la peroxidación lipídica, el tamaño del infarto de miocardio y las arritmias ventriculares inducidas por isquemia y mejora la recuperación de la isquemia o la lesión por reperfusión.

La suplementación de AGPIs *n*-3 en la concentración sérica de adiponectina y leptina en adultos con DM2 parece ser que no tuvo efectos ni cambios significativos en dichas concentraciones según el presente estudio. Resultados parecidos se muestran en la investigación de Poreba M et al., (54), donde se midió el efecto del tratamiento diario por 3 meses con una dosis de 2 g de AGPI *n*-3 sobre la función plaquetaria, la coagulación, el estado metabólico o la inflamación en pacientes con aterosclerosis y DM2, conformado por dos grupos, 36 pacientes en el grupo de suplementación de AGPIs *n*-3 y 38 pacientes en el grupo placebo. Al final del tratamiento no se encontraron cambios en la agregación plaquetaria, la generación de trombina, las propiedades del coágulo de fibrina o los marcadores de inflamación sistémica; tampoco se encontraron diferencias intergrupales en las concentraciones de insulina, de HbA1c o de lípidos al final del estudio. No hubo cambios en la adiponectina o la leptina en el grupo de intervención; sin embargo, la leptina aumentó en el grupo de control, por lo tanto, después del período de estudio, las concentraciones de leptina fueron más bajas en el grupo de *n*-3, así que los autores plantean que debido a un alto grado de desregulación metabólica en la obesidad y la DM2, un tratamiento de 3 meses con 2 g de AGPI *n*-3 podría no ser lo suficientemente potente como para mejorar la actividad endocrina del tejido adiposo. En cuanto a los resultados del presente estudio la adiponectina no presentó cambios estadísticamente significativos después de la suplementación, pero tampoco disminuyó su concentración; en cuanto a la leptina, su concentración disminuyó después de la suplementación, pero no se logró mantener un cambio estadísticamente significativo como se esperaba.

Como se ha discutido en un estudio (55) con tres grupos, grupo 1 de sujetos con obesidad, grupo 2 sujetos con DM2 sin obesidad, grupo 3 sujetos control normo-glucémicos con normo-peso, se encontró que la adiponectina fue menor en sujetos con obesidad, sin diferencias entre los pacientes con DM2 sin obesidad y los controles. Por el contrario, la leptina, fue mayor tanto en sujetos con obesidad como en pacientes con DM2 sin obesidad. Los autores muestran que la adiponectina plasmática no se ve afectada por la DM2, por lo que la adiponectina fue significativamente menor en individuos con obesidad en comparación con la DM2 sin obesidad y grupo control; sin diferencias en la adiponectina entre la DM2 sin obesidad y el grupo de control. Estos resultados sugieren que las alteraciones informadas a menudo en la adiponectina plasmática en DM2, pueden deberse al exceso de masa de tejido adiposo/obesidad. De acuerdo con los resultados, un hallazgo reciente sugirió que las concentraciones de adiponectina en pacientes con DM2 parecen estar más asociados con la obesidad y menos con la DM2. En general, la mayoría de los pacientes con DM2 incluidos en esos estudios cursaban con obesidad. Para diferenciar entre el impacto de la obesidad y la DM2 en la adipocina alterada en plasma y los perfiles inflamatorios, un estudio reciente compara las adipocinas plasmáticas basales y los marcadores inflamatorios entre pacientes con DM2 con y sin obesidad *versus* controles normo-glucémicos sin obesidad y concluye que las alteraciones observadas en estos parámetros en pacientes con obesidad y DM2 en oposición a la DM2 sin obesidad, se atribuyen a la mayor masa de tejido adiposo y no necesariamente a la presencia del estado DM2. A diferencia de la adiponectina, las concentraciones séricas de leptina fueron más altas tanto en individuos con obesidad, como en pacientes con DM2 sin obesidad, con respecto al grupo control. Además, las concentraciones séricas de leptina en sujetos con obesidad fueron más altas en comparación con la DM2 sin obesidad. Los resultados del presente estudio son consistentes con estudios previos que muestran que las concentraciones circulantes de leptina son más altas en individuos con obesidad y pacientes con Síndrome metabólico (MetS). Informes anteriores mostraron que las concentraciones circulantes de leptina están elevadas en sujetos con obesidad, en proporción al grado de adiposidad y se correlacionan

positivamente con la masa grasa corporal, a pesar de las acciones de leptina contra la obesidad. Estos resultados están de acuerdo con estudios previos. Las altas concentraciones de leptina generalmente asociadas con altas concentraciones de insulina podrían explicarse parcialmente por un estado de resistencia a la leptina tal que las concentraciones crónicamente elevadas de leptina en la obesidad pueden dar como resultado una menor capacidad de respuesta del sistema receptor en las células β pancreáticas; lo que lleva a un aumento de la secreción de insulina. La hiperinsulinemia resultante a su vez podría exacerbar la obesidad y aumentar aún más las concentraciones de leptina, lo que da como resultado un ciclo de retroalimentación positiva que podría promover el desarrollo de DM2.

