



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Tesis Doctoral

Asociación de las actividades enzimáticas de la PON-1 con el síndrome metabólico en la obesidad mórbida



Miguel Ángel Alaminos Castillo

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Miguel Ángel Alaminos Castillo

 <http://orcid.org/0000-0003-1901-1511>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Dr. **Eduardo García Fuentes** y Dr. **Juan García Arnés**:

CERTIFICAN: Que el trabajo que se expone en la memoria de la Tesis Doctoral realizada por **Miguel Ángel Alaminos Castillo** con el título "*Asociación de las actividades enzimáticas de la PON-1 con el síndrome metabólico en la obesidad mórbida*" se ha realizado en el Laboratorio de Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga integrado en el Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos. La presente memoria ha sido revisada bajo nuestra dirección, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometida a juicio por el tribunal nombrado por la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones legalmente vigentes a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado:

Director de la tesis:



Dr. Eduardo García Fuentes

Director de la tesis:



Dr. Juan García Arnés



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Dr. **Juan García Arnés**, Colaborador Honorario, Profesor Jubilado del Departamento Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga.

CERTIFICA: Que el trabajo que se expone en la memoria de la Tesis Doctoral realizada por **Miguel Ángel Alaminos Castillo** con el título "*Asociación de las actividades enzimáticas de la PON-1 con el síndrome metabólico en la obesidad mórbida*" ha sido realizado en el Laboratorio de Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga integrado en el Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos. La presente memoria ha sido revisada bajo mi tutela, considerando que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometida al juicio del tribunal nombrado por la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones legalmente vigentes a los efectos oportunos, firmo el presente certificado:

Tutor de la tesis:

Dr. Juan García Arnés



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Yo, **Miguel Ángel Alaminos Castillo** declaro que soy el autor del presente trabajo de investigación titulado "*Asociación de las actividades enzimáticas de la PON-1 con el síndrome metabólico en la obesidad mórbida*" que ha sido realizado en el Laboratorio de Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga integrado en el Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), bajo la dirección del Dr. Eduardo García Fuentes y el Dr. Juan García Arnés.

Y para que así conste, firmo el presente certificado:



Miguel Ángel Alaminos Castillo



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros del grupo de investigación de endocrinología y aquellos participantes en mi trabajo del Servicio de Laboratorio del Hospital Regional de Málaga.

Y principalmente a mis dos directores de tesis cuya labor ha sido fundamental e imprescindible en este trabajo.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	19
1. INTRODUCCIÓN.....	27
1.1. Concepto de obesidad.....	27
1.2. Clasificación de la obesidad.....	28
1.3. Comorbilidades asociadas a la obesidad.....	31
1.3.1. Diabetes mellitus tipo 2.....	32
1.4. Tratamiento de la obesidad.....	33
1.4.1. Dieta.....	34
1.4.2. Tratamiento farmacológico.....	35
1.4.3. Cirugía bariátrica.....	36
1.4.3.1. Tipos de cirugía bariátrica.....	36
1.4.3.2. Efectos de la cirugía bariátrica.....	40
1.5. Fisiología del tejido adiposo.....	45
1.5.1. Distribución regional de la grasa.....	45
1.5.2. Tejido adiposo como órgano endocrino.....	47
1.6. Obesidad y Síndrome Metabólico.....	50
1.6.1. Relación con la Resistencia a la Insulina.....	50
1.6.2. Factores del Síndrome Metabólico.....	55
1.6.2.1. Perímetro de la cintura.....	55
1.6.2.2. Tensión arterial.....	56
1.6.2.3. Glucosa.....	57
1.6.2.4. Triglicéridos.....	58
1.6.2.5. HDL.....	61
1.6.2.5.1. Metabolismo, composición y funciones de las HDL.....	61
1.6.2.5.2. Modificación de las HDL: consecuencias biológicas y fisiopatológicas.....	78
1.7. Paraoxonasa.....	82
1.7.1. Descubrimiento.....	82
1.7.2. Síntesis.....	83
1.7.3. Estructura.....	84
1.7.4. Familia de paraoxonasas: PON-1, PON-2 y PON-3.....	85
1.7.5. Mecanismo de acción de la PON-1.....	87
1.7.6. Funciones fisiológicas.....	89
1.7.6.1. Funciones anti-aterogénicas.....	90
1.7.6.2. Propiedades anti-inflamatorias.....	93
1.7.6.3. Prevención de la glicación de lipoproteínas.....	94
1.7.7. Asociación de HDL y PON.....	94

1.7.8. Factores que afectan a la actividad y concentración de PON-1.....	97
1.7.8.1. PON-1 y diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.....	100
1.7.8.2. PON-1 y síndrome metabólico.....	102
1.7.8.3. PON-1 y obesidad.....	103
1.7.8.4. PON-1 y enfermedad cardiovascular.....	103
1.7.8.5. PON-1 e inflamación.....	105
1.7.8.6. PON-1 y homocisteína.....	105
1.7.8.7. PON-1 y ghrelina.....	107
1.7.8.8. PON-1 y estrés oxidativo.....	108
1.8. Estrés oxidativo.....	109
1.8.1. Estado oxidativo.....	109
1.8.2. Oxidantes.....	109
1.8.3. Antioxidantes.....	110
1.8.4. Reacciones de la formación y eliminación de especies reactivas.....	112
1.8.5. Balance oxidativo.....	114
1.8.6. Estrés oxidativo y aterosclerosis.....	115
1.9. Riesgo de aterosclerosis.....	116
1.9.1. Índices de aterosclerosis.....	118
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	121
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	125
3.1. Diseño y sujetos del estudio.....	127
3.1.1. Diseño del estudio.....	127
3.1.2. Sujetos del estudio.....	127
3.2. Variables de estudio.....	129
3.2.1. Variables antropométricas.....	129
3.2.2. Variables bioquímicas.....	129
3.2.3. Actividades enzimáticas e índices calculados.....	131
3.2.4. Índices de aterogeneidad.....	134
3.3. Análisis estadísticos de los datos.....	134
4. RESULTADOS.....	137
4.1. Relación de la capacidad antioxidante de las HDL con la obesidad mórbida.....	139
4.1.1. Variables antropométricas y bioquímicas.....	139
4.1.1.1. Variables antropométricas.....	140

4.1.1.2.	Variables bioquímicas.....	140
4.1.1.3.	Actividades enzimáticas e índices calculados.....	145
4.1.1.4.	Índices de aterogeneidad.....	149
4.1.2.	Asociaciones con las actividades enzimáticas en sujetos control.....	151
4.1.3.	Asociaciones con las actividades enzimáticas en sujetos obesos mórbidos precirugía.....	156
4.1.4.	Asociaciones con las actividades enzimáticas en sujetos obesos mórbidos postcirugía.....	160
4.1.5.	Asociaciones entre las actividades enzimáticas y los índices calculados.....	165
4.1.6.	Asociaciones entre las actividades enzimáticas y los índices de ateroesclerosis...169	
4.1.7.	Asociaciones entre los porcentajes de cambio de las variables tras la cirugía bariátrica.....	171
4.2.	Relación de la capacidad antioxidante de las HDL con el síndrome metabólico en la obesidad mórbida.....	179
4.2.1.	Criterios del síndrome metabólico.....	179
4.2.2.	Síndrome metabólico y obesidad mórbida precirugía.....	185
4.2.2.1.	Variables antropométricas.....	186
4.2.2.2.	Variables bioquímicas.....	187
4.2.2.3.	Actividades enzimáticas e índices calculados.....	190
4.2.2.4.	Índices de aterogeneidad.....	195
4.2.3.	Síndrome metabólico y obesidad mórbida postcirugía.....	196
4.2.3.1.	Variables antropométricas.....	197
4.2.3.2.	Variables bioquímicas.....	198
4.2.3.3.	Actividades enzimáticas e índices calculados.....	200
4.2.3.4.	Índices de aterogeneidad.....	204
5.	DISCUSIÓN.....	205
6.	CONCLUSIONES.....	217
7.	BIBLIOGRAFIA.....	221
8.	ANEXO.....	251



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

11 β -HSD: 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa

Å: Ångstrom

A $\cdot$: Radical de la vitamina E

AC: Coeficiente de aterogeneidad

Act. AE/PON-1: Actividad enzimática específica arilesterasa

Act. LA/PON-1: Actividad enzimática específica lactonasa

Act. PON/PON-1: Actividad enzimática específica paraoxonasa

ADA: American Diabetes Association

ADP: Adenosín difosfato

AE: Actividad enzimática arilesterasa

AGL: Ácidos grasos libres

AHA: American Heart Association/National Heart

AIP: Índice de plasma aterogénico

ALA: Ácido alfa-lipoico

Ala: Alanina

ANOVA: Análisis de la varianza

Apo J: clusterina

Apo: apolipoproteínas

Asc $\cdot$: Radical ascorbilo

Asch: Monoanión ascorbato

Asp: Aspartato

BAROS (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System): Sistema de evaluación y análisis bariátrico

CAT: Capacidad antioxidante total

Cat: Catalasa

CE: Colesterol esterificado

CNP: Péptido natriurético C

COX-2: Ciclooxygenasa-2

CRI I: Índice de riesgo de Castelli's I

CRI II: Índice de riesgo de Castelli's II

CT: Colesterol total

CV: Coeficiente de variación

DBP: Derivación biliopancreática

DHC: Dihidrocumarina

DHLA: Ácido dihidrolipoico
DM: Diabetes mellitus
ECLIA: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia
ECV: Enfermedades cardiovasculares
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
EIA: Inmunoensayo competitivo
ELISA: Enzimoinmunoanálisis
ERNS: Especies reactivas de nitrógeno
EROs: Especies reactivas de oxígeno
ESR: Espectroscopia de resonancia de spin
ET-1: Endotelina-1
FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos
FT: Factor tisular
Gln: Glutamina
Gly-ox-HDL: Glicooxidación de las HDL
GPX: Glutación peroxidasa
Gred: Glutación reductasa
GSH: Glutación reducido
GSSG: Glutación oxidado
H₂O₂: Peróxido de hidrógeno
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
Hcy: Homocisteína
Hcy-TL: Homocisteína-thiolactona
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HMW: Formas de alto peso molecular
HOMA: Índice Homeostasis Model Assesment
HPETE: ácido hidroxiperoxieicosatetraenoico
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución
HPODE: ácido hidroxiperoxiocadecanodienoico
HSL: Lipasa sensible a las hormonas
HTA: Hipertensión
His: Histidina
IAS: International Atherosclerosis Society
IASO: International Association for the Study of Obesity

ICAM-1: Molécula 1 de adhesión intercelular
IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia
IFD: International Diabetes Federation
IL-1: interleucina 1
IMC: Índice de masa corporal
L•: Radical lipídico
LA: Actividad enzimática lactonasa
LCAT: Lecitina colesterol aciltransferasa
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
LE: Lipasa endotelial
LH: Lipasa hepática
LMW: Formas de bajo peso molecular
LO•: Radicales alcoxilo
LOO•: Radical peroxilo lipídico
LOOH: Hidroperóxidos lipídicos
LPC: Lisofosfatidilcolina
LPL: Lipoproteinlipasa
MCP1: Proteína quimiotáctica de macrófagos
MCSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos
MDA: Malondialdehído
MG: Masa grasa
MLG: Masa adiposa libre de grasa
MPO: mieloperoxidasa
mRNA: RNA mensajero
MTA: Masa total adiposa
NIH: Instituto Nacional de Salud americano
NO: Óxido nítrico
O₂^{-•}: Anión superóxido
OH: Radical hidroxilo
OM: Obesidad mórbida
OMS: Organización Mundial de la Salud
ONOO•: Radical peroxinitrito
PAF: Factor activador de plaquetas
PAF-AH: Factor activador de plaquetas acetilhidrolasa

PAI-1: Activador del inhibidor del plasminógeno tipo 1

PCR: Proteína C Reactiva

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PGI2: Prostaciclina

PI-PLC: Fosfatidilinositol-fosfolipasa C

PLA2-IIA: Grupo IIA de fosfolipasa A2

PLC: Fosfolipasa C

PLPT: Proteína transferidora de fosfolípidos

PLTG: Proteína transferidora de triglicéridos

PO₄³⁻: Ion fosfato

PON: Actividad enzimática paraoxonasa

PON-1: Paraoxonasa

PSP: Porcentaje de sobrepeso perdido

PTEC: Proteína transferidora de esteres de colesterol

RYGB: Bypass gástrico en Y de Roux

SAA: Proteína amiloide A

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

SD: Desviación estándar

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SOD: Superóxido dismutasa

SR: Receptor scavenger

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TG: Triglicéridos

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

T-OH: Forma reducida de la vitamina E

t-PA: Activador tisular del plasminógeno

TRC: Transporte reverso de colesterol

Trp: Triptofano

Tyr: Tirosina

VCAM-1: Molécula 1 de adhesión celular vascular

VCAM-1: Moléculas de adhesión vascular

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

WHF: World Heart Federation

1. Introducción



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1.1. Concepto de obesidad

Los cambios producidos en nuestro entorno a lo largo de los años han contribuido al desarrollo evolutivo de los hombres. El diseño del organismo (codificado por genes) ha favorecido la aparición de los genes de la obesidad. (Campillo y col, 2005)

La selección natural, apoyada en una serie de mutaciones genéticas ventajosas, desarrolló una peculiaridad metabólica que se ha denominado genotipo ahorrador. Permitía una acumulación rápida de grasa durante las épocas de abundancia de alimentos y así proporcionar ventajas de supervivencia y reproducción en épocas de escasez. (Campillo y col, 2005)

Con la revolución industrial, nuestras condiciones de vida alimenticias nos han alejado de nuestro desarrollo evolutivo. En estas condiciones el genotipo ahorrador se convirtió en promotor de enfermedad y, en especial, se acrecentó nuestra tendencia a la obesidad. Hoy el patrón alimenticio se caracteriza por una presencia muy importante de alimentos refinados y elaborados, aportes bajos de legumbres y consumos bajos de frutas y verduras, lo que contribuye a una dieta con aportes altos de proteínas y, sobre todo, con un contenido elevado en grasas y azúcares refinados, y al mismo tiempo baja cantidad de fibra con densidad de micronutrientes inadecuada. (Campillo y col, 2005)

Paralelamente, el gasto energético ha disminuido como consecuencia de las comodidades de la sociedad actual y el estilo de vida predominantemente sedentario. (Levine y col, 2005)

El resultado es un continuado balance energético positivo en un número importante de ciudadanos que se ha plasmado en cifras crecientes de individuos con sobrepeso y obesidad en edades tempranas. (Lobstein y col, 2004)

La obesidad no es solo un problema estético. Principalmente es un problema de salud por sus implicaciones en la aparición de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, cáncer, etc., que afectan de manera notable a la esperanza y calidad de vida de sujetos con obesidad mórbida.

Para entender cómo se desarrolla la obesidad es fundamental considerar el control de la homeostasis energética como un sistema global, integrado y redundante,

diseñado para garantizar la entropía del individuo. Varias consideraciones indican que este sistema es muy eficiente:

- a) En general, los individuos, tanto obesos como delgados, tienden a mantener su grasa corporal.
- b) La mayoría de las estrategias encaminadas para perder peso suelen fracasar. Ello sugiere que cada individuo podría incrementar su contenido graso hasta estabilizarse en un nivel probablemente predeterminado genéticamente. El principal objetivo de este sistema es garantizar, como antes hemos mencionado, la supervivencia en estados de escasez energética. En situaciones de privación calórica se produce una adaptación muy eficaz para maximizar el ahorro energético (por ejemplo, disminución del gasto energético, inhibición de los sistemas reproductores e inmunes). Sin embargo, el sistema homeostático no está tan bien adaptado para afrontar eficazmente situaciones de abundancia energética. Así, un aumento de la ingesta conlleva un aumento en el gasto energético, de igual manera que una disminución del gasto energético (por ejemplo sedentarismo) se asocia a una disminución de la ingesta. Sin embargo, en ambas situaciones tal adaptación no es completamente eficaz, produciéndose un remanente de energía capaz de producir obesidad. (Vidal y col, 2006)

Concluyendo, el desarrollo de obesidad depende de un componente genético multifactorial y otro ambiental. Por tanto hay que diseñar estrategias efectivas para la prevención de la obesidad y sus complicaciones, plantear acciones que favorezcan la detección precoz, diagnóstico adecuado y tratamiento. (Vidal y col, 2006)

1.2. Clasificación de la obesidad

Ya desde hace algunos años se alcanzó el consenso científico que permite definir la obesidad en función del valor de índice de masa corporal (IMC) (**Tabla I1**).

Tabla II. Clasificación de la obesidad según la SEEDO.

	IMC
PESO INSUFICIENTE	< 18,5 kg/m ²
NORMOPESO	18,5-24,9 kg/m ²
SOBREPESO GRADO I	25-26,9 kg/m ²
SOBREPESO GRADO II (preobesidad)	27-29,9 kg/m ²
OBESO TIPO I	30-34,9 kg/m ²
OBESO TIPO II	35-39,9 kg/m ²
OBESO TIPO III (mórbida)	40-49,9 kg/m ²
OBESIDAD TIPO IV (superobesidad)	50-59,9 kg/ m ²
OBESIDAD TIPO V (super-superobesidad)	> 60 kg/ m ²

Los conceptos de tejido adiposo y grasa no son superponibles, aunque en ocasiones se utilizan con el mismo significado. La grasa representa el 80% del peso del tejido adiposo. El 20% restante lo forman espacio intersticial, tejido conectivo y vasos sanguíneos. Por lo tanto, el tejido adiposo tiene una parte que es químicamente grasa y otra que se puede considerar masa adiposa libre de grasa (MLG). (Heymsfield y col, 1992)

El índice de masa corporal (IMC) relaciona el peso con la altura en el cociente: $IMC = \text{Peso (kg.)} / \text{altura (m}^2\text{)}$. Tiene la ventaja de que los componentes del índice, peso y altura, se pueden medir fácilmente y con gran precisión. (Garrow y col, 1988)

El grado de obesidad se puede expresar de dos formas diferentes, como porcentaje de grasa corporal, o como grasa en medida absoluta. (Garrow y col, 1988) El problema de expresar el grado de obesidad como porcentaje, radica en que la relación no es lineal, ya que un sujeto engorda añadiendo grasa y MLG en una proporción de 75% y 25%. Sin embargo, la grasa corporal mantiene con el peso una relación lineal con una pendiente de 1.27 y una $r=0.960$, indicando que por cada kilo de grasa que gana un sujeto su peso aumenta 1.27 kg. o que $1/1.27=78.7\%$ del exceso de peso es grasa. (Garrow y col, 1988)

El IMC se trata más bien de un marcador de corpulencia que de adiposidad, tiene limitaciones, no refleja con precisión la grasa corporal de un atleta joven, en el que cabe esperar un desarrollo muscular importante, ni tampoco en una persona con edad con MLG disminuida, pero con un peso normal a expensas de un aumento de grasa corporal, no valora la distribución regional de la grasa. Sin embargo, tiene buena correlación con la masa grasa.

Clasificación etiológica de la obesidad (Heymsfield y col, 1992) (Hirsch y col, 1976)

1. PRIMARIA O IDIOPÁTICA

2. SECUNDARIA

- a) Neuroendocrina
 - Síndrome hipotálamo/hipofisario
 - Síndrome de Cushing
 - Hipotiroidismo
 - Ovario poliquístico
 - Seudohipoparatiroidismo
 - Hipogonadismo
 - Déficit de hormona del crecimiento
 - Hiperinsulinismo/insulinoma
- b) Yatrógena
 - Fármacos (psicotropos, corticoides)
 - Cirugía Hipotalámica
- c) Disbalance energético
 - Nutricional (dieta grasa)
 - Inactividad (forzada, social)
- d) Genética

Hemos de reseñar las consecuencias clínicas derivadas de la obesidad (Vidal Vazquez y col, 1994)

1. Incremento de la mortalidad
2. Enfermedad cardiovascular; Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca.
3. Hipertensión arterial
4. Diabetes mellitus (DM)
5. Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
6. Disfunción pulmonar, S. obesidad-hipoventilación-sueño
7. Litiasis biliar
8. Neoplasias: Varón: colon, próstata
Mujer: útero, mama, vía biliar
9. Arteriopatía crónica

1.3. Comorbilidades asociadas a la obesidad

Actualmente, la evidencia epidemiológica y experimental disponible permite identificar la obesidad como un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en países desarrollados, como la hipertensión (HTA), dislipemia, y DM tipo 2. (Pi-Sunyer y col, 2002) (Bray y col, 2004) (Eckel y col, 2004)

Otras enfermedades que están incrementadas por el exceso de grasa corporal son: enfermedad isquémica coronaria, accidente vascular cerebral, síndrome de hipoventilación y apnea del sueño, esteatohepatitis no alcohólica, colelitiasis, osteoartrosis e infertilidad. (Villarasa García y col, 2005)

Tabla I2. Comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida

Mayores	Menores
Diabetes mellitus tipo 2	Dislipemia
Síndrome de hipoventilación-obesidad	Reflujo gastroesofágico
Síndrome de apnea del sueño	Colelitiasis
Hipertensión arterial	Hígado graso
Enfermedad cardiovascular	Infertilidad
Neoplasias (endometrio, mama, hígado)	Síndrome de ovario poliquístico
Artropatía degenerativa de articulaciones de carga	Incontinencia urinaria
	Nefrolitiasis
	Otros tipos de cáncer (esófago, colon-recto, próstata, vesícula biliar)
	Insuficiencia venosa
	Fibrilación auricular
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Demencias
	Hipertensión endocraneal benigna

1.3.1. Diabetes mellitus tipo 2

La DM tipo 2 se asocia estrechamente con la obesidad en ambos sexos. Más del 80% de los casos de DM tipo 2 se puede atribuir a la obesidad. El riesgo de DM tipo 2 se incrementa con el grado y duración de la obesidad y con la distribución central de la grasa corporal. (Villarasa García y col, 2005)

El aumento de peso también incrementa el riesgo de diabetes. Se ha mostrado que un incremento superior o igual a 20 kg de peso en mujeres y 15 kg en hombres multiplicó la posibilidad de desarrollar diabetes 15 y 8.9 veces respectivamente. (Villarasa García y col, 2005) Independientemente del grado de obesidad, la distribución central de la grasa corporal también es un factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2. Un perímetro de cintura mayor de 102 cm se acompaña de un incremento de 3.5 veces en la incidencia de diabetes a los 5 años, una vez descartada la influencia

de IMC. (Chan y col, 1994) El incremento de obesidad infantil se ha visto acompañado por un aumento en la prevalencia de intolerancia a la glucosa y DM tipo 2 en la infancia. El riesgo de desarrollar diabetes puede reducirse con la pérdida de peso.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de DM tipo 2 en individuos obesos susceptibles no son bien conocidos. La obesidad se asocia a un aumento de la resistencia a la insulina, desarrollándose la DM tipo 2 cuando la célula β pancreática no puede satisfacer las demandas impuestas por este incremento de la insulino-resistencia.

Sin embargo, el IMC únicamente explica un tercio de la variación total en la sensibilidad a la insulina, siendo mucho más fuerte su correlación con la obesidad troncular, especialmente el acúmulo de grasa visceral. Los mecanismos propuestos para explicar cómo el exceso del tejido adiposo intraabdominal provoca resistencia a la insulina se basan en el aumento en la secreción de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (Hotamisligil y col, 1995) y la resistina (McTernan y col, 2002) o por disminución de la adiponectina. (Yamauchi y col, 2001)

Asimismo, se ha descrito un incremento de los ácidos grasos no esterificados provenientes de la lipólisis de los triglicéridos del tejido adiposo visceral, que se acumularían de manera patológica en tejidos sensibles a la insulina (Large y col, 1998) Además los ácidos grasos a nivel hepático serían oxidados estimulando la producción de glucosa a partir del piruvato, inhiben la extracción hepática de insulina y la utilización de glucosa por el músculo esquelético. (Peiris y col, 1986) La combinación de una mayor producción hepática de glucosa y una disminución de su captación periférica favorecerían un estado de resistencia a la insulina que, a su vez, determinaría la hiperglucemia.

1.4. Tratamiento de la obesidad

La consideración de la obesidad como una enfermedad crónica y no como un problema estético circunstancial por la población en general y los distintos colectivos políticos y sanitarios es clave para establecer un abordaje terapéutico. Al hilo de esta reflexión se ha de considerar que, probablemente, la concienciación de los pacientes sea, en el momento actual, la mejor estrategia terapéutica a nuestra disposición para

conseguir cambios en los hábitos de vida ante los escasos resultados a largo plazo de otro tipo de programas terapéuticos. (Álvarez Hernández y col, 2005)

Existe un acuerdo unánime en afirmar que el mejor tratamiento de la obesidad es su prevención, sin embargo se hace necesario en la mayoría de los casos adoptar medidas terapéuticas definitivas las cuales son más rentables dentro de un “programa integral de tratamiento”. (Álvarez Hernández y col, 2005) Este concepto engloba normas educativas en un estilo de vida saludable que contemple una correcta alimentación y actividad física, un apoyo psicológico para su perseverancia y la consideración de forma individualizada de otras opciones terapéuticas (farmacológicas o quirúrgicas) (Álvarez Hernández y col, 2005)

Son muchos los textos que hacen referencia a la escasa rentabilidad que tienen las medidas terapéuticas clínicas no quirúrgicas en la pérdida de peso de los obesos mórbidos. Algunos llegan a referir hasta un 95% de fracasos terapéuticos en reducción de morbilidad o mejora de la supervivencia, llegándose a establecer el consenso de que solo el tratamiento quirúrgico es efectivo en el paciente obeso mórbido. (Graling y col, 2003)

1.4.1. Dieta

La dieta, históricamente, es considerada como un pilar básico de los cuidados en prevención y tratamiento de la obesidad. Sin embargo solo la cirugía bariátrica ha demostrado ser eficaz en el control del peso del paciente obeso mórbido. (Álvarez Hernández y col, 2005) Por tanto la dieta será un apoyo a la técnica quirúrgica. A la hora de instaurar una estrategia dietética debemos hacer una valoración clínica del paciente (historia, exploración y pruebas complementarias), para conocer que come el paciente, como cocina los alimentos, cuál es su motivación para plantearse el tratamiento.

Sin embargo, parece aceptado que la intervención combinada de una alimentación hipocalórica junto a un incremento de la actividad física y un programa de educación dirigido a modificar la conducta o los hábitos de vida constituye el tratamiento más eficaz para la pérdida de peso y su mantenimiento a largo plazo.

La selección de macronutrientes en dietas hipocalóricas nos han llevado a la formulación de dietas bajas en grasa consideradas convencionales, otras dietas bajas en hidratos de carbono y elevado contenido en grasa. Estas últimas son eficaces a corto plazo (6 meses), perdiendo su efectividad a largo plazo (12 meses) además ambas han llevado a un gran tasa de abandonos ya sea por la falta palatabilidad de los alimentos (dieta baja en grasa), como a su monotonía (dieta baja en hidratos de carbono). (Astrup y col, 2000) (Pirozzo y col, 2003) (Ayyad y col, 2000) (Bravata y col, 2003) (Foster y col, 2003) (Samaha y col, 2003) (Stern y col, 2004) (Astrup y col, 2004) (Acheson y col, 2004) (Yancy y col, 2004)

La mayoría de estas dietas indirectamente aumentan el contenido en proteínas, de manera que dietas híperproteicas han demostrado ser más saciantes consiguiendo grandes pérdidas de peso y ganancia de masa magra. Sin embargo, presentan el peligro potencial de favorecer calciuria y modificar negativamente el remodelado óseo. (Johnston y col, 2002) (Westerterp-Plantenga y col, 2004) (Willi y col, 1998)

También hemos de mencionar el concepto relacionado con la densidad energética, ya que los alimentos con gran volumen, con mayor capacidad de saciedad y escasa densidad energética son muy atractivos para el manejo dietético de los pacientes obesos aunque no hay evidencia de su influencia positiva en la pérdida ponderal.

También es de especial interés el índice glucémico de los alimentos, ya que aquellos con un índice glucémico bajo podrían ayudar a controlar el peso.

Por último, hay otras dietas muy utilizadas en pacientes obesos mórbidos como son dietas muy bajo contenido calórico (DMBC) y las dietas con formula de sustitución de una comida, las cuales pueden provocar pérdida de peso mayor que las dietas convencionales.

1.4.2. Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia es una de las opciones terapéuticas cuando la obesidad ya está presente junto con el tratamiento dietético y la actividad física. (García Luna y col, 2005) Para un uso racional de los fármacos antiobesidad debemos tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Se deben utilizar conjuntamente con el tratamiento dietético y los cambios de estilo de vida.
- Los fármacos actuales no curan la obesidad y su efectividad se prolonga únicamente durante su uso, de manera que cuando el fármaco u otro tratamiento se suspende, la recuperación de peso es la norma.
- La elección del fármaco debe ser individualizada para cada paciente y deben evaluarse los riesgos.
- Su empleo también se justifica como tratamiento prequirúrgico en pacientes con obesidad mórbida.

Tabla I3. Fármacos que disminuyen la ingesta alimentaria, a través de la reducción del apetito y/o incremento de la saciedad

Mecanismo de acción	Fármaco
Vías noradrenérgicas	Fentermina, Fendimetracina, benzfetamina dietilpropion
Vías serotoninérgicas	Fluoxetina
Vías serotoninérgicas y noradrenérgicas	Sibutramina (retirado por trastornos cardiovasculares)
Inhibidor de las lipasas	Orlistat
Antidepresivos y antiepilépticos	Bupropión, topiramato, zonisamida
Análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	Liraglutide
Antagonista CB1	Rimonabant (retirado por suicidios)
Combinaciones	Naltrexona-Bupropion
Combinaciones	Topiramato-Fentermina
Inhibidor de la recaptación de serotonina	Lorcaserina

1.4.3. Cirugía bariátrica

1.4.3.1. Tipos de cirugía bariátrica

El tratamiento de la OM con medidas higiénico-dietéticas y fármacos no consigue, en la mayoría de los casos, pérdidas de peso suficientes para controlar

adecuadamente las comorbilidades. Hasta ahora, la cirugía bariátrica es el único tratamiento que consigue alcanzar estas expectativas largo plazo. (Rubio y col, 2004)

La cirugía de la obesidad es una cirugía compleja, no exenta de complicaciones, cuyo objetivo no es curar la obesidad, sino reducir significativamente las comorbilidades asociadas de los pacientes. (Rubio y col, 2004) Los criterios iniciales para establecer una indicación quirúrgica del tratamiento de la obesidad fueron establecidos cuando el peso excedía 45kg o el 100% del peso ideal. A partir de 1991, un comité de expertos del Instituto Nacional de Salud (NIH) americano consideró que un paciente con obesidad debería ser candidato a cirugía bariátrica cuando el IMC fuese $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ y que coexistieran con problemas médicos serios.

Se considera que la evolución de las enfermedades asociadas a la obesidad mórbida es paralela a la pérdida de peso. Apenas con pérdidas del 10 al 20% de sobrepeso podemos observar mejoría, cuando no curación, de alguna o todas las enfermedades asociadas hasta en un 90% de los obesos y obesos mórbidos.

Son muchas las intervenciones que los cirujanos han desarrollado a lo largo de los últimos años para tratar la obesidad mórbida. El abordaje laparoscópico en estas cirugías también ha tenido un gran impacto dentro de este campo. La cirugía de la obesidad cuenta con una serie de técnicas que han ido evolucionando a lo largo de los años. Se pueden clasificar en diferentes grupos:

- Procesos malabsortivos puros (bypass yeyunoileal/yeyunocólico).
- Procesos mixtos: malabsortivos/restrictivos (derivación biliopancreática/bypass gástrico).
- Procesos restrictivos puros (gastroplastias/banding gástrico).
- Técnicas endoscópicas:
 - Balones y prótesis
 - Inyección de toxina botulínica
 - Sistemas de suturas (gastroplastia transoral, gastroplastia vertical endoluminal, cirugía primaria Endoluminal de la Obesidad, etc)
 - Técnicas malabsortivas (Endobarrierm, Valen-Tx)

Procesos malabsortivos

Son las primeras intervenciones de cirugía bariátrica y se idearon a partir de la observación de los resultados tras las resecciones de intestino delgado en las que, el paciente con intestino corto adelgazaba. (Buchwald y col, 1981) Dentro de sus variantes están el bypass yeyunocólico y el yeyunoileal y en ambas se produce un síndrome de intestino corto extremo. La cirugía consiste en seccionar el yeyuno proximal y anastomosarlo al íleon terminal o al colon transversal dejando como asa ciega prácticamente todo el intestino delgado.

Estas técnicas tienden a disminuir la absorción de determinados tipos de nutrientes, cambiando por medios quirúrgicos el trayecto de las secreciones biliares y pancreáticas y su unión con los alimentos. Aunque la pérdida de peso era muy efectiva, acarrea graves consecuencias metabólicas: alteraciones electrolíticas, deshidratación, diarrea y fallo hepático, entre otras, lo que requería finalmente deshacer el bypass. Estas consecuencias llevaron al abandono de esta técnica en los años ochenta y a la búsqueda de otras alternativas para estos pacientes. (Buchwald y col, 1981)

Procesos mixtos.

Derivación biliopancreática

En este tipo de cirugía existen los dos componentes: un gran efecto malabsortivo y el restrictivo (débil). En esta técnica se extirpan porciones del estómago y la pequeña bolsa remanente se conecta directamente al segmento final del intestino delgado, evitando completamente el paso a través de la parte superior de los intestinos. Allí permanece un canal común en el cual se mezclan la bilis y los jugos digestivos pancreáticos antes de entrar al colon. La pérdida de peso se presenta debido a que la mayoría de las calorías y nutrientes son dirigidos al colon donde no son absorbidos (**Figura 11**) (Scopinaro y col, 1996)

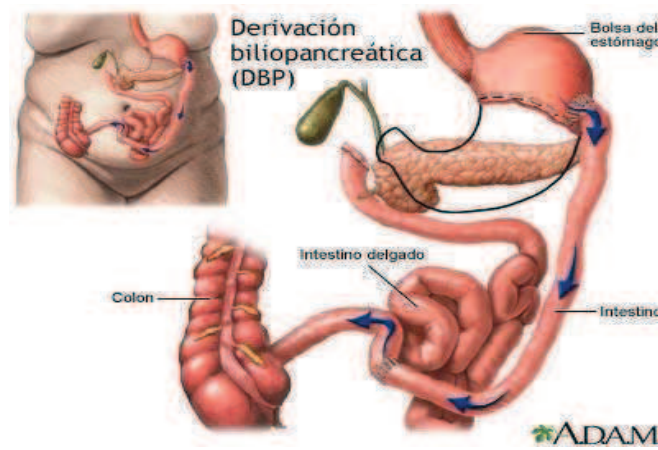


Figura II.- Derivación biliopancreática.

Hay que señalar que, aunque en lo referente a la pérdida de peso los resultados son excelentes, no es una técnica exenta de complicaciones y alguna de ellas graves. Lo más negativo es la malnutrición proteica que produce. Además, los pacientes precisan suplementos de calcio y vitaminas (sobre todo vitamina D) y seguimientos exhaustivos de por vida. También se han dado úlceras de la boca anastomótica y otras complicaciones menos graves aunque, a veces, son muy invalidantes para el paciente como la flatulencia, el número elevado de deposiciones y el mal olor de las mismas. (Scopinaro y col, 1996)

By-Pass Gástrico

El procedimiento de bypass gástrico en Y de Roux consiste en la creación de una bolsa estomacal a partir de una pequeña porción del estómago y su unión directa al intestino delgado, evitando así el paso de alimentos a través de una gran parte del estómago y el duodeno. El resultado es una nueva bolsa estomacal que resulta demasiado pequeña para albergar grandes cantidades de alimento, además, la absorción de grasa se reduce sustancialmente al evitarse el paso por el duodeno (

Figura I2). (Mason y col, 1967)

Las complicaciones de bypass gástrico son mucho menores que las de la derivación biliopancreática y entre ellas destaca: la anemia (déficit en la absorción de vitamina B₁₂) y el déficit de calcio. El “dumping” o síndrome de vaciamiento rápido es un efecto secundario que puede ser “beneficioso”, ya que limita la ingesta de azúcares refinados en los pacientes. No obstante, aunque permite un paso rápido de sólidos y líquidos al duodeno o al yeyuno proximal, causa alteraciones fisiológicas tanto

vasomotoras como gastrointestinales y neurohumorales. A pesar de ello, son más las ventajas que los inconvenientes que de ella se derivan. Por todo esto, el bypass gástrico se ha consolidado en nuestros días como la técnica de referencia.

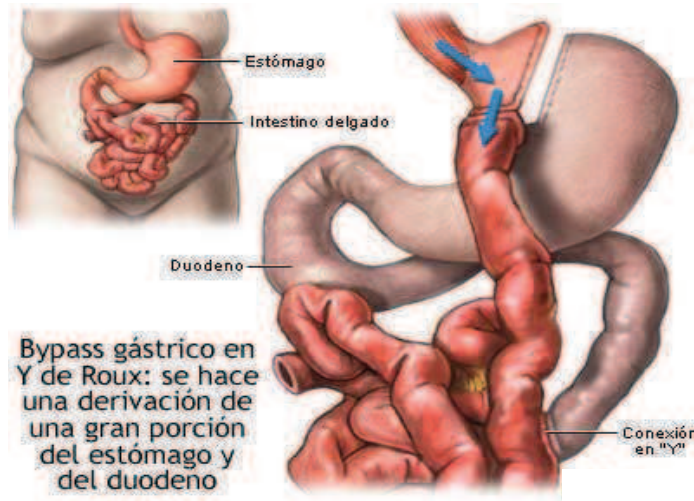


Figura I2.- Bypass gástrico

Procesos restrictivos.

Las técnicas restrictivas son aquellas que con la ayuda de algún dispositivo o con grapeo quirúrgico limitan la capacidad gástrica y de esta manera, el paciente pierde peso al ingerir menos alimento. Ejemplo de éstas son: el balón intragástrico, la banda gástrica, la gastroplastia vertical y el marcapasos gástrico. La gastroplastia vertical minimiza la dilatación del reservorio y del orificio de salida. Esta técnica es menos agresiva y la más respetuosa con la fisiología de la digestión y la absorción de nutrientes. No produce malabsorción ni dumping y los déficit de vitamina B₁₂ o anemia son excepcionales además, técnicamente son los procedimientos más sencillos (si exceptuamos el banding gástrico). Sin embargo, aunque la agresividad de la técnica es baja tiene también una menor efectividad. (Oria y col, 1999)

1.4.3.2. Efecto de cirugía bariátrica

El seguimiento tras la cirugía es necesario para reforzar las pautas de alimentación, controlar comorbilidades, detectar y tratar las complicaciones metabólicas

secundarias a la cirugía, así como las incidencias quirúrgicas que puedan detectarse. (Rubio Herrera y col, 2005) No debemos olvidar la importancia que tiene la educación nutricional y las modificaciones en el estilo de vida. La pérdida de peso mantenida en el tiempo que induce la cirugía bariátrica es capaz de mejorar la mayoría de las patologías asociadas. (Bretón Lesmes y col, 2005) En la evaluación de los resultados a medio y largo plazo podemos analizar los siguientes aspectos: evolución del peso y de las comorbilidades, complicaciones de la cirugía, calidad de vida y hábitos alimentarios. Muchos de estos aspectos se contemplan con el sistema de evaluación y análisis bariátrico BAROS (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System). (Oria y col, 1998) Se van obteniendo puntuaciones parciales y se asigna una puntuación final (fallo, regular, buena, excelente).

Evolución del peso y del IMC

La evolución del peso y, en especial, del IMC se considera como los referentes más importantes para conocer el grado de éxito de una determinada técnica quirúrgica. (Deitel y col, 2003) Hasta ahora, el porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) ha sido la variable que más se ha utilizado. Sin embargo, como la variación de la masa corporal total depende también de la talla, es predecible que se utilice el exceso de IMC perdido, de manera que se puede categorizar los resultados como:

- ✓ Excelente: $\text{PSP} > 75\%$ e $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$
- ✓ Bueno: $\text{PSP } 50\text{-}75\%$ e $\text{IMC } 30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$
- ✓ Malo: $\text{PSP} < 50\%$ e $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$

Evaluación de complicaciones quirúrgicas

Se deben de reflejar en la historia del paciente todas aquellas complicaciones quirúrgicas ya sean precoces o tardías. La importancia (o puntuación) de cada una de ellas dependerá de la gravedad o limitación que suponga para la vida del paciente. (Rubio Herrera y col, 2005)

Efecto sobre la mortalidad

La obesidad mórbida se asocia a un importante incremento en la mortalidad global y mortalidad cardiovascular. (Bretón Lesmes y col, 2005) La disminución de los factores de riesgo vascular y la mejoría de la función respiratoria por la cirugía nos hace pensar en un descenso de la mortalidad global. Sin embargo, debemos tener en cuenta que existe una mortalidad asociada al propio acto quirúrgico, aunque mínima, así como complicaciones que podrían eventualmente tener un resultado fatal (hemorragias, fístulas). También se ha descrito que hay un aumento de riesgo de suicidios en los pacientes intervenidos. (Bretón Lesmes y col, 2005)

Calidad de Vida

Se pueden emplear diferentes cuestionarios de calidad de vida, siendo utilizado de manera simplificada los ítems que se contemplan en BAROS, (Oria y col, 1998) que hacen referencia a la autoestima, actividad física, actividad laboral, actividad social y relaciones sexuales. Moorehead y col. (Moorehead y col, 2003) han modificado BAROS donde se ha incorporado la relación del paciente ante la comida, esta escala de calidad de vida tiene buena correlación con otras escalas psicológicas que evalúan comportamiento emocional, síntomas depresivos, actitud hacia la comida, salud general, vitalidad, y función social. (Rubio Herrera y col, 2005)

Hábitos alimentarios

Esta faceta no está contemplada en BAROS pero debido a las restricciones alimentarias (por intolerancias), como consecuencia de la cirugía influyen en la percepción de la calidad de vida del paciente. Podemos clasificarlas:

- Alimentación normal: el paciente es capaz de comer libremente cualquier tipo de alimentos.
- Intolerancia a la carne: come cualquier tipo de alimentos excepto carne, ni siquiera triturada.
- Intolerancia a las proteínas y otros sólidos: intolerancia a la carne, pescado, huevos, pan, arroz, vegetales crudos.

- Dieta exclusivamente a base de triturados y/o líquidos: solo ingiere purés, sopas, cremas, yogures, natillas, flanes.
- Dieta errática: predominio de comidas hipercalóricas frutos secos, aperitivos, mayonesa, helados, chocolate, refrescos, alcohol.
- Trastorno del comportamiento alimentario: atracones, comedores nocturnos, bulimia, anorexia nerviosa.

Evaluación de comorbilidades

Tras la cirugía se intenta evaluar cómo evolucionan las comorbilidades mayores (DM tipo2, hipertensión, dislipemia, artropatía), de tal manera que se pueda tipificar como “actualmente presente”, “mejoría” de la comorbilidad pero que aún necesita tratamiento y comorbilidad “resuelta”, en la que el paciente ha normalizado o remitido completamente su patología asociada. Estos resultados se pueden remitir respecto al sistema BAROS. (Rubio Herrera y col, 2005) De modo general una disminución de la presión intraabdominal contribuye a una mejoría del éstasis venoso, hipertensión intracraneal y reflujo. Se observó mejora del perfil de mediadores de la inflamación, además de cambios en hormonas gastrointestinales. (Cottam y col, 2004)

Diabetes

La DM tipo 2 es una complicación grave de la obesidad, que añade mayor riesgo de morbimortalidad a estos pacientes. La mayoría de los autores han visto que la DM tipo 2 revierte o mejora tras cirugía bariátrica, mejora la sensibilidad a la insulina y la función de las células β . Por esto muchos autores aconsejan el tratamiento quirúrgico a los pacientes con DM tipo 2 e IMC > 35 , cuando el tratamiento convencional no ha obtenido los resultados esperados. (Bretón Lesmes y col, 2005) Los pacientes con una duración menor de la enfermedad, formas más leves y que pierden más peso tiene una mayor probabilidad de mejoría. (Bretón Lesmes y col, 2005)

Numerosos estudios han observado que la mejoría del control de la glucemia se produce, incluso, a los pocos días tras la cirugía, mucho antes de que la pérdida de peso sea significativa. (Bretón Lesmes y col, 2005) Una de las causas que intervienen en la resolución de la diabetes con la cirugía es la disminución de la ingesta y modificaciones

en hormonas gastrointestinales como la ghrelina. (Frezza y col, 2004) Sin embargo, parecen existir otras causas implicadas en la resolución de la DM tipo 2 tras la cirugía bariátrica. Se ha propuesto que la llegada de los nutrientes a tramos distales del intestino aumentaría el efecto del denominado “freno ileal”, estimulando la secreción de hormonas con efecto saciante y de insulina, (Cummings y col, 2004) las cuales producirían un estímulo, junto a la pérdida de peso y la disminución de la ingesta, que favorecería la tolerancia hidrocarbonada. (Patrity y col, 2004)

Hipertensión

Los pacientes con obesidad mórbida desarrollan HTA con mayor frecuencia que los pacientes con normopeso. La pérdida de peso en los pacientes con obesidad es capaz de mejorar la hipertensión arterial y prevenir su aparición. (Huang y col, 1998) Tras la cirugía bariátrica se observa mejoría que depende fundamentalmente de la magnitud de la pérdida de peso, sin que existan diferencias atribuibles directamente a la técnica quirúrgica, en contraste de lo que ocurre en la diabetes. (Bretón Lesmes y col, 2005)

Cardiopatía

La mejoría de los factores de riesgo vascular puede disminuir el riesgo de cardiopatía isquémica. Las alteraciones electrocardiográficas y la hipertrofia del ventrículo izquierdo son frecuentes en pacientes obesos, especialmente, si son hipertensos. Un estudio ecocardiográfico después de la pérdida de peso mostró que la hipertrofia del ventrículo izquierdo disminuyó solo en aquellos pacientes donde se normalizó la presión arterial, no en aquellos que permanecieron hipertensos. (Pontiroli y col, 2004)

Dislipemia

La dislipemia y el perfil lipídico mejoran tras cirugía bariátrica y esta mejoría es más evidente con aquellas técnicas que producen malabsorción clínicamente

significativa. Se ha observado descenso de colesterol, HDL y triglicéridos respecto a los valores prequirúrgicos. (Bretón Lesmes y col, 2005)

Esteatosis Hepática

La pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica es capaz de mejorar otros trastornos clínicos relacionados con el síndrome metabólico, como la esteatosis hepática. Sin embargo, durante la fase de mayor pérdida de peso se puede producir un empeoramiento transitorio en las pruebas de función hepática. (Bretón Lesmes y col, 2005)

Patología respiratoria

Dentro de las comorbilidades asociadas a la obesidad, el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) constituye una patología que incrementa el riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes obesos. Hasta un 70% de los sujetos que padecen SAOS son obesos, siendo la obesidad el mejor indicador de la gravedad del SAOS. (Gami y col, 2003) En varias series se han detectado una prevalencia de SAOS de un 60% en pacientes que van a ser sometidos a cirugía bariátrica. Esta asociación tiene importancia por dos aspectos: los pacientes con SAOS tienen mayor riesgo quirúrgico y el manejo respiratorio será más meticuloso y por otro la cirugía bariátrica será opción terapéutica para el tratamiento de la patología respiratoria.

Otra patología respiratoria que experimenta una espectacular mejoría con la cirugía bariátrica efectiva es el asma. (Dixon y col, 1999)

1.5. Fisiología del tejido adiposo

1.5.1. Distribución regional de la grasa

Las limitaciones en cuanto al empleo del IMC han sido ampliamente discutidas pues no reflejaría con precisión la grasa corporal (Coon y col, 1985) (Mcdonald y col,

1986) y, sobre todo, es incapaz de identificar el tipo de distribución de la grasa corporal, (McLaren y col, 1987) objeciones que según Garrow no serían suficientes para invalidar su uso. Ni el peso ni el cálculo de la masa total adiposa nos permiten definir el tipo de distribución grasa. (Garrow y col, 1987) (Garrow y col, 1986)

Los factores más relevantes que determinan las diferencias en la distribución regional de la grasa son:

- Edad
- Factores Genéticos
- Étnicos (alimentación)
- Hormonas esteroideas (andrógenos, estrógenos, glucocorticoides)

En 1947 Vague sugirió que la distribución de la grasa corporal era importante para la determinación de la predisposición a las complicaciones de la obesidad incluyendo la hipertensión arterial. (Vague y col, 1947) (Kaplan y col, 1989) Dos individuos con el mismo peso pueden tener distinta distribución de grasa corporal y puede ser este último parámetro el que más se correlaciona con la resistencia a la insulina y, por consiguiente, con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. (Caro y col, 1990)

Fyioka propuso la existencia de dos obesidades. Una de tipo visceral, caracterizada por acumulación de grasa en la cavidad abdominal (obesidad androide), y otra de tipo subcutánea, caracterizada por una acumulación preferente en dicha zona (obesidad ginoide). Esta última parece ser de menor relevancia como factor de riesgo cardiovascular. La acumulación de grasa a nivel central puede asociarse con un número importante de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes tipo II, etc).

La actividad metabólica de la grasa abdominal libera ácidos grasos libres (AGL) que drenan directamente al hígado a través del sistema venoso portal, dificultando el metabolismo intrahepático de la insulina, disminuyendo la aclaramiento hepático y potenciando la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina. Por el contrario, el metabolismo de la grasa glútea y femoral tiene un efecto mucho menos adverso sobre la función hepática. (Kaplan y col, 1989) (Donahue y col, 1987) Por otro lado, los AGL

estimulan la gluconeogénesis hepática dando lugar a hiperglucemia basal que de forma directa va potenciando la secreción de insulina.

La grasa visceral libera también citoquinas al medio, como el TNF- α , que son potentes estimuladores de proteínas proinflamatorias (Proteína C Reactiva (PCR), amiloide A), que junto a una disminución de adiponectina, producen daño endotelial.

1.5.2. Tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo es el principal órgano encargado del almacenamiento de lípidos. La masa de tejido adiposo es el resultado del balance entre la ingesta de energía y el gasto total de la misma. Aunque tradicionalmente se ha considerado que el tejido adiposo era solo un lugar de almacenaje de triglicéridos, actualmente se conoce que se encuentra implicado en el control del metabolismo energético. Recientes datos sugieren que el nexo de unión entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la comorbilidades que lleva asociada tienen relación con la funcionalidad de ese tejido y con la capacidad de secretar hormonas y citoquinas con acciones metabólicas muy relevantes. El tejido adiposo se encuentra implicado en numerosos procesos, tales como la adipogénesis, angiogénesis, metabolismo lipídico, metabolismo hidrocarbonado y respuesta inmune. (Trayhurn y col, 2001) (Frigolet Vazquez-Vela y col, 2008) En el momento actual se considera al tejido adiposo un órgano endocrino más.

El tejido adiposo secreta moléculas, adipoquinas, las cuales incluyen hormonas, citoquinas y otras proteínas. (Antuna-Puente y col, 2008) (Rabe y col, 2008) Estas moléculas tienen funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas, lo cual hace que el tejido adiposo pueda regular el metabolismo de otras células localizadas en el propio tejido adiposo y en el cerebro, hígado, músculo y páncreas. Por todas estas razones, el tejido adiposo tiene una importante influencia sobre distintos procesos fisiológicos. La obesidad frecuentemente cambia la secreción de adipoquinas debido al incremento de la masa del tejido adiposo.

Leptina

La leptina es una proteína de 16 kDa sintetizada principalmente en el tejido adiposo. Numerosos estudios han descrito su papel en la homeostasis energética, lipídica e hidrocarbonada. (Trayhurn y col, 2001) (Frigolet Vazquez-Vela y col, 2008) (Hammarstedt y col, 2005) (Antuna-Puente y col, 2008) (Rabe y col, 2008) (Meier y col, 2004) La leptina actúa en el sistema nervioso central, especialmente en el hipotálamo, suprimiendo la ingesta de alimentos y aumentando el gasto energético. La variable que determina los niveles circulantes de leptina es la masa grasa corporal. En la obesidad se encuentran elevados los niveles de leptina. Se ha sugerido que esta hiperleptinemia asociada a la obesidad puede ser debida a la existencia de una resistencia a la acción de la leptina. (Frigolet Vazquez-Vela y col, 2008) La pérdida de peso por dieta o mediante cirugía produce una normalización de los niveles de leptina.

Los niveles de leptina son regulados por distintos mecanismos. La inhibición de la síntesis de leptina se debe al ayuno, cAMP, y a agonistas del receptor β 3-adrenérgico. La ingesta aguda de alimentos no modifica los niveles plasmáticos de leptina. La síntesis de leptina es estimulada por la sobrealimentación, la insulina y glucocorticoides.

Es conocido que la expresión y secreción de la leptina es inducida por la insulina. En sujetos sensibles a la insulina existe una buena correlación positiva entre los niveles de leptina e insulina, correlación que va desapareciendo al aparecer la resistencia a la insulina. Pero al mismo tiempo, unos niveles incrementados de leptina reducen la liberación de insulina y mejoran la señalización de la insulina. Sin embargo, hay algunos estudios que describen que la leptina también puede reducir la señalización de la insulina en el tejido adiposo. (Hammarstedt y col, 2005)

La leptina también tiene efectos directos en el metabolismo lipídico, reduciendo el contenido en triglicéridos tanto en el tejido adiposo como en otros tejidos. La leptina también tiene efectos autocrinos y paracrinos en el metabolismo del adipocito. La leptina estimula la lipólisis de los triglicéridos intracelulares. La sobreexpresión de la leptina en adipocitos también reduce la expresión de la acetil-CoA carboxilasa, enzima implicada en la síntesis de ácidos grasos. La disminución de la acetil-CoA carboxilasa produce una menor concentración de malonil-CoA, mejorando de esta forma la sensibilidad a la insulina. La importancia de la leptina en la regulación del metabolismo

lipídico puede venir también como consecuencia del efecto lipotóxico que se encuentra asociado a la completa ausencia de leptina. (Meier y col, 2004)

Adiponectina

La adiponectina es una proteína de 30 kDa que es sintetizada y secretada por el adipocito. La adiponectina se puede presentar como un trímero, un hexámero (denominadas formas de bajo peso molecular, LMW) o como formas multiméricas de 3-6 trímeros (formas de alto peso molecular, HMW). La forma predominante en la circulación es la forma LMW. Recientes estudios sugieren que las formas HMW de la adiponectina son las formas activas y que el ratio entre las formas HMW y adiponectina total se asocia más con la resistencia a la insulina que la adiponectina total (Yu y col, 2005). La adiponectina puede ser degradada proteolíticamente dando lugar a una forma globular de la adiponectina. Esta forma parece estimular la β -oxidación en el músculo y mejorar la sensibilidad a la insulina, parece estar implicada en la estimulación del gasto energético. La adiponectina es inducida durante la diferenciación adipocitaria y su secreción es estimulada por la insulina. La expresión de la adiponectina varía en función del tejido considerado, siendo más bajo en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo. (Antuna-Puente y col, 2008)

Niveles reducidos de adiponectina se han asociado a la obesidad. Los adipocitos hipertrofiados producen menos adiponectina. Por el contrario, los niveles de adiponectina se incrementan en los pacientes obesos después de la pérdida de peso. Niveles bajos de adiponectina se han sido asociados también a dislipemia. Los niveles plasmáticos se correlacionan inversamente con los triglicéridos plasmáticos y positivamente con las HDL. En humanos, los niveles de adiponectina pueden predecir la esteatosis hepática y se relacionan inversamente con el contenido graso hepático y con la resistencia a la insulina hepática. (Meier y col, 2004)

La sobreexpresión de adiponectina en el tejido adiposo produce una inhibición de la producción hepática de glucosa. Este efecto es consecuencia de una disminución de la expresión de dos enzimas esenciales en la gluconeogénesis: la PEPCK y la glucosa-6-fosfatasa. Por otro lado, la adiponectina también produce un incremento en la

sensibilidad a la insulina en el hígado. Los efectos de la adiponectina sobre la resistencia a la insulina pueden estar mediados por el PPAR γ 2. (Meier y col, 2004)

Además de los efectos sobre la resistencia a la insulina, la adiponectina tiene un efecto protector vascular al interferir con la regulación de la expresión de las moléculas de adhesión en las células del endotelio vascular y la transformación de macrófagos en células espumosas, y por la modulación de la proliferación de células de músculo liso. (Antuna-Puente y col, 2008)

Por otro lado, la adiponectina puede reducir la respuesta inflamatoria. La adiponectina está inversamente correlacionada con la inflamación. (Lihn y col, 2005) Estos efectos antiinflamatorios podrían jugar un papel importante en el carácter protector de los procesos aterogénicos.

1.6. Obesidad y Síndrome Metabólico

1.6.1. Relación con la resistencia a la insulina

El síndrome metabólico, caracterizado por incrementos en la circunferencia de la cintura, en la presión arterial y en las concentraciones de triglicéridos, combinados con una reducción en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y con evidencia de intolerancia a la glucosa, resulta de la interacción de la obesidad visceral o central con la resistencia a la insulina. Este síndrome presenta una situación clínica de inflamación sistémica y de incremento de riesgo cardiovascular. (Thomas y col, 2006)

Los factores característicos del síndrome metabólico son: obesidad visceral abdominal, dislipemia aterogénica (niveles elevados de triglicéridos y de partículas LDL de pequeño tamaño y niveles bajos de colesterol HDL), tensión arterial elevada, resistencia a la insulina (con o sin intolerancia a la glucosa) y estados protrombóticos y proinflamatorios. (Thomas y col, 2006)

La deficiencia de insulina, la obesidad central y la resistencia a la insulina están estrechamente relacionadas; la obesidad puede ser el factor inicial, seguido por la resistencia a la insulina y finalmente un déficit en la secreción de insulina, que bien puede ser relativa o absoluta. Alternativamente, la resistencia a la insulina puede representar el evento inicial, seguido de la obesidad, y subsecuentemente surgir un

estado de deficiencia a la insulina como consecuencia de la incapacidad de las células β pancreáticas para mantener un adecuado flujo de insulina. (Thomas y col, 2006) Por tanto, el síndrome metabólico es la consecuencia de la interacción de una serie de factores genéticos y medioambientales que aumentan el riesgo cardiovascular, estando asociado a la resistencia a la insulina. (Tebar Masso y col, 2005)

Por su parte, la resistencia a la insulina se puede definir como un estado metabólico en que cualquier concentración plasmática de insulina produce un menor efecto en los tejidos periféricos que el conseguido por su efecto biológico puro.

La patogénesis del síndrome metabólico es compleja. En unas personas median más los factores genéticos (genes relacionados con la obesidad, o con la sensibilidad a la insulina) y en otras los medioambientales (sedentarismo, dieta hipercalórica). Pero en cualquier caso la obesidad central pudiera ser el eje sobre el que pivotan las demás alteraciones, así como el principal inductor de resistencia a la insulina. (Tebar Masso y col, 2005)

La obesidad central constituye un criterio único y crítico dentro del síndrome metabólico. No todas las células grasas tienen el mismo metabolismo. La actividad de los adipocitos pequeños dentro del tejido adiposo visceral abdominal es la responsable de muchos de los cambios metabólicos que aparecen en el síndrome metabólico. (Thomas y col, 2006)

Los adipocitos viscerales son resistentes a la insulina, con una expresión incrementada de receptores adrenérgicos, un aumento de lipólisis mediada por catecolaminas, y un incremento del efecto antilipolítico mediado por la insulina. Todo ello conduce a un aumento de la liberación plasmática de AGL. (Thomas y col, 2006)

Abordamos a continuación los factores etiológicos de resistencia a la insulina, así como alteraciones asociadas:

FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA (Olelsky y col, 2003)

- A. Secreción anormal de insulina por las células β -pancreáticas
- Falta de conversión de proinsulina a insulina.
 - Anomalías de la molécula de insulina

B. Interferencia con la insulina a nivel circulatorio

- Presencia de anticuerpos antiinsulina
- Presencia de altas concentraciones de hormonas contrareguladoras (GH, cortisol, catecolaminas o glucagón)
- Presencia de adipocinas (TNF- α , IL-6, resistina)
- Presencia de altas concentraciones de AGL

C. Alteraciones de los tejidos periféricos

- Anticuerpos anti-receptor de insulina
- Alteraciones del receptor de insulina
- Alteraciones post-receptor de insulina

***ALTERACIONES ASOCIADAS A LA RESISTENCIA A LA INSULINA E
HIPERINSULINISMO*** (Reaven y col, 2004)

A. Intolerancia a la glucosa

- Glucosa anormal en ayunas
- Intolerancia a la glucosa

B. Dislipemia

- Hipertrigliceridemia
- Disminución de la concentración plasmática de HDL
- Aumento postprandial de lipoproteínas ricas en triglicéridos
- Existencia de LDL pequeñas y densas

C. Disfunción endotelial

- Aumento de la adhesión de células mononucleares
- Aumento de la concentración plasmática de moléculas de adhesión celular
- Aumento de la concentración plasmática de dimetil-arginina asimétrica
- Disminución de vasodilatación dependiente de endotelio

D. Aumento de factores procoagulantes

- Aumento de PAF-1
- Aumento de fibrinógeno

E. Cambios hemodinámicos

- Aumento del sistema nervioso simpático
- Aumento de la retención renal de sodio

F. Aumento de factores de la inflamación

- PCR

G. Alteración del metabolismo del ácido úrico

- Hiperuricemia

H. Aumento de la concentración plasmática de testosterona de origen ovárico en la mujer con síndrome de ovario poliquístico

I. Síndrome de apnea obstructiva del sueño

El síndrome metabólico identifica a sujetos con un marcado riesgo cardiovascular y desarrollo de DM tipo II al agrupar al menos tres criterios y que, con mayor frecuencia, aparecen en individuos con resistencia a la insulina. Es pues, una entidad clínica concreta y evaluable. (Becerra Fernández y col, 2005)

No existen criterios bien definidos para el diagnóstico del síndrome metabólico, aunque en la práctica clínica los pacientes son fácilmente reconocibles por sus múltiples factores de riesgo, y entre ellos el más común es el exceso ponderal. (Alberti y col, 1998) Con el objeto común de identificar sujetos con riesgo cardiovascular lo más tempranamente posible, diferentes propuestas han sido desarrolladas por varios grupos para definir síndrome metabólico. La IFD (International Diabetes Federation) introdujo unos criterios diagnósticos con vocación de unificar los ya existentes, y que más que añadir confusión parecen clarificar el panorama diagnóstico. (IDF, 2005)

Y así, consideran que para el diagnóstico de síndrome metabólico es necesaria e imprescindible la existencia de obesidad central, medida por el perímetro de la cintura, y otros dos factores adicionales de entre los cuatro descritos en la **Tabla I4**. (IDF, 2005) En cuanto a estos factores adicionales, son tomados casi literalmente de ATP III, pero con tres salvedades: a) son criterios secundarios que hay que añadirse al de obesidad central; b) señala que cualquiera de ellos debe considerarse que existe si el paciente está en tratamiento específico para esa condición; y c) el punto de corte para la glucemia $\geq 100\text{mg/dl}$, asumiendo las nuevas directrices de la ADA (American Diabetes Association). (ADA, 2005)

Por otra parte, la IFD ha destacado el importante papel de otros parámetros relacionados con el síndrome metabólico, a los que define como “estándar platino”:

- Distribución anormal de la grasa corporal
- Dislipemia aterogénica
- Alteraciones de los hidratos de carbono.
- Resistencia a la insulina
- Regulación vascular alterada
- Estado protrombótico, proinflamatorio y hormonal.

Tabla I4. Criterios del síndrome metabólico según la IDF (2005).

Para que una persona sea diagnosticada de SM debe tener:
<u>OBESIDAD CENTRAL</u> Perímetro de cintura: >94 cm para hombres europeos y 80 cm para mujeres europeas (u otros valores para otros grupos y etnias)
Más al menos dos cualquiera de los siguientes cuatro factores: - <u>TRIGLICERIDOS</u> ≥ 150 mg/dl o tratamiento - <u>HDL-COLESTEROL</u> <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres, o tratamiento - <u>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</u>: PAS ≥ 130 mmHg, PAD ≥ 85 mmHg, o tratamiento - <u>HIPERGLUCEMIA EN AYUNAS</u> ≥ 100 mg/dl, o ya diagnosticado de diabetes

Sugiere que estos parámetros deben ser tenidos en cuenta e investigados, queriendo propiciar el análisis de su poder predictivo en identificar sujetos con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (y diabetes). Estos factores adicionales que recomiendan investigar podrían en un futuro producir modificaciones de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico una vez sean validados en diferentes grupos étnicos. Por eso, no sería de extrañar que a medida que los estudios aporten nuevas evidencias necesitemos de nuevos criterios para diagnosticar el síndrome metabólico. (IDF, 2005)

En 2009 hubo una declaración científica entorno a criterios de diagnóstico del síndrome metabólico realizadas por varias instituciones: International Diabetes Federation (IDF), American Heart Association/National Heart (AHA), World Heart Federation (WHF), International Atherosclerosis Society (IAS) and International Association for the Study of Obesity (IASO) proponiendo “Harmonized 2009”, la cual requería tres de los cinco componentes incluidos en la definición de IDF del diagnóstico de síndrome metabólico y no considera la obesidad central como componente obligatorio. (Alberti y col, 2009)

1.6.2. Factores del Síndrome Metabólico

1.6.2.1. Perímetro de la cintura

El IMC se correlaciona con la masa grasa (MG), pero no con la distribución de la misma. El aumento de MG a nivel troncular es un factor de riesgo metabólico independiente del IMC. Para valorar con técnicas antropométricas la distribución regional de la grasa en pacientes obesos se ha utilizado varias circunferencias, perímetros e índices. Los índices cintura/cadera y cintura/muslo han sido sustituidos por el perímetro sagital y, sobre todo, por el perímetro de cintura. (Molarius y col, 1998)

Con esta técnica, y como parámetro de riesgo cardiovascular, el punto de corte está en 88 cm en la mujer y 102 cm en el hombre. En el paciente obeso mórbido, la circunferencia de cintura está muy por encima de estos valores en el 100% de los pacientes. (Garcia y col, 2005)

Existen limitaciones técnicas en la determinación de este parámetro: por la voluminosidad del perímetro en pacientes con alto IMC y por el peso de la grasa troncular que muchas veces cuelga muy por debajo de las referencias anatómicas necesarias para realizar la medida. La relación directa entre IMC y diámetro de cintura en el paciente obeso disminuye progresivamente a partir de un $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ y, probablemente, es debido más a las dificultades técnicas de la medida que a la propia relación.

1.6.2.2. Tensión arterial

Es conocido que los sujetos con obesidad abdominal presentan mayor riesgo de hipertensión arterial (HTA). Esto probablemente sea debido al papel central de la resistencia a la insulina en la patogénesis de la hipertensión asociada a la obesidad. Entre las posibles vías patogénicas encontramos:

- Sensibilidad a la sal
- Hiperactividad del sistema nervioso simpático
- Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina

Este último es uno de los mecanismos que mejor pueden explicar la relación entre la obesidad y la HTA. La hiperinsulinemia puede ejercer numerosos efectos que contribuyen al incremento de la presión arterial. Se conoce el efecto antinatriurético de la insulina. Aunque los mecanismos exactos de esta natriuresis no son bien conocidos, parece que se produce por un aumento de la reabsorción tubular de sodio a nivel distal. (Gupta y col, 1992)

Por otro lado, se ha observado en estudios *in vitro* que la insulina es un estimulador potente de la proliferación del endotelio vascular y de la musculatura lisa, por lo que puede conducir a una hipertrofia de la pared vascular. (Banskota y col, 1989) (De Frunzo y col, 1987)

Gran número de mecanismos de transporte iónico a través de la membrana están regulados por la insulina. La insulina estimula la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, que es responsable del mantenimiento del balance normal de K^+ intra y extracelular. (De Frunzo y col, 1987)

Si esta bomba es insensible a la insulina se produce un aumento del Na^+ intracelular y un descenso del K^+ . Además, también regula la bomba Ca^{2+} -ATPasa, que desempeña un papel principal en el mantenimiento del calcio intracelular; si esta bomba es resistente a la acción de la insulina se produce un aumento de calcio intracelular que desencadena hiperreactividad vascular e hipertensión.

1.6.2.3. Glucosa

El nexo de unión entre la diabetes y la obesidad es la resistencia a la insulina. La DM tipo II es tres veces más común en obesos respecto a sujetos con normopeso. El riesgo de desarrollar DM tipo II aumenta exponencialmente con el incremento de IMC.

Inicialmente el hiperinsulinismo compensador mantiene la normoglucemia, pero finalmente, en determinados pacientes, se produce un fracaso de las células β apareciendo una insulinopenia relativa y el desarrollo de DM tipo II. (Hernandez Mijares y col, 2005)

Los pacientes obesos genéticamente predispuestos a desarrollar DM tipo II presentan a lo largo de su evolución distintas etapas: inicialmente, una fase normoglucemia con resistencia insulínica e hiperinsulinismo; posteriormente aparece la intolerancia hidrocarbonada, con incremento de la glucemia postprandial; y, finalmente, aumento de la glucemia basal y desarrollo de DM tipo II. (Hernandez Mijares y col, 2005) El desarrollo de resistencia a la insulina se relaciona estrechamente con el incremento de tejido adiposo, especialmente en el área intrabdominal.

Por otro lado, un aumento de AGL provocara: (Andrew y col, 2002)

- Dificultar la acción de la insulina sobre la disposición de glucosa y su oxidación.
- Acelerar la producción de glucosa hepática.
- Inhibición de la secreción de insulina endógena
- Contribuir a una hipertrigliceridemia.

El incremento de AGL conduce al incremento del ratio AcetilCoA/CoA y otros mediadores del ciclo de Krebs, como el citrato, que promueve la inhibición alostérica de enzimas de la vía glucolítica disminuyendo por tanto la oxidación de la glucosa. Se acumularan intermediarios de la ruta como la glucosa-6P; este reduce el transporte mediado por GLUT-4, disminuyendo el consumo celular de glucosa al interferirse su transporte intracelular. Esta disminución de glucosa conlleva una disminución de la síntesis de glucógeno y aceleración de glucosa hepática. (Andrew y col, 2002)

El Acetil-CoA en estado hiperglucémico, sirve de sustrato para la síntesis de AGL, que con el glicerol-3P (intermediario de glucólisis) se esterifica dando lugar a la síntesis de triglicéridos. (Andrew y col, 2002)

1.6.2.4. Triglicéridos

La obesidad abdominal constituye una de las principales causas de dislipemia secundaria, siendo las alteraciones fundamentales, la elevación de los triglicéridos, una disminución de HDL y la aparición de partículas aterogénicas de lipoproteínas de densidad intermedia (LDL) pequeñas y densas. A su vez, la hipertrigliceridemia se asocia con una mayor concentración de lipoproteínas de baja densidad (VLDL) que, a diferencia de las VLDL de la persona no dislipémica, son más grandes y con mayor carga de triglicéridos. Esto provoca que la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática no consigan una hidrólisis total de sus triglicéridos, dando lugar a una LDL que anormalmente tiene triglicéridos en su composición, tras cuya pérdida pasaran a ser pequeñas y densas y por tanto aterogénicas. También las HDL se cargan de triglicéridos de forma anormal y disminuye su papel antiaterogénico. En cualquier caso, la dislipemia de la obesidad abdominal debe considerarse como aterogénica y tenerse en cuenta en la valoración clínica del paciente obeso. (Tebar Masso y col, 2005)

La dislipemia del obeso está representada principalmente por hipertrigliceridemia y por disminución de HDL. Sin embargo un análisis lipoproteico más preciso en el sujeto obeso muestra la existencia de una mayor concentración VLDL y de un aumento de su tamaño respecto a las de individuo normopeso, así como a la aparición de unas LDL pequeñas y densas que globalmente expresan un aumento de apolipoproteína B y que son más aterogénicas que en condiciones de normalidad. Es decir, el obeso tiene un perfil lipídico aterogénico, lo que unido a los otros factores también inductores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión etc., hace que el perfil de riesgo cardiovascular del obeso sea muy alto. Sin embargo, estas alteraciones no aparecen en cualquier tipo de obesidad, sino que están ligadas especialmente a la obesidad central, y muy especialmente a la intrabdominal, aquella que se corresponde con la existencia de síndrome metabólico. (Tebar Masso y col, 2005)

Estas alteraciones dependen fundamentalmente, aunque no exclusivamente, del depósito de grasa intrabdominal, depósito que depende de múltiples factores genéticos y medioambientales, entre los que se encuentra el balance energético positivo, la acción de enzimas como las lipasas, de hormonas como la insulina y las catecolaminas o incluso de la acción del sistema nervioso autónomo. (Tebar Masso y col, 2005)

La lipoproteína lipasa (LPL) es la enzima que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en los quilomicrones y VLDL. Los ácidos grasos liberados por la acción LPL pueden reesterificarse y almacenarse en el tejido adiposo como triglicéridos, oxidarse y ser utilizados como fuente de energía por el músculo, alcanzar el tejido adiposo marrón e intervenir en la regulación de la termogénesis o pueden ser reutilizados en la síntesis de triglicéridos y nuevas VLDL en el hígado. En determinadas circunstancias, cuando estos AGL llegan al hígado y al músculo, serán determinantes en la aparición de resistencia a la insulina. Tal es el protagonismo de la LPL en el metabolismo lipídico que en la actualidad se describe una acción proaterogénica de la LPL expresada por el macrófago y una acción antiaterogénica de la LPL expresada en el tejido adiposo y el músculo. (Mead y col, 2002)

Otra lipasa es la conocida como lipasa sensible a las hormonas (HSL). Es la enzima encargada de movilizar la grasa almacenada, acción que es estimulada fundamentalmente por las catecolaminas e inhibida por la insulina. La inhibición ejercida por la insulina no es igual para el tejido adiposo subcutáneo que para el visceral, siendo la respuesta antilipolítica mayor en aquel que en este. Por otra parte, los adipocitos viscerales presentan una respuesta lipolítica aumentada a la acción de las catecolaminas que se ha relacionado con una mayor sensibilidad de los receptores $\beta 1$ y $\beta 3$, así como una menor sensibilidad antilipolítica por los receptores $\alpha 2$. (Holm y col, 2000)

Una tercera lipasa, la lipasa hepática (LH), también tiene interés en la obesidad. La LH realiza su acción hidrolizando los triglicéridos de las lipoproteínas residuales tanto de las VLDL, de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) como de los quilomicrones. La LH se correlaciona positivamente con la obesidad visceral, situación en que vamos a encontrar un aumento de HDL y LDL cargadas de triglicéridos. Además, la LH también hidroliza los triglicéridos de estas lipoproteínas, dando lugar a

la aparición de LDL pequeñas y densas y a una disminución de las HDL, lo que se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. (Reusch y col, 2002)

En esta evolución fisiopatológica del tejido adiposo y la resistencia a la insulina hacia la dislipemia también interviene el cortisol. En las células, una enzima clave para la utilización del cortisol es la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD), de las que se conocen dos subtipos: el 1 y 2. El tipo 1 transforma la cortisona en cortisol y el tipo 2 cortisol en cortisona. La actividad de la 11 β -HSD tipo 1 en el tejido adiposo visceral es mayor que en el subcutáneo. Así, conforme aumenta la grasa visceral, la producción de cortisol es mayor y esto hace que, a su vez, aumente el depósito de grasa en el área visceral, que también se incrementa la resistencia a la acción de la insulina y al mismo tiempo que aumente la actividad lipolítica al potenciarse la acción de las catecolaminas vía receptor β , lo que induce una mayor concentración de AGL circulantes (AGL). (Bujalska y col, 1997)

Así pues, el punto de partida de la dislipemia estaría desencadenado por la aumentada lipólisis en el tejido adiposo visceral y, por tanto por un incremento en la liberación de AGL por este tejido. En los estados de resistencia a la acción de la insulina, los AGL del tejido adiposo visceral son conducidos a través de la porta hacia el hígado, lugar al que también llegan los AGL del tejido adiposo subcutáneo. Ya en el hígado, los AGL son utilizados en su mayor parte en la síntesis de triglicéridos, a la vez que actúan como estímulo para la formación de apolipoproteína B100 (apo B100) y, por tanto, para la formación de VLDL bajo la acción de la proteína transferidora de triglicéridos. Las VLDL así formadas se caracterizan, además de presentar una concentración plasmática mayor de lo normal, por ser más grandes por su contenido en triglicéridos. (Tebar Masso y col, 2005)

En condiciones normales las VLDL plasmáticas van desprendiéndose de los triglicéridos por la acción de la LPL y cargándose de colesterol procedente de las HDL y las LDL mediante la acción de la proteína transferidora de esteres de colesterol (PTEC). En la obesidad visceral aumenta la actividad PTEC, lo que se traduce por un lado en una disminución de la concentración de HDL y, por otro, en que las VLDL con su gran carga de triglicéridos transfieren una mayor cantidad de estos tanto a las LDL como a las HDL. Sobre estas lipoproteínas tendrán que actuar tanto la LPL como la LH para proceder a la hidrólisis de los triglicéridos y dejar lipoproteínas que contienen

exclusivamente colesterol. Estas VLDL ya con menos carga de triglicéridos y con la adquisición de esteres de colesterol, es decir, en forma de VLDL residuales o IDL vuelven al hígado para, por un lado, ser captados por el receptor hepático de LDL (apo B100/E) y, por otro, y bajo la acción de la LH, perder su carga de triglicéridos y transformarse en LDL, operación en las que se pierden todas las apoproteínas menos la apo B100. (Tebar Masso y col, 2005)

En condiciones normales tendremos unas LDL morfológica y funcionalmente normales. Sin embargo, cuando estas IDL están excesivamente cargadas de triglicéridos, la deslipidación por la LH puede ser incompleta, dando lugar a unas LDL estructuralmente anormales por su contenido en triglicéridos. Estas LDL cuyos triglicéridos terminan siendo hidrolizados por la LPL y LH, se transforman en unas lipoproteínas pequeñas y densas aterogénicas. (Tebar Masso y col, 2005)

Además de las alteraciones ya descritas, la otra condición que caracteriza a la obesidad abdominal es el descenso de las cifras de HDL. En esta alteración de las HDL, por acción de la PTEC aumentan las cifras de HDL₃ a expensas de una disminución HDL₂ clásicamente asociadas a la protección cardiovascular. También disminuye, pues, el cociente HDL₂/HDL₃. (Tebar Masso y col, 2005)

1.6.2.5. HDL

1.6.2.5.1. Metabolismo, composición y funciones de las HDL

Una elevación del LDL colesterol y reducción de las HDL es un factor de riesgo independiente que predice desarrollo de enfermedad cardiovascular. (Miller y col, 1975) (Gordon y col, 1977) (Salmon y col, 1992) La relación entre HDL y riesgo cardiovascular es compleja debido a que la evaluación de riesgo teniendo en cuenta solo la concentración de HDL es engañosa, debido a la existencia de distintas subpoblaciones de estas lipoproteínas. (Eirini y col, 2010) Adicionalmente a la cantidad, la velocidad con que se realizan otras funciones (Pérez-Méndez y col, 2004) de las HDL son muy importantes en cuanto a su poder de ateroprotección. (Eirini y col, 2010)

Trastornos en donde aparecen niveles muy disminuidos de HDL con deficiencia en la función lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) no está asociados a incrementos

de enfermedad cardiovascular. Por tanto, se potencia la idea que las HDL no protegen directamente contra la aterosclerosis y que la relación inversa entre los niveles de HDL y enfermedad cardiovascular podría reflejar una interacción metabólica con otra clase de lipoproteínas. (Brian y col, 2001) Los niveles de HDL podrían considerarse como una medida cruda del efecto protector de las HDL debido a que se han visto HDL heterogéneas en cuanto a su estructura y funcionalidad. Numerosos estudios han revelado diferencias entre las subclases de HDL, es decir, no todas las subclases de HDL son igualmente protectoras. (Brian y col, 2001)

Composición de las HDL

Las HDL son complejos macromoleculares, pseudomicelares, constituidos por lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol) y por proteínas llamadas apolipoproteínas (apo). Los lípidos anfipáticos se organizan en una monocapa en la superficie del complejo, y presentan sus grupos polares hacia el medio acuoso. Entre estos lípidos se encuentran componentes biológicamente activos como la fosfatidilcolina y la esfingomielina. (Jerzy-Roch y col, 2005) (Ponce Gutiérrez y col, 2013) La estabilidad de esta monocapa está garantizada por las apolipoproteínas. Los lípidos no polares son insolubles en un medio acuoso como el plasma y en consecuencia, se sitúan en el interior de las lipoproteínas, de manera tal que evitan las interacciones con grupos polares que serían físicoquímicamente desfavorables. Por tanto, el transporte de los lípidos en el plasma está garantizado. (Pérez-Méndez y col, 2004)

Las HDL son las lipoproteínas más pequeñas (diámetro=7.4-12 nm) (Barter y col, 2002) y más densas, con una mayor proporción proteica (55-60 % de su masa neta) y una densidad entre 1.063-1.21 g/ml. Una clasificación con base en la densidad de flotación (ρ) las distingue en HDL₂ ($1.063 < \rho < 1.12$ g/ml) y HDL₃ ($1.12 < \rho < 1.21$ g/ml). Las HDL₂ son ricas en lípidos hidrofóbicos mientras que las HDL₃ están formadas principalmente por fosfolípidos y proteínas. (Pérez-Méndez y col, 2004) No obstante, se trata de una familia muy heterogénea de lipoproteínas, habiéndose definido varias subpoblaciones de diferente composición lipídica y proteica, y por tanto, con densidad, tamaño y carga distintas. (Barter y col, 2002)

La heterogeneidad de las HDL resulta de la velocidad de síntesis y de catabolismo de las partículas, y de la acción de enzimas y proteínas de transporte que las remodelan continuamente. (Pérez-Méndez y col, 2004) (Nus y col, 2008) Estas diferencias estructurales condicionan, a su vez, que cada subpoblación de HDL tenga funciones fisiológicas diferentes. (Nus y col, 2008) (Kingwell y col, 2014) (Kontush y col, 2013) (Rosenson y col, 2011) (Camont y col, 2011)(Kontush y col, 2010) (Huang y col, 2011) (Rosenson y col, 2013) (Camont y col, 2013) (De Souza y col, 2010) (Laplaud y col, 1998)

Se han identificado 5 subfracciones de HDL. De la más grande a la más pequeña los subtipos son: HDL_{2a}, HDL_{2b}, HDL_{3a}, HDL_{3b} y HDL_{3c}. La fracción HDL₂ es la más ateroprotectora, mientras que las partículas pequeñas HDL₃ son las mejores aceptoras de colesterol de tejidos periféricos y también tienen mejores propiedades antioxidantes.

Las HDL esféricas maduras contienen un 45-55% de apolipoproteínas, un 26-32% de fosfolípidos, un 15-20% de colesterol esterificado, un 3-5% de colesterol libre y aproximadamente un 5% de triglicéridos. El principal componente de las HDL es la apolipoproteína A1 (apo A1), la cual juega un papel importante en la biogénesis y función de las HDL. (Eirini y col, 2010) La concentración plasmática de apo A1, en condiciones normales (sin intervención farmacológica), se correlaciona estrechamente con la concentración plasmática de HDL. (Ponce Gutiérrez y col, 2013)

La mayor proporción proteica de HDL la constituyen las apo A1 y A2. Las HDL contienen varias proteínas que son menos abundantes como la apo C1, C2, C3, E, J y L, además de otras proteínas enzimáticas como la LCAT, paraoxonasa (PON), el factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (PAF-AH) y la glutatión peroxidasa (GPX). (Hima Bindu y col, 2011) Además, durante la inflamación aparecen nuevas proteínas unidas a las HDL, como la proteína amiloide A (SAA) y la ceruloplasmina. (Canales y col, 2003)

Apo A1 y apo A2

La apolipoproteína A1 (apo A1) se ha asociado a resistencia a la aterosclerosis en estudios epidemiológicos. El mecanismo por el cual tiene esta propiedad sería la

mejora del transporte reverso de colesterol. Diversos estudios indican que la apo A1 podría inhibir varias etapas de la acumulación de lípidos oxidados promotores de inflamación. (Van Lenten y col, 2001) Estudios *in vitro* establecen que la apo A1 favorece la resistencia a la oxidación de las LDL por la enzima lipooxigenasa, enzima involucrada en la oxidación de ácidos grasos. (Navab y col, 2000) (Navab y col, 1991) Además, la apo A1 elimina moléculas pro-oxidantes, traducándose esto en un incremento de la resistencia a la oxidación de las células de la pared arterial. (Navab y col, 2000) La apo A1 se asocia a otras moléculas como el HPETE (ácido hidroxiperoxieicosatetraenoico) y el HPODE (ácido hidroxiperoxiocetadecanodienoico), siendo estas moléculas susceptibles de oxidarse bajo condiciones de estrés oxidativo. (Eirini y col, 2010)

Apo J

La apo J, también conocida como clusterina, es una glicoproteína que está presente en subpoblaciones de HDL junto a PON y apo A1. Tiene diversas funciones, como la regulación del complemento, transporte lipídico, apoptosis y protección de membranas en la interfase fluido-tejido. (Van Lenten y col, 2001) La apo J es un reactante de fase aguda inducida por la administración de endotoxina, factor de necrosis tumoral o interleucina 1 (IL-1). (Van Lenten y col, 2001) La apo J es a su vez capaz de inhibir la oxidación de LDL en las células de la pared arterial, además es capaz de secuestrar o retirar las moléculas necesarias para la oxidación de las LDL. (Van Lenten y col, 2001)

PAF-AH

El factor activador de plaquetas (PAF) es un fosfolípido biológicamente activo involucrado en la inflamación, anafilaxis y reproducción. PAF es inactivado por la PAF-AH, la cual quita un grupo acetil- en posición sn-2 de la PAF. (Van Lenten y col, 2001) PAF-AH es una enzima monomérica de 43 kDA secretada principalmente por los macrófagos. En plasma, aproximadamente el 70% está unida a las LDL y el resto se encuentran unidas a las HDL. Esta enzima regula los niveles plasmáticos de PAF, por lo tanto tiene propiedades antiinflamatorias y antialérgicas. (Van Lenten y col, 2001)

PAF-AF también está relacionada con la metabolización de fosfolípidos oxidados, mediante la hidrólisis en posición sn-2 de los ácidos grasos de cadena corta. (Van Lenten y col, 2001) Algunos autores sugieren que las propiedades antioxidantes de las HDL se deben a esta proteína. (Marathe y col. 2003)

Paraoxonasa

La paraoxonasa (PON) es una enzima arildialquilfosfatasa que hidroliza el enlace éster O-P del paraoxón, el diazoxón y gases nerviosos como el sarín y somán entre otros sustratos. (Durrington y col, 2001). La PON es sintetizada, almacenada y secretada fundamentalmente por el tejido hepático. La PON circula asociada a las HDL y una pequeña cantidad está unida a las VLDL (Deakin y col, 2005) y quilomicrones. (Fuhrman y col, 2005) La PON es una proteína transmembrana anclada a las HDL. (Sorenson y col, 1999) La apo A1 interviene en la estabilización de la actividad enzimática de la PON cuando la proteína es secretada. En condiciones fisiológicas la PON se disocia de las HDL, incrementándose la forma libre cuando se asocia a enfermedades con alto estrés oxidativo. (Rosenblat y col, 2013) (Rosenblat y col, 2012) Esta enzima inhibe la oxidación de las LDL y facilita el transporte reverso del colesterol. (Navab y col, 1996) Por otro lado, la PON puede ser transferida desde las HDL hacia las membranas celulares y protegerlas intra y extracelularmente contra el estrés oxidativo. (Efrat y col, 2008) (Deakin y col, 2011) La estructura y funciones de esta enzima se comentaran posteriormente con mayor extensión en el capítulo correspondiente.

Glutación peroxidasa

La enzima glutación peroxidasa cataliza la reducción de hidroperóxidos, incluyendo peróxido de hidrógeno, oxidando el glutatión y protegiendo a la célula del daño oxidativo. Cada subunidad contiene una selenocisteína en el sitio de acción que participa en la reducción de dos electrones del sustrato peróxido. La enzima utiliza el glutatión como donador de electrones para generar la forma reducida de selenocisteína.



Proteína amiloide A

La proteína amiloide A (SAA) es un reactante de fase aguda. Como resultado de esta respuesta de fase aguda, las HDL exhiben un aumento de SAA y una pérdida de apoA1. Cuando las lipoproteínas HDL están enriquecidas en SAA promueven una menor capacidad de transporte reverso de colesterol debido a una actividad LCAT disminuida. SAA cambia también la afinidad de las HDL por diversos tipos celulares. (Van Lenten y col, 2001) En estudios en animales se ha visto que en la respuesta de fase aguda, la SAA está incrementada con niveles de PON y PAF-AH disminuidos. (Van Lenten y col, 2001) Por tanto, durante una respuesta inflamatoria, la SAA podría provocar cambios en las HDL, con una pérdida de diversas proteínas (PON, PAF-AH y LCAT) reduciendo la capacidad de inhibir la oxidación de las LDL. (Van Lenten y col, 2001) Además, la LCAT es otra enzima asociada a las HDL capaz de hidrolizar fosfolípidos oxidados. (Van Lenten y col, 2001)

Ceruloplasmina

La ceruloplasmina es otro reactante de fase aguda que transporta el 95% del cobre plasmático. Estudios *in vitro* con HDL enriquecidas con ceruloplasmina han comprobado que altera la capacidad de HDL de inhibir las modificaciones de LDL en la pared aórtica en sistemas de cultivos celulares. (Van Lenten y col, 2001) Es decir, las HDL podrían estar involucradas, por su contenido en su superficie de ceruloplasmina, en la regulación de las modificaciones patológicas de las LDL en la respuesta de fase aguda. (Van Lenten y col, 2001)

Metabolismo de las HDL

Las partículas de HDL nacientes sufren un proceso de transformación intravascular mediante la acción de diversas enzimas:

- Enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT): en el interior de la molécula discoidal de HDL naciente, la LCAT cataliza la transferencia de grupos 2-acil desde la lecitina al colesterol libre, con lo que se generan ésteres de colesterol y lisolecitina. Los ésteres de colesterol son más hidrófugos, es decir,

esta esterificación provoca que el colesterol pierda su carácter anfipático, abandonando la superficie de la lipoproteína para situarse en el interior de la partícula en el núcleo, aumentando el tamaño de la misma. (Pérez-Méndez y col, 2004) Así se forma la molécula madura de HDL, grande y esférica. (Badimón y col, 2010) (Curtiss y col, 2006)

➤ Proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC): es una glicoproteína sintetizada en el hígado y en el tejido adiposo, que circula unida a lipoproteínas en el plasma. La PTEC promueve la transferencia de ésteres de colesterol de las partículas de HDL a las lipoproteínas que contengan la apo B (LDL, quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)) a cambio de triglicéridos. Es decir, de manera inversa transfiere triglicéridos desde las VLDL, quilomicrones y LDL a las HDL, de ahí que se produzca la migración de ésteres de colesterol de nuevo a LDL, de manera que se reduce el tamaño de la partícula de HDL. (Badimón y col, 2010) (Cuchel y col, 2006) (Shah y col, 2007)

➤ Otras proteínas implicadas son: la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLPT) y diferentes lipasas lipoproteinlipasa (LPL), lipasa hepática y lipasa endotelial (LE). (Ponce Gutiérrez y col, 2013). Los triglicéridos de las HDL maduras son hidrolizados por la lipasa hepática. Esta hidrólisis, en asociación con la actividad de la proteína de transporte de fosfolípidos, disminuye el tamaño de las HDL maduras, y las transforma en HDL nacientes, pobres en fosfolípidos, que pueden reiniciar el ciclo de captación de colesterol. (Badimón y col, 2010) (Barter y col, 2007)

Las HDL son transportadas al hígado por dos rutas (transporte reverso de colesterol):

1. Directamente por unión al receptor scavenger SR-B1. El flujo de colesterol libre mediado por la molécula SR-B1 tiene lugar sólo hacia aceptores que contengan fosfolípidos (es decir, HDL y apolipoproteínas lipidadas), y es bidireccional, en dependencia del gradiente de concentración a ambos lados de la membrana. (Badimón y col, 2010) (Yvan-Charvet y col, 2008)

2. Los ésteres de colesterol y los fosfolípidos, por acción conjunta de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la lipasa hepática, son

transferidos de nuevo a las LDL y VLDL, quienes a su vez transfieren triglicéridos a las HDL formando HDL pobres en ésteres de colesterol y ricas en triglicéridos. Las LDL y las VLDL ingresarán en el hígado a través de los receptores de LDL (Barter y col, 2002) y las HDL perderán sus triglicéridos convirtiéndose de nuevo en pre-HDL. (Nus y col, 2008)

El factor más determinante en las concentraciones plasmáticas de HDL y apo A1 es la tasa de eliminación de esta última. (Ponce Gutiérrez y col, 2013) Los riñones, el hígado y los tejidos productores de esteroides (glándulas suprarrenales, ovarios y testículos) son los sitios principales de catabolismo de las HDL. Este catabolismo puede efectuarse mediante: a) la endocitosis y degradación lisosómica de toda la partícula (incluida la apo A1), que ocurren tanto en el hígado como en el riñón, y b) captación selectiva de colesterol, es decir, retirada del colesterol y de otros lípidos de la partícula, sin afectar al contenido proteínico. El mecanismo mejor caracterizado es la captación hepática por el SR-B1. El colesterol libre movilizado en HDL puede excretarse directamente a la bilis o convertirse en ácidos biliares, previamente a la excreción biliar (la enzima encargada de esta reacción es la 7α -hidroxilasa). (Badimón y col, 2010) (Rader y col, 2006)

Funciones de las HDL

El transporte reverso de colesterol (TRC) se define como la extracción de colesterol de los tejidos extra-hepáticos y su movilización hacia el hígado para su metabolización y eventual excreción intestinal con los ácidos biliares. Las HDL tienen un papel central en la extracción de colesterol de las lesiones ateroscleróticas y en su transporte hasta el hígado. (**Figura I3**) (Lewis y col, 2005)

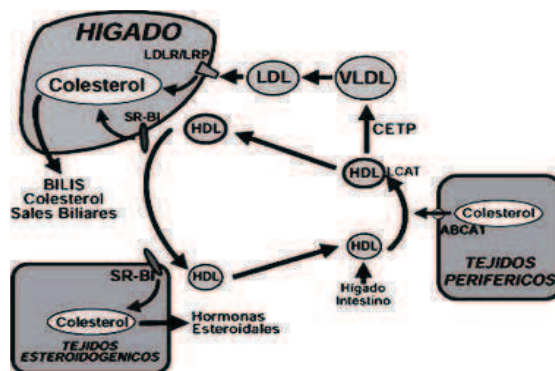


Figura I3. Transporte reverso de colesterol (TRC)

Este ciclo comienza con la transferencia de colesterol y fosfolípidos desde las células por el transportador ABCA1, una proteína de membrana (receptor dependiente de ATP, ATP-binding cassette) que utiliza ATP para bombear colesterol y fosfolípidos de manera activa hacia el exterior de las células, (Brooks-Wilson y col, 1999) con el concurso de las apo A1 pobres en lípidos. De esta forma se sintetizan las pre β -HDL o HDL nacientes. (Badimón y col, 2010) (Brunham y col, 2006) El movimiento de colesterol libre es unidireccional, únicamente desde las células a las apolipoproteínas pobres en lípidos, (Badimón y col, 2010) (Brunham y col, 2006) (Yokoyama y col, 2006) que por un mecanismo aún desconocido comienzan a cargarse de colesterol libre. (Barter y col, 2002) Estas pre β -HDL por acción de la LCAT (que esterifica el colesterol libre) se convierten en α -HDL esféricas y pequeñas. Por acción de la LCAT y la PLTP sobre estas α -HDL esféricas y pequeñas, se convierten en α -HDL grandes y esféricas.