Lo anterior puede explicar que la suplementación de AGPIs *n*-3 durante 24 semanas en adultos con DM2 no haya modificado significativamente las concentraciones de adiponectina y leptina sérica, pues como se ha mencionado la adiponectina se ve afectada principalmente por la obesidad y como se ha mostrado en los resultados antropométricos del presente estudio después de la suplementación, no se lograron cambios, con respecto al IMC o al porcentaje de grasa; los datos resaltaban que los pacientes cursaban con sobrepeso y alto porcentaje de grasa corporal; sin embargo, como no hubo una disminución de estos valores, la adiponectina no pudo aumentar su concentración como se sabe hasta ahora. Se ha demostrado que las estrategias terapéuticas dirigidas al síndrome metabólico y sus componentes, aumentan las concentraciones de adiponectina, como la modificación del estilo de vida que involucra actividades físicas de intensidad moderada o alta y la pérdida de peso.

Todo parece confirmar que se necesita añadir y combinar otras variables en este estudio como modificación de estilos de vida, alimentación, programa de actividad física, buen apego al tratamiento médico y aumentar probablemente a dosis de ácidos grasos *n*-3 o alentar el consumo de pescado azul como el salmón o en su caso la trucha.

10. CONCLUSIONES

La suplementación de AGPIs *n-3* en adultos con DM2 durante 24 semanas tuvo efecto significativo en las concentraciones de insulina, triacilglicéridos y colesterol HDL, pero sin efecto significativo para IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, glucosa sérica, HbA1c, colesterol LDL, índice aterogénico, adiponectina y leptina.

11. SUGERENCIAS

Continuar con estudios de esta línea de investigación, añadiendo variables como modificación de la dieta y programa de actividad física, que ayuden a lograr un impacto importante en el efecto de la suplementación de AGPIs *n-3* en marcadores metabólicos e inflamatorios en la DM2.

Utilizar dosis más altas de AGPIs *n-3* para buscar diferencias significativas en los indicadores medidos.

Realizar estudios que indiquen el aporte de *n-3* a partir pescado y proponer equivalentes para su consumo y así poder medir su efecto en indicadores, antropométricos, metabólicos e inflamatorios y compararlos con suplementos de ácidos grasos *n-3*.

13. REFERENCIAS

1. Jameson JL, Fauci AF, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al. Harrison: principios de medicina interna. 20ª ed. Madrid Mc Graw Hill Interamericana, 2016.
2. Guía de Práctica clínica IMSS-178-14: Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social 08/07/2014
3. Standards of Medical Care in Diabetes 2019: Classification and Diagnostic of Diabetes. American Diabetes Association, ADA. Diabetes Care. 2019;42:S13 - S28. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
4. Domínguez MC, Pinal FL. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2. Med Pub J. 2014;10(2:2):3-4
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes. Disponible en: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/.
6. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2. 2009:9-18.
7. McPhee SI, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD. Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica. 3ª edición; México, Manual Moderno.2001.
8. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. México. 2018. Apéndice B y F. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4215/salud/salud.htm>
9. Rosas J, Caballero A, Brito G, García H, Costa J, Lyra R, Rosas J. Consenso de Prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD. Rev ALAD 2017;7:184-66.