Acciones ateroprotectoras de las HDL no relacionadas al TRC

a) HDL induce la proliferación celular (Figura I4, nº 5 y 8)

Los efectos moduladores de las HDL sobre el crecimiento celular se describen con discrepancias, ya que hay estudios que indican efectos estimuladores mientras otros trabajos informan del carácter inhibitor sobre el crecimiento celular. (Nofer y col, 2002) Ciertos autores sugieren que pueden promover el crecimiento celular simplemente suministrando nutrientes como es el colesterol y AGL. (Nofer y col, 2002)

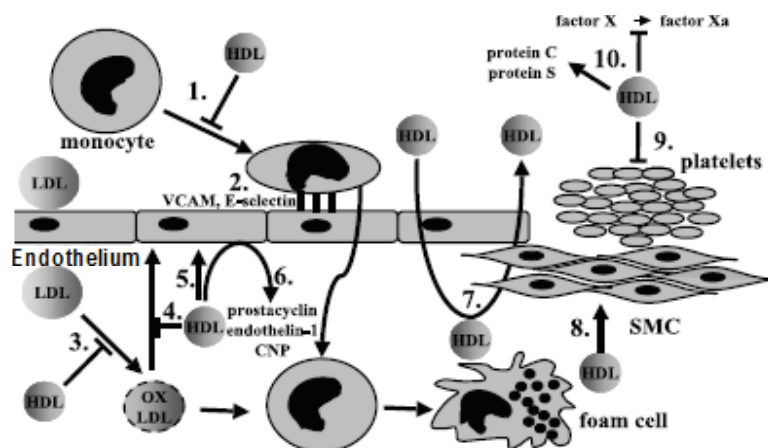


Figura I4. Esquema de las distintas funciones protectoras de las HDL.

Además se ha visto que las HDL y otras lipoproteínas se comportan como mitógenos primarios plasmáticos. Los liso esfingolípidos ejercen actividad mitógena e inducen eventos metabólicos asociados al crecimiento celular activando la cascada de la fosfolipasa C y aumentando segundos mensajeros como el calcio. (Nofer y col, 2002) El papel dañino debido al crecimiento de células del músculo liso vascular es de todos conocidos en la patogénesis de la aterosclerosis. Mientras, el efecto mitógeno ejercido por las HDL es contradictorio. (Nofer y col, 2002) En altas concentraciones de HDL se encontró un fuerte efecto promotor del crecimiento celular, cuya concentración no se da en fluido intersticial bajo condiciones fisiológicas. (Nofer y col, 2002) Las células del músculo liso se exponen al efecto mitógeno de las HDL cuando se pierde la barrera endotelial, como es el caso de la placa de ateroma. En estas condiciones, las HDL inducen proliferación que podrían ayudar a reemplazar células perdidas en la capa fibrosa, contrarrestando la apoptosis celular contribuyendo a la estabilidad de la placa. (Nofer y col, 2002)

b) HDL protege a células endoteliales (Figura I4, nº 4)

La disfunción endotelial es uno de los principales eventos de la patogénesis de la aterosclerosis. (Nofer y col, 2002) La secreción endotelial de varios factores humores que regulan la vasoconstricción y la vasorelajación de los vasos sanguíneos, modula la activación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis, y afecta a la proliferación y

diferenciación de las células del músculo liso. (Nofer y col, 2002) Por lo tanto, perturbaciones de las funciones endoteliales podrían promover coagulación, disminución de la fibrinolisis, mayor infiltración de macrófagos en pared del vaso e interferencias con la vasorelajación. (Nofer y col, 2002) La vasorelajación dependiente de endotelio mediada por acetilcolina, bradikina e histamina esta considerablemente disminuida en modelos animales y en pacientes con hipercolesterolemia. (Shimokawa y col, 1997) (McFadden y col, 1991)

Sattar y col. (Sattar y col, 1998) y Toikka y col. (Toikka y col, 1999) refieren que la disfunción endotelial está relacionada con un perfil lipoprotéico específico, el cual está caracterizado entre otras cosas por una disminución sustancial de la concentración de HDL. La prevención de la oxidación de las LDL por una disfunción endotelial es mediada por las HDL. Así, las HDL median en el efecto producido por la lisofosfatidilcolina, vía síntesis de óxido nítrico (Nofer y col, 2005) (uno de los principales productos de la oxidación de LDL), sobre la vasodilatación. Además, también disminuyen la infiltración de LDL oxidada en la pared vascular. (Nofer y col, 2002)

Múltiples factores proaterogénicos promueven la apoptosis en el endotelio, entre ellos las LDL oxidadas, el TNF- α , la homocisteína y la angiotensina II. (Ponce Gutiérrez y col, 2013) Las acciones antiapoptóticas de las HDL incluyen la prevención del aumento sostenido del calcio intracelular inducido por agentes proapoptóticos, como las LDL oxidadas. Esto impide la activación de las proteínas caspasas 3 y 9, y el antagonismo de una variedad de otros mecanismos proapoptóticos. (Ponce Gutiérrez y col, 2013) Esto se debe a que el estímulo de las HDL de migración y proliferación de las células endoteliales es calcio dependiente y mediado por múltiples cascadas de las quinasas. El TNF- α , que igualmente induce muerte celular endotelial, es inhibido por las HDL por medio de la inducción atenuada de la caspasa 3, componente importante de todas las vías primarias apoptóticas. (Sugano y col, 2000) (Nofer y col, 2001)

El mecanismo del efecto protector de las HDL frente a la inducción de la oxidación de las LDL fue propuesto por Uittenbogaard y col. (Uittenbogaard y col, 2000) Mostraron que la LDL oxidada desplazan a la óxido nítrico sintasa provocando una deficiencia en la síntesis de óxido nítrico, lo cual puede ser evitado en presencia de las HDL. (Nofer y col, 2002) Pero cuando la enzima paraoxonasa, presente en las HDL,

se encuentra modificada, la HDL es disfuncional y el acúmulo de malondialdehído (MDA) en las HDL induce una serie de reacciones que resultan en la fosforilación de la óxido nítrico sintasa, reduciéndose la síntesis de óxido nítrico, conllevando vasoconstricción y por último isquemia. (Gugliucci y col, 2015)

La desintegración de la capa de células endoteliales de la superficie de la pared del vaso ocurre en las últimas etapas de aterosclerosis, lo que favorece la trombogénesis, acumulación de plaquetas, crecimiento de células musculares lisas, atracción de leucocitos y otros procesos ligados al desarrollo de la placa aterosclerótica. (Nofer y col, 2002) El mantenimiento de la integridad endotelial es de enorme importancia en la prevención de aterosclerosis. (Nofer y col, 2002)

Las HDL sostienen la proliferación endotelial bajo condiciones libres de suero. Esta acción es mediada por la cascada de la fosfolipasa C (PLC), donde la fosfatidilinositol-fosfolipasa C (PI-PLC) es inhibida, manteniéndose el calcio intracelular en el retículo endoplasmático sin ejercer su efecto inhibitorio sobre el canal Na^+/H^+ , produciéndose por tanto el antiporte sodio-protón. (Nofer y col, 2002)

Varios factores de crecimiento sintetizados en las células endoteliales, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la bombesina, tienen propiedades similares a las HDL en cuanto a la viabilidad celular. Es decir, aparte de la actividad mitógena de las HDL, estas lipoproteínas previenen la muerte de células endoteliales al prevenir el efecto citotóxico de las LDL oxidadas. (Nofer y col, 2002)

Por otro lado, el sistema del complemento produce un daño celular y necrosis de células endoteliales. Se ha comprobado que las HDL previenen esta activación debido a que la HDL y la apo A1 se unen al factor C9 del complemento, evitando la formación del complejo C5-C9. (Hamilton y col, 1991) (Hamilton y col, 1993)

c) HDL afecta a la función secretora del endotelio (**Figura I4**, nº 6)

La prostaciclina (PGI_2) es producida en las células endoteliales vía ciclooxigenasa y tiene potentes propiedades vasorelajantes, inhibe la activación plaquetaria, disminuye factores de crecimiento y estimula la producción local de células

del músculo liso. (Vane y col, 1995) En concentraciones fisiológicas, las HDL estimulan la síntesis de PGI₂. (Beitz y col, 1994) (Beitz y col, 1980) Este efecto depende de dos factores. El primero sería que las HDL suministran el ácido araquidónico, siendo éste el principal sustrato de la ciclooxigenasa. El segundo factor sería la propiedad que tienen las HDL de estimular la COX-2. (Nofer y col, 2002) Otro compuesto cuya síntesis se ve afectada por las HDL es la endotelina-1 (ET-1). Finalmente la HDL modula la síntesis del péptido natriurético C (CNP). (Nofer y col, 2002)

d.) HDL inhibe la adhesión endotelial y activación de leucocitos. (Figura I4, nº 1 y 2)

La adhesión de leucocitos a las células endoteliales y la interacción de los leucocitos con las células del músculo liso juegan un papel crucial en el desarrollo de aterosclerosis. La interacción de monocitos con las células endoteliales esta mediado por moléculas localizadas en la superficie de estas células donde se incluyen la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) y la E-selectina. (Nofer y col, 2002) El mecanismo de VCAM-1 e ICAM-1 sería mediar la adhesión de células mononucleares como monocitos y linfocitos. La inducción de VCAM-1 es uno de los fenómenos iniciales que ocurren en los animales con dieta alta en colesterol y precede a la migración de monocitos dentro de la pared arterial. (Li y col, 1993) La expresión de VCAM-1 es inhibida por lisofosfatidilcolina presente en la capa superficial de las HDL, (Nofer y col, 2005) producto de la lipólisis. (Kume y col, 1992) (Saxena y col, 1992) La E-selectina activa la unión y rodamiento de monocitos y linfocitos sobre la superficie de las células endoteliales, estando abundantemente expresadas estas tres moléculas en la placa aterosclerótica. (Poston y col, 1992) (Printseva y col, 1992)

Las HDL inhiben la interacción de monocitos con células endoteliales y células del músculo liso, así como la adhesión de monocitos a las células endoteliales promovidas por las LDL oxidadas. (Navab y col, 1991) Recientes estudios muestran que la expresión inducida por citokinas de VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina es inhibida por las HDL. (Cockerill y col, 1995) (Calabresi y col, 1997)

La actividad antiinflamatoria de las HDL se debe a su capacidad de reducir las moléculas de adhesión de células endoteliales, las cuales facilitan la unión de las células mononucleares a la pared del vaso promoviendo el desarrollo de la lesión. De esta manera las HDL protegen también contra la enfermedad cardiovascular. (Hima Bindu y col, 2011) La capacidad de las HDL de suprimir la expresión de las moléculas de adhesión podría estar mediada por la apo A1, pero también por fosfolípidos incluyendo la esfingosina-1-P y la esfingofosforilcolina. (Baker y col, 1999) (Recalde y col, 2004)

Otra propiedad de las HDL es la inhibición de la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales mediada por el receptor del fibrinógeno. (Moudry y col, 1997) Además las HDL inhiben la unión del fibrinógeno estimulada por el ADP de los monocitos. (Neufeld y col, 2000)

e) HDL regula la coagulación y fibrinólisis. (Figura I4, nº 10)

Las HDL tienen múltiples acciones antitrombóticas que involucran el incremento del flujo sanguíneo, la disminución de la generación de trombina y la activación endotelial y plaquetaria. (Ponce Gutiérrez y col, 2013) Las HDL aumentan el flujo sanguíneo al incrementar el óxido nítrico y la producción de prostaciclina. (Ponce Gutiérrez y col, 2013) El mantenimiento de la activación endotelial mediada por las HDL se produce al prevenir la apoptosis de las células endoteliales y la formación de micropartículas de adhesión, la inhibición de factores tisulares como la P-selectina, la expresión de la E-selectina, y por último el aumento de la producción de óxido nítrico. La disminución de la producción de trombina por las HDL es debido a que mejora la actividad de la proteína C activada y la proteína S, y la regulación positiva de las trombomodulinas endoteliales. (Ponce Gutiérrez y col, 2013)

Las HDL antagonizan la activación del factor X estimulado por la cascada extrínseca (Carson y col, 1981) y aumentan la activación de la proteína S y C, inactivando los factores V y VIII. Esta actividad podría surgir del contenido de anti-coagulantes, como la cardiolipina y fosfatidiletanolamina, presentes en estas HDL.

No solo la coagulación es regulada por las HDL sino también la fibrinólisis. (Ponce Gutiérrez y col, 2013) Las reacciones de fibrinólisis proporcionan acción proteolítica sobre la fibrina y lisis de los trombos ricos en fibrina por la plasmina, la

cual se forma por la activación del plasminógeno. (Ponce Gutiérrez y col, 2013) La hipofibrinólisis contribuye a la trombosis arterial, más que a la trombosis venosa. (Ponce Gutiérrez y col, 2013) Las HDL pueden promover la fibrinólisis con la regulación negativa del activador del inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y la positiva del activador tisular del plasminógeno (t-PA). La oxidación de las HDL altera su efecto en la fibrinólisis, ya que promueve la expresión de PAI-1, suprimiendo por consiguiente la acción fibrinolítica. (Ridker y col, 2004) (Norata y col, 2004) Sin embargo la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia están asociadas a incrementos en la secreción de PAI-I. (Pérez-Méndez y col, 2004)

Las lipoproteínas aterogénicas, como las LDL y las VLDL, estimulan la liberación del factor tisular (FT) procoagulante, mientras que las HDL no promueven la secreción de FT a partir de células endoteliales o monocitos, y además inhiben la síntesis inducida por las VLDL. (Kaneko y col, 1994)

f) HDL inhibe la activación plaquetaria (Figura I4, nº 9)

Las HDL se comportan como antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa. A su vez, este efecto inhibitorio depende de la apo E, cuya expresión en la superficie de las plaquetas fue mostrado por Riddell y col. (Riddell y col, 1997)

La activación de PKC por las HDL estimula la bomba antiporte Na^+/H^+ , provocando la alcalinización del citoplasma lo cual inhibe la salida de calcio del depósito intracelular y por tanto la activación plaquetaria. Esta estimulación de la PKC inhibe también la actividad de la PI-PLC, la cual es una de las más importantes señales de traducción mediada por agonistas de la trombina. (Nofer y col, 1998) Los inhibidores de la PKC antagonizan la supresión PI-PLC realizada por HDL, siendo confusa la activación de la PKC por las HDL.

Estas lipoproteínas inducen el aumento de diacilglicerol (DAG) en diferentes tipos celulares incluyendo plaquetas. (Nazih y col, 1990) (Nofer y col, 1995) El principal sustrato para sintetizar DAG es la fosfatidilcolina. Este DAG activa PKC.

Finalmente es de reseñar el aumento de actividad plaquetaria en sujetos con bajos niveles de HDL (Figura I5). (Bierenbaum y col, 1979)

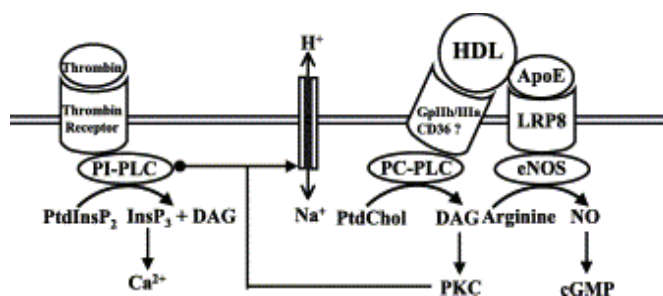


Figura I5. Esquema del efecto inhibitorio de las HDL sobre la activación plaquetaria

El antagonismo de las HDL, en la activación plaquetaria, también se produce por regulación negativa de la liberación del factor activador de las plaquetas y la síntesis de tromboxano A2, y por aumento de la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina. (Assmann y col, 2003) (Polgar y col, 2005)

g) HDL actúa como antioxidante (Figura I4, nº 3 y 7)

La oxidación de las LDL está considerada como el evento más importante en el desarrollo de aterosclerosis. (Diaz y col, 1997) Las LDL oxidadas son quimioatrayentes para monocitos y transforman los macrófagos en células espumosas. Ejercen un efecto citotóxico sobre células endoteliales, incrementan la activación de plaquetas, estimulan la migración y proliferación de células del músculo liso y antagonizan el efecto vasodilatador del óxido nítrico. (Holvoet y col, 1998) (Yla-Herttuala y col, 1999) Cuando las LDL sufren el proceso de oxidación pierden la capacidad de unirse a su receptor, incrementándose su absorción en los macrófagos mediado por otros receptores llamados “scavenger” o receptores de LDL oxidada. (Steinberg y col, 1989) (Endemann y col, 1993) Encontramos numerosos estudios que muestran la capacidad de las HDL de prevenir la absorción de LDL en los macrófagos y otras células y de reducir la citotoxicidad, evento que podría ocurrir en caso de ausencia de lipoproteínas HDL. (Hessler y col, 1979) (Parthasarathy y col, 1990) (Navab y col, 1991) (Watson y col, 1995)

La acción antioxidante más importante es la debida a las enzimas que tienen unidas, aunque sus mecanismos de acción, localización y funciones aún no se conocen con certeza (Barter y col, 2002):

- Factor activador de plaquetas acetil hidrolasa (PAF-AH) que inhibe la oxidación de las LDL. (Barter y col, 2002)
- Paraoxonasa 1 (PON-1) que inhibe la oxidación de las LDL y facilita el transporte reverso del colesterol. (Navab y col, 1996)
- LCAT, fosfolipasa D y proteasas: que activan el transporte reverso del colesterol. (Barter y col, 2002)

Por otro lado, las HDL suprimen la oxidación de las LDL (Mackness y col, 2010) mediada por metales de transición, debido a su capacidad para quelar metales de transición. Esta propiedad es debida a que las HDL tienen adheridas en su superficie ceruloplasmina y transferrina. Sin embargo, parece que estas proteínas tienen al mismo tiempo efectos pro y antioxidantes. (Minna y col, 2002)

Las HDL también previenen la formación de lípidos hidroperóxidos, vía 12-lipooxigenasa, así como la oxidación no enzimática de colesterol y fosfolípidos. (Navab y col, 2000) Adicionalmente, estas HDL fijan productos de la oxidación de las LDL, como por ejemplo la lisofosfatidilcolina, (Bowry y col, 1992) (Witztum y col, 1998) y tienen la capacidad de captar los hidroperóxidos de las LDL oxidadas y de la superficie celular, transportándolos hasta el hígado donde serán eliminados. (Navab y col, 1996)

La inhibición de la oxidación de las LDL ejercida por HDL es debido al alto contenido en antioxidantes en estas partículas. La PON cataliza la rotura de fosfolípidos oxidados en las LDL, compuestos que estimulan la producción de citokinas e inducen la adhesión de monocitos sobre la superficie de células endoteliales. (Navab y col, 1996) (Watson y col, 1995) (Nichols y col 2005). Aviram y col. (Aviram y col, 1998) muestran que, aparte de inhibir la oxidación de LDL por la PON, también inhiben la oxidación de las HDL, evitando que las HDL oxidadas pierdan la capacidad antioxidante. La peroxidación lipídica es menor cuando están presentes las HDL. Esto se puede atribuir a la propiedad de transferir los lípidos hidroperóxidos desde las LDL hacia las HDL. (Parthasarathy y col, 1990)

1.6.2.5.2. Modificación de las HDL: consecuencias biológicas y fisiopatológicas

Oxidación

El fluido intersticial de la capa íntima y de tejidos periféricos son los sitios de mayor oxidación *in vivo* de las HDL. (Francis y col, 2000) Distintos modelos de oxidación de las HDL. (Maziere y col, 1993) (Ferretti y col, 1993) (Bonnefont-Rousselot y col, 1995) Marsche y col. (Marsche y col, 2002) han mostrado que la oxidación involucra tanto a la superficie de la lipoproteína como al núcleo, produciéndose modificaciones estructurales y en la composición de lípidos y apoproteínas. (Ferretti y col, 2006)

La apo A1 forma dímeros, trímeros o heterodímeros con otra apolipoproteínas. (Maziere y col, 1993) (Mc Call y col, 1995) (Garner y col, 1998) (Wang y col, 1998) La oxidación de las HDL conlleva a peroxidación lipídica, incluyendo marcadores como dienos conjugados, aldehídos etc.

Los cambios en la composición van acompañados con alteraciones de las propiedades físico-químicas de las HDL, describiéndose diferencias en la fluidez, peso molecular y carga eléctrica derivándose finalmente en modificaciones biológicas de las HDL, por ejemplo en una menor capacidad en el transporte inverso de colesterol, como se han descrito en estudios *in vitro* con HDL oxidadas. (Salmon y col, 1992) (Cogny y col, 1996)

Girona y col. (Girona y col, 1997) demuestran que la HDL oxidada lleva a un empeoramiento en las propiedades antiinflamatorias. En diversos estudios se ha visto que las actividades enzimáticas de las proteínas presentes en las HDL, como la PON, han sido modificadas reduciéndose su capacidad, teniendo un menor poder de protección frente a la oxidación de las LDL y membranas celulares. (Ferretti y col, 2004)

Otros estudios han demostrado que las HDL, *in vitro*, son modificadas por ciertos oxidantes como los metales iónicos, (Maziere y col, 1993) (Ferretti y col, 1993) radicales hidroxi- y peroxi-, (Bowry y col, 1992) (Bonnefont-Rousselot y col, 1995) aldehídos, (Maziere y col, 1993) (Salmon y col, 1992) (Mc Call y col, 1995) radicales tirosilo generado por peroxidasas, (Francis y col, 1996) (Guertin y col, 1997) lipooxigenasa, (Garner y col, 1998) etc. La mieloperoxidasa (MPO), aniones superóxido

y el peróxido de hidrógeno secretado por los macrófagos son potenciales candidatos para generar HDL oxidadas *in vivo*, a través de la formación de radicales citotóxicos difusibles como hipoclorito y radical tirosilo. (Panzenboeck y col, 1997) También peroxinitrilo y lipooxigenasa generan óxido nítrico y radicales superóxido en el espacio de la íntima, oxidando las HDL *in vivo*. En cuanto a MPO, selectivamente induce la oxidación de las HDL dentro de la pared arterial convirtiendo lipoproteínas antiaterogénicas en formas potencialmente aterogénicas. (Fisher y col, 2012) (Huang y col, 2013) (Yuzhalin y col, 2012) La MPO es una fuente de especies reactivas de oxígeno (EROs) actuando paralelamente durante la inflamación, oxidando las apo A1 de las HDL descendiendo sus propiedades ateroprotectoras. (Gugliucci y col, 2015)

Glicación

Diversos estudios han reportado alteraciones en proteínas plasmáticas y lipoproteínas en condiciones hiperglucémicas. (Mc Cance y col, 1993) (Tames y col, 1992) La glucosa induce una reacción no enzimática nucleofílica con las proteínas formando de forma reversible una base de Schiff y subsiguiente compuestos de Amatory. Se promueven reacciones, reorganizaciones y divisiones dando como resultado complejos irreversibles llamados productos finales de glicación avanzada.

La glicación de apoproteínas y lípidos de lipoproteínas, y la subsiguiente formación de lipoproteína glicada, se ha observado en el plasma de sujetos diabéticos. (Tames y col, 1992) Hay una alta susceptibilidad de oxidarse las HDL glicadas. Sin embargo, esta afirmación sugiere cautela por la presencia de trabajos contradictorios a tal efecto. (Ferretti y col, 2006) Las HDL glicadas muestran varias alteraciones funcionales con disminución de la actividad de enzimas asociadas a la superficie, como la PON, CETP y LCAT.

Cuando las HDL glicadas sufren un proceso oxidativo dan lugar a la glicooxidación de las HDL (Gly-ox-HDL), tienen una menor capacidad de mediación del eflujo de colesterol y una menor función protectora de la oxidación de LDL. (Matsunaga y col, 2001) demuestran que las Gly-ox-HDL afectan las funciones de células endoteliales y sugiere una inducción de la apoptosis por una disfunción mitocondrial. (Ferretti y col, 2006)

Homocisteinilación

Hay una creciente evidencia de que elevaciones en plasma de la homocisteína se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (Mc Cully y col, 1996) y aterosclerosis. (Mc Cully y col, 1975), hipotetizando sobre el daño vascular inducido por homocisteína. Sin embargo, parece más bien que es la homocisteína-thiolactona, producto reactivo de la homocisteína, formada en distintos tipos celulares como resultado de reacciones de edición llevadas a cabo por aminoacil-tRNA sintetasa, cuya síntesis es directamente proporcional a la razón homocisteína/metionina en plasma. (Jakubowski y col, 2000) La homocisteína-thiolactona podría reaccionar con aminos primarias por adición nucleofílica de proteínas, alterando de esta forma su estructura y funcionalidad. (Jakubowski y col, 1999) (Liu y col, 1997) La interacción entre homocisteína-thiolactona y grupos amino de residuos de lisina de la apo B de la LDL provoca la formación de homocisteína-LDL, producto que induce la agregación de las LDL y aumenta la absorción por los macrófagos así como daño oxidativo en las células endoteliales, lo que resulta en una modificación aterogénica de las LDL. (Ferretti y col, 2004) (Vignini y col, 2004)

Recientes estudios muestran que la homocisteinilación también afecta a las HDL (Ferretti y col, 2003), induciendo un incremento de grupos sulfhidrilo en la superficie de la lipoproteína, aunque esto no se acompaña de daño oxidativo como ocurre en el caso de LDL. (Ferretti y col, 2003)

Parece existir una correlación negativa entre la actividad PON y diferentes subpoblaciones de HDL, con un incremento de aductos homocisteína-HDL, sugiriendo que la actividad paraoxonasa protege contra la homocisteinilación presentando actividad thiolactonasa. (Ferretti y col, 2003) (Jakubowski y col, 2000)

Tirosilación

La MPO y el peróxido de hidrogeno juntos generan radicales citotóxicos difusibles, incluidos el radical tirosilo. La tirosilación de las HDL genera la formación de dímeros y trímeros de apo A1 y heterodímeros (apo A1-apo A2). Suc y col. (Suc y col, 2003) han demostrado que la oxidación-tirosilación de las HDL empeoran el eflujo de colesterol desde macrófagos de ratones. Sin embargo, únicamente la tirosilación de

HDL mejora la movilización de colesterol celular incrementando la translocación de colesterol desde el interior intracelular a la superficie estando disponible para su extracción por aceptores como apo A1. Esto sugiere que una acción similar ocurre *in vivo* mejorando la lipidación de la apo A1 y la maduración de pre- β HDL, incrementando en plasma los niveles de HDL. (Francis y col, 1993)

Carbamilación

La proteína de los fagocitos denominada MPO, que al igual que PON está asociada a las HDL, está presente en la íntima y podría romper la urea para formar cianato, con lo que las HDL podrían ser carbamiladas facilitando la formación de células espumosas y subsiguiente desarrollo de aterosclerosis. (Holzer y col, 2011)

Respuesta frente a proteínas de fase aguda

Las patologías asociadas a inflamación sistémica como son enfermedad coronaria crónica, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, infecciones, artritis reumatoide presentan HDL disfuncionales o proinflamatorias. (Ansell y col, 2007) Un entorno oxidativo ocurre con una respuesta de fase aguda como resultado de la inmunidad no específica. (Hima Bindu y col, 2011) Bajo ciertas condiciones inestables, como las mencionadas anteriormente, se producen cambios en las HDL, desplazándose proteínas como PON-1 por otras con propiedades inflamatorias como ceruloplasmina, haptoglobina y proteína amiloide, resultando en una HDL pro-inflamatoria. (Ansell y col, 2003) Van Lenten y col. (Van Lenten y col, 1995) refirieron que durante la respuesta de fase aguda o seguimiento de cirugía, las propiedades de las HDL cambian hacia comportamiento pro-inflamatorio.

Parece que las HDL forman parte del sistema inmunitario innato pudiendo tener características antiinflamatorias o proinflamatorias dependiendo de la presencia o ausencia de respuesta de fase aguda e inflamación sistémica. (Hima Bindu y col, 2011) El enriquecimiento de la HDL con la proteína amiloide A sérica (SAA) da como resultado un incremento en la unión a los macrófagos, con una mayor absorción por éstos de colesterol no esterificado y una disminución de eflujo de colesterol desde los

macrófagos. (Banka y col, 1995) (Artl y col, 2000) La proteína C reactiva (PCR) eleva los niveles de SAA de forma importante, aunque es un débil factor de riesgo cardiovascular. (Hima Bindu y col, 2011) Además, interleuquinas pro-inflamatorias como el TNF- α o IL-6 aumentan la expresión de SAA y el grupo IIA de fosfolipasa A2 (PLA2-IIA), alterando el contenido y niveles de las apolipoproteínas. (Asztalos y col, 2005) (Wooton-Kee y col, 2004)

Por otro lado, la MPO es el mediador inflamatorio clave de los macrófagos y otros leucocitos y en situaciones de inflamación sistémica convierte a las HDL en formas disfuncionales que pierden sus efectos antiaterogénicos. (Hima Bindu y col, 2011) Recientes estudios sugieren que la oxidación de la apoA1 por la MPO da como resultado la pérdida de las propiedades antiapoptóticas y antiinflamatorias de las HDL. (Urundhati y col, 2009)

Se deduce que cambios en la función de las HDL va paralelos a cambios en su composición, siendo la inflamación la que induce mayores cambios en los niveles de HDL y en su composición, perdiendo colesterol esterificado y enriqueciéndose en colesterol libre, triglicéridos y AGL. (Hima Bindu y col, 2011) Esto ocurre en estados de hipertrigliceridemia asociados a una disminución de la actividad LPL, LH, LCAT o combinación de estas, observadas durante fase aguda e inflamación. (Cabana y col, 1996)

En las HDL el contenido en triglicéridos puede también estar elevado en hipertrigliceridemias como consecuencia de una alta actividad CEPT. (Hima Bindu y col, 2011) La CETP reemplaza el colesterol esterificado por triglicéridos en el core de las HDL, dando como resultado un descenso de los niveles de HDL, la cual es otra característica de la respuesta de fase aguda. Además, las HDL en fase aguda contienen elevados niveles de AGL y lisofosfatidilcolina. (Pruzanski y col, 2000)

1.7. Paraoxonasa

1.7.1. Descubrimiento

En 1946, Abraham Mazur fue el primero en comprobar la presencia de este enzima en tejidos animales con la capacidad de hidrolizar compuestos

organofosforados. (Mazur y col, 1946) Se denominó universalmente PON tras observar que metabolizaba el paraoxon, metabolito tóxico del insecticida parathion. (Van Himbergen y col, 2006)

La PON es clasificada como arildialquilfosfatasa por la comisión internacional de bioquímica y biología molecular. (Macknessy col, 1998) Los pesticidas organofosforados, siendo el paratión el típico ejemplo, son utilizados en la agricultura y sus metabolitos tóxicos como paraoxon son metabolizados por la PON a metabolitos no tóxicos antes de alcanzar el cerebro. La enzima PON es una enzima que hidroliza el enlace éster O-P del paraoxón, el diazoxón y gases nerviosos como el sarín y somán entre otros sustratos. (Durrington y col, 2001)

En el organismo existen otras enzimas, como la pseudocolinesterasa y la acetilcolinesterasa con funciones sinápticas y neuromusculares, que al actuar frente al paraoxón o diazoxón se unen a ellos irreversiblemente, imposibilitando su actuación en reacciones en las que éstas participan de forma habitual. (Durrington y col, 2001)

Sin embargo, el organismo ha desarrollado mecanismos para dicho bloqueo enzimático. Así, la enzima PON es la enzima que protege frente a la intoxicación por compuestos tales como los organofosforados. Dado que la unión que se establece entre la enzima PON y tales sustratos es reversible, una vez transcurrido un tiempo, dicha enzima vuelve a su estado original para ejercer su acción habitual. La enzima PON se ha identificado en los mamíferos y no se encuentra en peces e invertebrados. De hecho, hay una gran similitud en la organización estructural de los genes PON de humanos y ratones, de lo que se deduce su importancia en los mamíferos. (Durrington y col, 2001)

1.7.2. Síntesis

La PON es sintetizada, almacenada y secretada fundamentalmente por el tejido hepático. Aunque podemos encontrarla en hígado, cerebro, pulmón, corazón, riñones, intestino delgado y aorta, no sabemos si la enzima PON de estos tejidos contribuye a la actividad plasmática. (Dietchy y col, 1998) Puesto que la actividad de la enzima PON se correlaciona con los valores hepáticos del mRNA de PON, se cree que la actividad sérica se debe a la expresión hepática de esta proteína. (Dietchy y col, 1998)

La PON es también sensible a condiciones inflamatorias. Se considera como una proteína de fase aguda negativa, donde sus niveles serológicos y síntesis hepática están reducidas durante la infección. (Feingold y col, 1998) (Cabana y col, 2003)

1.7.3. Estructura

La PON parece tener una estructura helicoidal de seis hojas- β , cada hoja formada por cuatro hebras. La hoja beta está estabilizada por un cierre tipo «cremallera» constituido por puentes de hidrógeno entre el grupo amida y el grupo carboxilo de un filamento adyacente, y los radicales se disponen alternativamente a uno y otro lado de la cadena polipeptídica y se complementa además por un puente disulfuro entre la cisteína cys42 (hebra 6D) y la cys353 (hebra 6C). (Harel y col, 2004)

Contiene dos moléculas de Ca^{2+} en el túnel central de la hélice, una en la parte superior (Ca1) y otra en el centro (Ca2). (Harel y col, 2004) Se cree que la molécula Ca2 tiene una función meramente estructural, pero su disociación da lugar a una desnaturalización irreversible. (Harel y col, 2004) Sin embargo al Ca1 se le ha denominado el «calcio catalítico». Por tanto, la presencia de calcio es imprescindible de tal forma que quelantes como el EDTA destruyen irreversiblemente la enzima. Harel y col. (Harel y col, 2004) (Protein Data Bank) sugieren que el centro activo de la PON está formado por un Ca^{2+} en la parte superior, un PO_4^{3-} y una pareja de histidinas (His) unidas por enlace de hidrógeno en posición 115 y 134 (**Figura I6**).

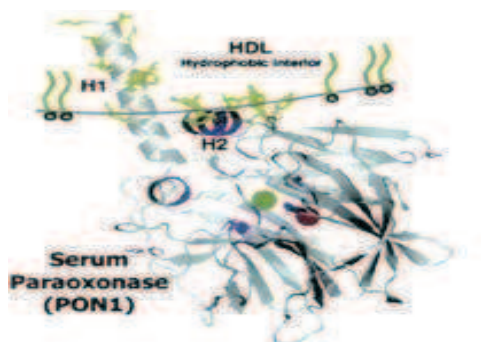


Figura I6. Detalle de la estructura de la enzima PON

Algunos restos de aminoácidos son importantes para su actividad (Gln, Asp, His Trp). Los residuos más importantes de la PON son tres Cys en 42, 284 y 353. C284 está libre, mientras que C42 y C353 forman un puente disulfuro son importantes para

secreción y estabilidad de la PON. (Draganov y col, 2004) Cambios en C42 o C353 por Ala resulta en inactivación. C284 es considerado centro activo nucleofílico y forma parte del centro activo implicado en la orientación y unión al sustrato. Estudios experimentales concluyen que la PON tiene dos sitios catalíticos, uno responsable de actividad hidrolítica y el segundo actividad antioxidante. (Draganov y col, 2004)

Recientemente se ha comprobado que no es requerido el calcio a la hora de evitar acumulación de peróxidos lipídicos. (Aviram y col, 1998) La cisteína en posición 284 es esencial para la protección de las LDL contra la oxidación pero no para la hidrólisis de organofosforados. (Aviram y col, 1998)

La PON no es la mayor fuente de las HDL en cuanto a su capacidad antioxidante, efecto que parece no ser calcio dependiente. (Graham y col, 1997)

1.7.4. Familia de paraoxonasas: PON-1, PON-2 y PON-3

La enzima PON está codificada por los genes *PON-1*, *PON-2* y *PON-3*. Estos genes conforman una familia de genes en humanos denominados paraoxonasa, siendo el producto de estos genes las enzimas paraoxonasa 1, 2 y 3. (Quispe Herrera y col, 2011) Esta familia génica parece haberse formado por la duplicación de un precursor común (probablemente PON-2). Estos genes están localizados en posiciones adyacentes *PON-2*, *PON-3* y *PON-1*, en este orden en el brazo largo del cromosoma 7 (7q21.3) en la especie humana y poseen estructura similar en un 60% de la secuencia de aminoácidos. (Rajkovic y col, 2011) (Fridman y col, 2011) También se postula que esta familia habría evolucionado ligada a lactonasas por la presencia de secuencias similares en ambos genes. La gran similitud observada en la secuencia de aminoácidos entre las tres proteínas de la familia paraoxonasa sugiere que la PON-2 y la PON-3 tienen una función similar a la PON-1. (Ng y col, 2001)

La PON-1 es el miembro mejor estudiado y caracterizado de la familia. (Fridman y col, 2011) Debido al alto grado de conservación se sugiere que este enzima juega un papel importante en el metabolismo a lo largo de la evolución. (Mackness y col, 1998) El gen de la *PON-1* está localizado entre q21.3 y q22.1 en el brazo largo del cromosoma 7 en humanos. (Mackness y col, 2013) La enzima PON-1 tiene 354 aminoácidos y un peso molecular de alrededor de 43 kD. (Primo-Parmo y col, 1996)

Hasta el momento se han identificado 7 polimorfismos en el gen de la *PON-1*, tanto en sus regiones reguladoras, como en la región codificadora. (Quispe Herrera y col, 2011) Aparecen polimorfismos en el gen de la *PON-1* a nivel de la región codificante y de la región del promotor. En cuanto a la región codificante, hallamos principalmente dos polimorfismos: en el aminoácido Q192R, el codon CAA por CGA en el exon 6 cambia glutamina por arginina, y en el aminoácido L55M, el codon TTG por ATG en el exon 3 cambia leucina por metionina. (Adkins y col, 1993) Al referirnos al aminoácido de la posición 192, hablaremos de la isoenzima Q (de baja actividad frente al paraoxón) cuando la posición 192 está ocupada por la glutamina, y de la aloenzima R (de alta actividad frente al paraoxón) cuando el aminoácido es la arginina. (Imai y col, 2000)

La hipótesis que se barajan para explicar estos resultados figuran que la síntesis, expresión y/o degradación de la enzima PON-1 sea diferente en función del alelo que lo exprese, pudiendo incluso llegar a afectar a la asociación de la enzima PON-1 con las HDL. (Canales y col, 2003)

A pesar de la información existente sobre los polimorfismos de la enzima PON-1, ésta no parece suficiente para asociar la expresión génica de la *PON-1* con el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. (Canales y col, 2003) Por ello, parece razonable recurrir al estudio del fenotipo. (Canales y col, 2003)

En la actualidad se ha defendido que la actividad y concentración sérica de la enzima PON-1 pueden variar debido a otros factores diferentes del genotipo. (Sorenson y col, 1999) (Mackness y col, 2001) (Jarvik y col, 2000) La sustancial variación interindividual de la actividad paraoxonasa podría ser independiente de los polimorfismos en 55 y 192. (Ayub y col, 1999) (Mackness y col, 1996) Hay sujetos cuya actividad PON-1 es baja respecto a los distintos sustratos, siendo la composición del entorno lipídico de las HDL el factor que pudiera explicar dicha actividad. (Leviev y col, 2000) Una baja actividad de la PON-1 es independientemente del genotipo, y es una situación asociada a enfermedades tales como enfermedad cardiovascular, diabetes, hipercolesterolemia, enfermedad renal etc. (Hasselwander y col, 1999) (Hasselwander y col, 1998) (Dautoine y col, 1998) (Mackness y col, 2001) (Jarvik y col, 2000) (Jarvik y col, 2003)

A pesar del interés en el estudio de la familia de PON, actualmente existen poco estudios de PON-2. Esta enzima presenta dos isoformas glicosiladas de 40-43 kDa,

existiendo distintos polimorfismos. La PON-2 no está unida a las HDL, sino que está en las células endoteliales, sintetizándose en el hígado, pulmón, corazón e intestino. Sus funciones son similares a la PON-1, es decir, interviene reduciendo el estrés oxidativo y previene la aterosclerosis. (Horke y col, 2007). La enzima PON-2 es de localización exclusivamente celular. (Fridman y col, 2011) Se encuentra en la membrana con su sitio activo hacia el exterior de la célula, (Fridman y col, 2011) al igual que la PON-1 antes de ser excretada al suero. La PON-2 juega un importante papel en el control del estrés oxidativo en las células vasculares, particularmente en el retículo endoplasmico. (Horke y col, 2007)

La PON-2 podría ejercer una significativa protección en el acumulo de triglicéridos en los macrófagos así como en la formación de células espumosas atenuando el desarrollo de complicaciones vasculares. (Meilin y col, 2010) También participa en la homeostasis intestinal neutralizando agentes pro-oxidantes y pro-inflamatorios. (Levy y col, 2007) La PON-2 puede actuar como antioxidante celular y jugar un papel antiaterogénico por reducir el estrés oxidativo celular. En condiciones oxidantes, la PON-1 sufre una inactivación, mientras que la expresión de la PON-2 se incrementa en los macrófagos. Este incremento en los macrófagos de la PON-2 bajo condiciones de estrés podría representar una respuesta celular selectiva, la cual puede contribuir a la reducción de la carga oxidativa y atenuación de la formación de células espumosas. (Aviram y col, 2004)

La PON-3 es el tercer componente de esta familia de multigenes, siendo similar a la PON-1 en términos de expresión, función y localización. La actuación de la PON-3 sobre los sustratos que metaboliza es diferente, no observándose actividad paraoxonasa, una limitada actividad arilesterasa y una mayor actividad lactonasa. (Draganov y col, 2000) Parece que tiene efecto en la obesidad reduciendo la adiposidad, (Shih y col, 2007) aunque son necesarios trabajos que definan mejor sus funciones fisiológicas para entender sus propiedades antioxidantes.

1.7.5. Mecanismo de acción de la PON-1

Parece interesante resaltar que para la acción catalítica de los compuestos organofosforados, la PON-1 requiere condiciones diferentes que para ejercer la acción

antioxidante. De hecho, durante la hidrólisis del paraoxón se necesita calcio, en primer lugar para mantener el sitio activo y, en segundo lugar, para eliminar el dietilfosfato del sitio activo. No obstante, este catión no parece ser imprescindible para que la PON-1 ejerza un papel importante en la inhibición de la formación de peróxidos. Sin embargo, sí lo es la existencia de un resto de cisteína en el aminoácido 284. Además, la modificación química de la cisteína inhibe la PON-1, lo que podría deberse a que se requiere -SH para mantenerlos residuos del centro activo en una disposición espacial óptima. Por tanto, teniendo en cuenta estas conclusiones, puede conjeturarse que: *a)* acontecen cambios diferentes en la estructura de la molécula enzimática al actuar sobre uno u otro sustrato, o *b)* que la enzima cuenta con dos sitios activos: uno antioxidante dependiente de la presencia de cisteína en la posición 284 y otro para la hidrólisis de compuestos organofosforados dependiente del calcio.

El mecanismo propuesto que explica las propiedades antiaterogénicas de la PON-1 es que esta enzima cataliza la conversión de los lipoperóxidos proaterogénicos a los correspondientes lipohidróxidos que son biológicamente inocuos. (Quispe Herrera y col, 2011) En el sitio activo de la PON-1 se encuentra el Ca^{2+} 1 (superior) y un ion fosfato. El oxígeno del fosfato se encuentra a 2.2 Å del Ca^{2+} 1. Uno de los oxígenos se encuentra cargado negativamente, encontrándose más cerca del Ca^{2+} 1, denominado "agujero de oxianión" encontrándose oculto. (Quispe Herrera y col, 2011) El primer proceso consiste en la desprotonación de una molécula de agua. El sitio activo contiene la diada histidina formada por la His115 y la His134, que poseen la capacidad de actuar como base desprotonando una molécula de agua (Harel y col, 2004) para generar un anión hidroxilo, produciendo un oxianión tetraédrico intermediario. Este intermediario se rompe (segunda etapa) a un acetato y fenol o bien en 2 naftol. (Quispe Herrera y col, 2011)

La PON-1, además de actividad paraoxonásica, también tiene actividad arilesterásica y lactonásica. Se desconoce si el sitio activo de ambas es o no el mismo, pero se piensa que tienen características comunes al sitio activo

1.7.6. Funciones fisiológicas

La PON-1 es importante en el metabolismo de ciertos xenobióticos. Sin embargo, no se ha determinado con exactitud cuál es el sustrato biológico de la PON-1. (Fridman y col, 2011) Posiblemente, la enzima cumpla varios papeles con más de un sustrato. (Fridman y col, 2011) Sin embargo, la variedad de lípidos postulados como sustratos para la PON-1 pueden también estar originados en las dificultades técnicas en identificar y analizar los productos de la oxidación lipídica porque estos suelen ser inestables y dependientes del tipo y extensión del proceso de oxidación. (Fridman y col, 2011) En ausencia de un reconocido sustrato biológico para la PON-1, su actividad se mide a través de su función como degradante de los sustratos sintéticos, paraoxón, fenil acetato y dihidrocoumarina. (Fridman y col, 2011) Además, habría que determinar la actividad paraoxonasa, diazoxonasa o la concentración de PON-1 en todos los estudios epidemiológicos que aborden la relación de la PON-1 con la enfermedad coronaria. (Blatter Garin y col, 1994) (Mackness y col, 2001)

La PON-1 es una glicoproteína Ca^{2+} -dependiente que presenta varias actividades enzimáticas, es decir, hidroliza diferente clase de sustratos (**Figura I7**):

- Arilesterasa (EC 3.1.1.2): Hidroliza ésteres aromáticos como el acetato de fenilo.
- Paraoxonasa (EC 3.1.8.1) (PON): Hidroliza compuestos organofosforados (paraoxón, soman, sarin, etc.).

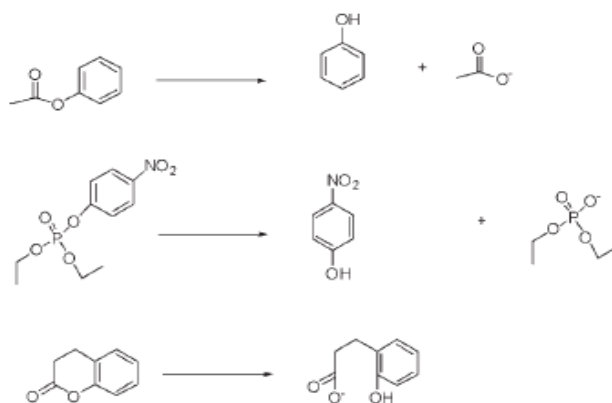


Figura I7. Esquema de las reacciones catalizadas por la PON.

- Lactonasa: Hidroliza lactonas aromáticas y alifáticas (dihidrocumarina, lactona del ácido homogentísico y homocisteina thiolactona), además de catalizar la reacción reversa de lactonización de ácidos hidroxycarboxílicos.

La PON-1 hidroliza ciertos fármacos como estatinas, diuréticos como espironolactona, etc. (Draganov y col, 2004) Los sustratos endógenos y los mecanismos antiaterogénicos son desconocidos. Podría asumirse que la actividad nativa de la PON-1 es la lactonasa, y los sustratos fisiológicos serían lactonas que son consumidas como ingredientes de comidas, metabolitos de drogas (estatinas, espironolactona y glucocorticoides) y derivados de la oxidación de los ácidos grasos. (Su y col, 2009)

1.7.6.1. Funciones antiaterogénicas

En la actualidad se desconocen sus propiedades catalíticas, sus sustratos naturales, su mecanismo de acción *in vivo* y su diana en el organismo. Sin embargo, numerosos estudios han llegado a la conclusión de que las propiedades antiaterogénicas de la PON-1 se deben a (Nus y col, 2008):

Inhibición de la peroxidación de las LDL

Aviram y col. (Aviram y col, 1999) han mostrado que la PON-1 inhibe la oxidación lipídica tanto de las LDL como de las HDL. (Mackness y col, 1991) (Mackness y col, 1993) (Watson y col, 1995) (Aviram y col, 1998) (Arrol y col, 1996) (Mackness y col, 1997) Se ha sugerido que para inhibir la oxidación de las LDL actuaría hidrolizando fosfolípidos oxidados e hidroxiperóxidos del linoleato de colesterol que están presentes en las LDL oxidadas. (Aviram y col, 1999) Además se cree que también actúa hidrolizando peróxidos presentes en las lesiones ateroscleróticas, inhibiendo por tanto la progresión de la placa de ateroma. (Aviram y col, 1999) (Watson y col, 1995) (Mackness y col, 2004)

Se ha visto que el grado de oxidación de las LDL se relaciona inversamente con la actividad arilesterasa. (Aviram y col, 1998) han desarrollado dos hipótesis por las cuales la PON-1 podría inhibir la oxidación de las LDL:

a) debe tener una actividad peroxidasa que inhibe el inicio de la peroxidación de las LDL. (Nus y col, 2008)

b) debe actuar estequiométricamente como un «enzima suicida» con lípidos oxidados unidos a las LDL oxidadas. (Nus y col, 2008)

A su vez, las LDL oxidadas producirían su efecto inhibitorio sobre la PON-1 por tres posibles mecanismos de acción (Nus y col, 2008):

a) por la unión de un ión Cu^{2+} a la PON-1;

b) por la unión directa de los radicales libres a la PON-1;

c) por la unión de peróxidos asociados a las LDL oxidadas.

La PON-1 es más efectiva, comparado con la LCAT o la apo A1, en la protección de las LDL frente a la oxidación, mientras que la combinación de las tres enzimas alcanza una mayor protección que sólo la PON-1. (Arrol y col, 1996)

Inhibición de la producción de moléculas de adhesión

Algunos estudios han señalado que una alta concentración de HDL inhibe la expresión de algunas citoquinas. (Mackness y col, 2004) El grupo de Mackness B. y col, estudiaron la posible acción que podría ejercer la PON-1 sobre este efecto, y verificaron que tanto la PON-1 purificada como la unida a las HDL inhiben la síntesis de MCP1 a diferencia de las HDL sin PON-1, que no ejercían este efecto. La hipótesis que enunciaron fue que la expresión de MCP1 se ve estimulada por una elevada concentración de LDL oxidada. Dado que la PON-1 inhibe la peroxidación lipídica, la síntesis de este enzima también disminuía en su presencia. (Nus y col, 2008)

Inhibición de la formación de células espumosas

En un estudio llevado a cabo por Fuhrman y col. (Fuhrman y col, 2002) observaron que al inyectar PON-1 en macrófagos de ratones se disminuía el contenido en lípidos oxidados en su interior, lo que producía una disminución de la síntesis del receptor «scavenger» CD36 y, por tanto, una disminución de la captación de LDL oxidada en la lesión aterosclerótica. (Nus y col, 2008)

Inhibición de la biosíntesis de colesterol por los macrófagos

La acumulación de colesterol en las células endoteliales y en los macrófagos de la lesión aterosclerótica puede deberse a la sobreexpresión de receptores scavengers aumentando la captación de LDL oxidada, (Nus y col, 2008) la disminución del transporte reverso del colesterol o a un aumento en la biosíntesis celular del colesterol. (Rozenberg y col, 2003) Por otro lado, se ha encontrado en las lesiones ateroscleróticas que la enzima PON-1 podría tener una actividad similar a la de la PLasa-A2 hidrolizando aldehydos de proteoliposomas fabricados con fosfatidilcolinas e isoprostanos de fosfatidilcolina en la posición sn-2, dando lugar a lisofosfatidilcolina (LPC). (Rozenberg y col, 2003) Las LPC inhiben la biosíntesis hepática del colesterol por inhibición de la formación de lanosterol, precursor del colesterol. (Rozenberg y col, 2003) (Gaidukov y col, 2006)

En cultivos celulares se comprobó que PON-1 inhibe la síntesis de colesterol y promueve el eflujo de colesterol. (Aviram y col, 2004)

Activación del transporte reverso

En un estudio llevado a cabo por Rosenblat y col. (Rosenblat y col, 2005) concluyeron que el transporte reverso del colesterol desde los macrófagos vía transportador ABCA1 estaba incrementado cuando las HDL estaban unidas a la PON-1. Sin embargo, en HDL mutantes sin PON-1 el transporte reverso se inhibía. (Nus y col, 2008) Concluyeron que una vez más, la síntesis de LPC por la PON-1 era lo que favorecía la adhesión de las HDL al transportador ABCA1 facilitando el flujo de

colesterol desde los macrófagos. (Rosenblat y col, 2005) (Rozenberg y col, 2003) (Gaidukov y col, 2006)

Macrófagos enriquecidos con ABCA1 muestran mejores eflujo de colesterol. (Berrougui y col, 2012) Por tanto, las HDL contienen PON-1, siendo una de sus funciones transportar la carga lipídica. (Gugliucci y col, 2015)

Por otro lado, la PON-1 previene la inactivación oxidativa de LCAT. (Mackness y col, 2013) Las HDL están asociadas a enzimas como LCAT jugando un papel fundamental en el transporte reverso de colesterol al esterificar el colesterol de las HDL, creando un gradiente para el movimiento del colesterol libre desde las membranas celulares hacia las HDL. (Durrington y col, 1995) Incluso cuando se incuban juntas PON-1 y LCAT en condiciones de estrés oxidativo, se potencia la capacidad de las HDL de prevenir la oxidación de LDL. (Hine y col, 2012)

1.7.6.2. Propiedades anti-inflamatorias

La PON-1 inhibe la oxidación de LDL regulada por citokinas y quimiokinas producidas en las células de los vasos sanguíneos, con un mecanismo específico al inhibir la MCP-1, la cual es inducida por la LDL oxidada. Pero no interviene en el efecto proinflamatorio mediado por TNF- α . (Mackness y col, 2010)

In vitro la PON-1 neutraliza el H₂O₂ y lípidos peroxidados libres o presentes en lesiones ateroscleróticas o en LDL parcialmente oxidadas. (Quispe Herrera y col, 2011) Por otra parte, la PON-1 activa la acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, enzima que hidroliza este factor de efecto pro-inflamatorio, confiriendo a la PON-1 propiedades anti-inflamatorias. (Quispe Herrera y col, 2011)

Recientemente se ha descubierto la propiedad de la PON-1 de metabolizar los lípidos hidroperóxidos de membranas celulares (Ferretti y col, 2004) y (Mastorikou y col, 2008). Esto sería un mecanismo adicional de la PON-1 en cuanto a sus propiedades anti-inflamatorias al prevenir la formación de lípidos oxidados proinflamatorio. (Mackness y col, 2010)

La PON-1 mostró primeramente su capacidad de retardar la oxidación de las LDL en estudios *in vitro*. Mackness y col. (Mackness y col, 1991 1993) obtuvieron

resultados confirmados por otros autores, (Aviram y col, 1998) (Watson y col, 1995) (Ahmed y col, 2001) (Draganov y col, 2004) mostrando el efecto protector sobre las LDL, extendiendo este efecto a las HDL y membranas celulares. (Aviram y col, 1998*) (Deakin y col, 2011) En estudios de cultivos celulares, la PON-1 exhibe varias propiedades potencialmente ateroprotectoras, las cuales reducen el estrés oxidativo en macrófagos y la capacidad de los macrófagos de oxidar LDL. (Aviram y col, 2004) El mecanismo por el cual la PON-1 retarda la oxidación de LDL está sin confirmar, pero parece estar involucrado en la hidrólisis de ácidos grasos oxidados de fosfolípidos, colesterol esterificado y triglicéridos. (Mackness y col, 2013)

1.7.6.3. Prevención de la glicación de lipoproteínas

Recientes estudios indican que las HDL previenen la glicación de las LDL (otra modificación pro-aterogénica), probablemente a través de la actividad PON. (Younis y col, 2012) La prevención de la glicación de las LDL y el desarrollo de diabetes requieren confirmación por nuevos estudios. (Younis y col, 2012) (Rozenberg y col, 2008) (Koren-Gluzer y col, 2011)

1.7.7. Asociación de HDL y PON

La incorporación de la PON en las HDL es un proceso dinámico y especialmente hay un flujo durante la maduración y remodelación de las partículas lipoproteicas. Cómo y cuándo PON se integra en las partículas es una importante cuestión. (Gugliucci y col, 2015) (Mackness y col, 1995) (Mackness y col, 2013) (Aviram y col, 2012)

La capacidad de las HDL para captar PON de la membrana del hepatocito depende del contenido de colesterol libre presente en la lipoproteína, indicando que la tensión de superficie y la fluidez de la capa de fosfolípidos de las HDL son fundamentales para su asociación con la enzima. (Gugliucci y col, 2015)

Las enzimas ligadas a las HDL, como la PON, están asociadas solamente a una pequeña fracción de las partículas de HDL. Sólo sobre 1/10 partículas de HDL contienen PON. (Gugliucci y col, 2015) Además, la enzima PON no está distribuida

homogéneamente en todas las subpoblaciones de HDL, sino que está asociada específicamente a algunas de ellas. (Mackness y col, 1998)

La PON circula asociada a las HDL y una pequeña cantidad está unida a las VLDL (Deakin y col, 2005) y quilomicrones. (Fuhrman y col, 2005) Esto sugiere que la PON podría utilizar a las VLDL como vehículo de transporte hacia las HDL. (Deakin y col, 2005)

Durante la maduración de las HDL, la PON es activa y se desplaza entre HDL₂ y HDL₃ así como entre VLDL y LDL. El desplazamiento y activación está asociado al desplazamiento de las apo E, apo A1 y apo A2 y es inhibido por los inhibidores de CETP y LCAT. (Gugliucci y col, 2015) El intercambio lipídico en las partículas lipoproteínas que resulta durante la maduración de las HDL, incrementa el contenido de PON o la actividad PON o ambos, en las HDL muy pequeñas o muy grandes. (Gugliucci y col, 2015) Antiguos estudios que emplean la ultracentrifugación para aislar los distintos subtipos de HDL sugieren que la actividad PON reside en la subclase HDL₃. (Rosenson y col, 2011) (Camont y col, 2011) (Kontush y col, 2010) (Camont y col, 2013) (De Souza y col, 2010) Una elevada actividad PON en las HDL₃ apoya el hecho de que estas partículas son la subclase de HDL con mayor poder antioxidante. (Gugliucci y col, 2015)

Por otro lado, la PON podría estar en equilibrio entre la forma unida a lipoproteínas y la forma libre. (Gugliucci y col, 2015) A pesar de las discusiones científicas entorno a PON libre, se ha visto que sobre el 80% de la PON está unida a las HDL. (Kontush y col, 2013) (Rosenson y col, 2011) (Aviram y col, 2013) (Kontush y col, 2010)

La PON se disocia de las HDL en condiciones fisiológicas, incrementándose la forma libre cuando se asocia a enfermedades con alto estrés oxidativo. (Rosenblat y col, 2013) (Rosenblat y col, 2012) El proceso de inactivación de PON al disociarse de las HDL viene ligado a las diferentes subclases y partículas lipoproteicas a las que la PON se encuentra unido, incluso la dieta influye en la unión de PON con las HDL. (Rosenblat y col, 2013)

Se ha sugerido que la enzima PON se une a las HDL para poder distribuirse por el organismo de forma idónea y así llegar de forma óptima al lugar donde ejercerá su

acción. La secuencia terminal hidrofóbica, compuesta por varios aminoácidos de la PON (con la excepción de la metionina inicial), parece necesaria para su unión con las HDL. Se trata de una unión directa a los fosfolípidos, donde la apo A1 permite la presentación óptima del fosfolípido para que se una la enzima PON y se establezca su actividad. De esta forma, la PON se une a las HDL mediante los fosfolípidos y es retenida por el péptido hidrofóbico terminal, posibilitando que la enzima PON pueda transferirse desde las HDL a otras superficies fosfolipídicas. (Sorenson y col, 1999) A su vez, la lipofilia del resto N-aminoterminal facilita la unión de la enzima a sustratos que son hidrofóbicos.

La PON parece ser una proteína transmembrana, anclándose de esta forma a las HDL. (Sorenson y col, 1999) La parte hidrofóbica de la proteína está usualmente en el lado de la cara N-terminal, (Martoglio y col, 1998) consistente en una eventual localización en un entorno más hidrofílico. La secuencia N-terminal tendría dificultades en acomodarse dentro de VLDL y LDL, en los núcleos hidrofóbicos de colesterol esterificado y triglicéridos. Los núcleos hidrofóbicos de las HDL son menos voluminosos y con la ayuda de péptidos anfipáticos, como la apo A1 y apo A2, podrían acomodarse a los requerimientos estructurales de la PON. (James y col, 2004) La apo A1 interviene en la estabilización de la actividad enzimática de la PON cuando la proteína es secretada. Además, la apo A1 afecta a la asociación de la PON con las HDL.

Las células de tejidos periférico son incapaces de metabolizar el exceso de colesterol, por lo que éste es eliminado vía transporte reverso de colesterol. (Mikkola y col, 2003) (Sviridov y col, 2002) La presencia de PON en las HDL provocaría un cambio conformacional en las HDL con la afectación de la afinidad de dichas HDL a su receptor. La PON posiblemente se une a los fosfolípidos de la superficie celular incrementando la avidéz de la unión de las HDL.

Por otro lado, la PON puede ser transferida desde las HDL hacia las membranas celulares y protegerlas intra y extracelularmente contra el estrés oxidativo. (Efrat y col, 2008) (Deakin y col, 2011) La inestabilidad de la unión de la PON a las HDL ayuda a la transferencia de la enzima PON a las células de la pared arterial para proteger a los fosfolípidos de las LDL frente a la oxidación lipídica. (Sorenson y col, 1999) La disociación de la PON de las HDL podría ser facilitada por péptidos inflamatorios como la SAA. Aunque la SAA es predominantemente producida por el hígado, el péptido y

mRNA han sido detectados en monocitos/macrófagos y dentro de las células en la placa aterosclerótica. (James y col, 2004)

1.7.8. Factores que afectan a la actividad y concentración de PON-1

Tanto la concentración de PON-1 como su actividad muestran una variación interindividual, unas 13 veces la concentración y 40 veces la actividad. Esto es debido a una serie de factores ya sean genéticos, polimorfismos en la región codificante y promotor, y otros no genéticos como la dieta, tabaco, envejecimiento, embarazo, el nivel de estrés oxidativo, los fosfolípidos oxidados en las LDL y HDL, el consumo de alcohol, la actividad física, (Otocka-Kmiecik y col, 2009) etc., dando lugar a un fenotipo AA (homocigoto de baja actividad), AB (heterocigoto) y BB (homocigoto de alta actividad). (Draganov y col, 2004) (Deakin y col, 2004)

En recién nacidos, la actividad PON de la enzima es del orden de la mitad que en el adulto. De hecho, durante el primer año es cuando se adquiere la actividad que se mantendrá relativamente elevada el resto de la vida. A pesar del estrés oxidativo que implica el nacimiento, los valores bajos de PON-1 presentes en el recién nacido probablemente se deban a las bajas concentraciones de VLDL y LDL en ellos encontradas, requiriéndose por tanto menos sistemas antioxidantes para proteger a las LDL del neonato. No obstante, sería interesante comprobar si dicha enzima es inducida cuando se presenta un estrés oxidativo incrementado, tal como ocurre en recién nacidos pequeños para su edad gestacional. (Bastida y col, 1997)

También la actividad PON disminuye con la edad, debido probablemente a un incremento del estrés oxidativo que comporta el envejecimiento o a la tendencia a las concentraciones más bajas de HDL en ancianos. (Abbott y col, 1995)

La actividad y concentración de la enzima PON-1 varía dependiendo del sexo. Goldhammer y col. (Goldhammer y col, 1999) observaron mayor actividad de PON en las mujeres debido a cambios hormonales, uso de anticonceptivos orales y el embarazo. (Sorenson y col, 1999)

Los componentes tóxicos del tabaco que son inhalados generan en el organismo un estado de estrés oxidativo con sobreproducción de radicales libres y otras especies

reactivas de oxígeno (EROs). (Mata y col, 2013) Por esta razón, la PON-1, con su rol antioxidante, juega un papel importante en la detección y remoción de las ERO. Cuatro estudios realizados en humanos confirmaron que el tabaquismo está asociado con una actividad reducida de PON. Además, (Senti y col, 2003) mostraron que la actividad PON fue menor en fumadores que en no fumadores y ex fumadores como consecuencia del mayor estrés oxidativo y de la modificación en la actividad de la enzima. (Fridman y col, 2011) Las partículas de LDL de los fumadores son más susceptibles a la oxidación y a su metabolismo por macrófagos que las de no fumadores. (James y col, 2000) publicaron que el tabaquismo está asociado con una reducción de la actividad y concentración de PON-1 sérica en pacientes con enfermedad cardiovascular. (Fridman y col, 2011)

Modelos animales y humanos se han utilizado en los estudios que evalúan el efecto de la dieta en la actividad PON. (Fridman y col, 2011) Ejemplo de ello es el estudio realizado en mujeres saludables las cuales al recibir una comida alta en grasas y lípidos oxidados mostraron una disminución en la actividad PON. Así mismo, estudios *in vitro* reflejan que el aumento plasmático de las LDL oxidadas favorece la inhibición de la actividad PON. (Gupta y col, 2009) En vista de la susceptibilidad de la PON-1 a los efectos de la dieta, diversos autores han relacionado la ingesta de antioxidantes con la actividad de la enzima. Se estudió la ingesta de alimentos para determinar el consumo en vitamina C y E, donde se encontró asociación entre un consumo de estas vitaminas y un aumento en la actividad PON. (Jarvik y col, 2002) Investigaciones donde se utilizó jugo de granada, el cual es rico en antioxidantes, encontraron un aumento en la actividad PON del 20%. (Costa y col, 2005)

Por otro lado, en cuanto a la relación dieta/PON-1, se ha visto que en individuos con una dieta rica en productos vegetales, los títulos de la PON-1 son inferiores a los de los individuos controles. (Canales y col, 2003) Es decir, dietas saludables llevan más antioxidantes y, por tanto, en estas condiciones, la enzima PON-1 puede no ser necesaria. (Canales y col, 2003) Podría ocurrir que la enzima PON-1 no comience a actuar hasta que los antioxidantes se agoten. Por tanto, en individuos que ingieren dietas vegetarianas que aportan concentraciones suficientes de antioxidantes, no se requeriría la actuación de la enzima PON-1 y, por tanto, no sería necesaria su inducción génica. (Canales y col, 2003)

Nguyen y col. (Nguyen y col, 2003) describieron un efecto benéfico de los ácidos monoenoicos, especialmente el ácido oleico, y sus derivados fosfolipídicos sobre la PON-1. (Fridman y col, 2011) Ratas a las que se les administraron ácidos grasos monoinsaturados presentaron mayor actividad PON que los que recibieron ácidos grasos saturados o altamente poliinsaturados. (Kudchodkar y col, 2000)

El consumo moderado de alcohol causa un 395% de incremento de la actividad PON, (Sorenson y col, 1999) mientras que el suero de los alcohólicos presenta un 45% menos de actividad que los no alcohólicos. (Fridman y col, 2011) La ingesta leve de alcohol estimula la actividad PON mediante la regulación positiva de su mRNA hepático en ratas y humanos. (Fridman y col, 2011) Sin embargo, el alto consumo de alcohol inhibe la actividad y expresión de la PON-1. (Fridman y col, 2011)

En los últimos años, el uso de drogas hipolipemiantes se ha incrementado sustancialmente. Aunque el principal objetivo del uso de estas drogas es la reducción de los niveles de colesterol LDL, también se sumó su capacidad de modificar otros aspectos del metabolismo lipídico, como la elevación de los niveles de colesterol HDL. (Fridman y col, 2011) Dado que la PON-1 se encuentra estrechamente ligada a las HDL (Blatter y col, 1993) y existe una positiva, aunque débil, correlación entre las concentraciones de HDL y PON-1, (Abbott y col, 1995) se postuló que los factores que aumentan HDL deberían influir también sobre la PON-1. (Fridman y col, 2011) Distintos estudios muestran los efectos de estas drogas, particularmente fibratos y estatinas, sobre la actividad y concentración de PON-1, (Fridman y col, 2011), así como sobre la regulación de la expresión del gen PON-1. (Fridman y col, 2011) Las estatinas han sido asociadas a una inhibición de la expresión genética de la PON-1. (Fuhrman y col, 2012) (Gouedard y col, 2003) en un estudio en humanos, mostraron que las estatinas aumentan la actividad y la expresión de *PON-1* *in vitro*. (Mata y col, 2013) En cuanto a los fibratos, sus efectos sobre la actividad PON-1 son ambiguos. (Fridman y col, 2011)

Por otro lado, existen estudios que muestran que la PON-1 está involucrada en el metabolismo de algunos fármacos y que la variación genética interindividual de la PON-1 puede ser relevante en la efectividad y/o efectos indeseados de una droga. (Tomas y col, 2000)

Los peróxidos lipídicos inhiben las actividades paraoxonasa, arilesterasa y antioxidante de la enzima PON-1 debido probablemente a sus interacciones con un grupo sulfuro de la enzima. (Aviram y col, 1998) (Aviram y col, 1999) Los derivados fosfolipídicos también tienen la capacidad de afectar a la actividad PON. Los fosfolípidos oxidados presentes en las partículas de LDL y HDL reducen la actividad PON. (Fridman y col, 2011) La fosfatidilcolina incrementa la actividad PON. (Gugliucci y col, 2015) Además, la presencia de colesterol no esterificado causa una significativa reducción en la actividad PON asociada a las HDL. (James y col, 2004) En la hipercolesterolemia familiar se ha observado que la actividad PON es un 50-80% la de los individuos no afectados, aunque no haya diferencias en la concentración de HDL. (Tomas y col, 2000) (Mackness y col, 1991) Estudios recientes muestran como la PON-1 tiene la capacidad *in vivo* de hidrolizar los peróxidos lipídicos dentro de la carótida humana y de la lesión ateromatosa coronaria. (Aviram y col, 2000)

El EDTA suprime de forma irreversible la actividad PON. (Fridman y col, 2011) Así mismo, se encontró que el bario, lantano, cobre, zinc y mercurio pueden también inhibir la actividad PON en ratas o en muestras de hígado humano. (Mata y col, 2013)

La producción hepática de PON-1 puede estar modulada por citokinas inflamatorias. (Feingold y col, 1998) La mieloperoxidasa (MPO) puede unirse formando MPO-PON-1-HDL, donde la PON-1 moderadamente dificulta la actividad MPO, mientras que la MPO inactiva la actividad PON. (Huang y col, 2013) La MPO oxida específicamente el residuo de tirosina (Tyr71) de la molécula de PON-1. (Gugliucci y col, 2015) Esta reacción parece tener repercusión clínica debido a que esta modificación afecta a la unión con las HDL y por tanto a la función de la PON-1. (Fisher y col, 2012) (Huang y col, 2013)

1.7.8.1. PON-1 y diabetes mellitus tipo 1 y 2

La diabetes tipo 1 y tipo 2 están relacionadas con una baja actividad PON, independientemente del genotipo, lo que podría estar relacionado con bajo índice de síntesis y el alto índice de su catabolismo, además de un incrementado estrés oxidativo o glicación de las HDL y/o de PON-1. (Mackness y col, 2002) (Younis y col, 2008) En la diabetes encontramos elevaciones de PCR, con bajos niveles de PON-1 lo que

predice enfermedad coronaria. (Mackness y col, 2006) En estudios clínicos, pacientes diabéticos muestran un incremento de PON-1 libre asociada a una baja actividad PON total. (Gaidukov y col, 2006) Recientemente se ha demostrado que la expresión de PON-1 puede prevenir diabetes. En modelos animales se han visto propiedades antioxidantes y estímulo de las células β pancreáticas, dando lugar a incrementos de insulina, deduciéndose un posible papel de la PON-1 en la biosíntesis de insulina. (Rozenberg y col, 2008) (Koren-Gluzer y col, 2011)

La diabetes mellitus tipo 1 se asocia a un elevado nivel de estrés oxidativo y una alta susceptibilidad a la enfermedad coronaria, así como a una disminución de la concentración de PON-1 y de la actividad PON. (Mackness y col, 2002) Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de estrés oxidativo, por lo que una sobreproducción de EROs en pacientes diabéticos podría confluir en una hiperglucemia crónica, hiperinsulinemia, elevación de AGL y dislipemia. (Maritim y col, 2003) Se ha descrito que un 67% de los diabéticos tipo 1 tienen valores bajos de actividad PON, independientemente del colesterol HDL, en contraposición al 50% hallado en población sana. (Mackness y col, 1991)

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por una glucemia elevada, hipertrigliceridemia, presencia de metabolismo oxidativo acelerado, concentraciones disminuidas de colesterol HDL, y una alta prevalencia de obesidad y aterosclerosis. (Tkac y col, 1997) La diabetes tipo 2 se asocia a accidentes cardiovasculares probablemente relacionados con valores bajos de colesterol HDL, más que con concentraciones elevadas de LDL. (Cao y col, 1999) Con todo, los diabéticos tipo 2 presentan valores de actividad PON y de la razón actividad PON/HDL menores que controles sanos. (Ikeda y col, 1998) (Abbott y col, 1995) (Sakai y col, 1998) Un dato llamativo es que en estos pacientes la correlación entre la actividad PON y el colesterol HDL desaparece. (Sakai y col, 1998)

Los individuos con baja tolerancia a la glucosa o los diabéticos recién diagnosticados presentan valores normales de la actividad enzimática, aunque ya muestran un exceso de LDL oxidada. (Kopprasch y col, 2003) Al parecer, la actividad PON disminuye a medida que progresa la diabetes y se halla especialmente baja en estadios avanzados de la enfermedad. (Ikeda y col, 1998) (Abbott y col, 1995) Además, los pacientes diabéticos que presentan complicaciones tales como enfermedad

coronaria, retinopatía o neuropatía, (Garin y col, 1997) (Abbott y col, 1995) (Sakai y col, 1998) (Pfohl y col, 1999) y poseen valores de actividad PON menores que los diabéticos sin complicaciones. (Mackness y col, 1991) (Ikeda y col, 1998) (Hedrick y col, 2000) La baja actividad PON se debería a la glicación de la molécula, además de estar disminuida su síntesis. (Hedrick y col, 2000) La alta proporción de proteína PON-1 inactiva podría ser debida a la presencia de inhibidores endógenos circulantes o al incremento de la glicosilación de la PON-1. (Goswani y col, 2009)

Los niveles de HDL no siempre predicen con exactitud las funciones de las HDL. Podemos encontrar que las HDL se comporten como moléculas antiinflamatorias en individuos sanos. Sin embargo, en patologías crónicas como la diabetes con estrés oxidativo sistémico e inflamación, podrían tener propiedades pro-inflamatorias. (Hima Bindu y col, 2011)

Yamada y col. (Yamada y col, 2001) refirieron una correlación positiva entre la resistencia a la insulina y las HDL, corregido por la PON-1, cuya actividad PON fue independiente de la edad, IMC, cintura y genotipo. Los bajos niveles de actividad PON reportados en los diabéticos podrían estar relacionados con la hiperglucemia más bien que con la resistencia a la insulina. (Soran y col, 2009)

1.7.8.2. PON-1 y síndrome metabólico

El síndrome metabólico está integrado por un grupo de anormalidades que representan un mayor riesgo de mortalidad debido a enfermedades cardiovasculares, donde la resistencia a la insulina se considera como posible inicio de este desorden. (Grundy y col, 1999) Adicionalmente, los niveles bajos de HDL puede ser consecuencia de resistencia a la insulina y por lo tanto se considera marcador del síndrome metabólico, el cual es proaterogénico per se. (Adult Treatment Panel III, 2001) (Adult Treatment Panel III, 2002)

Los sujetos con síndrome metabólico presentan menor actividad PON y altas concentraciones de lipoperóxidos. (Senti y col, 2003) (Navab y col, 2009) demostraron que las HDL con baja actividad PON no protegen a las LDL de la oxidación. (Fridman y col, 2011) La reducción de la actividad PON se debe a anormalidades metabólicas consecuencia del estrés oxidativo presente en el síndrome metabólico, debido a que se

excede la capacidad antioxidante de este enzima. Por tanto, la actividad PON estaría disminuida en el síndrome metabólico. (Sentí y col, 2003) (Tomas y col, 2000) (Mackness y col, 1998) (Weinbrenner y col, 2003)

Se ha observado que la actividad PON disminuye a medida que se incrementa el número de alteraciones metabólicas propias del síndrome metabólico, estando acompañada de concentraciones progresivamente altas de peróxidos lipídicos. (Sentí y col, 2003)

1.7.8.3. PON-1 y obesidad

La obesidad es un factor de riesgo independiente para diabetes y enfermedad cardiovascular. (Ferreti y col, 2005) realizaron un estudio donde se investigó la relación entre el estrés oxidativo en las lipoproteínas y la actividad PON/HDL en sujetos controles y con obesidad. Los resultados mostraron una disminución significativa de la actividad PON/HDL en pacientes obesos respecto a los controles. (Goswani y col, 2009) Se encontró una modificación en la composición de las HDL, con un inferior porcentaje de proteínas y un incremento en el contenido de colesterol, triglicéridos/proteínas, colesterol/proteína. (Ferreti y col, 2005) sugieren que las modificaciones en la composición de las HDL en sujetos obesos podría afectar la unión de la PON1 en la superficie de las HDL, que conllevaría a una disminución de la actividad PON. (Goswani y col, 2009)

En la obesidad asociada a concentraciones elevadas de leptina se observa una disminución de las actividades PON, arilesterasa y lactonasa de la PON-1 y un incremento del estrés oxidativo, factores que podrían explicar, al menos en parte, la relación entre la obesidad y aterosclerosis en los hiperleptinémicos. (Beltowski y col, 2003)

1.7.8.4. PON-1 y enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados. La hipótesis de la peroxidación de las LDL como mecanismo desencadenante del proceso aterosclerótico ha promovido estudios a fin de conocer los

sistemas de que dispone el organismo para incrementar la defensa antioxidante y, por tanto, de frenar la puesta en marcha de la aterosclerosis. Entre ellos se encuentra la enzima PON-1. Esta enzima está principalmente relacionada con las HDL y parece contribuir al mantenimiento y recuperación de la estructura y estado antioxidativo de las LDL. (Canales y col, 2003)

Sobre la participación de la PON-1 en la aterosclerosis, se proponen dos posibles mecanismos: la protección antioxidante y la hidrólisis de la homocisteína thiolactona (HcyTL). (Fridman y col, 2011) La PON-1 puede proteger de la acumulación de lipoperoxidos en las LDL in vitro e in vivo. (Costa y col, 2003) Mediante la hidrólisis de los lipoperoxidos de las LDL oxidadas, la PON-1 las despojan de sus propiedades aterogénicas, ya que sólo las LDL oxidadas, y no las LDL nativas, se unen a los receptores scavenger y son capturadas por los macrófagos conduciendo a la formación de células espumosas. (Rozenberg y col, 2003) demostraron que la PON-1 inhibe la biosíntesis de colesterol en los macrófagos e hidroliza los ácidos grasos oxidados de fosfolípidos de membranas celulares, incluidos macrófagos. (Fridman y col, 2011) Se describió que la PON-1 protege a las LDL y HDL de la oxidación preservando su participación en el transporte del colesterol hacia el hígado. (Aviram y col, 1998) Los mecanismos por los cuales la PON-1 inhibe la oxidación de las HDL incluyen la hidrólisis de los peróxidos de los fosfolípidos y de los hidroperóxidos ésteres de colesterol (actividad esterasa). (Aviram y col, 1998) La enzima también reduce los hidroperóxidos lipídicos a hidróxidos, gracias a una actividad del tipo peroxidasa, ya que PON-1 degrada al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), una EROS producida bajo el estrés oxidativo. (Aviram y col, 1998) La PON-1 unida a la HDL es capaz de generar lisofosfatidilcolina, que posee efecto inhibitorio sobre la biosíntesis del colesterol y estimula la unión de la HDL a los macrófagos y la salida del colesterol de las células, reduciendo las concentraciones intracelulares de colesterol, retardando así el proceso de formación de células espumosas. (Fridman y col, 2011) Algunos estudios clínicos evidencian que la función antioxidante de la PON-1 comienza por la protección de las lipoproteínas (LDL y HDL) contra las modificaciones oxidativas de las EROS. (Aviram y col, 1998)

En ratones knockout para la PON-1 hay un significativo aumento de la cantidad de colesterol así como de su biosíntesis, lo que sugiere que la PON-1 protege a los macrófagos del acumulo de colesterol, previniendo el desarrollo de aterosclerosis.

(Panzenboeck y col, 1997) Además, los ratones knockout para la PON-1 muestran unas HDL pro-inflamatorias con una predisposición a la oxidación de las LDL y un incremento del proceso aterosclerótico. (Shih y col, 1998)

La sobreproducción de PON-1 en modelos animales reduce la inflamación sistémica y las LDL oxidadas en plasma y pared arterial, previniendo el desarrollo de aterosclerosis. (Mackness y col, 2010) En la pared arterial de humanos hay un incremento de PON-1 con el desarrollo de aterosclerosis, probablemente como respuesta al mayor estrés oxidativo. (Mackness y col, 2010) Como la PON-1 se puede acumular en la lesión, protege contra el estrés oxidativo y progresión de la enfermedad. (Canales y col, 2003)

1.7.8.5. PON-1 e inflamación

Ciertas moléculas implicadas en la fase aguda de la respuesta inflamatoria, como la interleucina (IL)-1, IL-6, endotoxina y fosfolípidos oxidados, disminuyen la expresión de *PON-1* y de su actividad paraoxonasa. (Van Lenten y col, 2001) (Feingold y col, 1998) De forma similar, se ha descrito que las citocinas proinflamatorias como la IL-1, TNF- α y IL-6 regulan de forma coordinada la transcripción de *PON-1* en los hepatocitos. (Kumon y col, 2003)

Estudios experimentales evidencian que la actividad PON en suero disminuye con la inflamación. Esto podría ocurrir como parte de la respuesta inflamatoria, al igual que ocurre con las HDL. (Van Lenten y col, 1995) (Hedrick y col, 2000) Es interesante especular que no solo podría descender crónicamente la actividad PON e incrementar la susceptibilidad a la aterosclerosis, sino más aún, una disminución aguda debida a una condición inflamatoria aguda intercurrente podría exacerbar la oxidación de las LDL con la subsiguiente formación de células espumosas, evento crítico en una lesión ateromatosa preexistente. (Durrington y col, 2001)

La MPO y la PON-1 interactúan durante la inflamación. La PON-1 es altamente susceptible al ataque de radicales libres y su papel protector puede ser algunas veces reprimido, como en el caso de la placa de ateroma inflamada. (Heinecke y col, 2013) (Menini y col, 2007) (Shao y col, 2012) La activación de los macrófagos y las células espumosas provocan inflamación en la pared arterial. Los neutrófilos utilizan la MPO

para producir hipoclorito, con el cual se oxidan proteínas y lípidos. El hipoclorito en exceso puede inactivar la PON-1, deduciéndose entonces que toda sustancia que pueda atrapar el hipoclorito en exceso puede mejorar la actividad antiaterogénica de las HDL. (Herrera y col, 2005)

1.7.8.6. PON-1 y homocisteína

La homocisteína, es un importante factor de riesgo de aterosclerosis y trombosis, afecta a la vasodilatación y a la función normal del endotelio vascular, es pro-inflamatoria e induce estrés en el retículo endoplásmico. (Fridman y col, 2011) Entre los mecanismos celulares por los que la homocisteína puede contribuir al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, se incluyen sus efectos sobre el normal plegamiento proteico, el estrés oxidativo y la inducción de factores pro-inflamatorios. (Fridman y col, 1997) (Lawrence de König y col, 2003)

La HcyTL es consecuencia de la adición de una molécula de thiolactona a la homocisteína por la metionina-tRNA sintasa, estando esto asociado al desarrollo de aterosclerosis en estados con niveles altos de homocisteína. (Jakubowski y col, 1999) La HcyTL es muy reactiva, modifica proteínas y se incorpora a proteínas mediante puentes disulfuro (S-homocisteinilación) o uniones amida (N-homocisteinilación). Esto daña la estructura y la función de las proteínas de las lipoproteínas, provocando en las células de la pared del vaso muerte celular, respuesta autoinmune, inflamación y eventual aterosclerosis. (Jakubowski y col, 2000)

Entre las proteínas S-homocisteiniladas se describieron: anexina, fibronectina, Factor Va. Y entre las N-homocisteiniladas: albúmina, fibrinógeno, tripsina, γ -globulina, transferrina, HDL y LDL. (Perla-Kaján y col, 2010) En particular, la homocisteinilación de las LDL incrementa su susceptibilidad frente a la oxidación y facilita su captación por los macrófagos. (Fridman y col, 2011) Además, las LDL homocisteiniladas provocan respuesta autoinmune e incrementan la inflamación vascular. (Fridman y col, 2011) Los coágulos formados a partir del fibrinógeno homocisteinilado tienen alta resistencia a la lisis, con lo que contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular. (Jakubowski y col, 2008) También se ha comprobado la citotoxicidad de la HcyTL sobre el endotelio vascular humano, de

animales de experimentación (Mercie y col, 2000) y de células promieloideas. (Huang y col, 2001) Además inhibe la señal insulínica en células de hepatoma de rata. (Najib y col, 2001) La magnitud de síntesis de HcyTL y de homocisteinilación protéica en células endoteliales depende de los niveles de homocisteína total, metionina, folato y HDL. (Jakubowski y col, 2000) (Jakubowski y col, 2008)

La enzima PON-1, integrante de las HDL, fue inicialmente considerada por su capacidad de hidrolizar derivados organofosforados, pero luego se le atribuyó un importante papel protector contra la aterosclerosis por prevenir la oxidación de las lipoproteínas e hidrolizar HcyTL. (Fridman y col, 2011)

Billecke y col. (Billecke y col, 2000) demostraron que el suero humano posee actividad de HcyTL capaz de hidrolizar lactonas y esteres de carbonatos cíclicos. (Fridman y col, 2011) Hidroliza HcyTL para formar nuevamente homocisteína en una reacción Ca^{2+} dependiente, como las actividades PON/arilesterasa de la PON-1. En humanos, la actividad de la HcyTL de la PON-1 se correlaciona inversamente con la concentración de homocisteína total y es predictora de enfermedad cardiovascular. (Domagala y col, 2006) Esta capacidad de hidrolizar HcyTL es hoy considerada una de las principales funciones de la PON-1, (Jakubowski y col, 2000) (Jakubowski y col, 2008) puesto que la HcyTL es un sustrato de la PON (uno de los pocos sustratos naturales conocidos). (Mackness y col, 2013)

1.7.8.7. PON-1 y ghrelina

La ghrelina es una hormona peptídica que es principalmente liberada en el estómago durante el ayuno y antes de comer. La ghrelina es un potente orexígeno secretado en el estómago (Date y col, 2000) (Neary y col, 2004) con señales a nivel cerebral del balance energético. (Williams y col, 2005) (Cummings y col, 2003) (Holdstock y col, 2003) (Zigman y col, 2003) Se incrementa antes de comer y se suprime tras la ingesta de comida. (Shiyya y col, 2002) (Saad y col, 2002) La ghrelina participa también en la respuesta adaptativa que se da con la cirugía bariátrica tras pérdida de peso. (Cummings y col, 2003) (Cummings y col, 2002) (Cummings y col, 2003*) (Leonetti y col, 2003) Los niveles de ghrelina dependen de la integridad

funcional del fundus del estómago, secretado por células gastro-endocrinas. (Kojima y col, 1999) La ghrelina presenta un efecto dual:

- Ligando endógeno del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (GH), regulando la liberación de GH en la glándula pituitaria (Howard y col, 1996) y juega un papel en la modulación de la ingesta de comida y balance energético. (Takaya y col, 2000)
- Estimulación del apetito.

Se encuentra presente de dos formas: la mayor parte como un péptido inalterado (desacilada), y una menos abundante, la forma acilada (unida covalentemente a un ácido octanoico), (Nicholas y col, 2003) la cual es la forma activa. (Nicholas y col, 2003) El mecanismo que transformaría una forma u otra podría ser un factor importante en el control de la actividad de ghrelina. (Hosoda y col, 2000) La ghrelina puede específicamente unirse a las HDL junto con las apo y la PON-1. (Nicholas y col, 2003) La interacción de la forma esterificada de ghrelina con las HDL que contienen actividad esterasa promovida por la PON-1 sugiere un posible mecanismo para la conversión en ghrelina desacilada. (Nicholas y col, 2003) La PON-1 produce la rotura de la ghrelina a la forma desacilada, por lo que la PON-1 podría ser un objetivo apropiado para el desarrollo de drogas que controlen la bioestabilidad y actividad de ghrelina endógena, es decir, el control del apetito y metabolismo lipoprotéico. (Nicholas y col, 2003) Las concentraciones plasmáticas de ghrelina se correlacionan negativamente con el índice de masa corporal (IMC). (Cummings y col, 2002) (Tschop y col, 2001)

1.7.8.8. PON-1 y estrés oxidativo

El incremento del estrés oxidativo promueve la síntesis de colesterol en los macrófagos proceso que es inhibido por la PON-1. (Rozenberg y col, 2003) Además, la reducción de la captura de LDL oxidada por parte de los macrófagos está relacionada con la LPC formada por la actividad lactonasa de la PON-1. (Aviram y col, 2004) En un estudio realizado en ratones knockout para la PON-1, se concluyó que la PON-1 puede reducir directamente el estrés oxidativo en los macrófagos y en el suero, y que la

deficiencia de PON-1 resulta en un aumento de las EROS y estrés oxidativo, un fenómeno que puede contribuir a la aterosclerosis acelerada. (Rozenberg y col, 2003)

1.8. Estrés oxidativo

1.8.1. Estado oxidativo

El estado oxidativo se puede definir como una medida cuantitativa del estado de oxidación y reducción (estado redox) de las sustancias en un sistema. Así, la oxidación se define como un incremento en el número de oxidación y la reducción como una disminución en el número de oxidación.

El agente reductor es aquel elemento químico que suministra electrones de su estructura química al medio, aumentando su estado de oxidación, es decir; oxidándose. El agente oxidante es el elemento químico que tiende a captar esos electrones, quedando en un estado de oxidación inferior al que tenía, es decir; reducido. Estas dos reacciones siempre se dan juntas; cuando una sustancia se oxida, siempre la otra se reduce.

1.8.2. Oxidantes

Podemos encontrar EROs y de especies reactivas de nitrógeno (ERNs) como productos del metabolismo celular normal. Las EROs incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los radicales libres pueden definirse como moléculas con uno o dos electrones desapareados.

El principal sitio de producción celular de EROs es la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Entre el 0.4 y el 4% del oxígeno consumido por las mitocondrias es convertido en anión superóxido (Turrens y col, 1980) (Hansford y col, 1997) (Boveris y col, 1984) por oxidasas asociadas a membrana, como la NADPH oxidasa que transfiere electrones desde el NADPH al oxígeno molecular para producir anión superóxido. El anión superóxido es una EROs primaria que al interactuar con otras moléculas puede generar EROs secundarios tales como peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo (**Figura 8**), ya sea directamente o a través de procesos enzimáticos. (Valko y col, 2005) Los peroxisomas contienen múltiples enzimas generadoras de H_2O_2

$$\begin{array}{ccccccc} \text{O}_2 & \xrightarrow[\text{(+H}^+)]{e^-} & \text{O}_2^- & \xrightarrow[\text{(+H}^+)]{e^-} & \text{O}_2^{--} & \xrightarrow[\text{(+H}^+)]{e^-} & \text{OH} & \xrightarrow[\text{(+H}^+)_3]{e^-} & \text{H}_2\text{O} \\ \text{Oxígeno} & & \text{Radical} & & \text{Peróxido} & & \text{Radical} & & \\ \text{Molecular} & & \text{superóxido} & & \text{de Hidrógeno} & & \text{hidroxilo} & & \\ & & (\text{HO}_2) & & (\text{H}_2\text{O}_2) & & & & \end{array}$$

Varios métodos fueron desarrollados para la medida del estado oxidativo ya sea por quimioluminiscencia, fluorescencia o espectroscopia de resonancia de spin (ESR) además de métodos colorimétricos, estos últimos ampliamente utilizados.

Los mecanismos de defensa contra las especies oxidantes implican: mecanismos preventivos, mecanismos de reparación, defensas física, y defensa antioxidante. (Valko y col, 2007) Dentro de la defensa antioxidante existen enzimas como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa. Los antioxidantes no enzimáticos están representados por macromoléculas como la albúmina, ferritina; pequeñas moléculas como el ácido ascórbico, α -tocoferol, β -caroteno, glutatión reducido, ácido úrico, bilirrubina. Los oxidantes pueden ser eliminados o inactivados en vivo por varias moléculas endógenas o por diferentes antioxidantes exógenos derivados de la dieta. La suma de los antioxidantes endógenos y derivados de la dieta representa la capacidad antioxidante total del organismo. En condiciones normales, hay un equilibrio entre las actividades y los niveles intracelulares de estos antioxidantes. Este equilibrio es esencial para la supervivencia de los organismos.

La enzima glutatión reductasa es una flavoproteína que cataliza la reducción, dependiente de NADPH, del glutatión oxidado (GSSG) a reducido (GSH). Por tanto, es una enzima esencial en el ciclo redox del glutatión, que mantiene los niveles adecuados de glutatión celular reducido. Una alta proporción de GSH/GSSG es fundamental para la protección contra el estrés oxidativo.



La enzima glutatión peroxidasa cataliza la reducción de hidroperóxidos, incluyendo peróxido de hidrógeno, protegiendo a la célula del daño oxidativo.