10. Guía de práctica clínica 751-15 Dietoterapia y alimentos en el paciente con diabetes mellitus. Instituto Mexicano de Seguro Social IMSS. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/751GER.pdf>
11. Calçada D, Vianello D, Giampieri E, Sala C, Castellani G. The role of low-grade inflammation and metabolic flexibility in aging and nutritional modulation thereof: A systems biology approach. *ELSEVIER*. 2014;136-137:138-47.
12. Gomes BF, Accardo CM. Mediadores inmunoinflamatorios en la patogenia de la diabetes mellitus. *Einstein*. 2019;17(1):1-5
13. Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, Rosa V, Galgani M, Di Rella F, et al. Type 2 Diabetes: How Much of an Autoimmune Disease? *Endocrinol*. 2019;10:451.
14. Oluwafemi O. Diabetes mellitus tipo 2, estrés oxidativo e inflamación: examinar los enlaces. *J Physiol Pathophysiol Pharmacol* . 2019;11(3):45-63.
15. Eynard AR , Reposi G . Papel de los ácidos grasos poliinsaturados ω 3 en la retinopatía diabética: una discusión morfológica y metabólica entre el daño de las barreras de la retina sanguínea, la autoinmunidad y la inflamación crónica. *Lípidos Salud Dis*. 2019;18(1):114.
16. Iwabu M, Okada-wabu M, Yamauchi T, Kadowak T. Adiponectin / AdipoR Research y sus implicaciones para las enfermedades relacionadas con el estilo de vida. *Cardiovasc Med*. 2019;6:116.
17. Freitas LC, Braga VA, Socorro M, Cruz JC, Sousa SH, Monteiro MM, et al. Adipocinas, diabetes y aterosclerosis: una asociación inflamatoria. *Physiol*. 2015;6:304.
18. Wróblewski A, Strycharz J, Świdarska E, Drewniak K, Drzewoski J, Szemrai J, et al. Visión molecular de la interacción entre la epigenética y la leptina en los trastornos metabólicos. *Nutrientes*. 2019;11(9):1872.
19. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptina, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(8):1176-1188.

20. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova, Dyleva E , Barbarash O. Resistencia a la leptina: mecanismos subyacentes y diagnóstico. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:191-198.
21. Vera F, Pino J, Campos-Cabaleiro V , Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA. Obesidad, masa grasa y sistema inmunitario: papel de la leptina *Front. Physiol.* 2018;9:640
22. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández P, Martín J, Segura-Egeab J , Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017; 974:(15)
23. Becic T, Studenik C. Effects of Omega-3 supplementation on adipocytokines in prediabetes and d type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab J.* 2018;42(2):101-16.
24. Meek TH, Mortin GJ El papel de la leptina en la diabetes: efectos metabólicos. *Diabetol.* 2016;59(6):928–932
25. Marium R, Yu Chua ZJ, Chi Tan J ,Yang ,Liao Z, Zhao. De la pre-diabetes a la diabetes: diagnóstico, tratamientos e investigación traslacional. *Med.* 2019;55(10):546.
26. Gómez RP, Alarcón SA, Rodríguez WF, Díaz GE. La adiponectina como blanco terapéutico. *Med Int Méx.* 2017;33(7):770-777.
27. Spurná J, Karásek D, Kubíčková V, Goldmannová D, Krystyník O, Schovánek J, et al. Relationship of Selected Adipokines with Markers of Vascular Damage in Patients with Type 2 Diabetes. *Metab Syndr Rel Disord.* 2018;24(3):345.
28. Frankenberg AD, Reis FR y Gerchman F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Endocrinol y Metab.* 2017;61(7).
29. Mataix J, Gil A. Libro Blanco de los Omega-3. Ed Méd Panam. Madrid 2004:4-149.

30. Rogero MM, Calder PC. Obesidad, inflamación, receptor de peaje 4 y ácidos grasos. *Nutrientes*. 2018;10(5):432.
31. Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L, et al. Omega-3, omega-6 y grasas poliinsaturadas dietéticas totales para la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *BMJ*. 2019;366: 4697.
32. NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5259329&fecha=13/07/2012
33. Virtanen JK, Mursu J, Voutilainen S, Uusitupa M, Tuomainen TP. Serum omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor study. *Diabetes Care*. 2014.37(1)189-196.
34. Gollarza. Capítulo 3 Importancia de los Ácidos Grasos Omega-3 para los Adultos e Infantes. *LINAZA. Un Producto Premier de Salud y Nutrición*. 2015 34-38p. Disponible en https://flaxcouncil.ca/wp-content/uploads/2015/04/FlxPrmr-R11-Ch3_Span.pdf.
35. Torres N, Silva JA, Campos W, Barron E, Hernández I, García M, et al. La alta proporción de PUFA ω -6: ω -3 en la dieta se asocia positivamente con la adiposidad excesiva y la circunferencia de la cintura. *Obes Facts*. 2018;11:344-353.
36. Baynes HW, Mideksa S, Ambachew S. The role of polyunsaturated fatty acids (*n*-3 PUFAs) on the pancreatic β -cells and insulin action. *Adipocyte*, 2018,7:2,81-87.
37. Zwickey H, Horgan A, Hanes D, Schiffke B, Moore A, Wahbeh H, et al. Effect of the Anti-Inflammatory Diet in People with Diabetes and Pre-Diabetes: A Randomized Controlled Feeding Study. *J Restor Med*. 2019;8(1).
38. Jovanovski E, Dandan L, Hoang V, Djedovic |V, Castro A, Shishtar E, et al. The effect of alpha-linolenic acid on glycemic control in individuals with type 2 diabetes,