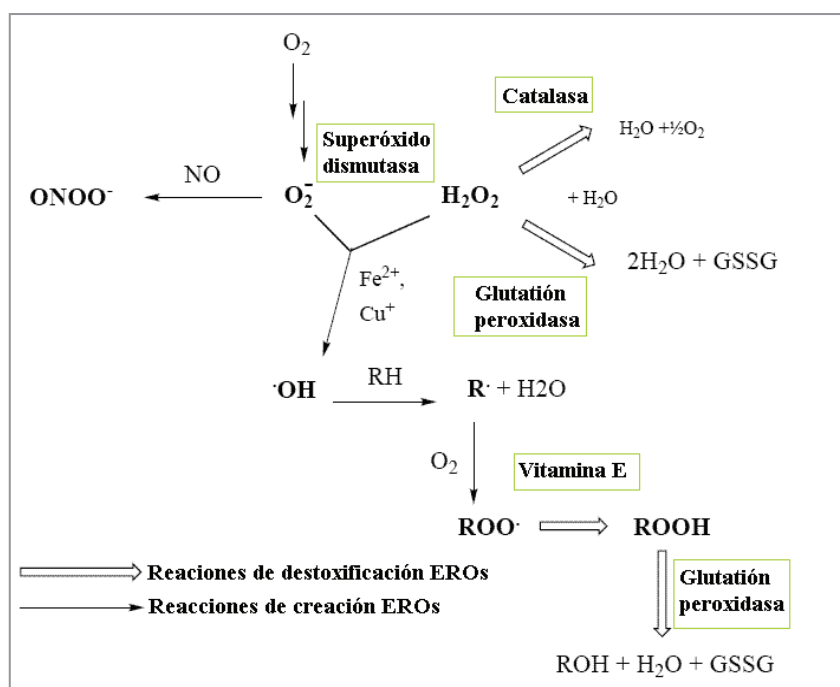


Figura I9. Los oxidantes pueden ser eliminados o inactivados in vivo por diferentes sistemas antioxidantes. De tal modo, el anión superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno por la actividad de la enzima superóxido dismutasa. El peróxido de hidrógeno es eliminado por la enzima glutatión peroxidasa o por la enzima catalasa.

1.8.4. Reacciones de la formación y eliminación de especies reactivas

La ruta de formación de algunas especies reactivas de oxígeno, así como, la actividad de algunas enzimas antioxidantes puede ser observada en la **Figura I10**.

- Reacción 1: El anión superóxido se forma por el proceso de reducción de oxígeno molecular mediado por: NADPH oxidasa y xantina oxidasa, o compuestos del ciclo redox de la cadena de transporte de electrones mitocondrial.
- Reacción 2: El anión superóxido es reducido a peróxido de hidrógeno por la acción de la superóxido dismutasa.
- Reacción 3: La enzima glutatión peroxidasa cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno oxidando al glutatión reducido
- Reacción 4: El glutatión oxidado se reduce de nuevo a glutatión reducido por la enzima glutatión reductasa, que utiliza el NADPH como donante de electrones.
- Reacción 5: Algunos metales de transición, como por ejemplo, Fe^{2+} , Cu^+ , pueden transformar el peróxido de hidrógeno en radical hidroxilo vía reacción de Fenton.
- Reacción 6: El radical hidroxilo puede sustraer un electrón de los ácidos grasos poliinsaturados (LH) dando lugar a un radical lipídico ($\text{L}^{\bullet}$).
- Reacción 7: El radical lipídico ($\text{L}^{\bullet}$) además puede interactuar con el oxígeno molecular para dar un radical peroxilo lipídico ($\text{LOO}^{\bullet}$). Si el radical peroxilo resultante no se reduce por los antioxidantes, se produce la reacción en cadena de peroxidación lipídica.
- Reacción 8: El radical peroxilo lipídico ($\text{LOO}^{\bullet}$) puede reducirse en la membrana con la forma reducida de la vitamina E (T-OH), dando lugar a la formación de un hidroperóxido lipídico y un radical de la vitamina E ($\text{A}^{\bullet}$).
- Reacción 9: La regeneración de la vitamina E por la vitamina C: el radical vitamina E ($\text{A}^{\bullet}$) se reduce de nuevo a la vitamina E (T-OH) por el ácido ascórbico dando lugar al radical ascorbilo ($\text{Asc}^{\bullet-}$).



- Reacción 10: La regeneración de la vitamina E: los radicales oxidados de la vitamina E ($A^\bullet$) se reduce por la glutatión reducida.
- Reacción 11: El glutatión oxidado y el radical ascorbilo ($Asc^\bullet$) se reduce de nuevo a GSH y al monoanión ascorbato ($Asch$) respectivamente, por el ácido dihidrolipoico (DHHLA), que es transformado a su vez a ácido alfa-lipoico (ALA).
- Reacción 12: La regeneración de DHHLA a ALA se realiza utilizando NADPH como donante de electrones.
- Reacción 13: Los hidroperóxidos lipídicos se reducen a alcoholes y a dióxígeno por la glutatión peroxidasa utilizando glutatión reducido como donante de electrones.

- Reacción 14: Proceso de peroxidación lipídica. Los hidroperóxidos lipídicos pueden reaccionar rápidamente con Fe^{2+} lípidos para formar radicales alcoxilo ($\text{LO}^{\bullet}$), o mucho más lento con el Fe^{3+} para formar radicales peroxilo lipídicos ($\text{LOO}^{\bullet}$).

1.8.5. Balance oxidativo

En los organismos aeróbicos la generación continua de las EROs ocurre durante todos los procesos fisiológicos. La concentración de EROs está determinada por el balance entre las tasas de producción y de eliminación de las EROs. Por ello, cada célula se caracteriza por una concentración particular de electrones (estado redox) almacenados en muchos de los constituyentes celulares. El estado redox de una célula y sus oscilaciones determinan el funcionamiento celular. (Schafer y col, 2001)

En condiciones normales, el estado redox de la célula se mantiene dentro de un rango estrecho; en condiciones patológicas, la producción de EROs puede ser inadecuada y esto puede conducir a una alteración de la homeostasis redox. (Schafer y col, 2001) Dependiendo de la magnitud de la producción de EROs, las defensas antioxidantes pueden aumentar como una estrategia de compensación. Sin embargo, en algunos casos la producción de EROs puede sobrepasar las defensas antioxidantes y dar lugar a la inactivación de enzimas antioxidantes y al agotamiento de compuestos antioxidantes. (Bray y col, 2000)

A bajas/moderadas concentraciones, las EROs ejercen un papel fisiológico en la regulación y señalización celular, así como, defensa contra agentes infecciosos. (Valko y col, 2006) A altas concentraciones, las EROs pueden ser mediadores importantes del daño de estructuras celulares: ácidos nucleicos, lípidos y proteínas. (Valko y col, 2006) La oxidación de estas biomoléculas puede llevar a una modificación en el funcionamiento de las células. El daño de las biomoléculas mediado por EROs está implicado en la fisiopatología de una variedad de enfermedades. (Halliwell y col, 1994)

El estrés oxidativo es un estado de la célula en el cual se encuentra alterado el balance entre antioxidantes y factores que promueven la oxidación, a favor de estos últimos. (Sies y col, 1997) En condiciones fisiológicas, el aumento de las moléculas reactivas no necesariamente causa estrés oxidativo, pues es compensado por sistemas

antioxidantes. Sin embargo, el aumento y/o la producción crónica de estas moléculas reactivas o una capacidad reducida para la eliminación puede causar estrés oxidativo. (Vincent y col, 2007)

1.8.6. Estrés oxidativo y aterosclerosis

El estrés oxidativo es causa de desarrollo de múltiples enfermedades como, la aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares (ECV) entre otras.

La oxidación de las LDL está determinada por el balance entre oxigenasas/oxidasas y antioxidantes. (Aviram y col, 1998) En la oxidación de las LDL están involucrados (Aviram y col, 2003) (Chisolm y col, 1999) iones metálicos, NADPH oxidasa, lipooxigenasa, MPO y especies reactivas oxigenadas/nitrogenadas. Bajo condiciones de estrés, los lípidos contenidos en los macrófagos son oxidados y en estas circunstancias estas células poseen una gran capacidad de oxidar las LDL. (Maor y col, 2000) (Rosenblat y col, 2002) La acumulación de oxisteroles en los macrófagos induce directamente al sistema NADPH oxidasa. (Rosenblat y col, 2002)

Bajo condiciones patológicas con predominio de oxidantes, las lipoproteínas LDL experimentan modificaciones oxidativas en las células de la pared arterial. (Pentikainen y col, 2000) (Aviram y col, 2000) Estas LDL oxidadas son capturadas por los macrófagos vía receptores “scavenger” CD36 y SR-A, los cuales no están regulados por el contenido celular de colesterol, (Pentikainen y col, 2000) (Aviram y col, 2000) dando lugar al acúmulo de lípidos en estas células lo que desemboca en la formación de células espumosas.

Por otro lado, el estrés oxidativo conlleva a una disfunción endotelial, debido a las EROs que se producen en el proceso inflamatorio de la aterosclerosis. (Mata y col, 2013) Estudios realizados en arterias coronarias con lesiones ateroscleróticas han evidenciado una mayor generación del radical $O_2^{\cdot -}$, el cual puede reaccionar con el óxido nítrico (NO) favoreciendo la formación de $ONOO^{\cdot -}$. (Virág y col, 2002) La generación de este compuesto, junto con la disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico, conlleva a la disfunción endotelial. (Mata y col, 2013)

La PON-1 actúa inhibiendo la oxidación de las LDL y de las HDL, por lo que disminuye el estrés oxidativo. (Mata y col, 2013)

1.9. Riesgo de aterosclerosis

Se considera que la aterosclerosis es un tipo de arteriosclerosis. El término arteriosclerosis describe el engrosamiento y rigidez de las arterias. Existe una arteriosclerosis fisiológica que obedece a cambios constitucionales debidos fundamentalmente al envejecimiento arterial, entre los que destacan el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y la disminución de la elastina en la pared arterial. (Leal y col, 2006)

Sin embargo, el término aterosclerosis se aplica a diversos tipos de procesos que producen una lesión proliferativa de la capa íntima y media arterial tras la formación de acúmulos fibroadiposos, que terminan por invadir la luz de las arterias y junto con procesos trombóticos, comprometen la funcionalidad circulatoria de los vasos originando un proceso de índole isquémica. (Nus y col, 2008) La aterosclerosis se desarrolla durante años y tiene un origen multifactorial en el que están implicados factores genéticos y ambientales. Entre estos últimos cabe destacar la dieta, ejercicio físico y el tabaco, que influyen de forma decisiva en la cardiopatía isquémica principal complicación de la aterosclerosis. (Ross y col, 1999)

La aterosclerosis es el resultado del desequilibrio entre la entrada y la salida de colesterol en la pared arterial, con un predominio de la primera. La principal responsable de la entrada de colesterol en la pared arterial es la lipoproteína LDL, mientras que la principal encargada de su salida es la lipoproteína HDL. Tanto las concentraciones sistémicas (torrente circulatorio) altas del colesterol de las LDL, como las bajas del de las HDL se han asociado de forma constante con el desarrollo de aterosclerosis. (Badimón y col, 2010)

Hay algunos factores que inducen la entrada de las LDL en la capa íntima, tales como la predisposición genética, el aumento de su concentración plasmática, su menor tamaño, el aumento de la permeabilidad en los lugares susceptibles a la formación de la placa de ateroma, la presión arterial, la disminución del flujo sanguíneo en las zonas dañadas y el daño mecánico o inmunológico. Además, también se han relacionado altos

niveles plasmáticos de triglicéridos con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y aterosclerosis. Así, se cree que las lipoproteínas ricas en triglicéridos participan en el desarrollo de la placa de ateroma. (Nus y col, 2008)

Como posible mecanismo de entrada de estas lipoproteínas en los monocitos y en las células musculares lisas, se ha propuesto la fagocitosis a través de varios receptores como el receptor de LDL y el receptor de VLDL. Se cree que en el reconocimiento de las LDL está implicada la apolipoproteína B100 que se unirá al receptor de LDL cuya expresión está regulada por la concentración del colesterol libre en la célula. (Nus y col, 2008) A su vez, esta unión es promovida por mediadores inflamatorios (citoquinas y factores de crecimiento) como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleukina-1 (IL-1) que estimulan la transcripción de los receptores de LDL en la superficie celular. (Nus y col, 2008)

Dentro de la capa íntima, las LDL sufren modificaciones tanto en la fracción proteica, la apo B100 se fragmenta en péptidos más pequeños susceptibles de reaccionar con moléculas oxidadas, como en la fracción lipídica, produciéndose la peroxidación lipídica que las convierte en LDL oxidadas. (Sánchez-Muniz y col, 1999)

Las LDL pequeñas y densas migran desde el plasma hacia la íntima del endotelio vascular, donde son más susceptibles a ser oxidadas. Estas LDL oxidadas desencadenan una cascada de reacciones donde intervienen moléculas, perpetuándose y amplificándose la respuesta inflamatoria. (Espondaburu y col, 2004) Las mismas LDL oxidadas favorecen la oxidación de otras LDL, resultando en la propagación de la peroxidación lipídica, de no existir un mecanismo antioxidante eficaz que compense la sobreproducción de las EROs. (Mata y col, 2013)

Las LDL oxidadas son reconocidas por los receptores scavenger promoviendo la adhesión de monocitos y neutrófilos a la pared endotelial a través de moléculas derivadas de los lípidos, como son los leucotrienos y la P-selectina, (Mesa y col, 2006) y la formación de las células espumosas que constituyen la estría grasa. (Nus y col, 2008) En los estadios iniciales de la aterosclerosis aparecen altos niveles de moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) e intracelular (ICAM-1), proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF). (Sánchez-Muniz y col, 2001)

El siguiente paso como consecuencia de la migración y división de células musculares lisas y la formación de fibras de elastina y colágeno es la formación de la capa fibrosa, (Mesa y col, 2006) se aumenta el tamaño y la inestabilidad de la lesión endotelial. (Nus y col, 2008)

En las lesiones ateromatosas avanzadas suele producirse la ruptura de la placa, hemorragias internas y trombosis. (Sánchez-Muniz y col, 2001) Se ha postulado que la calcificación de las placas de ateroma puede deberse a la diferenciación de los fibroblastos en osteoblastos. (Mesa y col, 2006) Por último, se produce una necrosis tisular como consecuencia de la apoptosis de los macrófagos, los fibroblastos y las células endoteliales por acción de los productos oxidados derivados del colesterol. (Mesa y col, 2006) Por lo tanto, esta etapa necrótica se basa en la apoptosis celular que favorece la calcificación de la placa. (Nus y col, 2008) En estos procesos, las LDL oxidadas favorecen la migración de las células musculares a la íntima y el depósito de sustancias insolubles en el interior de la placa, colágeno y fibroblastos. (Nus y col, 2008)

Mientras avanza el proceso aterosclerótico se acumulan ciertas proteínas como fibrinógeno, apo A1 y PON-1, (Mackness y col, 1997) (Marsillach y col, 2011) (Hellings y col, 2010) además de encontrarnos con altos niveles de proteínas y lípidos oxidados. (Cohen y col, 2012) Los biomarcadores PCR, IL-6 y TNF- α estudiados en pacientes con placa de ateroma guardan relación sus niveles con la severidad de la placa. (Van Lammeren y col, 2012) La modificación dinámica de la placa de ateroma afecta a los componentes sanguíneos con la formación de biomarcadores cuyos niveles podrían informar del estado de la placa y en particular su vulnerabilidad. La composición química de la placa aterosclerótica esta correlacionada con elementos del suero incluyendo el complejo HDL-PON-1. (Aviram y col, 2013)

1.9.1. Índices de aterosclerosis

Existen varios índices que parecen predecir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, junto con otros parámetros tradicionales ya utilizados. (Kumar Patra y col, 2013) Entre estos se encuentran el índice de plasma aterogénico (AIP), el

coeficiente de aterogeneidad (AC), el índice de riesgo de Castelli's I (CRI I) y el índice de riesgo de Castelli's II (CRI II). (Kumar Patra y col, 2013)

Otro índice de aterosclerosis es el cociente entre la PCR y la concentración de PON-1 (Índice de Aterosclerosis). Podríamos hipotetizar que bajos niveles de PON-1 y altos de PCR sería un importante marcador de enfermedad cardiovascular, y su ratio correspondería a un índice de desarrollar aterosclerosis. (Mackness y col, 2006)



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



2. Hipótesis y Objetivos



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El papel que puede estar jugando la capacidad antioxidante de las HDL en la obesidad mórbida, en sus comorbilidades, y en la evolución de las mismas tras la cirugía bariátrica hace que el estudio de estas lipoproteínas sea un punto importante a considerar en estos pacientes. Aunque existen algunos estudios en humanos que relacionan la capacidad antioxidante de las HDL con la obesidad, no hay estudios en profundidad que lo asocien con la presencia del síndrome metabólico en la obesidad mórbida.

2.1. Hipótesis

- Los pacientes con obesidad mórbida podrían tener unas HDL con una peor capacidad antioxidante que los sujetos control.
- En los pacientes con obesidad mórbida, la presencia de síndrome metabólico podría empeorar la capacidad antioxidante de las HDL.
- La evolución de los obesos mórbidos tras la cirugía bariátrica se podría asociar a la capacidad antioxidante de las HDL.
- La capacidad antioxidante de las HDL se podría asociar con distintos índices de aterosclerosis.

2.2. Objetivos

Con las hipótesis anteriores, el objetivo general del proyecto es estudiar la capacidad antioxidante de las HDL en la obesidad mórbida. Como objetivos más concretos:

- Analizar la capacidad antioxidante de las HDL en pacientes con obesidad mórbida y ver su asociación con la presencia de síndrome metabólico.
- Analizar cómo cambia la capacidad antioxidante de las HDL en la obesidad mórbida tras la cirugía bariátrica, y ver su asociación con la evolución de estos pacientes tras dicha intervención.

- Analizar la asociación de la capacidad antioxidante de las HDL con distintos índices de aterosclerosis, tanto antes como después de la cirugía bariátrica.

3. Material y Métodos



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño y sujetos del estudio

3.1.1. Diseño del estudio

El presente trabajo está realizado en un grupo de pacientes con obesidad mórbida que fueron sometidos a una intervención de cirugía bariátrica por la técnica de RYGB. Por un lado, es un estudio transversal para evaluar la relación existente entre la capacidad antioxidante de las HDL y la presencia de obesidad mórbida y síndrome metabólico.

Por otro lado, es un estudio prospectivo para analizar los efectos que tiene la reducción de peso de estos sujetos como consecuencia de la cirugía bariátrica, sobre la capacidad antioxidante de las HDL y su asociación con la presencia de síndrome metabólico.

3.1.2 Sujetos del estudio

Se consideraron obesos mórbidos a aquellos individuos con un $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ según la clasificación propuesta por la OMS (**Tabla MM1**). El estudio se llevó a cabo en 82 sujetos con obesidad mórbida que de forma consecutiva fueron sometidos a una intervención de cirugía bariátrica por la técnica de RYGB. Estos pacientes fueron estudiados antes de la cirugía bariátrica y 6 meses postcirugía. Fueron excluidos del estudio aquellos individuos con enfermedad cardiovascular, inflamación aguda o enfermedad infecciosa, o por decisión del paciente a no participar en el estudio. Todos los pacientes siguieron una dieta similar baja en calorías durante dos semanas antes de someterse a la cirugía, independientemente de su estado de obesidad y resistencia a la insulina (630 Kcal/día, Optisource, Novartis Consumer Health S.A.). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Regional Universitario de Málaga.

Tabla MM1. Clasificación de la obesidad según la SEEDO.

	IMC
PESO INSUFICIENTE	< 18,5 kg/m ²
NORMOPESO	18,5-24,9 kg/m ²
SOBREPESO GRADO I	25-26,9 kg/m ²
SOBREPESO GRADO II (preobesidad)	27-29,9 kg/m ²
OBESO TIPO I	30-34,9 kg/m ²
OBESO TIPO II	35-39,9 kg/m ²
OBESO TIPO III (mórbida)	40-49,9 kg/m ²
OBESIDAD TIPO IV (superobesidad)	50-59,9 kg/ m ²
OBESIDAD TIPO V (super-superobesidad)	> 60 kg/ m ²

Los sujetos obesos mórbidos (OM) se clasificaron en tres grupos (OM 0-1-2 criterios; OM 3 criterios; OM 4-5 criterios) en función del número de criterios de síndrome metabólico que cumplen, según la clasificación IDF 2005 (**Tabla MM2**).

Tabla MM2. Criterios del síndrome metabólico (SM) según la (IDF, 2005).

Para que una persona sea diagnosticada de SM debe tener:
<u>OBESIDAD CENTRAL</u> Perímetro de cintura: >94 cm para hombres europeos y 80 cm para mujeres europeas (u otros valores para otros grupos y etnias)
Más al menos dos cualquiera de los siguientes cuatro factores: - <u>TRIGLICERIDOS</u> ≥ 150 mg/dl o tratamiento - <u>HDL-COLESTEROL</u> <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres, o tratamiento - <u>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</u>: PAS ≥ 130 mmHg, PAD ≥ 85 mmHg, o tratamiento - <u>HIPERGLUCEMIA EN AYUNAS</u> ≥ 100 mg/dl, o ya diagnosticado de diabetes

Como sujetos control se incluyeron 27 sujetos sanos, no obesos ($\text{IMC} \leq 25 \text{ kg/m}^2$), de edad similar, sin enfermedad cardiovascular, inflamación aguda o enfermedad infecciosa.

3.2. Variables de estudio

3.2.1. Variables antropométricas

A todos los individuos del estudio se les midieron una serie de variables antropométricas, las cuales se encuentran recogidas en la **tabla MM3**.

Tabla MM3.- Datos clínicos y antropométricos medidos en los obesos mórbidos y sujetos control.

Variable	Unidades
Edad	Años
Peso	kg
Índice de masa corporal	kg/m^2
Cintura	cm
Cadera	cm
Cintura/Cadera	cm
TAS	mmHg
TAD	mmHg

3.2.2. Variables bioquímicas

La medida de los parámetros bioquímicos en suero se realizó por duplicado en todas las muestras.

La glucosa, ácido úrico, proteína C-reactiva (PCR), colesterol, HDL colesterol y triglicéridos se midieron por métodos enzimáticos estándar (Dimension Vista, Siemens diagnostic healthcare). El LDL colesterol se calculó por la fórmula de Friedewald (cuando los niveles de triglicéridos son menores de 200 mg/dl):

$$\text{LDL colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL colesterol} - \text{Triglicéridos}/5$$

La medida del colesterol libre se realizó mediante un kit (Wako Diagnostics, USA) por un método colorimétrico, con un coeficiente de variación <2%. Se calculó el colesterol esterificado por la diferencia entre colesterol total y colesterol libre.

La hemoglobina glicosilada se determinó por cromatografía (HPLC) en sangre total mediante el analizador Adamstm A1c HA-8180V (Arkray, Japón).

La homocisteína se analizó por un método quimioluminiscente inmunométrico competitivo para plasma/suero en el analizador Immulite 2000 (Siemens SA, España).

La concentración de PON-1 se midió por un kit de enzimoimmunoanálisis (ELISA) (Aviscera Bioscience, USA). En este caso el valor del coeficiente de variación interensayo e intraensayo era del 8-12% y 4-6% respectivamente.

La insulina se midió por un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) concebido para su empleo en analizadores automáticos de Roche, modular COBAS 8000, siendo el estándar de referencia IRP 66/304 de la OMS.

La leptina se analizó por ELISA (R&D System, UK). En este caso el valor del coeficiente de variación interensayo e intraensayo era del 4.36% y 3.16% respectivamente.

La adiponectina se midió mediante ELISA (DRG Diagnostics GmbH, Germany). El valor del coeficiente de variación interensayo e intraensayo fue de 5.6% y 3.36% respectivamente.

La ghrelina no acilada se determinó por ELISA (SpiBio Bertin Pharma, Francia). El valor del coeficiente de variación interensayo e intraensayo fue de 7.0% y 6.3% respectivamente. La ghrelina acilada se midió por ELISA (SpiBio Bertin Pharma, Francia). La sensibilidad era 1.92 pg/ml, con un coeficiente de variación interensayo e intraensayo de 8.16% y 6.96%. La ghrelina total se calculó sumando tanto la ghrelina acilada como ghrelina desacilada.

La medida de la resistencia a la insulina se realizó mediante el índice Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR):

$$HOMA - IR = \frac{G_b \bullet I_b}{k}$$

G_b y I_b son las concentraciones basales de glucosa e insulina y k es una constante que tiene el valor 22.5 cuando la glucosa se expresa en mmol/l y la insulina en μ U/ml. El HOMA-IR es un índice simplificado de la resistencia a la insulina. Se basa en modelos matemáticos denominados estructurales, proporcionando una

medida semicuantitativa de la sensibilidad a la insulina y función de células β . (Matthews y col, 1985)

El 8-Isoprostano se midió con un inmunoensayo competitivo (EIA) (Cayman Chemical Company, USA). El valor del coeficiente de variación interensayo e intraensayo fue de 15.57% y 12.47% respectivamente.

3.2.3. Actividades enzimáticas e índices calculados

Las actividades enzimáticas pertenecientes a la enzima PON-1 (arilesterasa (AE), lactonasa (LA) y paraoxonasa (PON)) fueron determinadas como se describe a continuación. (Romani y col, 2009) (Nayyar y col, 2012) Para ello, se utilizaron los siguientes tampones:

Tampón 1

Para 1 L

Tris HCl 50 mM.....7,88 g
 Cl₂Ca 1mM.....0,110 g
 Agua.....c.s.p. 1 L
 pH: 8.0

Tampón 2

Para 1 L

Tris HCl 100 mM.....15,76 g
 Cl₂Ca 2 mM.....0,221 g
 Agua.....c.s.p. 1 L
 pH: 8.0

Estas tres actividades se calcularon por la capacidad de degradar substratos sintéticos como son el fenilacetato, la dihidrocoumarina y el paraoxon, que se corresponden a las actividades enzimáticas arilesterasa, lactonasa y paraoxonasa, respectivamente.

Tampón Fenilacetato

100 ml

Fenilacetato 1 mM.....0,0136 g

Tampón 1.....c.s.p. 100 ml

Tampón Dihidrocumarina

100 ml

DHC 1 mM.....0,0148 g

Tampón 1.....c.s.p. 100 ml

Tampón Paraoxonasa

100 ml

Paraoxon 5.5 mM.....0,151 g

Tampón 2.....c.s.p. 100 ml

Técnica Arilesterasa

Se prediluye la muestra refrigerada 1:10 (10µL suero + 100 µL tampón 1). A continuación pipeteamos 15 µL de esta solución añadiendo 600 µL de tampón Fenilacetato. La temperatura de la reacción será de 37 °C. Realizaremos la medida de absorbancia tras pasar 3 minutos en cubetas de cuarzo, a una longitud de onda de 270 nm en el espectrofotómetro UV-Vis (UV mini 1240, Shimadzu), con un coeficiente de extinción molar: 1310 M⁻¹cm⁻¹. Una unidad Arilesterasa (AE) equivale a 1 µmoL/ml/minuto (U/ml).

Técnica Lactonasa

Se prediluye la muestra refrigerada 1:10 (10µL suero + 100 µL tampón 1). A continuación pipeteamos 9 µL de esta solución añadiendo 600 µL de tampón Lactonasa. La temperatura de la reacción será de 37 °C. Realizaremos la medida tras pasar 3 minutos

en cubetas de cuarzo, a una longitud de onda de 270 nm en el espectrofotómetro UV-Vis (UV mini 1240, Shimadzu), con un coeficiente de extinción molar: $1295 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Una unidad Lactonasa (LA) equivale a $1 \mu\text{mol}/\text{ml}/\text{minuto}$ (U/ml).

Técnica paraoxonasa

Añadimos a la muestra refrigerada $200 \mu\text{L}$ de tampón Paraoxona 2 ($10 \mu\text{L}$ suero + $200 \mu\text{L}$ tampón Paraoxon). La temperatura de la reacción será de 37°C , con una medida cinética cada 30 segundos durante un total de 6 minutos, a una longitud de onda de 412 nm en una placa de 96 pocillos en el lector Versamax (microplate reader, tunable, Bio Nova científica S.L.), con un coeficiente de extinción molar: $17100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Una unidad PON equivale a $1 \mu\text{mol}/\text{ml}/\text{minuto}$ (U/ml).

Índices calculados

Los índices calculados a partir de las actividades enzimáticas derivadas de la actividad de la PON fueron las actividades enzimáticas específicas:

- Actividad enzimática AE/concentración PON-1 (Act. AE/PON-1).
- Actividad enzimática LA/concentración PON-1 (Act. LA/PON-1).
- Actividad enzimática PON/concentración PON-1 (Act. PON/PON-1).

Además, hemos calculado tres índices ponderados por el colesterol HDL:

- Act. AE/HDL
- Act. LA/HDL
- Act. PON/HDL

Otras actividades enzimáticas

A continuación enunciaremos otras tres actividades enzimáticas analizadas y relacionadas con el estrés oxidativo: actividad FOX, capacidad antioxidante total (CAT) y glutathion peroxidasa (GPX):

- La actividad FOX se determinó con el kit PEROXsay™ –LIPID (G-Biosciences, USA) mediante un ensayo cuantitativo colorimétrico.
- La CAT se analizó con un kit comercial (Cayman Chemical Company, USA). El valor del coeficiente de variación interensayo e intraensayo fue de 3.0% y 3.4%, respectivamente.
- La actividad Glutathion Peroxidasa (GPX) se analizó con un kit comercial (Cayman Chemical Company, USA) mediante una determinación enzimática acoplada (NADPH/NADP⁺). El valor del coeficiente de variación interensayo e intraensayo fue de 7.2% y 5.7%, respectivamente.

3.2.4. Índices de aterogeneidad

Los diferentes índices de aterogeneidad medidos en el estudio se presentan a continuación. Estas variables se calcularon a partir de otros parámetros analizados en nuestro estudio (PCR, actividad PON, triglicéridos (TG), colesterol total (CT), colesterol LDL y colesterol HDL). (Kumar Patra y col, 2013) (Mackness y col, 2006)

- Índice de aterosclerosis= $\text{PCR} \times 1000 / \text{Act. PON}$
- Índice de plasma aterogénico (AIP)= $\text{LogTG} / \text{HDL}$
- Coeficiente de aterogeneidad (AC)= $\text{CT} - \text{HDL} / \text{HDL}$
- Índice de riesgo de Castells 1 (CRI 1)= CT / HDL
- Índice de riesgo de Castells 2 (CRI 2)= LDL / HDL

3.2.5. Análisis estadísticos de los datos

Los análisis estadísticos se hicieron con el programa SPSS (versión 15.0 para Windows; SPSS, Chicago, IL). En las tablas mostradas en los resultados, los datos se expresan como medias $\pm$ desviación estándar (SD).

La comparación de los resultados entre dos grupos se ha realizado con el test de Mann-Whitney. La comparación de los resultados de los diferentes grupos de obesos mórbidos y controles se hizo con un análisis de la varianza (ANOVA de una vía) y el análisis “post hoc” con un test de rango múltiple de Duncan. Las diferencias entre las

variables de estudio dentro del mismo grupo antes y después de la cirugía bariátrica se compararon con el test de Wilcoxon para muestras pareadas.

La asociación entre las distintas variables de los sujetos del estudio, así como del porcentaje de cambio de las mismas (en sujetos control, obesos mórbidos (OM)-precirugía y OM-postcirugía), se analizó mediante la correlación de Spearman. La fuerza de la asociación entre variables fue analizada mediante distintos modelos de regresión lineal múltiple.

Los valores se consideraron estadísticamente significativos para una $p \leq 0.05$.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4. Resultados



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4. RESULTADOS

4.1. Relación de la capacidad antioxidante de las HDL con la obesidad mórbida

4.1.1. Variables antropométricas y bioquímicas

Las diferentes variables antropométricas y bioquímicas medidas en el estudio se presentan en la **Tabla R1 y R2**. En ella se recogen los resultados obtenidos tanto para los sujetos control como para los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Tabla R1. Variables antropométricas de los sujetos control y de los pacientes OM.

	CONTROL	OM precirugía	OM postcirugía
N (hombres/mujeres)	27 (7/20)	82 (20/62)	82 (20/62)
EDAD (años)	47,9±15,1	45,0±10,5	-----
PESO (kg)	68,5±12,1	138,3±26,3 ^c	96,9±17,8 ^{c3}
IMC (kg/m²)	24,5±3,3	50,7±7,9 ^c	35,7±6,0 ^{c3}
CINTURA (cm)	89,1±9,7	138,2±17,0 ^c	110,4±12,9 ^{c3}
CADERA (cm)	96,8±6,5	148,4±18,2 ^c	123,2±17,5 ³
CINTURA/CADERA	0,923±0,092	0,942±0,131	0,907±0,132
TAS (mmHg)	126,1±19,0	141,2±19,0 ^c	130,2±19,1 ³
TAD (mmHg)	77,4±12,5	81,7±12,4	77,6±12,4 ¹

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Respecto a la edad, no hubo diferencias estadísticas significativas en los tres grupos de sujetos.

4.1.1.1. Variables antropométricas

El peso y el IMC de los sujetos control fue significativamente inferior respecto al de los dos grupos de OM ($p<0.001$). A los 6 meses tras la cirugía bariátrica se produjo una disminución significativa de peso e IMC en los pacientes OM ($p<0.001$).

Respecto a las medidas tomadas de cintura, los valores más bajos se midieron en los sujetos control siendo la diferencia significativa respecto a los OM ($p<0.001$). Tras la cirugía todos los sujetos OM disminuyeron el perímetro de la cintura significativamente ($p<0.001$). Para la cadera, los valores más bajos significativamente se midieron en los sujetos control ($p<0.001$), desapareciendo esta diferencia con los OM tras la intervención.

Las medidas de TAS en los controles fueron menores respecto a los sujetos OM ($p<0.001$). No hubo diferencias entre los controles y los OM tras la operación. Con respecto a la TAD, no hay diferencias significativas entre los controles y los dos grupos de OM, pero se apreció una disminución significativa en los OM tras la cirugía ($p<0.05$).

4.1.1.2. Variables bioquímicas

Perfil glucídico

Respecto a las concentraciones de glucosa en suero, en los OM-precirugía se alcanzaron los mayores niveles produciéndose una marcada disminución significativa con la cirugía, incluso a niveles menores que los controles ($p<0.001$).

Para los niveles de insulina, los valores más bajos los encontramos en el grupo OM-postcirugía, siendo significativamente diferentes con respecto a los controles ($p<0.05$) y OM-precirugía ($p<0.001$).

Los valores más bajos de HOMA-IR se obtuvieron en los OM tras la intervención ($p<0.001$).

En cuanto a la HbA1c, los OM tenían una elevación significativa respecto a los controles ($p<0.05$), desapareciendo esta diferencia tras la cirugía bariátrica.

Tabla R2. Variables bioquímicas de los sujetos control y de los pacientes OM.

	CONTROL	OM precirugía	OM postcirugía
GLUCOSA (mg/dl)	88,4±12,6	109,1±47,0 ^c	80,4±10,3 ^{c3}
AC. URICO (mg/dl)	4,46±0,92	5,54±1,46 ^b	4,75±1,25 ³
COLESTEROL (mg/dl)	201,1±38,4	199,1±36,6	177,2±35,2 ^{b3}
COLESTEROL LIBRE (mg/dl)	55,4±19,8	49,7±14,8	50,3±18,7
COLESTEROL ESTERIFICADO (mg/dl)	145,3±32,1	147,1±33,3	127,4±31,9 ^{a3}
HDL (mg/dl)	54,1±15,2	46,8±13,7 ^b	47,1±10,4 ^a
LDL (mg/dl)	123,3±34,7	123,1±30,3	110,5±31,4 ²
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	121,2±78,8	144,1±72,7	103,1±45,7 ³
INSULINA (μUI/ml)	9,83±4,12	19,41±9,24 ^c	8,40±3,82 ^{a3}
HOMA-IR	2,17±0,97	5,54±4,13 ^c	1,72±0,84 ^{b3}
HbA1c (%)	5,55±0,40	6,25±1,69 ^a	6,01±4,50
PCR (mg/L)	2,65±2,13	9,56±5,77 ^c	4,17±3,92 ³
ADIPONECTINA (μg/ml)	8,91±5,51	6,57±3,64 ^a	11,31±4,61 ³
LEPTINA (ng/ml)	19,7±13,8	61,6±30,3 ^c	20,9±13,5 ³
8-ISOPROSTANO (pg/ml)	5654±182	6171±720 ^c	5953±110
HOMOCISTEINA (μmol/L)	12,0±3,9	14,0±8,1	15,4±9,1
PON-1 (ng/ml)	2608±293	1386±521 ^a	1149±443 ^{a1}
GHRELINA NO ACILADA (pg/ml)	480±224	286±147 ^c	258±165 ^c
GHRELINA ACILADA (pg/ml)	9,72±4,69	5,47±7,08 ^a	7,05±11,41
GHRELINA TOTAL (pg/ml)	486±234	292±148 ^c	264±170 ^c

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Perfil lipídico

No se encuentran diferencias significativas en los niveles de colesterol entre los sujetos control y los OM precirugía. Tras la intervención se observó una clara disminución significativa de los niveles de colesterol en los OM ($p<0.001$), encontrándose diferencias significativas entre controles y OM-postcirugía ($p<0.01$).

Respecto a las concentraciones de triglicéridos en suero no observamos diferencias significativas entre los controles y los OM. Tras la cirugía bariátrica estos valores disminuyeron significativamente en el grupo de OM ($p<0.001$).

Los niveles de HDL son significativamente más altos ($p<0.05$) en los sujetos control respecto a los OM pre y postcirugía. No hubo cambios significativos tras la cirugía (**Figura R1**).

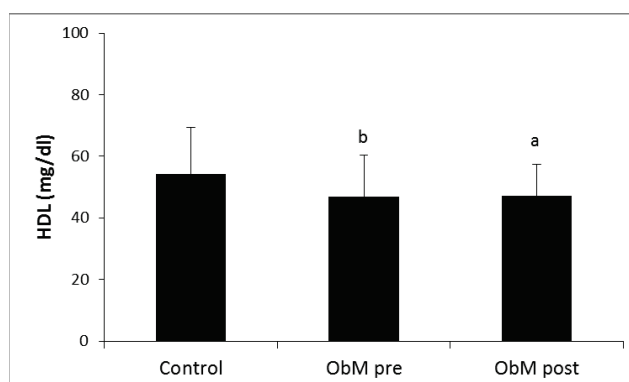


Figura R1. Valores de colesterol HDL de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica.

No había diferencias significativas en los niveles de LDL entre los sujetos control y los OM, tanto pre como postcirugía. Tras la cirugía bariátrica, estos valores disminuyeron significativamente en el grupo de OM ($p<0.01$).

En cuanto al colesterol libre, sus valores fueron similares entre controles y OM, sin influir tampoco la cirugía.

Los niveles de colesterol esterificado fueron similares entre los controles y los OM precirugía, produciéndose una significativa disminución con la intervención, tanto respecto a los controles ($p<0.05$) como a los OM-precirugía ($p<0.001$).

Hormonas

Los OM precirugía tenían disminuidos significativamente los niveles de adiponectina ($p<0.05$). Tras la cirugía bariátrica se produjo un aumento significativo respecto a la situación basal ($p<0.001$).

Los OM precirugía tenían incrementados significativamente los niveles de leptina ($p<0.001$). Tras la cirugía bariátrica se produjo una disminución significativa respecto a la situación basal ($p<0.001$).

En cuanto a la ghrelina total y ghrelina no acilada, sus niveles no se vieron modificados por la cirugía bariátrica, siendo estos niveles en los OM significativamente más bajos respecto a los controles ($p<0.001$).

La ghrelina acilada presento valores significativos más bajos en los OM precirugía respecto a los controles ($p<0.05$), igualándose tras la cirugía bariátrica.

Otros

Los niveles de ácido úrico y PCR fueron significativamente superiores en los OM antes de la cirugía respecto a los controles ($p<0.01$). Tras la operación los niveles disminuyeron significativamente en los OM ($p<0.001$), igualándose sus niveles con los controles.

La concentración de PON-1 fue superior significativamente en los controles respecto a los OM pre y postcirugía ($p<0.05$), disminuyendo significativamente tras la cirugía bariátrica ($p<0.05$) (**Figura R2**).

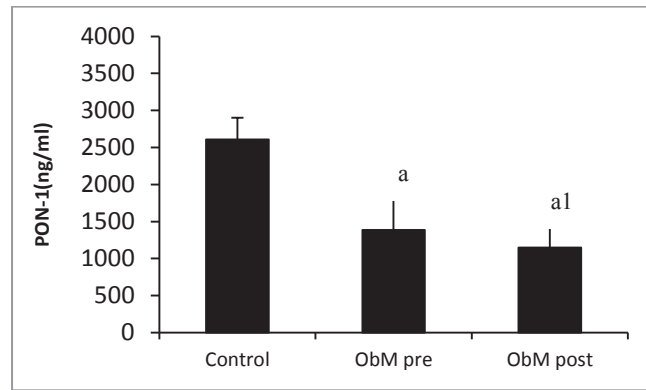


Figura R2. Valores de concentración de PON-1 de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹ $p<0.05$; ² $p<0.01$; ³ $p<0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

En cuanto a los niveles de 8-isoprostano, los OM precirugía tienen niveles superiores respecto a los controles ($p<0.001$) e iguales a los OM tras la cirugía. Tras la cirugía, las diferencias respecto a los controles desaparecen (**Figura R3**).

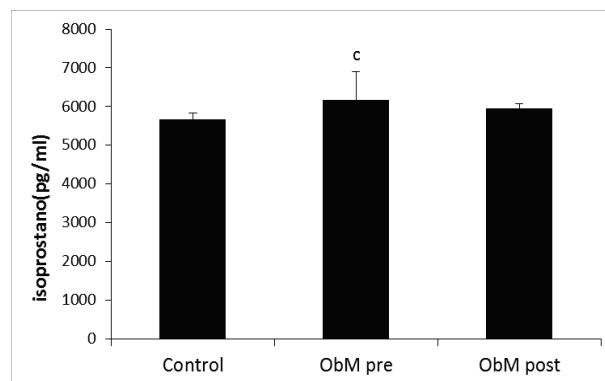


Figura R3. Valores de 8-isoprostano de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica.

4.1.1.3. Actividades enzimáticas e índices calculados

Las diferentes actividades enzimáticas e índices calculados medidas en el estudio se presentan en la **Tabla R3**. En ella se recogen los resultados obtenidos tanto para los sujetos control como para los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica

Tabla R3. Actividades enzimáticas e índices calculados de los sujetos control y de los pacientes OM.

	CONTROL	OM precirugía	OM postcirugía
Act. AE (U/ml)	47,3±4,2	44,8±5,2	44,0±4,7 ^b
Act. LA (U/ml)	1,81±0,80	2,80±0,94 ^c	2,14±0,90 ³
Act. PON (U/ml)	148±110	111±72	100±58 ^a
Act. FOX (μM)	17,6±4,0	16,6±3,2	16,5±2,8
Act. CAT (mM)	1,68±1,29	1,47±1,39	1,38±1,30
Act. GPX (nmol/min/ml)	74,9±13,3	59,7±12,8 ^c	49,0±11,4 ^{c3}
Act. AE/PON-1	0,035±0,025	0,038±0,010	0,041±0,012
Act. LA/PON-1	0,0013±0,0013	0,0022±0,0016 ^a	0,0018±0,0010
Act. PON/PON-1	0,085±0,052	0,107±0,091	0,093±0,061
Act. AE/HDL	0,98±0,26	1,03±0,30	0,97±0,23
Act. LA/HDL	0,037±0,021	0,058±0,026 ^c	0,046±0,022 ³
Act. PON/HDL	2,91±2,01	2,48±1,82	2,13±1,31 ^{a1}

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica

Las actividades enzimáticas AE y PON presentaron valores similares entre los controles y los OM precirugía. Los OM postcirugía tenían unos niveles

significativamente inferiores respecto a los controles ($p<0.05$) (**Figura R4** y **Figura R5**).

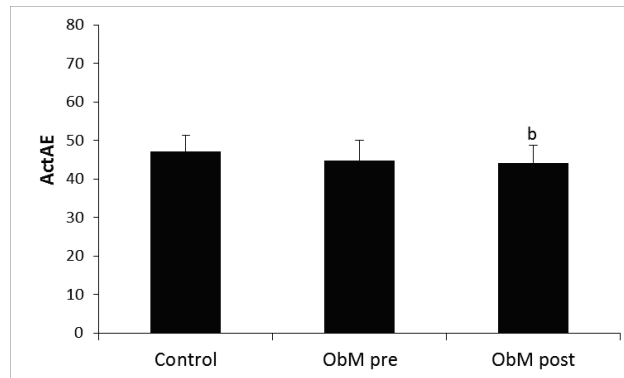


Figura R4. Valores de actividad arilesterasa de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica.

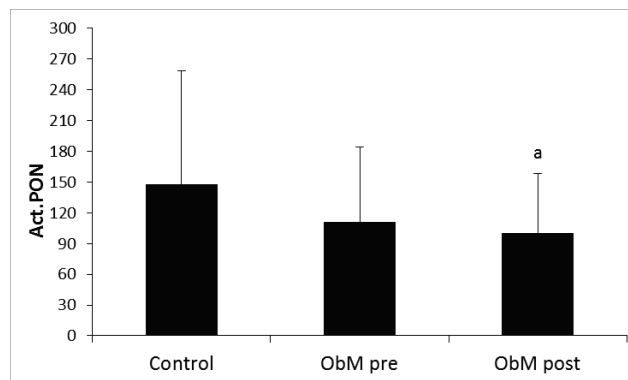


Figura R5. Valores de actividad paraoxonasa de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica.

La actividad enzimática LA era superior en los OM precirugía respecto a los controles ($p<0.001$). Tras la intervención bajan los valores significativamente en los OM ($p<0.001$), igualándose a los controles (**Figura R6**).

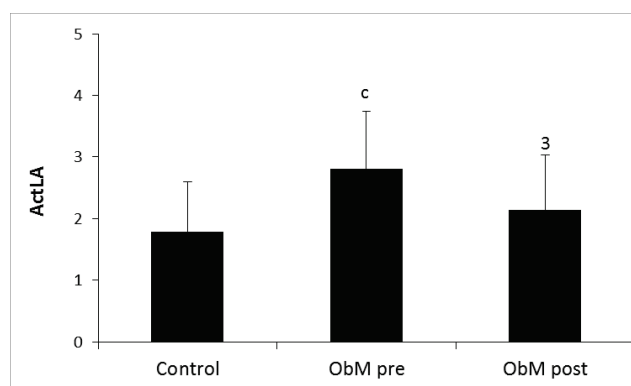


Figura R6. Valores de actividad lactonasa de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹ $p<0.05$; ² $p<0.01$; ³ $p<0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

En cuanto a la actividad GPX, los controles presentan valores superiores significativamente respecto de los OM precirugía ($p<0.001$), siendo aún más marcada la disminución en los OM tras la intervención ($p<0.001$) (**Figura R7**).

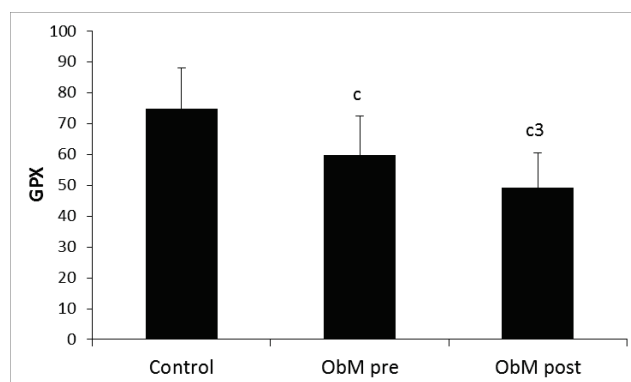


Figura R7. Valores de actividad glutatión peroxidasa de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹ $p<0.05$; ² $p<0.01$; ³ $p<0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Las actividades enzimáticas específicas AE y PON fueron similares en los controles y en los OM pre y postcirugía. En la actividad específica LA se halló un

aumento significativo en los OM precirugía ($p<0.05$), igualándose a los controles tras la intervención (**Figura R8**).

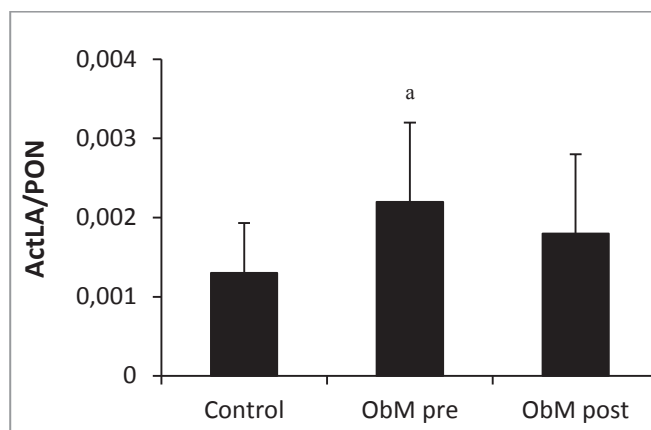


Figura R8. Valores de actividad enzimática específica LA de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre controles y OM tanto antes como tras la cirugía bariátrica

El índice AE/HDL fue similar en OM y controles. En cuanto al índice LA/HDL, se halló un aumento significativo en los OM antes de operarse respecto a los controles ($p<0.001$), disminuyendo significativamente con la intervención ($p<0.001$), de manera que se iguala a los controles (**Figura R9**).

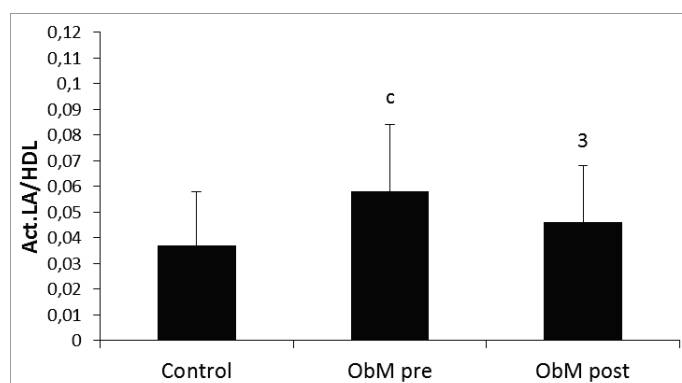


Figura R9. Valores del índice LA/HDL de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹ $p<0.05$; ² $p<0.01$; ³ $p<0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

El índice PON/HDL, fue similar entre controles y OM en situación basal, disminuyendo de manera significativa con la operación ($p<0.05$) (**Figura R10**).

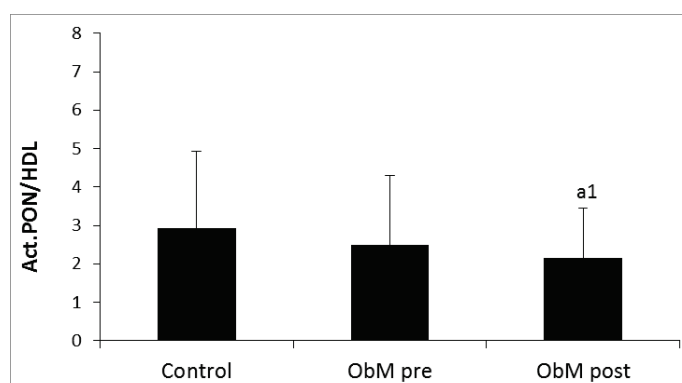


Figura R10. Valores del índice PON/HDL de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹ $p<0.05$; ² $p<0.01$; ³ $p<0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

4.1.1.4. Índices de aterogeneidad

Los diferentes índices de aterogeneidad medidas en el estudio se presentan en la **Tabla R4**. En ella se recogen los resultados obtenidos tanto para los sujetos control como para los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica

El Índice de Aterosclerosis e AIP fueron significativamente superiores en los OM en situación basal ($p<0.001$ y $p<0.05$, respectivamente), que tras operarse disminuyeron de manera significativa ($p<0.001$) e igualándose los valores a los de los controles (**Figura R11** y **Figura R12**).

Tabla R4. Índices de aterogeneidad de los sujetos control y de los pacientes OM.

	CONTROL	OM precirugía	OM postcirugía
Índice de Aterosclerosis	36±35	130±132 ^c	54±52 ³
AIP (Índice plasma aterogénico)	0,32±0,34	0,45±0,25 ^a	0,31±0,23 ³
AC (Coeficiente de aterogeneidad)	3,07±1,29	3,49±1,21	2,93±1,04 ³
CRI 1(Índice riesgo Castells I)	4,07±1,29	4,49±1,21	3,93±1,04 ³
CRI 2 (Índice riesgo Castells II)	2,48±1,01	2,80±0,94	2,44±0,87 ²

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica

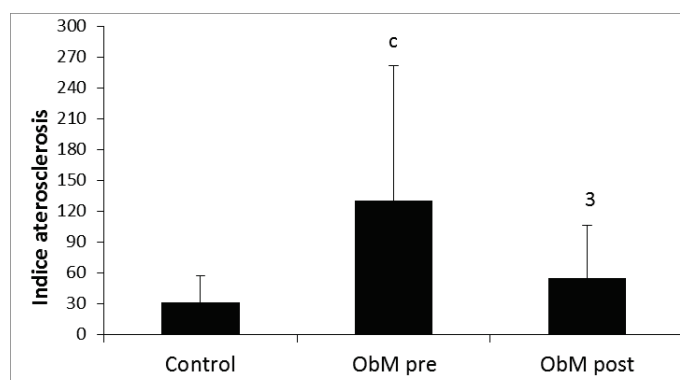


Figura R11. Valores del índice de aterosclerosis de los sujetos control y de los pacientes OM. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica

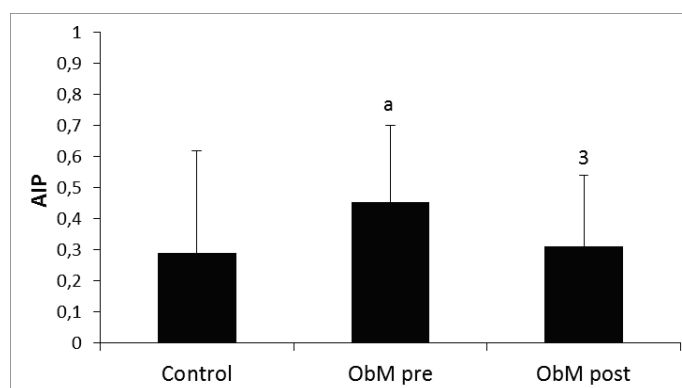


Figura R12. Valores del índice AIP de los sujetos control y de los pacientes OM. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹ $p<0.05$; ² $p<0.01$; ³ $p<0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica

Los valores de AC, CRI1 e CRI2 eran similares entre los controles y los OM en situación basal, disminuyendo con la intervención de manera significativa ($p<0.001$), aunque permanecieron siendo similares a los controles.

4.1.2. Asociaciones con las actividades enzimáticas en sujetos control

En las siguientes tablas se recogen las correlaciones que presentan los sujetos control entre las variables antropométricas y bioquímicas con las actividades enzimáticas (**Tabla R5**), con los índices calculados a partir de las actividades enzimáticas (**Tabla R6**), y con los índices de aterogeneicidad (**Tabla R7**) en los sujetos control.

En los sujetos control, la actividad AE correlacionó de manera positiva y significativa con el colesterol total y LDL, e inversamente con el peso, ácido úrico y triglicéridos (**Tabla R5**). La actividad LA correlacionó significativamente de manera inversa con las variables del perfil lipídico (colesterol total y esterificado) y la TAS, y positivamente con la LDL.

Tabla R5. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con las actividades enzimáticas en los sujetos control.

	Act. AE	Act. LA	Act. PON	Act. FOX	CAT	GPX
PESO	-0,47 ^a	-0,17	0,05	-0,48 ^a	0,07	0,30
IMC	0,09	0,10	-0,02	-0,15	-0,07	-0,07
CINTURA	-0,27	0,01	-0,04	0,37	0,01	0,21
CADERA	-0,07	-0,07	0,13	-0,25	0,31	0,24
CIN/CAD	-0,27	0,04	-0,13	-0,29	-0,18	0,07
TAS	0,03	-0,46 ^a	0,09	-0,13	0,60 ^b	0,45 ^a
TAD	0,26	-0,33	0,24	-0,22	0,09	0,28
GLUCOSA	0,06	0,09	0,01	-0,08	0,09	0,18
AC. URICO	-0,56 ^b	0,01	0,07	-0,25	-0,02	0,17
COL. TOTAL	0,42 ^a	-0,50 ^a	0,57 ^a	-0,11	0,10	0,01
COL. LIBRE	0,22	-0,16	-0,11	-0,23	0,10	0,17
COL. ESTERERIFICADO	0,39 ^a	-0,45 ^a	0,67 ^c	0,01	0,08	-0,12
HDL	0,17	-0,13	0,09	0,05	0,02	-0,23
LDL	0,49 ^a	0,43 ^a	0,54 ^b	-0,03	0,07	-0,05
TRIGLICERIDOS	-0,22 ^a	-0,32	0,15	-0,25	0,04	0,35
HbA1c	0,24	0,12	0,12	-0,16	-0,05	0,21
INSULINA	-0,06	-0,32	0,11	-0,15	0,36	0,54 ^b
HOMA	-0,04	-0,23	0,06	-0,10	0,34	0,49 ^b
PCR	0,06	0,03	0,03	0,04	0,08	-0,03
ADIPONECTINA	0,38	-0,23	0,01	0,22	0,15	-0,07
LEPTINA	0,46 ^a	0,04	0,14	0,01	0,08	-0,28
GHRELINA TOTAL	0,35	0,65	-0,04	0,40	-0,49	-0,70
GHRELINA NO ACILADA	0,30	0,64	-0,04	0,35	-0,49	-0,44
GHRELINA ACILADA	0,35	0,65	-0,04	0,40	-0,49	-0,70
8-ISOPROSTANO	-0,02	0,06	-0,03	0,24	-0,39	0,11
HOMOCISTEINA	0,11	-0,23	0,34	-0,23	0,19	0,19
PON-1	-0,16	-0,29	0,48 ^a	-0,20	-0,19	-0,23

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

La actividad PON correlacionó positivamente con las variables del perfil lipídico (colesterol total, colesterol esterificado y LDL), y la concentración de PON-1. La actividad FOX únicamente correlacionó inversamente con el peso. La actividad CAT correlacionó positivamente con la TAS. La actividad GPX correlacionó con el HOMA, insulina y TAS.

En los sujetos control (**Tabla R6**), la actividad enzimática específica LA/PON-1 correlacionó significativamente con el índice cintura/cadera. La actividad enzimática específica PON/PON-1 correlacionó positivamente con las variables del perfil lipídico colesterol total, colesterol esterificado y LDL, y con la TAS y TAD.

El índice AE/HDL correlacionó significativamente positivamente con los triglicéridos e inversamente con las variables del metabolismo hidrocarbonado insulina y HOMA (**Tabla R6**). El índice LA/HDL correlacionó negativamente con las magnitudes del perfil lipídico colesterol total, colesterol esterificado y LDL. El índice PON/HDL correlacionó positivamente con las magnitudes del perfil lipídico colesterol total, colesterol esterificado, triglicéridos y LDL, y con la TAD y PCR.

En los sujetos control (**Tabla R7**), El AIP correlacionó con el peso, insulina y HOMA. Los índices AC, CRI1 e CRI2 correlacionaron positivamente con los triglicéridos, colesterol esterificado, insulina, HOMA y TAD, mientras AC y CRI1 se asociaron con glucosa y LDL. Por último CRI 2 correlacionó positivamente con el colesterol total.

Tabla R6. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con los índices calculados a partir de las actividades enzimáticas en los sujetos control.

	Act. AE /PON-1	Act. LA /PON-1	Act. PON /PON-1	Act. AE /HDL	Act. LA /HDL	Act. PON /HDL
PESO	-0,13	-0,03	0,03	0,13	0,01	0,10
IMC	0,28	0,37	0,07	0,19	0,21	-0,04
CINTURA	0,06	0,21	-0,02	0,27	0,18	0,01
CADERA	-0,42	-0,34	-0,03	0,01	0,01	0,01
CIN/CAD	0,30	0,43 ^a	-0,02	0,29	0,19	0,01
TAS	0,05	-0,22	0,41 ^a	0,04	-0,39	0,19
TAD	0,20	-0,04	0,55 ^b	0,35	-0,15	0,41 ^a
GLUCOSA	-0,03	0,01	0,15	0,31	0,14	0,22
AC. URICO	-0,21	-0,01	0,17	-0,03	0,03	0,22
COL. TOTAL	-0,13	-0,37	0,53 ^b	-0,05	-0,49 ^a	0,54 ^b
COL. LIBRE	0,02	-0,09	0,30	-0,01	-0,22	0,04
COL. ESTE	-0,13	-0,33	0,45 ^a	-0,05	-0,43 ^a	0,59 ^b
HDL	-0,12	-0,12	-0,03	---	---	---
LDL	-0,02	-0,25	0,55 ^b	0,09	-0,39 ^a	0,55 ^b
TRIGLICERIDOS	-0,18	-0,23	0,11	0,50 ^a	0,01	0,38 ^a
HbA1c	-0,11	-0,03	-0,02	-0,02	0,05	0,10
INSULINA	-0,20	-0,32	0,16	0,44 ^a	0,12	0,32
HOMA	-0,20	-0,27	0,11	0,48 ^a	-0,05	0,30
PCR	0,04	0,06	0,09	0,18	0,09	0,42 ^a
ADIPONECTINA	0,25	0,08	0,23	-0,05	-0,22	-0,12
LEPTINA	0,17	0,22	0,33	-0,41	-0,34	-0,08
GHRELINA TOTAL	0,67	0,72	0,77	0,64	0,81	0,12
GHRELINA NO ACILADA	0,64	0,69	0,77 ^a	0,59	0,78 ^a	0,08
GHRELINA ACILADA	0,67	0,72	0,77	0,64	0,81	0,12
8-ISOPROSTANO	0,17	0,11	0,16	0,20	0,10	0,18
HOMOCISTEINA	-0,26	-0,26	0,36	-0,04	-0,25	0,30
PON-1	---	---	---	-0,23	-0,21	0,03

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

*No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

Tabla R7. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con los índices de aterogeneidad en los sujetos control.

	Índice aterosclerosis	AIP	AC	CRI 1	CRI 2
PESO	-0,16	0,38 ^a	0,20	0,20	0,11
IMC	0,03	0,24	0,17	0,17	0,13
CINTURA	0,02	0,37	0,32	0,32	0,24
CADERA	-0,33	0,14	0,10	0,10	0,01
CIN/CAD	0,28	0,36	0,31	0,31	0,27
TAS	-0,16	0,11	0,19	0,19	0,16
TAD	-0,33	0,37	0,66 ^c	0,66 ^b	0,69 ^c
GLUCOSA	0,02	0,36	0,37 ^a	0,37 ^a	0,30
AC. URICO	0,23	0,29	0,25	0,25	0,23
COL. TOTAL	-0,36	0,13	---*	---*	0,61 ^c
COL. LIBRE	-0,12	0,01	0,26	0,26	0,28
COL. ESTERIFICADO	-0,29	0,12	0,44 ^a	0,44 ^a	0,55 ^b
HDL	0,12	--*	---*	---*	---*
LDL	-0,37	0,11	0,59 ^b	0,59 ^b	---*
TRIGLICERIDOS	-0,18	---*	0,68 ^c	0,68 ^c	0,47 ^b
HbA1c	0,17	-0,03	0,10	0,10	0,10
INSULINA	-0,25	0,59 ^b	0,53 ^b	0,53 ^b	0,42 ^a
HOMA	-0,18	0,60 ^b	0,52 ^b	0,52 ^b	0,39 ^a
PCR	---*	0,26	0,39	0,39	0,36
ADIPONECTINA	0,04	0,01	-0,01	-0,01	-0,06
LEPTINA	-0,18	-0,36	-0,31	-0,31	-0,26
GHRELINA TOTAL	-0,17	-0,21	0,28	0,28	0,61
GHRELINA NO ACILADA	-0,17	-0,18	0,27	0,27	0,59
GHRELINA ACILADA	-0,17	-0,21	0,28	0,28	0,61
8-ISOPROSTANO	0,01	0,07	0,22	0,22	0,30
HOMOCISTEINA	-0,19	0,04	0,16	0,16	0,23
PON-1	-0,28	-0,18	-0,16	-0,16	-0,17

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

*No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

4.1.3. Asociaciones con las actividades enzimáticas en sujetos obesos mórbidos precirugía

En las siguientes tablas se recogen las correlaciones que presentan los sujetos obesos mórbidos precirugía entre las variables antropométricas y bioquímicas con las actividades enzimáticas (**Tabla R8**), con los índices calculados a partir de las actividades enzimáticas (**Tabla R9**), y con los índices de aterogeneidad (**Tabla R10**).

La actividad AE correlacionó inversamente con la ghrelina total y ghrelina no acilada (**Tabla R8**). La actividad LA correlacionó significativamente y positivamente con las variables del perfil lipídico colesterol total, colesterol esterificado, triglicéridos y LDL, y con la TAD, glucosa, PCR y leptina. La actividad FOX correlacionó inversamente con las variables antropométricas (peso, IMC y cintura), y con la TAS. Debemos reseñar la correlación positiva que encontramos con la ghrelina total, no acilada y acilada. La actividad CAT correlacionó positivamente con el colesterol libre, triglicéridos y la PCR. La actividad GPX correlacionó inversamente con el 8-isoprostano.

En los obesos mórbidos precirugía, la PCR correlacionó positivamente con las tres actividades enzimáticas específicas. La actividad enzimática específica PON/PON-1 correlacionó inversamente con la cadera ($p<0.05$) e índice cintura/cadera (**Tabla R9**).

El índice AE/HDL correlacionó positivamente con las variables antropométricas peso, cintura y cadera. Además, el índice AE/HDL correlacionó con las magnitudes del perfil lipídico, positivamente con los triglicéridos e inversamente con el colesterol total. También correlacionó positivamente con las variables del metabolismo hidrocarbonado insulina, HOMA y HbA1c, y ácido úrico, e inversamente con la leptina y adiponectina. Los índices PON/HDL y LA/HDL correlacionaron positivamente con los triglicéridos. Además, el índice LA/HDL correlacionó positivamente con la glucosa, HbA1c, colesterol total y colesterol esterificado.

Para evaluar la fuerza de estas asociaciones como posibles predictores de las actividades enzimáticas estudiadas, se realizaron diversos modelos de regresión lineal múltiple para cada una de las actividades enzimáticas. De las actividades enzimáticas estudiadas, solo la Act. LA es la que fue explicada en un modelo de regresión lineal múltiple por distintas variables.

Las variables que mejor explicaron los niveles de Act.LA fueron el colesterol total ($\beta=0.909$, $p<0.001$), colesterol-LDL ($\beta=0.632$, $p=0.006$) y la TAD ($\beta=0.230$, $p=0.030$) ($R^2=0.295$). El modelo fue ajustado por la edad, sexo, IMC, glucosa, triglicéridos, colesterol esterificado, leptina y PCR.

Tabla R8. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con la actividad enzimática en los sujetos OM precirugía.

	Act. AE	Act. LA	Act. PON	Act. FOX	CAT	GPX
EDAD	-0,10	0,05	-0,05	0,08	0,01	-0,01
PESO	0,11	-0,11	-0,04	-0,32 ^b	-0,11	0,06
IMC	0,12	-0,04	-0,03	-0,24 ^a	-0,07	0,06
CINTURA	0,07	-0,04	-0,12	-0,23 ^a	-0,14	-0,02
CADERA	0,19	-0,04	0,05	-0,19	-0,18	0,04
CIN/CAD	-0,14	-0,01	-0,19	-0,06	0,03	-0,08
TAS	0,10	0,12	0,06	-0,25 ^a	0,01	0,15
TAD	-0,05	0,32 ^b	0,03	-0,09	0,18	0,05
GLUCOSA	0,14	0,27 ^b	-0,06	-0,13	0,13	0,03
AC. URICO	-0,11	-0,02	0,09	0,01	0,03	0,01
COL. TOTAL	-0,13	0,40 ^c	0,01	-0,16	0,12	0,01
COL. LIBRE	0,04	-0,03	0,01	-0,09	0,34 ^b	-0,01
COL. ESTERIFICADO	-0,13	0,32 ^c	-0,01	-0,14	-0,05	0,02
HDL	0,04	0,19	-0,10	-0,06	-0,01	0,10
LDL	-0,10	0,24 ^a	-0,02	-0,15	0,02	-0,03
TRIGLICERIDOS	-0,10	0,33 ^c	0,17	-0,01	0,27 ^a	-0,01
HbA1c	-0,10	0,17	-0,10	-0,08	0,22	0,16
INSULINA	0,16	-0,13	0,05	-0,14	0,11	0,16
HOMA	0,18	0,03	0,02	-0,14	0,20	0,14
PCR	-0,12	0,22 ^a	-0,09	0,01	0,24 ^a	-0,11
ADIPONECTINA	-0,01	0,19	0,12	-0,19	0,01	-0,02
LEPTINA	0,02	0,28 ^b	0,08	-0,15	0,18	0,12
GHRELINA TOTAL	-0,28 ^b	-0,12	0,04	0,26 ^a	0,01	-0,04
GHRELINA NO ACILADA	-0,29 ^b	-0,11	0,04	0,24 ^a	0,01	-0,04
GHRELINA ACILADA	-0,05	-0,03	-0,09	0,25 ^a	-0,01	0,07
8-ISOPROSTANO	-0,17	-0,05	0,02	0,01	-0,19	-0,40 ^c
HOMOCISTEINA	-0,10	-0,06	-0,05	0,08	-0,06	-0,13
PON-1	0,20	0,06	0,09	-0,02	0,10	0,22

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$.

Tabla R9. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con los índices calculados a partir de las actividades enzimáticas en los sujetos OM precirugía.

	Act. AE /PON-1	Act. LA /PON-1	Act. PON /PON-1	Act. AE /HDL	Act. LA /HDL	Act. PON /HDL
EDAD	-0,11	-0,02	-0,20	-0,05	0,05	-0,06
PESO	0,02	-0,08	-0,03	0,25 ^a	-0,01	0,04
IMC	0,03	-0,01	0,01	0,14	0,01	-0,01
CINTURA	-0,07	-0,06	-0,23 ^a	0,33 ^b	0,17	0,03
CADERA	0,03	-0,04	-0,02	0,20 ^a	0,05	0,08
CIN/CAD	-0,13	-0,02	-0,28 ^a	0,10	0,11	-0,07
TAS	0,03	0,13	0,01	-0,07	0,04	-0,01
TAD	0,04	0,18	0,14	-0,16	0,20	-0,01
GLUCOSA	-0,06	0,10	-0,14	0,14	0,28 ^b	-0,01
AC. URICO	-0,08	-0,01	0,03	0,22 ^a	0,12	0,15
COL. TOTAL	-0,15	0,11	-0,06	-0,27 ^b	0,23 ^a	-0,04
COL. LIBRE	-0,12	-0,04	0,03	-0,01	-0,04	0,02
COL. ESTERIFICADO	-0,10	0,15	-0,09	-0,18	0,20 ^a	-0,04
HDL	-0,13	-0,03	-0,09	---	---	---
LDL	-0,04	0,12	-0,02	-0,13	0,19	-0,03
TRIGLICERIDOS	-0,16	0,02	-0,03	0,26 ^a	0,48 ^c	0,28 ^b
HbA1c	-0,07	0,14	-0,20	0,27 ^a	0,26 ^a	0,01
INSULINA	-0,01	-0,04	-0,02	0,40 ^c	0,06	0,18
HOMA	-0,05	0,02	-0,08	0,37 ^c	0,18	0,15
PCR	0,31 ^b	0,35 ^b	0,23 ^a	-0,12	0,13	-0,11
ADIPONECTINA	-0,15	-0,08	0,06	-0,46 ^c	-0,13	-0,03
LEPTINA	-0,06	0,08	0,10	-0,23 ^a	0,07	-0,07
GHRELINA TOTAL	-0,14	-0,16	-0,01	-0,15	-0,12	0,11
GHRELINA NO ACILADA	-0,15	-0,15	-0,01	-0,16	-0,12	0,11
GHRELINA ACILADA	-0,12	-0,09	-0,10	0,02	0,07	-0,06
8-ISOPROSTANO	0,07	0,05	0,08	0,10	0,03	0,09
HOMOCISTEINA	-0,11	-0,08	-0,09	0,07	0,06	-0,05
PON-1	---	---	---	-0,09	-0,06	0,02

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

*No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

Tabla R10. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con los índices de aterogeneidad en los sujetos OM precirugía.

	Índice aterosclerosis	AIP	AC	CRI 1	CRI 2
EDAD	-0,03	0,14	0,03	0,03	0,01
PESO	0,01	0,08	0,13	0,13	0,18
IMC	0,06	0,06	0,10	0,10	0,15
CINTURA	0,08	0,26 ^a	0,31 ^b	0,31 ^b	0,32 ^b
CADERA	-0,09	0,05	0,18	0,18	0,21 ^a
CIN/CAD	0,24 ^a	0,19	0,11	0,11	0,09
TAS	-0,07	-0,01	0,01	0,01	0,01
TAD	0,06	0,05	0,08	0,08	0,08
GLUCOSA	-0,01	0,34 ^c	0,10	0,10	-0,05
AC. URICO	0,02	0,22 ^a	0,21 ^a	0,21 ^a	0,24 ^a
COL. TOTAL	0,18	0,17	---*	---*	0,50 ^c
COL. LIBRE	-0,10	0,10	0,11	0,11	0,09
COL. ESTERIFICADO	0,24 ^a	0,02	0,22 ^a	0,22 ^a	0,26 ^b
HDL	0,12	---*	---*	---*	---*
LDL	0,16	0,03	0,55 ^c	0,55 ^c	---*
TRIGLICERIDOS	0,01	---*	0,53 ^c	0,53 ^c	0,23 ^a
HbA1c	-0,06	0,51 ^c	0,20	0,20	-0,03
INSULINA	-0,03	0,30 ^b	0,23 ^a	0,23 ^a	0,15
HOMA	-0,06	0,43 ^c	0,25 ^a	0,25 ^a	0,07
PCR	---*	-0,01	0,02	0,02	0,05
ADIPONECTINA	-0,03	-0,38 ^c	-0,35 ^c	-0,35 ^c	-0,29 ^b
LEPTINA	0,16	-0,13	-0,15	-0,15	-0,11
GHRELINA TOTAL	-0,11	-0,09	0,07	0,07	0,09
GHRELINA NO ACILADA	-0,12	-0,08	0,08	0,08	0,10
GHRELINA ACILADA	0,07	0,01	0,07	0,07	0,08
8-ISOPROSTANO	0,15	-0,04	0,09	0,09	0,14
HOMOCISTEINA	0,10	0,12	0,07	0,07	0,05
PON-1	-0,11	-0,01	-0,11	-0,11	-0,14

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

*No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

En los obesos mórbidos precirugía, y respecto a las variables del perfil hidrocarbonado, el índice AIP correlacionó positivamente con la HbA1c y la glucosa (**Tabla R10**). Mientras, los índices AIP, AC y CRI1 correlacionaron positivamente con la insulina y el HOMA.

Respecto a las variables del perfil lipídico, los índices AC, CRI1 y CRI2 correlacionaron positivamente con el colesterol esterificado y triglicéridos. AC-y CRI1 correlacionaron positivamente con las LDL.

CRI2 ha correlacionado significativamente con la cadera y el colesterol total.

El índice de aterosclerosis correlacionó positivamente con el colesterol esterificado y el índice cintura/cadera. Los cuatro índices restantes (AIP, AC, CRI1, CRI2) correlacionaron positivamente con la cintura y ácido úrico e inversamente con la adiponectina.

4.1.4. Asociaciones con las actividades enzimáticas en sujetos obesos mórbidos postcirugía

En las siguientes tablas se recogen las correlaciones que presentan los sujetos obesos mórbidos postcirugía entre las variables antropométricas y bioquímicas con las actividades enzimáticas (**Tabla R11**), con los índices calculados a partir de las actividades enzimáticas (**Tabla R12**) y con los índices de aterogeneicidad (**Tabla R13**).

La actividad LA correlacionó positivamente con las variables relacionadas con el perfil lipídico (colesterol total y esterificado, y triglicéridos), con variables relacionadas con el perfil glucídico (glucosa, insulina y HOMA), y con la leptina. La actividad GPX correlaciono significativamente solo con las HDL (**Tabla R11**).

Para evaluar la fuerza de estas asociaciones como predictores de las actividades enzimáticas, se realizaron diversos modelos de regresión lineal múltiple. De las actividades enzimáticas estudiadas, solo la Act.LA es la que fue explicada en un modelo de regresión lineal múltiple por distintas variables. La variable que mejor explicó los niveles de Act.LA fue el colesterol esterificado ($\beta=0.362$, $p=0.011$) ($R^2=0.131$). El modelo fue ajustado por la edad, sexo, IMC, glucosa, triglicéridos, colesterol total y leptina.

Tabla R11. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con la actividad enzimática en los sujetos OM postcirugía.

	Ac.t AE	Act. LA	Act. PON	Act. FOX	CAT	GPX
EDAD	-0,10	0,05	-0,05	0,08	0,01	-0,01
PESO	0,07	-0,12	-0,02	-0,15	-0,01	0,18
IMC	0,08	0,01	-0,08	-0,06	-0,02	0,22
CINTURA	0,15	0,03	0,01	-0,06	-0,01	0,23
CADERA	-0,01	0,12	-0,03	0,05	-0,06	-0,23
CIN/CAD	0,11	-0,11	0,05	-0,08	0,03	0,14
TAS	-0,08	-0,07	-0,20	0,03	0,11	0,12
TAD	0,02	-0,21	-0,06	-0,15	0,04	0,03
GLUCOSA	0,09	0,25 ^a	-0,05	0,13	-0,06	-0,23
AC. URICO	-0,01	-0,01	0,10	-0,20	0,13	0,03
COL. TOTAL	-0,03	0,30 ^a	-0,07	-0,14	0,02	0,01
COL. LIBRE	0,06	-0,03	-0,01	-0,07	0,22	-0,05
COL. ESTERIFICADO	-0,07	0,36 ^b	-0,07	-0,12	-0,12	0,05
HDL	-0,12	0,08	0,13	0,04	-0,04	0,26 ^a
LDL	-0,02	0,21	-0,13	-0,15	0,02	-0,05
TRIGLICERIDOS	0,07	0,34 ^b	0,01	-0,07	0,04	-0,09
HbA1c	-0,02	0,13	-0,17	-0,24	-0,13	-0,26
INSULINA	-0,22	0,40 ^c	0,07	-0,01	0,01	-0,01
HOMA	-0,15	0,43 ^c	0,05	0,01	0,01	-0,07
PCR	0,02	-0,05	-0,01	-0,03	0,01	-0,04
ADIPONECTINA	-0,09	-0,12	-0,08	-0,20	-0,09	0,01
LEPTINA	-0,13	0,26 ^a	-0,03	-0,07	-0,09	0,13
GHRELINA TOTAL	-0,21	-0,04	-0,10	0,04	0,23	-0,20
GHRELINA NO ACILADA	-0,24	0,01	-0,16	0,04	0,17	-0,25
GHRELINA ACILADA	-0,01	-0,19	0,21	0,05	0,01	0,09
8-ISOPROSTANO	-0,05	-0,17	0,11	-0,01	-0,10	0,09
HOMOCISTEINA	-0,18	-0,12	0,01	-0,26	-0,09	-0,23
PON-1	0,15	0,15	0,11	0,15	0,05	-0,05

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

Tabla R12. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con los índices calculados a partir de las actividades enzimáticas en los sujetos OM postcirugía.

	Act. AE /PON-1	Act. LA /PON-1	Act. PON /PON-1	Act. AE /HDL	Act. LA /HDL	Act. PON /HDL
EDAD	-0,11	-0,02	-0,20	-0,05	0,05	-0,06
PESO	0,02	-0,14	0,02	0,10	-0,10	0,02
IMC	-0,04	-0,08	-0,09	0,11	0,01	-0,06
CINTURA	0,12	-0,05	0,08	0,26 ^a	0,07	0,09
CADERA	-0,12	-0,02	-0,08	-0,03	0,08	-0,03
CIN/CAD	0,16	0,03	0,15	0,08	-0,06	0,07
TAS	0,27 ^a	0,12	-0,06	0,07	-0,05	-0,17
TAD	0,26	-0,05	0,01	0,15	-0,17	-0,05
GLUCOSA	0,34 ^a	-0,01	-0,30 ^a	0,06	0,24 ^a	-0,07
AC. URICO	0,05	0,01	0,13	0,03	0,01	0,13
COL. TOTAL	-0,04	0,15	-0,06	-0,13	0,21	-0,13
COL. LIBRE	0,04	-0,04	0,01	0,02	-0,05	0,02
COL. ESTERIFICADO	-0,08	0,20	-0,07	-0,17	0,26 ^a	-0,16
HDL	-0,23	0,02	-0,10	---*	---*	---*
LDL	0,04	0,10	-0,03	0,05	0,22	-0,10
TRIGLICERIDOS	-0,03	0,20	0,01	0,26 ^a	0,42 ^c	0,04
HbA1c	-0,14	-0,01	-0,20	0,21	0,27 ^a	-0,13
INSULINA	-0,13	0,25	0,12	-0,08	0,35 ^b	0,07
HOMA	-0,20	0,22	0,02	-0,04	0,39 ^b	0,04
PCR	-0,14	-0,20	-0,05	0,21	0,03	0,08
ADIPONECTINA	-0,10	-0,21	-0,14	-0,33 ^a	-0,28 ^a	-0,19
LEPTINA	-0,23	-0,01	-0,14	-0,16	0,16	-0,08
GHRELINA TOTAL	0,28 ^a	0,25	0,15	0,01	0,01	0,01
GHRELINA NO ACILADA	0,26	0,29 ^a	0,09	-0,01	0,08	-0,06
GHRELINA ACILADA	0,06	-0,08	0,04	-0,21	-0,28 ^a	0,07
8-ISOPROSTANO	0,20	0,05	0,17	0,03	-0,16	0,13
HOMOCISTEINA	-0,06	-0,07	-0,01	0,13	-0,01	0,08
PON-1	---*	---*	---*	-0,16	0,03	-0,01

El valor del coeficiente de correlación se expresa en dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001. *No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

En los obesos mórbidos postcirugía (**Tabla R12**), la actividad enzimática específica AE/PON-1 correlacionó positivamente con la TAS, ghrelina total y glucosa. La actividad enzimática específica LA/PON-1 correlacionó positivamente con ghrelina no acilada. La actividad enzimática específica PON/PON-1 correlacionó positivamente con la glucosa.

El índice AE/HDL correlacionó significativamente con los triglicéridos, adiponectina y cintura. El índice LA/HDL correlacionó significativamente con los triglicéridos, adiponectina, glucosa, insulina, HOMA, HbA1c, colesterol esterificado y ghrelina no acilada.

El índice de aterosclerosis, AIP, AC, y CRI1 correlacionaron significativamente de manera positiva con las LDL (**Tabla R13**). Los índices AIP, AC, CRI1 y CRI2 correlacionaron con colesterol esterificado, y con la insulina, HOMA y negativamente con la adiponectina.

Con las variables del perfil lipídico triglicéridos y colesterol total correlacionaron AC CRI1, CRI2 y AIP, CRI2 respectivamente.

Los índices AIP, AC y CRI1 correlacionaron positivamente con la glucosa. Los tres índices AC, CRI1 y CRI2 correlacionaron positivamente con el colesterol libre, PCR e inversamente con la ghrelina no acilada.

Además, el índice de aterosclerosis correlacionó con el peso, IMC, cintura, cadera, TAD, y leptina y negativamente con la relación cintura y cadera, 8-isoprostano y las HDL. El AIP correlacionó positivamente con la HbA1c y homocisteína. El AC y el CRI1 correlacionaron con la TAD. Además, el CRI1 correlacionó con la cintura. El CRI2 además de lo indicado correlacionó significativamente con la cintura y con el IMC.

Tabla R13. Correlaciones entre las variables antropométricas y bioquímicas con los índices de aterogeneidad en los sujetos OM postcirugía.

	Índice aterosclerosis	AIP	AC	CRI 1	CRI 2
EDAD	-0,03	0,14	0,03	0,03	0,01
PESO	0,29 ^a	-0,05	0,05	0,05	0,10
IMC	0,41 ^b	0,07	0,18	0,18	0,23 ^a
CINTURA	0,36 ^b	0,21	0,22	0,22 ^a	0,25 ^a
CADERA	0,42 ^b	0,05	-0,01	-0,01	-0,01
CIN/CAD	-0,31 ^b	0,01	-0,01	-0,01	-0,01
TAS	0,26	0,16	0,23	0,23	0,22
TAD	0,30 ^a	0,17	0,24 ^a	0,24 ^a	0,22
GLUCOSA	0,05	0,35 ^b	0,23 ^a	0,23 ^a	0,16
AC. URICO	0,24	0,15	0,21	0,21	0,22
COL. TOTAL	0,16	0,36 ^b	---*	---*	0,63 ^c
COL. LIBRE	-0,04	0,10	0,32 ^a	0,32 ^a	0,35 ^b
COL. ESTERIFICADO	0,22	0,32 ^a	0,50 ^c	0,50 ^c	0,50 ^c
HDL	-0,27 ^a	---*	---*	---*	---*
LDL	0,30 ^a	0,36 ^b	0,75 ^c	0,75 ^c	---*
TRIGLICERIDOS	-0,04	---*	0,57 ^c	0,57 ^c	0,41 ^c
HbA1c	0,06	0,32 ^a	0,25	0,25	0,16
INSULINA	0,16	0,38 ^c	0,27 ^a	0,27 ^a	0,24 ^a
HOMA	0,14	0,45 ^c	0,30 ^a	0,30 ^a	0,25 ^a
PCR	---*	0,14	0,28 ^a	0,28 ^a	0,32 ^a
ADIPONECTINA	0,02	-0,40 ^b	-0,29 ^a	-0,29 ^a	-0,25 ^a
LEPTINA	0,49 ^c	0,07	0,18	0,18	0,21
GHRELINA TOTAL	-0,18	0,06	-0,01	-0,01	-0,03
GHRELINA NO ACILADA	-0,17	0,08	0,02	0,02	-0,01
GHRELINA ACILADA	-0,21	-0,17	-0,29 ^a	-0,29 ^a	-0,28 ^a
8-ISOPROSTANO	-0,45 ^c	-0,14	-0,10	-0,10	-0,08
HOMOCISTEINA	0,22	0,25 ^a	0,18	0,18	0,14
PON-1	0,04	-0,13	-0,20	-0,20	-0,20

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

*No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

4.1.5. Asociaciones entre las actividades enzimáticas y los índices calculados

En las siguientes tablas se recogen los datos de correlación entre las actividades enzimáticas y los índices calculados en los controles (**Tabla R14**), pacientes con obesidad mórbida antes de operarse de cirugía bariátrica (**Tabla R15**) y pacientes con obesidad mórbida después de operarse de cirugía bariátrica (**Tabla R16**).

En los sujetos control (**Tabla R14**), la actividad LA correlacionó inversamente con la actividad PON. La actividad PON correlacionó negativamente con las actividades enzimáticas específicas AE/PON-1 y LA/PON-1. La actividad enzimática específica AE/PON-1 correlacionó con la actividad enzimática específica LA/PON-1. La actividad enzimática específica LA/PON-1 correlacionó con el índice LA/HDL. El índice AE/HDL correlacionó con el índice LA/HDL.

En los sujetos obesos mórbidos precirugía (**Tabla R15**), la actividad AE correlacionó positivamente con la actividad GPX. La actividad enzimática específica AE/PON-1 correlacionó con las actividades enzimáticas específicas LA/PON-1 y PON/PON-1. La actividad enzimática específica LA/PON-1 correlacionó con la actividad enzimática específica PON/PON-1 y el índice LA/HDL. La actividad enzimática específica PON/PON-1 correlacionó con el índice PON/HDL. Por último, el índice AE/HDL correlacionó con los índices LA/HDL y PON/HDL.

En los obesos mórbidos postcirugía (**Tabla R16**), la actividad LA correlacionó inversamente con el índice PON/HDL. La actividad PON correlacionó inversamente con el índice LA/HDL. La actividad GPX ha correlacionado positivamente con la actividad LA e inversamente con el índice LA/HDL. La actividad enzimática específica AE/PON-1 correlacionó positivamente con las actividades enzimáticas específicas La/PON-1 y PON/PON-1. El índice AE/HDL correlacionó con el índice LA/HDL.

Tabla R14. Correlaciones entre las actividades enzimáticas e índices calculados a partir de las mismas en los sujetos control.

	Act. LA	Act. PON	Act. FOX	CAT	GPX	Act. AE /PON-1	Act. LA /PON-1	Act. PON /PON-1	Act. AE /HDL	Act. LA /HDL	Act. PON /HDL
Act. AE	-0,01	0,19	0,31	0,15	-0,35	0,21	0,05	0,28	0,14	-0,17	0,35
Act. LA		-0,40 ^a	0,25	-0,28	-0,14	0,36	0,69 ^c	-0,03	0,09	0,88 ^c	-0,26
Act. PON			-0,09	0,16	-0,18	-0,46 ^a	-0,46 ^a	0,31	0,02	-0,30	0,90 ^c
Act. FOX				-0,02	-0,30	0,18	0,16	-0,02	0,01	0,11	0,01
CAT					0,06	-0,10	-0,24	0,39	0,02	-0,28	0,26
GPX						-0,03	-0,12	0,10	0,05	-0,12	-0,04
Act. AE/PON-1							0,89 ^c	0,39	0,13	0,28	-0,35
Act. LA/PON-1								0,24	0,09	0,57 ^b	-0,39
Act. PON/PON-1									0,05	-0,11	0,49
Act. AE/HDL										0,49 ^b	0,37
Act. LA/HDL											-0,12

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

Tabla R15. Correlaciones entre las actividades enzimáticas e índices calculados a partir de las mismas en los sujetos OM precirugía.

	Act. LA	Act. PON	Act. FOX	CAT	GPX	Act. AE /PON	Act. LA /PON-1	Act. PON /PON-1	Act. AE /HDL	Act. LA /HDL	Act. PON /HDL
Act. AE	-0,08	0,14	-0,22	0,08	0,32 ^c	0,04	-0,13	0,01	0,41 ^c	0,04	0,15
Act. LA		-0,12	-0,18	0,12	-0,11	0,04	0,57 ^c	-0,10	-0,19	0,79 ^c	-0,17
Act. PON			-0,06	0,12	0,10	0,02	-0,10	0,72 ^c	0,14	-0,07	0,91 ^c
Act. FOX				0,25 ^a	-0,08	-0,09	-0,12	-0,05	-0,05	-0,10	-0,03
CAT					0,24 ^a	0,01	0,11	0,15	0,02	0,08	0,11
GPX						-0,14	-0,19	-0,10	0,01	-0,16	0,06
Act. AE PON-1							0,78 ^c	0,62 ^c	0,15	0,07	0,04
Act. LA/PON-1								0,43 ^c	-0,03	0,61 ^c	-0,16
Act. PON/PON-1									0,10	-0,11	0,73 ^c
Act. AE/HDL										0,34 ^c	0,44 ^c
Act. LA/HDL											0,06

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

Tabla R16. Correlaciones entre las actividades enzimáticas e índices calculados a partir de las mismas en los sujetos OM postcirugía.

	Act. LA	Act. PON	Act. FOX	CAT	GPX	Act. AE /PON-1	Act. LA /PON-1	Act. PON /PON-1	Act. AE /HDL	Act. LA /HDL	Act. PON /HDL
Act. AE	0,01	0,05	-0,21	0,01	0,14	0,13	-0,19	-0,04	0,58 ^c	0,07	0,10
Act. LA		-0,23	0,03	-0,10	-0,15	-0,20	0,63 ^c	-0,17	-0,05	0,88 ^c	-0,27 ^a
Act. PON			0,16	0,02	0,25 ^a	-0,12	-0,17	0,79 ^c	-0,10	-0,29 ^a	0,92 ^c
Act. FOX				0,08	-0,01	-0,15	-0,03	0,05	-0,18	-0,04	0,13
CAT					0,16	-0,01	-0,18	0,11	0,03	-0,09	0,06
GPX						0,02	-0,12	0,25	-0,15	-0,26 ^a	0,17
Act. AE/PON							0,53 ^c	0,38 ^b	0,31	-0,06	0,01
Act. LA/PON								0,19	-0,05	0,65 ^c	-0,14
Act. PON/PON									0,07	-0,13	0,85 ^c
Act. AE/HDL										0,33 ^b	0,18
Act. LA/HDL											-0,20

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

4.1.6. Asociaciones entre las actividades enzimáticas y los distintos índices de aterosclerosis

En las siguientes tablas se recogen las correlaciones entre las actividades enzimáticas y los distintos índices de aterosclerosis en los controles (**Tabla R17**), pacientes con obesidad mórbida antes de operarse de cirugía bariátrica (**Tabla R18**) y pacientes con obesidad mórbida después de operarse de cirugía bariátrica (**Tabla R19**).

Tabla R17. Correlaciones entre las actividades enzimáticas y los índices calculados a partir de las mismas con los índices de aterogeneidad en los sujetos control.

	Índice aterosclerosis	AIP	AC	CRI 1	CRI 2
Act. AE	-0,11	-0,21	0,13	0,13	0,27
Act. LA	0,25	-0,16	-0,22	-0,22	-0,30
Act. PON	---*	0,11	0,31	0,31	0,40 ^a
Act. FOX	0,27	-0,16	-0,12	-0,12	-0,06
CAT	-0,40	0,02	0,07	0,07	0,06
GPX	-0,03	0,35	0,19	0,19	0,09
Act. AE/PON-1	0,45 ^a	-0,04	-0,04	-0,04	-0,01
Act. LA/PON-1	0,49 ^a	-0,07	-0,18	-0,18	-0,16
Act. PON/PON-1	-0,32	0,12	0,34	0,34	0,40 ^a

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001. *No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

En los sujetos control (**Tabla R17**), la actividad PON correlacionó positivamente con CRI2.

Las actividades enzimáticas específicas AE/PON-1 y LA/PON-1 correlacionaron positivamente con el índice de aterosclerosis. La actividad enzimática específica PON/PON-1 correlacionó significativamente con el CRI2.

Tabla R18. Correlaciones entre las actividades enzimáticas e índices calculados a partir de las mismas con los índices de aterogeneidad en los sujetos OM precirugía.