A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Medicine*. 2017;96(26).

39. Dain A , Repposi G , Diaz-Gerevini GT , Vanamala J , Das UN , Eynard AR, et al. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) y el ácido nordihidroguaiaretico (NDGA) modulan los marcadores metabólicos e inflamatorios en un modelo espontáneo de diabetes mellitus tipo 2 (ratas Stillman Salgado). *Lípidos Salud Dis*. 2016;15(1):205.

40. Habtamu WB, Seifu M, Sintayehu A. The role of polyunsaturated fatty acids (*n*-3 PUFAs) on the pancreatic β -cells and insulin action. *Adipocyte*. 2018;0:1-7.

41. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino ENSANUT MC. Evidencia para la política pública en salud. 2016 disponible en: <http://ensanut.insp.mx/>

42. Han E, Yun Y, Kim G, Lee YH, Wang HJ, Lee BW, et al. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on diabetic nephropathy progression in patients with diabetes and hypertriglyceridemia. *PLoS One*. 2016;11(1).

43. Moghadam A, Saedisomeolia A, Djalali M, Djazayeri A, Pooya S, Sojoudi F. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on serum levels of tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and interleukin-2 in type 2 diabetes mellitus patients. *Singapore Med J*. 2012 Sep;53(10):615-9.

44. Razavi M, Jamilian M, Samimi M, Afshar Ebrahimi F, Taghizadeh M, Bekhradi R, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acids co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;28;14:80.

45. Bello-Chavolla O, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Ávila M. Epidemiología de la diabetes mellitus en México. *Nutrition Reviews*. 2017;75(1):4-12

46. Rojas MR, Basto AA, Aguilar SC, Zarate RE, Villalpando S, Barrientos GT. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud pública Mex.* 2018;60:224-232.
47. Binte T, Shamima Q. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on serum fasting glucose and HbA1c levels in type-2 Diabetes Mellitus. *J Bangladesh Soc Physiol.* 2019, June; 14(1): 33-37.
48. Dass AS, Narayana S, Venkatarathnamma PN. Effect of Vitamin E and omega 3 fatty acids in type 2 diabetes mellitus patients. *J Adv Pharm Technol Res* 2018; 9: 32-6.
49. Camargo L, Prado E, Moreto F, McLellan KC, Burini RB. Omega-3 fatty acids supplementation decreases metabolic syndrome prevalence after lifestyle modification program. *J. Funct Foods.* 2015;19(1):922-928.
50. 40. Thota RN, Acharya SH, Garg ML. La suplementación con curcumina y / o ácidos grasos poliinsaturados omega-3 reduce la resistencia a la insulina y los lípidos en la sangre en individuos con alto riesgo de diabetes tipo 2: un ensayo controlado aleatorio. *Lípidos en Salud y Enfermedad.* 2019;18(39).
51. Farahbakhsh PF, A Djazayeri A, Mohammad RE, Fariba K, Saboor AA, Derakhshanian D, et al. Efectos de la suplementación con omega-3 sobre la sensibilidad a la insulina y el ácido graso libre no esterificado (NEFA) en pacientes con diabetes tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5).
52. Ellulu MS, Khaza'ai H, Patimah I, Rahmat A, Abed Y. Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Food & Nutrition Research.* 2016; 60(1):29268.
53. Javad MZ, Ghavipisheh M, Attar A, Aslani A. Comparison of the effect of omega-3 supplements and fresh fish on lipid profile: a randomized, open-labeled trial. *Nutrition and Diabetes.* 2017;7:1.

54. Poreba M, Mostowik M, Siniarski A, Golebiowska, Malinowski KP, Haberka M. Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Diab Card.* 2017;16:50.

55. Hamodi Z, Habori M, Meeri A, Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):99.