	Índice aterosclerosis	AIP	AC	CRI 1	CRI 2
Act. AE	-0,10	0,04	-0,06	-0,06	-0,06
Act. LA	0,20	0,19 ^a	0,11	0,11	0,06
Act. PON	---*	0,14	0,10	0,10	0,04
Act. FOX	0,10	0,04	-0,02	-0,02	-0,05
CAT	0,09	0,26 ^a	0,08	0,08	-0,01
GPX	-0,19	-0,05	-0,09	-0,09	-0,11
Act. AE/PON-1	0,07	-0,04	0,01	0,01	0,05
Act. LA/PON-1	0,15	0,08	0,08	0,08	0,11
Act. PON/PON-1	-0,31 ^b	0,02	0,03	0,03	0,03

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001. *No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

En los obesos mórbidos precirugía (**Tabla R18**), la actividad LA y CAT correlacionaron positivamente con AIP. La actividad enzimática específica PON/PON-1 correlacionó inversamente con el índice de aterosclerosis.

Tabla R19. Correlaciones entre las actividades enzimáticas e índices calculados a partir de las mismas con los índices de aterogeneidad en los sujetos OM postcirugía.

	Índice aterosclerosis	AIP	AC	CRI 1	CRI 2
Act. AE	-0,05	0,10	0,09	0,09	0,07
Act. LA	0,08	0,27 ^a	0,16	0,16	0,12
Act. PON	---*	-0,03	-0,17	-0,17	-0,18
Act. FOX	-0,09	-0,02	-0,19	-0,19	-0,18
CAT	-0,02	0,03	-0,01	-0,01	-0,01
GPX	-0,12	-0,18	-0,21	-0,21	-0,19
Act. AE/ PON-1	-0,09	0,08	0,16	0,16	0,17
Act. LA/ PON-1	-0,06	0,20	0,08	0,08	0,05
Act. PON/ PON-1	-0,36 ^a	0,07	0,03	0,03	0,03

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001. * No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice. ---*

En los obesos mórbidos postcirugía (**Tabla R19**), la actividad LA correlacionó positivamente con el AIP.

La actividad enzimática específica PON/PON-1 correlacionó inversamente con el índice de aterosclerosis.

4.1.7. Asociaciones entre los porcentajes de cambio de las variables tras la cirugía bariátrica

En las siguientes tablas se recogen las correlaciones entre los porcentajes de cambio de las actividades enzimáticas (**Tabla R20**), los porcentajes de cambio de las actividades enzimáticas específicas (**Tabla R21**) y los porcentajes de cambio de los distintos índices calculados de aterosclerosis (**Tabla R22**) con los porcentajes de cambio del resto de variables analizadas en los pacientes con obesidad mórbida.

El porcentaje de cambio de la actividad AE correlacionó positivamente con el porcentaje de cambio de la glucosa y de las HDL, e inversamente con el porcentaje de cambio de la homocisteína (**Tabla R20**).

El porcentaje de cambio de la actividad LA correlacionó positivamente con el porcentaje de cambio del colesterol total y colesterol esterificado.

El porcentaje de cambio de la actividad FOX correlación negativamente con el porcentaje de cambio del colesterol total y de las LDL.

El porcentaje de cambio de la actividad GPX correlacionó positivamente con el porcentaje de cambio de HbA1c, y negativamente con el porcentaje de cambio de adiponectina, ghrelina total, ghrelina no acilada y homocisteína.

Para evaluar la fuerza de estas asociaciones como posibles predictores de los cambios en las actividades enzimáticas, se realizaron diversos modelos de regresión lineal múltiple. De las actividades enzimáticas estudiadas, solo el cambio en la Act.LA es la que fue explicada en un modelo de regresión lineal múltiple por distintas variables. La variable que mejor explicó el cambio en los niveles de Act.LA fue el cambio en el colesterol esterificado ($\beta=0.304$, $p=0.030$) ($R^2=0.093$). El modelo fue ajustado por la edad, sexo, el cambio en el IMC y en colesterol total.

Tabla R20. Correlaciones entre el porcentaje de cambio de las actividades enzimáticas estudiadas con el porcentaje de cambio de las variables antropométricas y bioquímicas.

	Δ Act. AE	Δ Act. LA	Δ Act. PON	Δ Act. FOX	Δ CAT	Δ GPX
Δ PESO	0,09	0,19	-0,08	0,01	-0,11	0,18
Δ IMC	0,09	0,19	-0,08	0,01	-0,11	0,18
Δ CINTURA	-0,07	-0,22	-0,14	0,09	-0,18	0,18
Δ CADERA	-0,17	-0,06	-0,01	0,10	-0,05	-0,13
Δ CIN/CAD	0,09	-0,12	-0,07	-0,06	-0,07	0,32 ^a
Δ TAS	-0,01	0,17	-0,04	0,19	-0,27	0,19
Δ TAD	0,01	-0,02	-0,03	0,21	-0,19	-0,03
Δ GLUCOSA	0,24 ^a	0,11	0,06	-0,13	-0,16	0,07
Δ AC. URICO	-0,05	-0,09	-0,07	-0,01	-0,26	-0,12
Δ COL. TOTAL	-0,12	0,29 ^a	0,06	-0,38 ^b	-0,03	-0,22
Δ COL. LIBRE	-0,11	-0,01	0,19	-0,08	0,01	-0,11
Δ COL. ESTERIFICADO	0,11	0,30 ^a	-0,06	0,32 ^a	0,01	-0,10
Δ HDL	0,34 ^a	0,09	0,23	-0,14	0,11	0,11
Δ LDL	-0,22	0,14	-0,05	-0,37 ^b	-0,07	-0,24
Δ TRIGLICERIDOS	-0,17	0,16	0,07	-0,01	-0,15	-0,19
Δ HbA1c	0,23	0,10	0,18	-0,05	0,03	0,45 ^b
Δ INSULINA	0,01	0,17	-0,03	-0,01	-0,01	0,04
Δ HOMA	0,12	0,22	0,02	-0,13	-0,09	0,04
Δ PCR	-0,03	-0,04	-0,08	-0,12	0,03	0,15
Δ ADIPONECTINA	-0,11	-0,06	0,06	-0,11	-0,04	-0,32 ^a
Δ LEPTINA	0,04	0,13	-0,01	-0,12	0,14	0,01
Δ GHRELINA TOTAL	0,03	-0,23	-0,09	0,18	-0,03	-0,35 ^a
Δ GHRELINA NO ACILADA	0,15	-0,13	0,02	0,33 ^a	-0,05	-0,54 ^c
Δ GHRELINA ACILADA	0,04	-0,21	0,05	0,07	-0,08	0,01
Δ 8-ISOPROSTANO	-0,02	-0,15	-0,17	0,01	0,00	0,13
Δ HOMOCISTEINA	-0,31 ^a	0,20	-0,09	0,08	-0,17	-0,28 ^a
Δ PON-1	0,24	0,06	0,07	0,12	0,13	0,12

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

El porcentaje de cambio de la actividad enzimática específica PON/PON-1 ha correlacionado negativamente con el porcentaje de cambio de las variables antropométricas peso e IMC (**Tabla R21**).

El porcentaje de cambio del índice AE/HDL ha correlacionado positivamente con el porcentaje de cambio de la cintura e inversamente con el porcentaje de cambio de adiponectina.

El porcentaje de cambio del índice LA/HDL ha correlacionado positivamente con el porcentaje de cambio del peso, IMC, colesterol esterificado, insulina y HOMA.

El porcentaje de cambio del índice PON/HDL correlacionó de manera inversa con el porcentaje de cambio del 8-isoprostano.

El porcentaje de cambio del índice de aterosclerosis ha correlacionado negativamente con el porcentaje de cambio de la ghrelina total y no acilada (**Tabla 22**).

El porcentaje de cambio del colesterol esterificado y triglicéridos correlacionaron con significación estadística y positivamente con el porcentaje de cambio de los índices AC, CRI1 y CRI2 y también correlacionó con estos índices el porcentaje de cambio de la homocisteína.

Entre el porcentaje de cambio de las LDL y los índices AC y CRI1 hubo asociación estadísticamente significativa.

El porcentaje de cambio de la insulina y HOMA correlacionaron con significación estadística y positivamente con el porcentaje de cambio del índice AIP, situación similar encontramos entre el colesterol total y el índice CRI2

Tabla R21. Correlaciones entre el porcentaje de cambio de los índices calculados a partir de las actividades enzimáticas y el de las variables antropométricas y bioquímicas.

	Δ Act. AE /PON-1	Δ Act. LA /PON-1	Δ Act. PON /PON-1	Δ Act. AE /HDL	Δ Act. LA /HDL	Δ Act. PON /HDL
Δ PESO	-0,07	0,03	-0,34 ^a	0,21	0,25 ^a	-0,01
Δ IMC	-0,07	0,03	-0,34 ^a	0,21	0,25 ^a	-0,01
Δ CINTURA	-0,04	-0,18	-0,14	0,47 ^c	0,10	0,01
Δ CADERA	-0,08	0,15	-0,10	0,22	0,15	0,12
Δ CIN/CAD	0,05	-0,25	-0,05	0,03	-0,13	-0,10
Δ TAS	0,02	0,07	-0,06	-0,04	0,09	-0,06
Δ TAD	-0,10	-0,05	-0,18	0,12	0,06	0,05
Δ GLUCOSA	-0,16	-0,16	-0,13	0,02	0,04	0,04
Δ AC. URICO	-0,03	-0,11	-0,08	0,18	-0,01	0,03
Δ COL. TOTAL	-0,09	0,02	-0,01	-0,26	0,12	-0,01
Δ COL. LIBRE	-0,23	-0,21	-0,01	-0,16	-0,09	0,20
Δ COL. ESTERIFICADO	-0,07	0,06	-0,10	-0,10	0,25 ^a	-0,09
Δ HDL	-0,07	-0,07	0,11	---	---	---
Δ LDL	-0,05	-0,03	-0,06	-0,15	0,13	-0,06
Δ TRIGLICERIDOS	-0,01	0,12	-0,01	0,16	0,24	0,17
Δ HbA1c	-0,08	-0,09	-0,02	0,17	0,19	0,22
Δ INSULINA	-0,06	0,01	-0,09	0,22	0,30 ^a	0,04
Δ HOMA	-0,12	-0,05	-0,13	0,19	0,27 ^a	0,07
Δ PCR	-0,07	-0,07	-0,12	0,10	0,10	0,01
Δ ADIPONECTINA	-0,04	-0,09	0,11	-0,38 ^a	-0,25	-0,03
Δ LEPTINA	-0,05	0,11	-0,13	0,03	0,10	-0,01
Δ GHRELINA TOTAL	-0,01	-0,17	0,02	0,25	-0,07	-0,02
Δ GHRELINA NO ACILADA	-0,01	-0,09	0,02	0,22	-0,02	0,09
Δ GHRELINA ACILADA	0,14	-0,04	0,14	-0,08	-0,31	0,01
Δ 8ISOPROSTANO	0,17	0,21	0,04	-0,10	-0,20	-0,27 ^a
Δ HOMOCISTEINA	-0,20	-0,02	-0,02	-0,07	0,24	-0,05
Δ PON-1	---	---	---	0,07	-0,07	-0,01

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

*No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

Tabla R22. Correlaciones entre el porcentaje de cambio de los índices de aterogeneidad con el porcentaje de cambio de las variables antropométricas y bioquímicas.

	ΔÍndice aterosclerosis	ΔAIP	ΔAC	ΔCRI 1	ΔCRI 2
ΔPESO	-0,16	0,16	0,05	0,06	0,01
ΔIMC	-0,16	0,16	0,05	0,06	0,01
ΔCINTURA	-0,08	0,17	0,18	0,18	0,09
ΔCADERA	-0,02	0,05	0,22	0,22	0,18
ΔCIN/CAD	-0,09	0,01	-0,15	-0,14	-0,18
ΔTAS	-0,13	0,01	-0,04	-0,03	-0,09
ΔTAD	0,14	0,21	0,10	0,11	0,04
ΔGLUCOSA	0,20	0,11	0,01	0,02	-0,08
ΔAC. URICO	0,00	0,04	0,10	0,09	0,04
ΔCOL. TOTAL	0,25	0,11	---*	---*	0,64 ^c
ΔCOL. LIBRE	0,06	0,02	0,16	0,15	0,20
ΔCOL. ESTERIFICADO	0,24	0,13	0,52 ^c	0,52 ^c	0,59 ^c
ΔHDL	-0,16	---*	---*	---*	---*
ΔLDL	0,31	0,09	0,61 ^c	0,59 ^c	---*
ΔTRIGLICERIDOS	-0,02	---*	0,46 ^c	0,46 ^c	0,27 ^a
ΔHbA1c	0,13	0,06	-0,08	-0,05	-0,28
ΔINSULINA	0,01	0,37 ^b	0,20	0,20	0,10
ΔHOMA	0,04	0,39 ^b	0,18	0,18	0,07
ΔPCR	---*	0,01	0,17	0,17	0,19
ΔADIPONECTINA	0,03	-0,10	-0,01	-0,03	0,06
ΔLEPTINA	0,01	0,03	0,10	0,10	0,20
ΔGHRELINA TOTAL	-0,32 ^a	0,02	0,15	0,15	0,20
ΔGHRELINA NO ACILADA	-0,40 ^a	0,21	0,10	0,11	0,15
ΔGHRELINA ACILADA	-0,19	-0,10	-0,11	-0,12	-0,02
Δ8-ISOPROSTANO	0,04	-0,19	-0,09	-0,08	-0,04
ΔHOMOCISTEINA	0,10	0,17	0,32 ^a	0,32 ^a	0,30 ^a
ΔPON-1	-0,12	-0,16	-0,15	-0,15	-0,13

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

*No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

En las siguientes tablas se recogen las correlaciones entre los porcentajes de cambio de las actividades enzimáticas y de sus índices derivados (**Tabla R23**), y con los porcentajes de cambio de los distintos índices calculados de aterosclerosis (**Tabla R24**) en los pacientes con obesidad mórbida.

El porcentaje de cambio de la actividad AE correlacionó positivamente con el porcentaje de cambio de la actividad GPX y de manera negativa con el porcentaje de cambio de la actividad enzimática específica LA/PON-1 (**Tabla R23**).

El porcentaje de cambio de la actividad enzimática específica AE/PON-1 correlacionó positivamente con los porcentajes de cambio de las actividades enzimáticas específicas LA/PON-1 y PON/PON-1.

El porcentaje de cambio de la actividad enzimática específica LA/PON-1 correlacionó positivamente con el porcentaje de cambio de la actividad enzimática específica PON/PON-1 y con el porcentaje de cambio del índice LA/HDL.

El porcentaje de cambio de la actividad enzimática específica PON/PON-1 correlacionó positivamente con el porcentaje de cambio del índice PON/HDL.

El porcentaje de cambio del índice AE/HDL correlacionó positivamente con el porcentaje de cambio del índice LA/HDL.

El porcentaje de cambio de la actividad AE y de la actividad GPX correlacionó negativamente con el porcentaje de cambio de los índices AC, CRI1 y CRI2 (**Tabla R24**).

El porcentaje de cambio de la actividad LA correlacionó negativamente con el porcentaje de cambio del índice de aterosclerosis.

Tabla R23. Correlaciones entre el porcentaje de cambio de las actividades enzimáticas estudiadas y porcentaje de cambio de los índices calculados a partir de las mismas entre sí.

	$\Delta\text{Act. LA}$	$\Delta\text{Act. PON}$	$\Delta\text{Act. FOX}$	ΔCAT	ΔGPX	$\Delta\text{Act. AE /PON-1}$	$\Delta\text{Act. LA /PON-1}$	$\Delta\text{Act. PON /PON-1}$	$\Delta\text{Act. AE/HDL}$	$\Delta\text{Act. LA/HDL}$	$\Delta\text{Act. PON/HDL}$
$\Delta\text{Act. AE}$	0,09	0,23	0,07	,,01	0,24 ^a	-0,13	-0,40 ^a	-0,10	0,13	-0,12	0,10
$\Delta\text{Act. LA}$		0,23	-0,10	0,04	0,14	-0,13	0,57 ^c	0,10	-0,13	0,76 ^c	0,15
$\Delta\text{Act. PON}$			0,01	-0,04	0,23	-0,15	-0,07	0,77 ^c	-0,12	0,01	0,89 ^c
$\Delta\text{Act. FOX}$				-0,06	-0,13	-0,09	-0,04	-0,02	0,16	0,03	0,08
ΔCAT					0,11	-0,18	-0,05	-0,10	-0,15	-0,05	-0,12
ΔGPX						-0,03	0,03	0,19	-0,06	0,06	0,15
$\Delta\text{Act. AE/PON-1}$							0,67 ^c	0,46 ^b	-0,01	-0,01	-0,11
$\Delta\text{Act. LA/PON-1}$								0,41 ^a	-0,12	0,58 ^c	-0,04
$\Delta\text{Act. PON/PON-1}$									-0,16	0,01	0,76 ^c
$\Delta\text{Act. AE/HDL}$										0,42 ^c	0,23
$\Delta\text{Act. LA/HDL}$											0,21

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

Tabla R24. Correlaciones entre el porcentaje de cambio de los índices de aterogeneicidad con el porcentaje de cambio de las actividades enzimáticas estudiadas y con los índices calculados a partir de las mismas.

	ΔÍndice aterosclerosis	ΔAIP	ΔAC	ΔCRI 1	ΔCRI 2
ΔAct AE	-0,06	-0,14	-0,37 ^b	-0,35 ^b	-0,39 ^c
ΔAct LA	-0,08 ^a	-0,04	0,03	0,04	0,02
ΔAct PON	---*	0,04	-0,17	-0,17	-0,19
ΔAct FOX	-0,09	0,07	-0,11	-0,12	-0,20
ΔCAT	0,04	-0,19	-0,17	-0,18	-0,15
ΔGPX	0,04	-0,16	-0,30 ^a	-0,27 ^a	-0,30 ^a
ΔAct. AE/ PON-1	-0,04	0,04	0,05	0,05	0,01
ΔAct. LA/ PON-1	-0,05	0,07	0,05	0,06	0,01
ΔAct. PON/ PON-1	-0,14	-0,02	-0,11	-0,11	-0,13

El valor del coeficiente de correlación se expresa con dos cifras. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001.

*No se calcula el coeficiente de correlación por estar la variable incluida en el cálculo del correspondiente índice.

4.2. Relación de la capacidad antioxidante de las HDL con el síndrome metabólico en la obesidad mórbida

4.2.1. Criterios del síndrome metabólico

Seguidamente describiremos como se encuentra la capacidad antioxidante de las HDL en los sujetos obesos mórbidos antes y tras 6 meses de la cirugía bariátrica en función de los criterios de síndrome metabólico. En cuanto al cumplimiento de los criterios en los que se basa el síndrome metabólico, en la **Tabla R25** observamos el porcentaje de sujetos que cumplen cada uno de los criterios de síndrome metabólico.

Tabla R25. Porcentaje de sujetos que cumplen cada uno de los criterios de síndrome metabólico.

	Controles	OM precirugía	OM postcirugía
Criterio cintura	57,1%	100% ^c	95,5% ^c
Criterio HTA	55,6%	91,3% ^c	62,5% ³
Criterio glucosa	12,9%	34,8% ^c	9,8% ³
Criterio HDL	34,6%	64,1% ^b	60,9% ^a
Criterio triglicéridos	28%	25,3%	7,7% ^{b3}

^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.001: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Circunferencia de la cintura

Antes de la cirugía, el 100% de los OM tiene una circunferencia de la cintura por encima del punto de corte de la IDF para este criterio. Después de la intervención este cumplimiento es ligeramente inferior, 95.5%, no habiendo diferencias significativas entre los OM antes y después de la cirugía, pero si entre ambos grupos de OM y los controles.

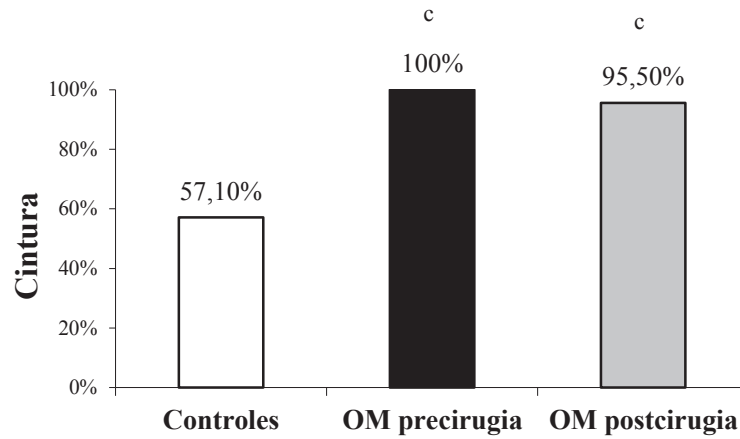


Figura R13. Porcentaje de sujetos que cumplen el criterio de la cintura. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica.

Tensión Arterial

Este criterio evoluciona disminuyendo su porcentaje en los sujetos OM después de la operación, desapareciendo las diferencias con los controles.

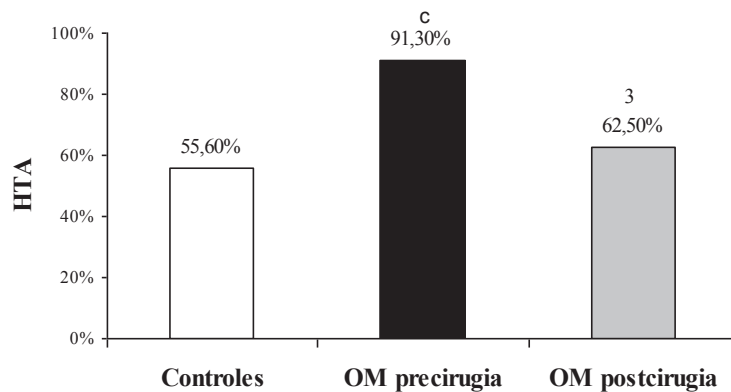


Figura R14. Porcentaje de sujetos que cumplen el criterio de la HTA. ^a $p<0.05$; ^b $p<0.01$; ^c $p<0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹ $p<0.05$; ² $p<0.01$; ³ $p<0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Glucosa

Este criterio presenta cifras similares entre controles y OM-postcirugía, teniendo ambos grupos un porcentaje inferior respecto al grupo de OM-precirugía.

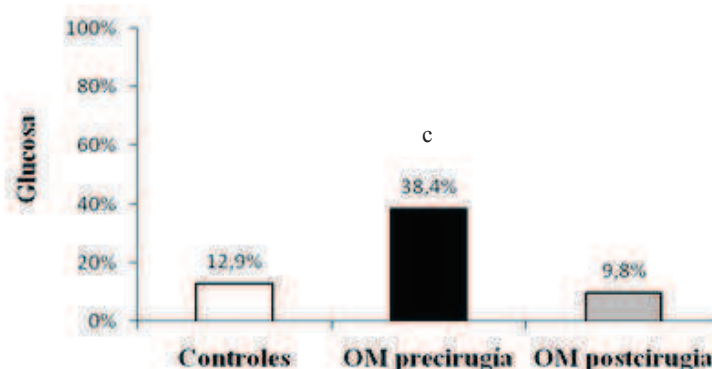


Figura R15. Porcentaje de sujetos que cumplen el criterio de la glucosa.

^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como tras la cirugía bariátrica. ¹ $p < 0.05$; ² $p < 0.01$; ³ $p < 0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

HDL

No hay diferencias significativas entre los grupos de OM. Sin embargo, los controles tienen un porcentaje significativamente inferior en este criterio.

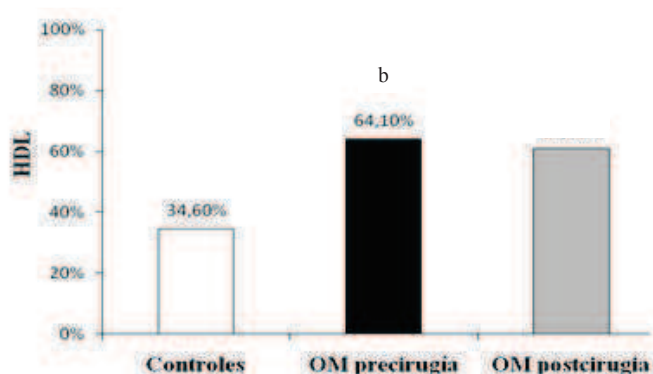


Figura R16. Porcentaje de sujetos que cumplen el criterio de las HDL.

^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica.

Triglicéridos

Por último, este criterio presenta distinto comportamiento ya que en este caso, el cumplimiento en los grupos de sujetos control y OM-precirugía son iguales, apreciándose una disminución significativa con la operación.

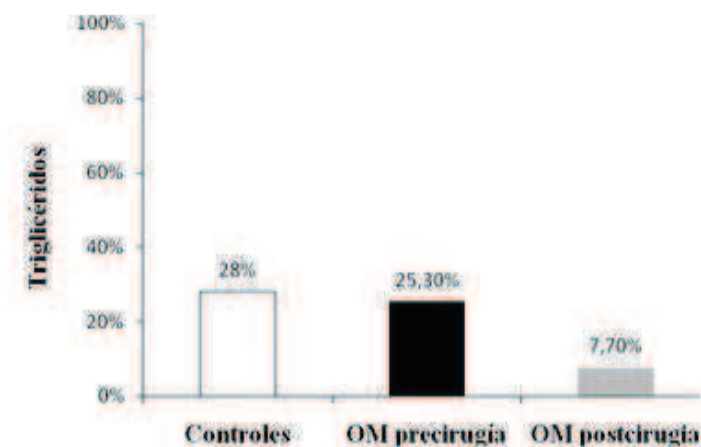


Figura R17. Porcentaje de sujetos que cumplen el criterio de los triglicéridos. ^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$: diferencias entre los controles y los pacientes OM tanto antes como después de la cirugía bariátrica. ¹ $p < 0.05$; ² $p < 0.01$; ³ $p < 0.001$: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

En la **Figura R18** vemos cual es el porcentaje de disminución en los OM del cumplimiento de cada uno de los criterios del síndrome metabólico con la cirugía bariátrica.

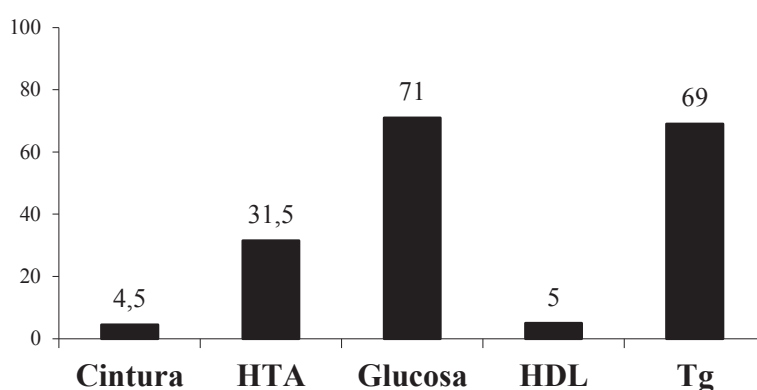


Figura R18. Porcentaje de reducción en el cumplimiento de cada uno de los criterios del síndrome metabólico en los obesos mórbidos tras la cirugía bariátrica.

En las **Figuras R19, R20 y R21** reflejaremos de una manera global como se comportan los sujetos del estudio, tanto controles como OM antes y después de la cirugía, en función de tener o no tener síndrome metabólico según criterios de la IDF.

En cuanto a los controles (**Figura R19**), si aplicamos los criterios de síndrome metabólico antes mencionados, el 100% no tienen síndrome metabólico.

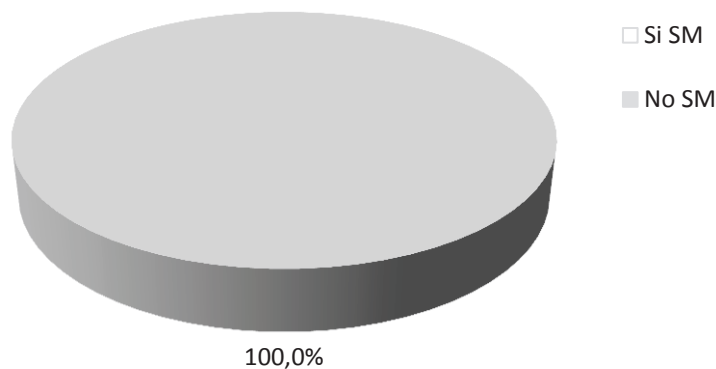


Figura R19. Porcentaje de sujetos control con o sin síndrome metabólico.

En situación basal (**Figura R20**) el grupo de OM presenta un 75% de sujetos encuadrados como pacientes con síndrome metabólico.

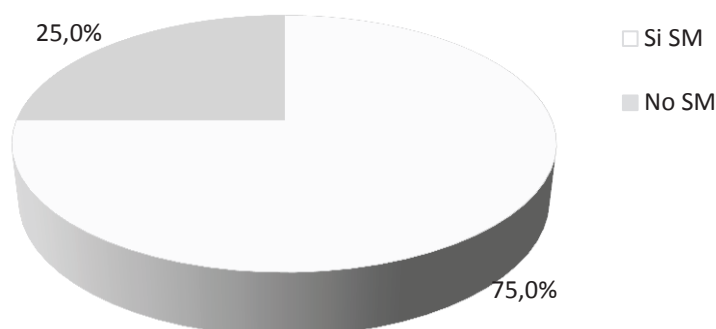


Figura R20. Porcentaje de sujetos OM precirugía con o sin síndrome metabólico.

Los OM experimentan tras la cirugía bariátrica una clara mejoría, ya que solo tienen síndrome metabólico un 37%, habiendo una reducción del 38% (**Figura R21**).

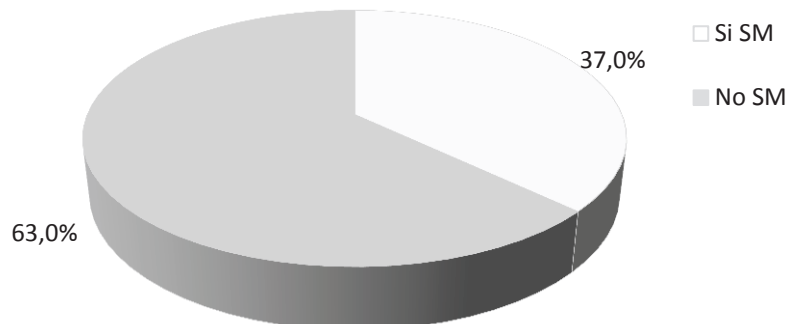


Figura R21. Porcentaje de sujetos OM postcirugía con o sin síndrome metabólico.

En las **Figuras R22, R23 y R24** reflejamos el porcentaje de sujetos que cumplen 0, 1, 2, 3, 4 o 5 criterios de síndrome metabólico según la IDF en los sujetos del estudio, tanto controles como OM antes y después de la cirugía.

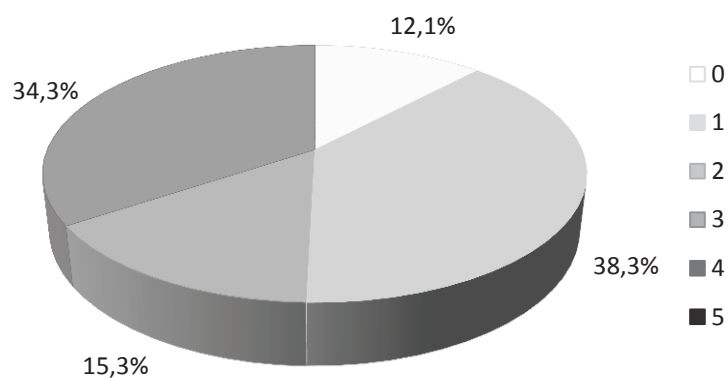


Figura R22. Porcentaje de sujetos control en función del número de criterios que cumplen de síndrome metabólico.

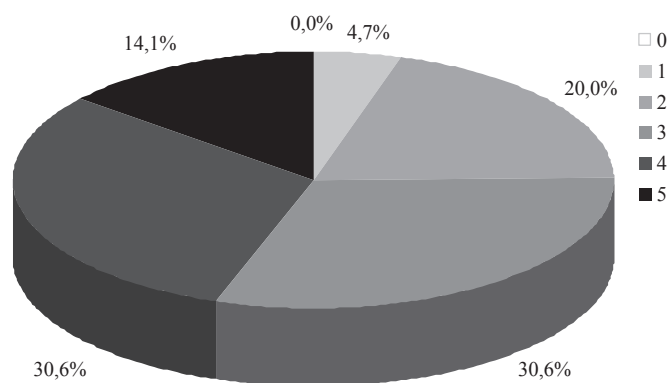


Figura R23. Porcentaje de sujetos OM precirugía en función del número de criterios que cumplen de síndrome metabólico

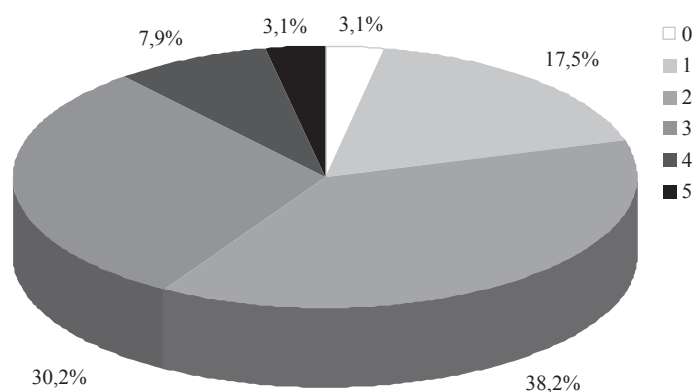


Figura R24. Porcentaje de sujetos OM postcirugía en función del número de criterios que cumplen de síndrome metabólico

4.2.2. Síndrome metabólico y obesidad mórbida precirugía

Las diferentes variables antropométricas y bioquímicas medidas en función de la presencia de síndrome metabólico se presentan en la **Tabla R26 y R27**. En ellas se recogen los resultados obtenidos tanto para los sujetos control como para los pacientes OM antes de la cirugía bariátrica, clasificando los OM en grupos según cumplan 0-1-2 criterios, 3-criterios y 4-5 criterios de síndrome metabólico. En el grupo de controles han sido excluidos aquellos sujetos con síndrome metabólico (n=3).

4.2.2.1. Variables antropométricas

Tabla R26. Variables antropométricas de los sujetos control y de los pacientes OM antes de la cirugía en función del nº de criterios que cumplen de la clasificación de síndrome metabólico.

	CONTROL	OM 0-1-2 criterios	OM 3 criterios	OM 4-5 criterios
N	27	21 (25%)	25 (30,5%)	36 (44,5%)
EDAD (años)	47,9±15,1	43,0±10,1	45,2±8,5	46,4±9,3
PESO (kg)	68,5±12,1 ^b	141,7±29,7 ^a	135,2±21,9 ^a	135,3±30,2 ^a
IMC (kg/m²)	24,5±3,3 ^b	50,3±7,8 ^a	50,4±7,1 ^a	50,9±9,1 ^a
CINTURA (cm)	89,1±9,7 ^b	140,4±18,2 ^a	136,3±17,1 ^a	141,4±17,5 ^a
CADERA (cm)	96,8±6,5 ^b	153,2±16,3 ^a	149,5±14,9 ^a	149,8±21,9 ^a
CINTURA/CADERA	0,92±0,09 ^a	0,91±0,10 ^a	0,91±0,08 ^a	0,95±0,14 ^a
TAS (mmHg)	126,1±19,0 ^b	140,3±20,6 ^a	137,4±15,8 ^{ab}	144,3±21,2 ^a
TAD (mmHg)	77,4±12,5 ^a	82,1±16,2 ^a	80,4±10,2 ^a	82,8±12,9 ^a

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

Respecto a la edad no hubo diferencias significativas. El peso y el IMC de los sujetos control fue significativamente inferior respecto al de los tres grupos de OM, siendo similares entre los OM.

Respecto a la cintura y cadera, los valores más bajos se midieron en los sujetos control, siendo significativamente distinta respecto de los OM. Entre los grupos de OM no hubo diferencias significativas.

La TAS en los controles fue menor respecto a los sujetos OM, donde no hubo diferencias entre ellos.

4.2.2.2. Variables bioquímicas

La **Tabla R27** muestra las características bioquímicas de los sujetos control y de los pacientes OM antes de la cirugía bariátrica.

Perfil glucídico

Las concentraciones de glucosa en suero en los OM 4-5 fueron significativamente mayores que en los grupos OM 3, OM 0-1-2 y controles. Los niveles de insulina y HOMA-IR fueron más bajos en el grupo control, aumentando significativamente de manera creciente en los grupos de OM. En cuanto a la HbA1c, los pacientes OM 4-5 tenían unos niveles significativamente mayores que los controles, OM 3 y OM 0-1-2, siendo similar entre estos tres grupos.

Perfil lipídico

Respecto a la concentración de triglicéridos en suero no observamos diferencias significativas entre los controles, OM 0-1-2 y OM 3, pero si entre estos tres grupos de sujetos y los OM 4-5. Los niveles de HDL fueron significativamente inferiores en los sujetos control y en los OM 0-1-2.

Hormonas

Los niveles más altos de adiponectina los encontramos en los sujetos control, OM 0-1-2 y OM 3.

Los sujetos control presentaron unos valores de leptina más bajos que los tres grupos de OM, donde los resultados fueron similares.

En cuanto a la ghrelina total y ghrelina no acilada, los niveles en los OM fueron significativamente más bajos que en los controles.

Tabla R27. Variables bioquímicas de los sujetos control y de los pacientes OM antes de la cirugía bariátrica en función del número de criterios que cumplen de síndrome metabólico.

	CONTROL	OM 0-1-2 criterios	OM 3 criterios	OM 4-5 criterios
GLUCOSA (mg/dl)	88,4±12,6 ^b	85,6±6,69 ^b	95,9±37,1 ^b	129,2±55,0 ^a
AC. URICO (mg/dl)	4,46±0,92 ^b	5,08±1,42 ^{ab}	5,58±1,73 ^a	5,44±1,35 ^a
COLESTEROL (mg/dl)	201,1±38,4 ^a	199,4±28,7 ^a	191,6±40,7 ^a	191,8±44,0 ^a
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	121,2±78,8 ^b	98,7±31,6 ^b	112,2±40,5 ^b	187,6±106,2 ^a
HDL (mg/dl)	54,1±15,2 ^a	53,3±13,0 ^a	46,1±9,1 ^b	40,7±10,1 ^b
LDL (mg/dl)	123,3±34,7 ^a	126,5±24,0 ^a	122,0±36,6 ^a	113,2±34,3 ^a
INSULINA (μUI/ml)	9,83±4,12 ^c	16,6±4,9 ^b	18,4±7,5 ^{ab}	22,2±10,9 ^a
HOMA-IR	2,17±0,97 ^c	3,53±1,07 ^{bc}	4,55±3,04 ^b	7,08±4,72 ^a
HbA1c (%)	5,55±0,40 ^b	5,61±0,24 ^b	5,46±0,28 ^b	7,14±1,96 ^a
PCR (mg/L)	2,65±2,13 ^b	8,30±4,06 ^a	9,75±6,76 ^a	9,36±4,47 ^a
ADIPONECTINA (μg/ml)	8,91±5,51 ^a	7,78±3,82 ^{ab}	7,15±3,23 ^{ab}	5,35±3,28 ^b
LEPTINA (ng/ml)	19,7±13,8 ^b	58,4±35,9 ^a	70,0±24,4 ^a	55,4±29,8 ^a
COLESTEROL LIBRE (mg/dl)	55,4±19,8 ^a	48,6±13,0 ^a	48,4±13,4 ^a	51,8±17,9 ^a
COLESTEROL ESTERIFICADO (mg/dl)	145,3±32,1 ^a	151,5±27,9 ^a	144,0±39,4 ^a	139,5±33,7 ^a
8-ISOPROSTANO (pg/ml)	5654±182 ^b	5962±473 ^{ab}	6096±828 ^a	6147±493 ^a
HOMOCISTEINA (μmol/L)	12,0±3,9 ^a	12,9±4,5 ^a	15,0±8,3 ^a	12,4±7,4 ^a
PON-1 (ng/ml)	2608±293 ^a	1372±461 ^b	1405±597 ^b	1326±429 ^b
GHRELINA NO ACILADA (pg/ml)	480±224 ^a	314±177 ^b	273±109 ^b	277±148 ^b
GHRELINA ACILADA (pg/ml)	9,72±4,69 ^a	4,7±6,3 ^a	6,5±7,8 ^a	5,9±8,0 ^a
GHRELINA TOTAL (pg/ml)	486±234 ^a	313±182 ^b	285±109 ^b	283±150 ^b

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

Otros

Los niveles de PCR fueron iguales en los tres grupos de OM y significativamente superiores respecto a los controles.

Los valores de ácido úrico y 8-isoprostano fueron iguales en los tres grupos de OM, siendo inferiores significativamente en los controles pero solo respecto a los OM 3 y OM 4-5 (**Figura R25**).

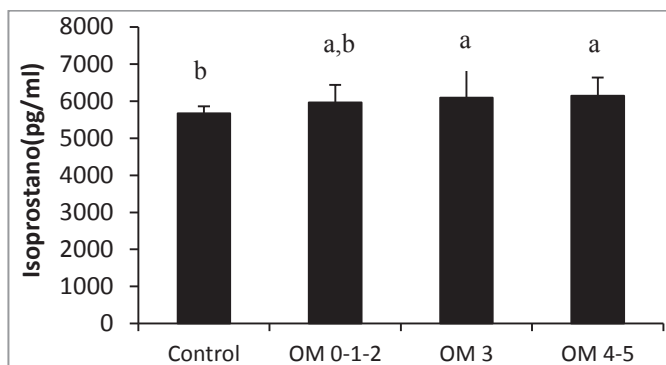


Figura R25. Valores de 8-isoprostano. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de síndrome metabólico.

La concentración de PON-1 fue significativamente superior en los controles respecto a los OM, donde fue similar en los tres grupos (**Figura R26**).

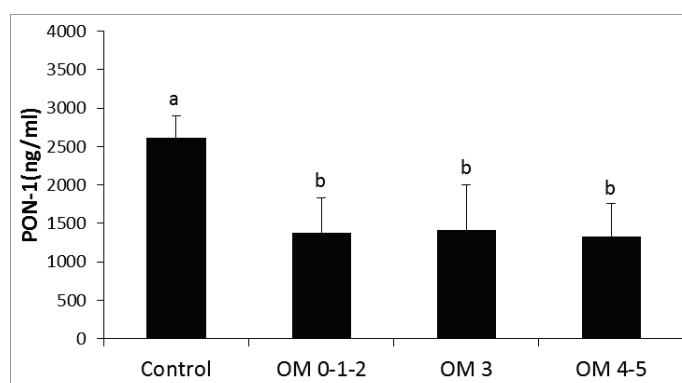


Figura R26. Valores de paraoxonasa-1. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de síndrome metabólico.

4.2.2.3. Actividades enzimáticas e índices calculados

Las diferentes actividades enzimáticas e índices calculados se presentan en la **Tabla R28**. En ella se recogen los resultados obtenidos tanto para los sujetos control como para los pacientes OM antes de la cirugía bariátrica, clasificando los OM en grupos según cumplan 0-1-2 criterios, 3-criterios y 4-5 criterios de síndrome metabólico.

Tabla R28. Actividades enzimáticas e índices calculados en los sujetos control y en los pacientes OM antes de la cirugía en función del número de criterios que cumplen del síndrome metabólico.

	CONTROL	OM 0-1-2 criterios	OM 3 criterios	OM 4-5 criterios
Act. AE (U/ml)	47,3±4,2 ^a	43,9±5,8 ^b	45,7±5,7 ^{ab}	44,7±6,2 ^{ab}
Act. LA (U/ml)	1,81±0,80 ^c	2,26±1,07 ^{bc}	2,38±0,90 ^{ab}	2,87±1,08 ^a
Act. PON (U/ml)	148±110 ^a	112±81 ^a	154±101 ^a	110±73 ^a
Act. FOX (μM)	17,6±4,0 ^a	15,7±2,1 ^a	17,4±3,0 ^a	16,9±4,2 ^a
CAT (mM)	1,68±1,29 ^a	1,23±1,22 ^a	1,57±1,66 ^a	1,67±1,23 ^a
GPX(nmol/min/ml)	74,9±13,3 ^a	60,6±13,6 ^b	59,6±11,1 ^b	58,7±13,8 ^b
Act. AE/PON-1	0,035±0,025 ^a	0,035±0,012 ^a	0,039±0,016 ^a	0,038±0,014 ^a
Act. LA/PON-1	0,0013±0,0013 ^b	0,0017±0,0010 ^{ab}	0,0019±0,0010 ^{ab}	0,0025±0,0015 ^a
Act. PON/PON-1	0,085±0,052 ^b	0,101±0,091 ^{ab}	0,138±0,101 ^a	0,086±0,050 ^b
Act. AE/HDL	0,98±0,26 ^{bc}	0,86±0,21 ^c	1,03±0,25 ^{ab}	1,16±0,33 ^a
Act. LA/HDL	0,037±0,021 ^c	0,044±0,020 ^{bc}	0,053±0,022 ^b	0,072±0,027 ^a
Act. PON/HDL	2,91±2,01 ^{ab}	2,21±1,58 ^b	3,55±2,70 ^a	2,91±2,10 ^{ab}

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

Actividades enzimáticas

La actividad enzimática AE fue superior en controles respecto a los OM 0-1-2, no habiendo diferencias significativas con los grupos OM 3 y OM 4-5 (**Figura R27**).

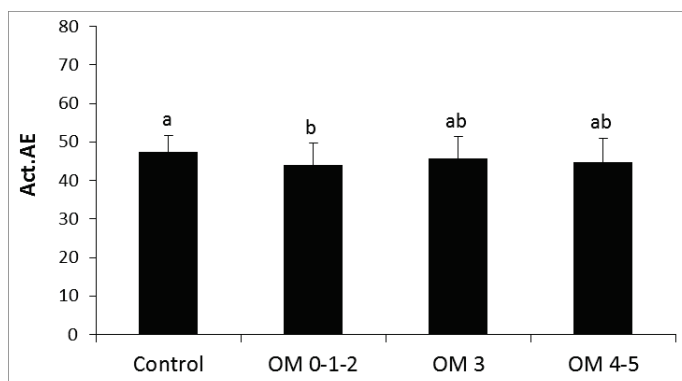


Figura R27. Valores de la actividad arilsterasa en los sujetos control y en los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

La actividad enzimática LA presentaba en los OM 4-5 una elevación significativa, siendo sus niveles más bajos en los OM 3, OM 0-1-2 y más aún en los controles (**Figura R28**).

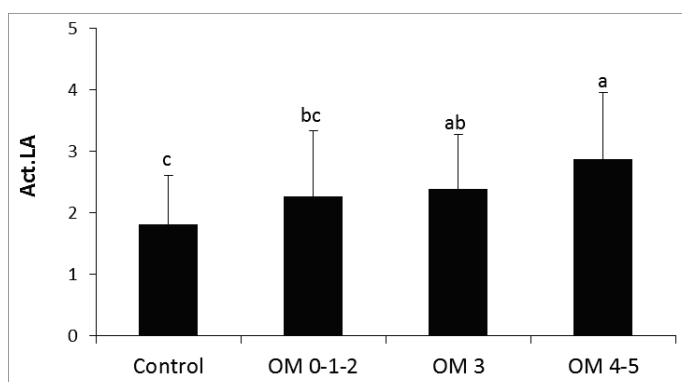


Figura R28. Valores de la actividad lactonasa de los sujetos control y de los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

En cuanto a la actividad GPX, los controles presentan valores significativamente superiores a los OM, en donde fueron similares entre los tres grupos de OM (**Figura R29**).

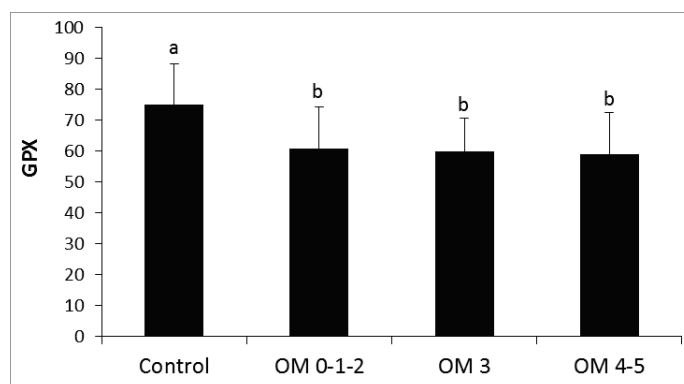


Figura R29. Valores de la actividad glutatión peroxidasa en sujetos control y pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

Índices de actividad calculados

La actividad enzimática específica LA/PON-1 se comportó de manera similar en los OM, siendo inferior en controles pero solo respecto al grupo OM 4-5 (**Figura R30**).

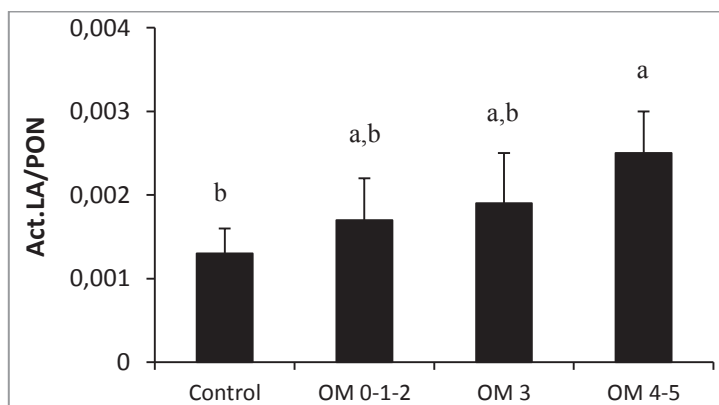


Figura R30. Valores de la actividad enzimática específica lactonasa en sujetos control y pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

La actividad enzimática específica PON/PON-1 fue superior en el grupo OM 3 respecto a los controles y al grupo OM 4-5, comportándose en el resto de grupos de manera similar (**Figura R31**).

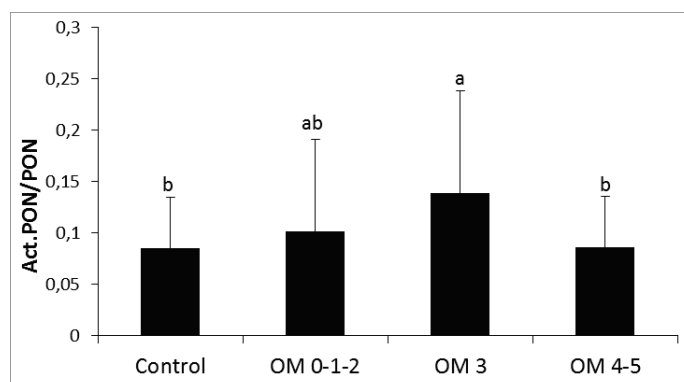


Figura R31. Valores de la actividad enzimática específica paraoxonasa en sujetos control y pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

El índice AE/HDL del grupo OM 4-5 era superior al del resto de grupos, siendo los resultados inferiores en los OM 0-1-2 (**Figura R32**).

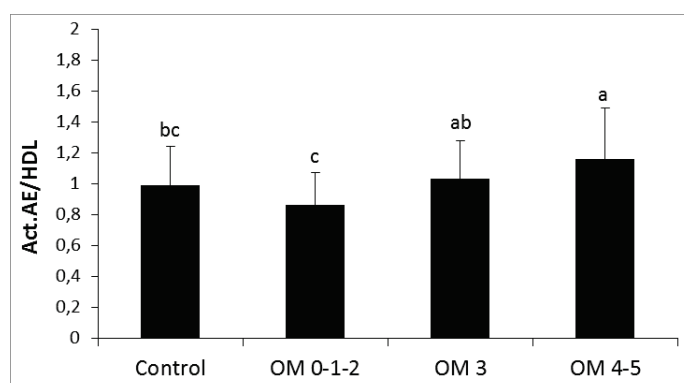


Figura R32. Valores del índice AE/HDL en los sujetos control y en los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

En cuanto al índice LA/HDL, se halló un aumento significativo en los OM 4-5, descendiendo progresivamente en OM 3 y OM 0-1-2, alcanzándose los valores más bajos en los controles (**Figura R33**).

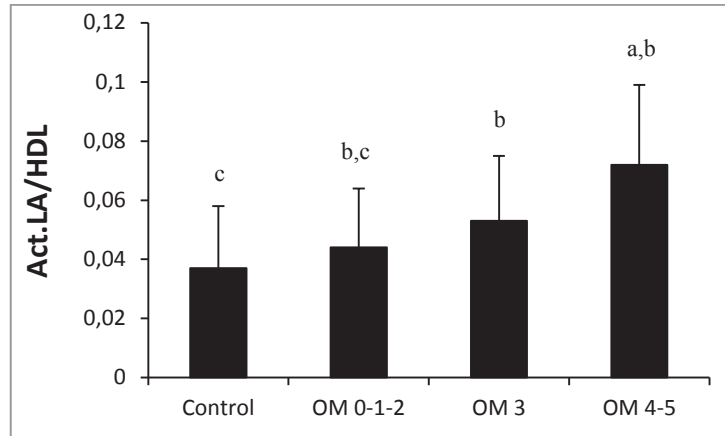


Figura R33. Valores del índice LA/HDL en sujetos control y pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de clasificación del síndrome metabólico.

Por último, el índice PON/HDL fue significativamente inferior en el grupo OM 0-1-2 respecto al grupo OM 3 (**Figura R34**).

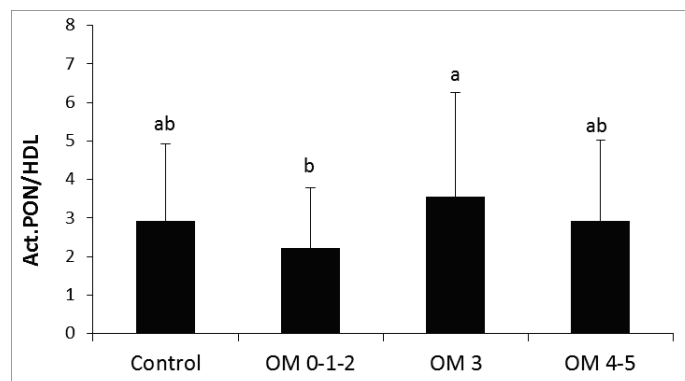


Figura R34. Valores del índice PON/HDL en sujetos control y pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

4.2.2.4. Índices de aterogeneidad

Los diferentes índices de aterogeneidad medidos en el grupo control y en los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico se presentan en la **Tabla R29**.

Tabla R29. Índices de aterogeneidad de los sujetos control y de los pacientes OM antes de la cirugía en función del nº de criterios que cumplen de la clasificación de síndrome metabólico.

	CONTROL	OM 0-1-2 criterios	OM 3 criterios	OM 4-5 criterios
INDICE ATEROSCLEROSIS	36,3±35,7 ^b	104,5±92,2 ^a	99,6±130,0 ^a	140,2±115,5 ^a
AIP (Índice plasma Aterogénico)	0,32±0,34 ^b	0,25±0,20 ^b	0,36±0,18 ^b	0,62±0,26 ^a
AC (Coeficiente de aterogeneidad)	3,07±1,29 ^b	2,89±0,85 ^b	3,27±1,32 ^{ab}	3,94±1,55 ^a
CRI 1 (Índice riesgo Castells I)	4,07±1,29 ^b	3,89±0,85 ^b	4,27±1,32 ^{ab}	4,94±1,55 ^a
CRI 2 (Índice riesgo Castells II)	2,48±1,01 ^a	2,50±0,72 ^a	2,76±1,21 ^a	2,93±1,16 ^a

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

El índice de aterosclerosis fue significativamente superior en los tres grupos de OM respecto al grupo control (**Figura R35**).

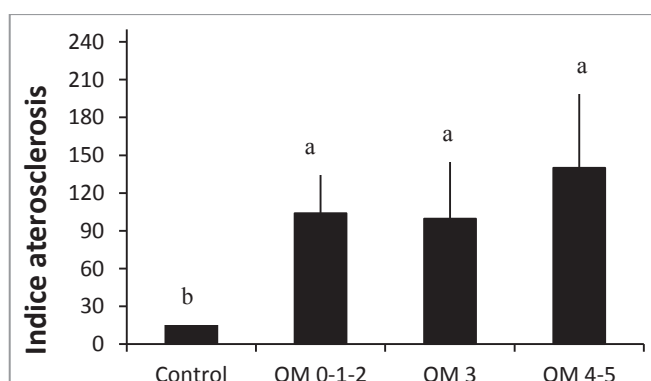


Figura R35. Valores del índice de aterosclerosis en sujetos control y pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

El AIP alcanzó valores superiores en el grupo de OM 4-5 respecto a los OM 3, OM 0-1-2 y controles, donde los valores fueron iguales (**Figura R36**).

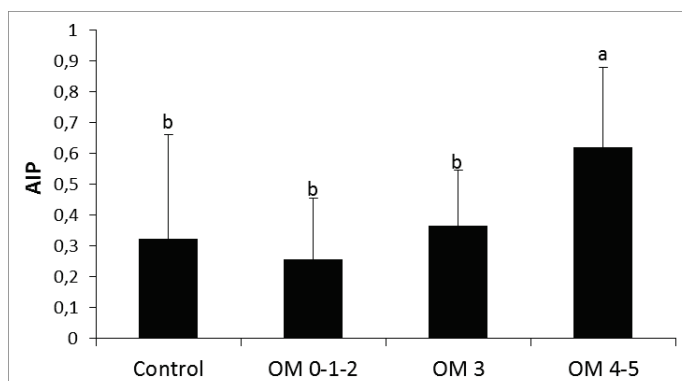


Figura R36. Valores del índice AIP de los sujetos control y de los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

El AC y CRI1 se comportaron de manera similar, siendo los valores superiores en los OM 4-5 y OM 3 respecto a los OM 0-1-2 y controles.

4.2.3. Síndrome metabólico y obesidad mórbida postcirugía

Las diferentes variables antropométricas y bioquímicas en función de la presencia de síndrome metabólico se presentan en la **Tabla R30 y R31**. En ellas se recogen los resultados obtenidos tanto para los sujetos control como para los pacientes OM después de la cirugía bariátrica, clasificándolos en grupos según cumplieran 0-1-2 criterios, 3-criterios y 4-5 criterios de síndrome metabólico antes de la cirugía bariátrica.

Tabla R30. Variables antropométricas de los sujetos control y de los OM después de la cirugía en función del número de criterios de síndrome metabólico que cumplían antes de la cirugía.

	CONTROL	OM 0-1-2 criterios	OM 3 criterios	OM 4-5 criterios
EDAD (años)	47,9±15,1	45,0±10,5	45,0±10,5	45,0±10,5
PESO (kg)	68,5±12,1 ^b	99,8±16,6 ^{a3}	98,8±16,7 ^{a3}	92,1±19,0 ^{a3}
IMC (kg/m²)	24,5±3,3 ^b	35,6±4,9 ^{a3}	36,8±6,7 ^{a3}	35,0±6,6 ^{a3}
CINTURA (cm)	89,1±9,7 ^b	109±12,3 ^{a3}	109±12,4 ^{a3}	109±13,1 ^{a3}
CADERA (cm)	96,8±6,5 ^b	122,2±22,9 ^{a2}	125,5±14,1 ^{a3}	119,3±15,0 ^{a3}
CINTURA/CADERA	0,92±0,09 ^a	0,92±0,23 ^a	0,87±0,06 ^a	0,92±0,05 ^a
TAS (mmHg)	126,1±19,0 ^a	124,5±17,6 ^{a3}	126,3±18,4 ^a	131,7±20,6 ^{a3}
TAD (mmHg)	77,4±12,5 ^a	76,4±14,5 ^a	81,8±11,0 ^a	77,7±12,7 ^a

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

El peso, IMC, cintura y cadera de los sujetos control seguía siendo significativamente inferior respecto al de los tres grupos de OM, en los cuales los valores eran similares. A los 6 meses tras la cirugía bariátrica se produjo una disminución significativa de peso, IMC, cintura y cadera en los pacientes.

Tabla R31. Variables bioquímicas de los sujetos control y de los OM después de la cirugía en función del número de criterios de síndrome metabólico que cumplían antes de la cirugía.

	CONTROL	OM 0-1-2 criterios	OM 3 criterios	OM 4-5 criterios
GLUCOSA (mg/dl)	88,4±12,6 ^a	77,2±11,0 ^{b1}	81,0±9,3 ^b	83,0±10,6 ^{ab3}
AC. URICO (mg/dl)	4,46±0,92 ^a	5,01±1,21 ^a	4,78±1,38 ^{a2}	4,60±1,12 ^{a1}
COLESTEROL (mg/dl)	201,1±38,4 ^a	165,4±28,8 ^{b3}	187,5±42,6 ^{ab}	179,2±33,9 ^{ab1}
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	121,2±78,8 ^a	74,4±26,4 ^{b2}	98,1±41,5 ^{ab}	127,8±50,9 ^{a3}
HDL (mg/dl)	54,1±15,2 ^a	54,7±14,0 ^a	48,0±8,5 ^{ab}	43,0±7,0 ^b
LDL (mg/dl)	123,3±34,7 ^a	96,1±25,8 ^{b3}	119,6±36,5 ^a	111,4±28,5 ^{ab}
INSULINA (μUI/ml)	9,83±4,12 ^a	5,5±2,8 ^{b3}	10,4±4,5 ^{a3}	8,9±3,1 ^{a3}
HOMA-IR	2,17±0,97 ^a	1,09±0,67 ^{b3}	2,11±0,98 ^{a2}	1,84±0,70 ^{a3}
HbA1c (%)	5,55±0,40 ^a	5,18±0,21 ^{b3}	5,18±0,19 ^{b2}	5,34±0,72 ^{ab2}
PCR (mg/L)	2,65±2,13 ^a	2,95±2,81 ^a	5,25±4,65 ^a	3,84±3,40 ^a
ADIPONECTINA (μg/ml)	8,91±5,51 ^b	15,9±4,79 ^a	9,36±2,44 ^b	10,10±3,27 ^b
LEPTINA (ng/ml)	19,7±13,8 ^a	18,2±14,2 ^a	25,1±14,0 ^a	20,5±14,3 ^a
COLESTEROL LIBRE (mg/dl)	55,4±19,8 ^a	52,6±21,1 ^a	50,9±21,1 ^a	48,1±16,9 ^a
COLESTEROL ESTERIFICADO (mg/dl)	145,3±32,1 ^a	113,8±29,1 ^{b3}	135,3±33,1 ^{ab}	128,8±30,2 ^{ab}
8-ISOPROSTANO (pg/ml)	5654±182 ^a	6102±420 ^a	5848±889 ^a	5960±833 ^a
HOMOCISTEINA (μmol/L)	12,0±3,9 ^b	13,8±5,8 ^{ab}	19,0±10,4 ^a	13,7±9,6 ^{ab}
PON-1 (ng/ml)	2608±293 ^a	1388±586 ^{ab}	1125±387 ^b	1209±406 ^{ab1}
GHRELINA NO ACILADA (pg/ml)	480±224 ^a	260±193 ^b	220±164 ^b	288±156 ^b
GHRELINA ACILADA (pg/ml)	9,72±4,69 ^a	9,3±18,8 ^a	8,4±10,5 ^a	5,8±7,3 ^a
GHRELINA TOTAL (pg/ml)	486±234 ^a	252±201 ^b	229±160 ^b	290±165 ^b

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Perfil glucídico

Respecto a las concentraciones de glucosa en suero, los niveles son similares en los tres grupos de OM, disminuyendo con la cirugía bariátrica, sobre todo en los OM 4-5.

Para la insulina, los valores más bajos los encontramos en el grupo de OM 0-1-2. El resto de los OM y controles obtuvieron similares niveles. La cirugía bariátrica redujo significativamente el nivel de insulina en los OM. El HOMA-IR se comportó de manera similar a la insulina.

En cuanto a la HbA1c, los sujetos OM 0-1-2 y OM 3 tenían unos niveles significativamente inferiores a los de los sujetos control, siendo similares entre los tres grupos de OM. Los valores de HbA1c descendieron significativamente con la cirugía bariátrica.

Perfil lipídico

Respecto a las concentraciones de colesterol, triglicéridos, LDL y colesterol esterificado, controles, OM 4-5 y OM 3 tenían valores iguales, siendo menor significativamente en el grupo de OM 0-1-2.

Los niveles de HDL seguían siendo significativamente más bajos en los OM 4-5 respecto a los sujetos control y a los OM 0-1-2.

Hormonas

Los niveles de adiponectina eran significativamente más elevados en el grupo OM 0-1-2 respecto de los otros tres grupos de sujetos.

En cuanto a la ghrelina total y ghrelina no acilada, los niveles estaban significativamente más bajos en los OM respecto a los controles.

Otros

La homocisteína estaba más alta en el grupo OM 3 respecto al grupo control.

La concentración de PON era inferior en el grupo OM 3 respecto al control (Figura R37).

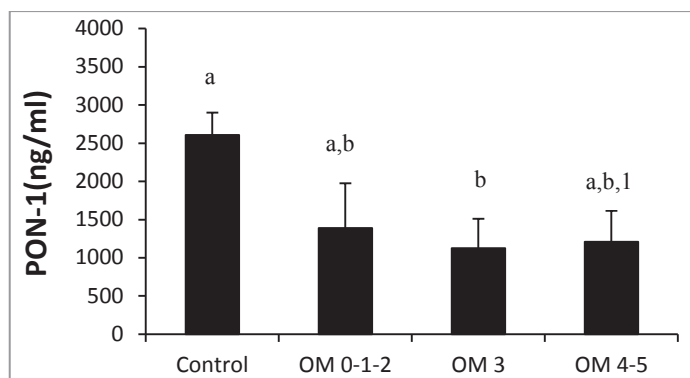


Figura R37. Valores de la concentración de paraoxonasa en los sujetos control y en los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

4.2.3.3. Actividades enzimáticas e índices calculados

Las diferentes actividades enzimáticas e índices calculados se presentan en la **Tabla R32**. En ella se recogen los resultados obtenidos tanto para los sujetos control como para los pacientes OM después de la cirugía bariátrica, clasificando los OM en grupos según cumplan antes de la cirugía 0-1-2 criterios, 3-criterios y 4-5 criterios de síndrome metabólico.

Tabla R32. Actividades enzimáticas e índices calculados de los sujetos control y de los pacientes OM después de la cirugía en función del número de criterios de síndrome metabólico que cumplían antes de la cirugía.

	CONTROL	OM 0-1-2 criterios	OM 3 criterios	OM 4-5 criterios
Act. AE(U/ml)	47,3±4,6 ^a	45,4±2,5 ^a	42,2±4,9 ^b	45,2±4,6 ^a
Act. LA(U/ml)	1,81±0,80 ^a	1,96±0,82 ^{a3}	1,91±0,95 ^{a1}	2,26±0,96 ^{a3}
Act. PON(U/ml)	148,2±110,3 ^a	109,6±57,9 ^{ab}	118,3±58,8 ^{ab}	87,4±56,5 ^b
Act. FOX (μM)	17,6±4,0 ^a	15,4±1,7 ^a	16,7±2,1 ^a	17,1±4,0 ^a
CAT (mM)	1,68±1,29 ^a	0,94±0,75 ^a	1,36±0,91 ^a	1,77±1,43 ^a
GPX (nmol/min/ml)	74,9±13,3 ^a	49,0±12,4 ^{b2}	53,1±10,1 ^{b1}	48,0±12,0 ^{b3}
Act. AE/ PON-1	0,035±0,025 ^a	0,037±0,015 ^a	0,043±0,020 ^a	0,041±0,013 ^{a1}
Act. LA/ PON-1	0,0013±0,0013 ^a	0,0016±0,0009 ^a	0,0019±0,0011 ^a	0,0018±0,0008 ^a
Act. PON/PON-1	0,085±0,052 ^a	0,076±0,042 ^a	0,117±0,075 ^a	0,088±0,070 ^a
Act. AE/ HDL	0,986±0,262 ^{ab}	0,885±0,245 ^b	0,893±0,195 ^b	1,07±0,192 ^a
Act. LA/ HDL	0,037±0,021 ^b	0,038±0,020 ^{b3}	0,039±0,018 ^{ab1}	0,053±0,024 ^{a3}
Act. PON/ HDL	2,91±2,01 ^a	2,09±1,09 ^a	2,53±1,46 ^a	2,02±1,22 ^a

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Actividades enzimáticas

La actividad enzimática AE mostró un valor más bajo en el grupo OM 3 respecto del resto de los grupos de OM y controles.

La actividad enzimática LA presentaba valores similares en los OM y controles, descendiendo significativamente tras la operación. La actividad enzimática PON seguía teniendo unos valores significativamente más bajos en los OM 4-5 (**Figura R38**).

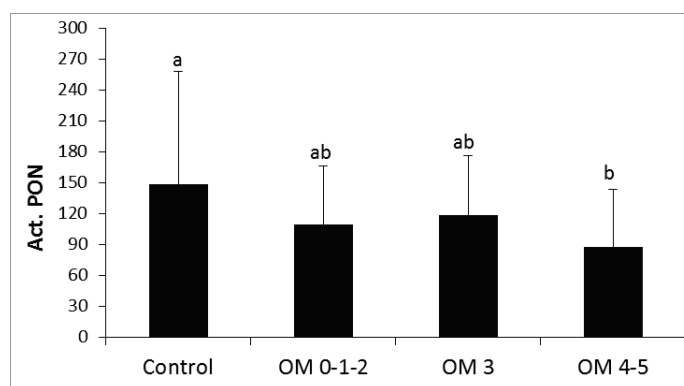


Figura R38. Valores de la actividad paraoxonasa en los sujetos control y en los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

En cuanto a la actividad GPX, los controles presentan valores superiores significativamente a los OM, en donde fueron similares en los tres grupos de OM. La actividad GPX disminuyó significativamente tras la cirugía (**Figura R39**).

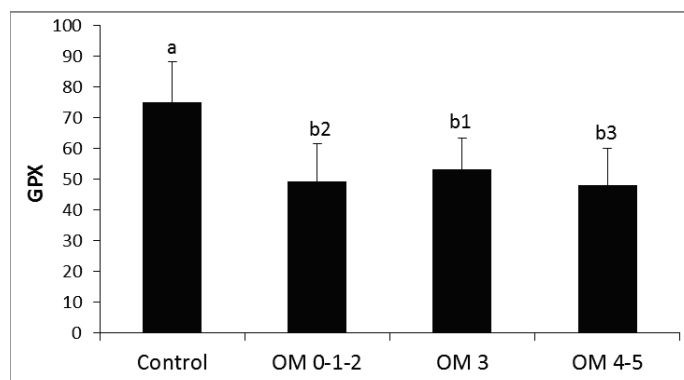


Figura R39. Valores de actividad glutatión peroxidasa en los sujetos control y en los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

Índices de actividad calculados

El índice LA/HDL estaba significativamente elevado en los OM 4-5, descendiendo progresivamente en los OM 3 y OM 0-1-2, siendo también significativo el descenso tras la cirugía bariátrica (**Figura R40**).

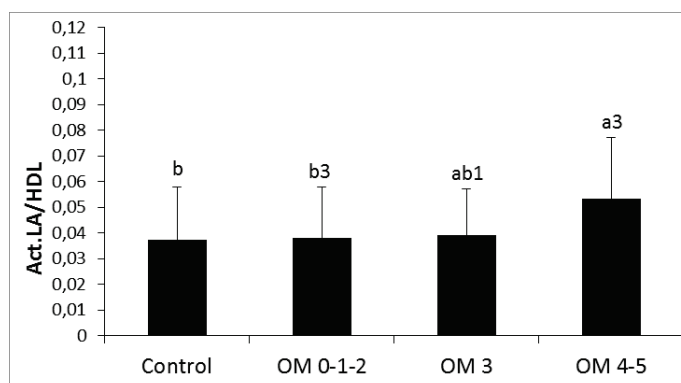


Figura R40. Valores del índice LA/HDL en los sujetos control y en los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

En el índice AE/HDL en el grupo OM 4-5 fue significativamente superior respecto al resto de OM (**Figura R41**).

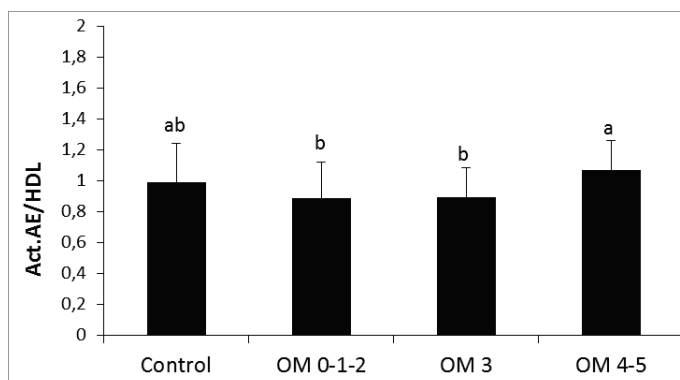


Figura R41. Valores del índice AE/HDL en los sujetos control y en los pacientes OM. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico.

4.2.3.4. Índices de aterogeneidad

Los diferentes índices de aterogeneidad calculados se presentan en la **Tabla R33**. En ella se recogen los resultados obtenidos tanto para los sujetos control como para los pacientes OM después de la cirugía bariátrica, clasificando los OM en grupos según cumplan antes de la cirugía 0-1-2 criterios, 3-criterios y 4-5 criterios de síndrome metabólico.

El índice de aterosclerosis fue similar en los grupos OM y en el grupo control, disminuyendo significativamente tras la cirugía bariátrica.

El AIP, AC, CRI 1 y CRI 2 se comportaron de manera similar, siendo los valores en el grupo OM 0-1-2 significativamente inferiores al resto de grupos estudiados. Además, los índices disminuyeron significativamente tras la cirugía bariátrica.

Tabla R33. Índices de aterogeneidad de los sujetos control y de los pacientes OM después de la cirugía en función del nº de criterios que cumplen de la clasificación de síndrome metabólico.

	CONTROL	OM 0-1-2 criterios	OM 3 criterios	OM 4-5 criterios
INDICE ATEROSCLEROSIS	36,3±35,7 ^a	32,6±37,1 ^{a2}	61,9±57,9 ^a	57,5±49,8 ^{a1}
AIP (Índice plasma aterogénico)	0,32±0,34 ^a	0,12±0,22 ^{b1}	0,28±0,18 ^{ab}	0,43±0,21 ^{a3}
AC (Coeficiente de aterogeneidad)	3,07±1,29 ^a	2,22±1,05 ^{b1}	2,96±0,92 ^a	3,26±0,96 ^{a1}
CRI 1(Índice riesgo Castells I)	4,07±1,29 ^a	3,22±1,05 ^{b1}	3,96±0,92 ^a	4,26±0,96 ^{a1}
CRI 2 Índice riesgo Castells II)	2,48±1,01 ^{ab}	1,91±0,88 ^{b2}	2,53±0,81 ^a	2,64±0,78 ^a

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. (a,b,c) Letras distintas indican diferencias significativas entre el grupo control y los grupos de pacientes OM clasificados según el cumplimiento del número de criterios de la clasificación del síndrome metabólico. ¹p<0.05; ²p<0.01; ³p<0.001: diferencias entre los pacientes OM antes y después de la cirugía bariátrica.

5. Discusión



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Relación entre la actividad antioxidante de las HDL con la obesidad mórbida

La obesidad es un importante factor que aumenta el estrés oxidativo. (Zaki y col, 2014) La interacción del estrés oxidativo con las complicaciones de la obesidad, como la dislipemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, podría contribuir a mayor riesgo de padecer síndrome metabólico (Zaki y col, 2014) y de acelerar la arterosclerosis. (Aslan y col, 2011) Nuestros resultados también nos muestran este hecho. En este estudio hemos utilizado cinco índices diferentes de aterogeneicidad para evaluar el riesgo de arterosclerosis (Índice de Arterosclerosis, AIP, AC, CRI1 y CRI2). Hemos comprobado como los obesos mórbidos tienen un Índice de Arterosclerosis y un AIP superior al que presentan los sujetos control. Tras la cirugía bariátrica hemos observado una disminución significativa de los 5 índices utilizados para evaluar el riesgo de arterosclerosis, asemejándose a las cifras obtenidas en los controles no obesos. Esto nos indica claramente que el alto riesgo de padecer arterosclerosis que tienen los sujetos con obesidad mórbida se ve disminuido con la cirugía bariátrica. Por otro lado, la mayor parte de los índices de riesgo utilizados, y especialmente la actividad lactonasa, aparte de asociarse positivamente con un peor perfil lipídico, se asocian positivamente a con un peor estado del metabolismo glucídico, y en especial con un incremento en la resistencia a la insulina. Esto nos indica también la estrecha asociación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de la arterosclerosis, como ya es conocido. (Janus y col, 2016)

Estos hallazgos están en concordancia con los resultados obtenidos con el 8-isoprostano, producto de la actividad pro-oxidante, el cual tiene unos niveles elevados solo antes de la cirugía, normalizándose tras la misma, lo que nos está indicando que los obesos mórbidos tienen un menor nivel de estrés oxidativo tras la cirugía bariátrica. Sin embargo, hemos podido comprobar como los obesos mórbidos tienen una menor actividad de la enzima antioxidante GPX, tanto antes como después de la cirugía bariátrica. Mientras que antes de la cirugía existe una asociación inversa entre actividad GPX y niveles de 8-isoprostano, tras la intervención nos encontramos una disminución de las dos variables, actividad GPX y niveles de 8-isoprotano, lo que nos estaría indicando una clara disminución del estrés oxidativo tras la cirugía bariátrica. A pesar de estos hallazgos, no hemos encontrado una clara asociación entre los niveles de estrés oxidativo y los distintos índices utilizados de riesgo de arterosclerosis.

En el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad, las lipoproteínas HDL son un importante factor a tener en cuenta. Los niveles de HDL pueden considerarse como una medida cruda del efecto protector de las HDL. Las HDL tienen un papel central en la eliminación del colesterol de las lesiones ateroscleróticas y en su transporte hasta el hígado, lo que se ha denominado transporte reverso de colesterol (TRC). Pero adicionalmente a esta función de las HDL, estas lipoproteínas realizan otras funciones muy importantes en cuanto a su poder de protección frente a la aterosclerosis. (Pérez-Méndez y col, 2004) (Tsompanidi y col, 2010) Distintos estudios muestran la capacidad de las HDL de prevenir la captura de LDL por los macrófagos y otras células, y de reducir la citotoxicidad, evento que podría ocurrir en caso de ausencia de lipoproteínas HDL. (Hessler y col, 1979) (Parthasarathy y col, 1990) (Navab y col, 1991) (Watson y col, 1995) La acción antioxidante más importante es la debida a las enzimas que tienen unidas, aunque sus mecanismos de acción, localización y funciones aún no se conocen con certeza. (Barter y col, 2002) Estas acciones se deben a distintas proteínas que contienen las HDL, entre las que se encuentra la paraoxonasa 1 (PON-1), que inhibe la oxidación de las LDL. (Navab y col, 1996) La inhibición de la oxidación de las LDL ejercida por las HDL se debe en parte a la PON-1, que cataliza la eliminación de fosfolípidos oxidados en las LDL, compuestos que estimulan la producción de citokinas e inducen la adhesión de monocitos sobre la superficie de células endoteliales. (Navab y col, 1996) (Watson y col, 1995) (Nichols y col, 2005) La relación positiva encontrada en nuestro estudio entre la LDL y la actividad lactonasa de la PON-1, así como entre los cambios que se producen en éstos como consecuencia de la cirugía bariátrica, están de acuerdo con previos estudios en los que se muestra también una relación positiva entre ambas variables. (Kotani K y col, 2009) Los autores sugieren que esta relación puede ser adaptativa, sugiriendo la existencia de una menor necesidad de actividad antioxidante de PON-1 para proteger las lipoproteínas tras la pérdida de peso.

Esta relación entre la actividad de la enzima PON con los ácidos grasos puede estar también detrás de la asociación encontrada entre la actividad lactonasa y la tensión arterial diastólica. Un estudio reciente muestra que un derivado del ácido araquidónico, la 5,6-dihidroxi lactona (5,6- δ -DHTL), es convertido en un isómero inactivo, el 5,6 ácido dihidroxitrienoico (5,6-DHET), gracias a la actividad lactonasa de la PON-1, previniendo de esta forma el efecto vasodilatador del 5,6- δ -DHTL, y regulando de esta forma la presión sanguínea (Eryanni-Levin S y col, 2015). Esto está de acuerdo con

otros estudios en los que se muestra que ratones knockout para la PON1 tienen una menor presión sanguínea que ratones wildtype (Gamliel-Lazarovich A y col, 2012).

Nuestros resultados muestran que los obesos mórbidos tienen una menor cantidad de PON-1 en suero que los sujetos con normopeso, y, aunque la actividad de la PON también se encuentra disminuida, éste descenso no llega a ser significativo. Previamente Ferreti y col. han encontrado una menor actividad PON en sujetos obesos respecto a no obesos. (Ferreti y col, 2005) Algo similar sucede con la actividad arilesterasa, en la cual no hemos hallado diferencias significativas, mientras que la actividad lactonasa se encuentra significativamente incrementada en la obesidad mórbida. El comportamiento de estas enzimas es similar en los pacientes con obesidad mórbida tras la cirugía bariátrica: las tres actividades enzimáticas disminuyen. Este descenso probablemente se deba a una menor necesidad de la capacidad antioxidante de las HDL tras la cirugía al descender el estrés oxidativo, como hemos visto anteriormente. Watson y col. sugieren que el efecto protector de las HDL frente a la aterosclerosis podría ser no solo de los niveles absolutos de HDL sino en la abundancia en el contenido de enzimas protectoras como PON-1, con sus distintas actividades antioxidantes. (Watson y col, 1995) Además, Ferreti y col. sugieren que las modificaciones que se pueden producir en la composición de las HDL en sujetos obesos podrían afectar a la unión de la PON-1 en la superficie de las HDL, lo que conllevaría también a una disminución de las actividades antioxidantes de la PON-1.

El incremento observado en la actividad lactonasa hace que la relación actividad LA/PON-1 y actividad LA/HDL se encuentren aumentadas en los obesos mórbidos. Esta actividad lactonasa se supone que es la actividad nativa de la PON-1, siendo los sustratos fisiológicos las lactonas que son consumidas como ingredientes de comidas, metabolitos de drogas y derivados de la oxidación de los ácidos grasos. (Su y col, 2009) Como hemos podido comprobar, estos índices de actividad (actividad LA/PON-1 y actividad AE/PON-1) se correlacionan positivamente con el Índice de Aterosclerosis en los sujetos control. Además, la actividad lactonasa se asocia positiva y principalmente con el índice AIP de aterosclerosis. En este sentido, la actividad lactonasa se ha asociado positivamente con la mayor parte de las variables medidas relacionadas con el perfil lipídico en los obesos mórbidos, y la actividad LA/HDL con el perfil glucídico, ambas tanto antes como después de la cirugía. Más aún, hemos podido comprobar como los cambios que se producen tras la cirugía bariátrica en la actividad lactonasa, e incluso

el cambio de los niveles de actividad FOX, se asocian positivamente con los cambios producidos en el perfil lipídico. Es decir, una mayor mejora en el perfil lipídico se asocia a una mayor disminución de la actividad lactonasa y FOX. Mientras, el índice de actividad PON/PON-1 se asocia negativamente con el Índice de Aterosclerosis. Además, la actividad PON se asocia principal y de forma positiva con el perfil lipídico, especialmente con los niveles de colesterol, en los sujetos control. En conjunto, todas estas asociaciones nos están indicando la posible asociación entre estas actividades enzimáticas de la PON-1 con el desarrollo de la aterosclerosis.

En relación al efecto de la cirugía bariátrica sobre las actividades antioxidantes de las HDL, Liang y col. (Liang y col, 2011) encontraron en sujetos con obesidad una mayor concentración de PON-1, mientras que la actividad enzimática específica era menor. En este estudio, la pérdida de peso por ejercicio y dieta mostró que la actividad enzimática específica en los pacientes aumentaba paliativamente a los 3, 12 y 18 meses, mientras que disminuía la cantidad de proteína. Estos resultados coinciden con otro estudio en el que la pérdida de peso gracias a la banda gástrica (-20%) producía un incremento de la actividad PON en los obesos mórbidos (25%). (Uzun y col, 2004) En relación a uno de los objetivos principales de nuestro trabajo, el ver la evolución de las actividades de la PON-1 tras la cirugía bariátrica, no hemos hallado ningún otro trabajo en la bibliografía que trate este tema. En nuestro estudio hemos podido comprobar como la actividad PON y arilesterasa no cambian tras la cirugía, mientras que la actividad lactonasa se normaliza ligeramente. Existe además una disminución de la actividad antioxidante de las HDL (por una menor actividad LA/HDL y PON/HDL). Aunque no conocemos la causa, probablemente se deba a una menor necesidad de la actividad antioxidante de las HDL tras la cirugía bariátrica, puesto que la oxidación de las LDL disminuye. (Garrido-Sánchez y col, 2008) Aunque las actividades de la FOX y CAT no se modifican, esta hipótesis coincide con la menor actividad de la GPX y la normalización de los niveles de 8-isoprostano, marcador de lipoperoxidación. Por otro lado, los beneficios observados tras la realización de la cirugía bariátrica pueden también al cambio en el perfil de la alimentación proporcionada por la reeducación alimentaria, así como la adopción de una vida más activa posibilitada por la pérdida peso. (Monteiro Júnior y col, 2009) (Kelly y col, 1986) (Bronstein y col, 1996)

La dieta podría modificar los niveles y actividades de la PON. Un estudio realizado en mujeres mostró que una comida alta en grasas y lípidos oxidados provoca

una disminución en la actividad PON. (Gupta y col, 2009) En vista de la susceptibilidad de la PON-1 a los efectos de la dieta, diversos autores han relacionado la ingesta de antioxidantes con la actividad de la enzima. Un estudio realizado 189 hombres de raza caucásica demostró una asociación entre el consumo de vitamina C y E con un aumento en la actividad PON. (Jarvik y col, 2002) En otros estudios donde se utilizó jugo de granada, el cual es rico en antioxidantes, se ha encontrado un aumento en la actividad PON del 20%. (Costa y col, 2005) Sin embargo, un estudio realizado en población finlandés mostró que un alto consumo de vegetales ricos en antioxidantes se asoció a una menor actividad PON. Una baja actividad PON estaba asociada a una alta ingesta de vegetales, considerada como indicador de dieta saludable beneficiosa por tanto para prevenir riesgo de enfermedad cardiovascular. (Ness y col, 1997) La dieta produciría una reducción prominente de la oxidación de LDL y de sus niveles, por lo que, como respuesta adaptativa, se necesitaría una menor capacidad antioxidante para la protección de lipoproteínas, disminuyendo las actividades antioxidantes de la PON-1. (Kotani y col, 2009) Pero el mecanismo de modulación por el cual actúa la PON, y que determina si aumenta o no la actividad frente a una ingesta alta en antioxidantes, es todavía incierta. (Costa y col, 2005) En nuestro estudio no se ha realizado una encuesta de alimentación, por lo que no podemos comprobar la posible relación entre ésta y las actividades antioxidantes de la PON-1, siendo esta una de las limitaciones del presente estudio.

Relación entre la actividad antioxidante de las HDL con el síndrome metabólico en la obesidad mórbida

El síndrome metabólico se caracteriza por una mezcla de las siguientes alteraciones: incremento en la circunferencia de la cintura, presión arterial, niveles de triglicéridos, niveles reducidos de HDL y la presencia de intolerancia a la glucosa. En líneas generales, el síndrome metabólico se encuentra muy asociado a la presencia de obesidad visceral o central y de resistencia a la insulina, siendo ésta última, un factor que parece estar muy asociado a la génesis del síndrome metabólico. Como hemos podido comprobar a partir de nuestros resultados, los criterios de clasificación que se encuentran más presentes en los obesos mórbidos son la hipertensión, alteración de los

niveles de glucosa y la disminución de las HDL, aparte del cumplimiento por todos los sujetos del criterio de la cintura. Esto hace que un 75% de los obesos mórbidos incluidos en nuestro estudio tengan síndrome metabólico. Este porcentaje es superior al encontrado en otro estudio español, en el cual casi un 45% de los sujetos con obesidad mórbida cumplían 3 o más criterios. (Ruano Gil y col, 2011) Sin embargo, el IMC medio es superior en nuestro estudio, lo que pueden condicionar una mayor presencia de alteraciones metabólicas, y por lo tanto, de síndrome metabólico.

La presencia de síndrome metabólico nos está identificando a sujetos con un marcado riesgo cardiovascular y de desarrollo de DM2. Como hemos encontrado, los sujetos obesos mórbidos sin síndrome metabólico (0-1-2 criterios) tienen la mayor parte de los índices de riesgo de aterosclerosis similares al de los sujetos no obesos. Esto estaría en la línea de la presencia de obesos mórbidos metabólicamente sanos, los cuales se definen como aquellos con obesidad pero sin síndrome metabólico. (Muñoz-Garach y col, 2016) Sin embargo, no existe un consenso sobre la definición de los criterios más adecuados para definir este posible fenotipo. Además, distintos estudios longitudinales sugieren que este fenotipo de obesidad no es un estado permanente, sino que con el tiempo se convierten en obesos no metabólicamente sanos, con un incremento del riesgo cardiovascular. (Zheng y col, 2016) En este sentido, la duración de la obesidad se ha asociado con la incidencia de síndrome metabólico. (Mongraw-Chaffin y col, 2016) Como hemos podido comprobar, la presencia de síndrome metabólico con solo tres alteraciones metabólicas hace que los índices de riesgo de aterosclerosis aumenten ligeramente, estando claramente elevado en aquellos pacientes con 4-5 alteraciones metabólicas.

Por otro lado, todos los estudios sugieren que la pérdida de peso es recomendable en todos los obesos, incluidos aquellos con el supuesto fenotipo metabólicamente sano. En nuestro estudio la pérdida de peso gracias a la cirugía bariátrica ha producido una reducción bastante significativa de la prevalencia de síndrome metabólico en los sujetos obesos mórbidos, hasta un nivel cercano a la prevalencia estimada de síndrome metabólico en población general española según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (32%) (24.670 participantes de 10 comunidades autónomas con edad entre 35 y 74 años). (Fernández-Bergés y col, 2012)

Cuando vemos la disminución de la prevalencia de cada uno de los criterios del síndrome metabólico, observamos que dicha disminución es especialmente importante en el caso de la hipertensión, los niveles de triglicéridos y los niveles de glucosa. Sin embargo, la prevalencia de sujetos que siguen cumpliendo el criterio de las HDL es similar al encontrado antes de la cirugía. Estos cambios nos proporcionan evidencias de que la cirugía bariátrica puede revertir la mayor parte de las comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida, con lo cual mejoraría la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes, como se demuestra en una reciente publicación. (Lee y col, 2016) Este hecho lo vemos claramente al comprobar que los distintos índices de aterosclerosis utilizados se normalizan tras la cirugía bariátrica, e incluso en el grupo que no tenía síndrome metabólico antes de la intervención (0-1-2 criterios), estos índices de riesgo descendieron incluso a niveles inferiores a los que presentaba el grupo control.

Cuando hemos clasificados los pacientes en tres grupos en función del número de criterios que cumplen del síndrome metabólico (0-1-2, 3 o 4-5 criterios), podemos comprobar que los tres grupos de pacientes obesos mórbidos tienen las mismas características antropométricas y de tensión arterial. Las diferencias entre estos tres grupos se centran en la insulina y el HOMA-IR, con unos niveles más altos en aquellos obesos mórbidos con 4-5 criterios. Esto concuerda con el posible papel de la resistencia a la insulina como génesis del síndrome metabólico. Este incremento de la resistencia a la insulina conforme se incrementa el número de criterios de síndrome metabólico que se cumplen, coincide con la disminución de la actividad antioxidante de la GPX y con un aumento de los niveles de 8-isoprotano, producto final de la oxidación de los lípidos. Tras la cirugía bariátrica, la actividad GPX disminuye más aún en los tres grupos de obesos mórbidos. Esta disminución probablemente se deba a una menor necesidad de la actividad antioxidante, puesto que los niveles de 8-isoprotano se normalizan en los tres grupos estudios.

En cuanto a las distintas actividades antioxidantes de las HDL, solo encontramos un incremento progresivo de la actividad lactonasa y de las índices específicos LA/PON-1 y LA/HDL en la obesidad mórbida conforme se incrementa el número de alteraciones metabólicas propias del síndrome metabólico que cumplen dichos sujetos. Podemos sugerir que un incremento en la actividad lactonasa se asocia estrechamente a un empeoramiento del síndrome metabólico. Estos resultados están de acuerdo con la asociación positiva encontrada entre la actividad de lactonasa y el índice LA/PON-1 con

la PCR, así como entre la actividad lactonasa y el índice de aterogeneidad AIP en los obesos mórbidos antes de la cirugía. Un diagnóstico más severo del síndrome metabólico se asocia estrechamente a un mayor riesgo de aterosclerosis, tal y como también parecen indicar nuestros resultados. Tras la intervención quirúrgica, la actividad lactonasa y los índices LA/PON-1 y LA/HDL disminuyen en los tres grupos, normalizando sus niveles y desapareciendo las diferencias entre los distintos grupos de obesos mórbidos, excepto el índice LA/HDL, el cual sigue elevado en el grupo que cumplía 4-5 criterios.

Sin embargo, no hemos hallado diferencias significativas en la actividad PON en función del número de alteraciones metabólicas del síndrome metabólico. Previos estudios muestran como los sujetos con síndrome metabólico presentan una menor actividad PON. (Senti y col, 2003) La reducción de la actividad PON se debería a anomalías metabólicas consecuencia del estrés oxidativo presente en el síndrome metabólico, debido a que se excede la capacidad antioxidante de este enzima. Por tanto, la actividad PON estaría disminuida en el síndrome metabólico, con un descenso asociado al grado de severidad del mismo, como se muestra en distintos estudios. (Tomas y col, 2000) (Mackness y col, 1998) (Weinbrenner y col, 2003) (Sentí y col, 2003) Sin embargo, nuestros resultados no muestran cambios en la actividad PON en función del número de alteraciones metabólicas. En este sentido, la no existencia de cambios en la actividad PON podría ser de relevancia, dado que Navab y col. (Navab y col, 2000) demostraron que las HDL con baja actividad PON no protegen a las LDL frente a la oxidación. Nuestros resultados coinciden con otro estudio realizado por Tabur y col. (Tabur y col, 2010) en obesos con y sin síndrome metabólico y en un grupo control, en el que la actividad PON y AE no se eran significativamente diferentes. Pero por otro lado, hemos hallado que los sujetos obesos mórbidos que cumplen tres criterios de síndrome metabólico son los que tienen unos mayores niveles de los índices PON/PON-1 y PON/HDL, disminuyendo cuando existen cuatro alteraciones metabólicas. Aunque no podemos conocer las causas de este hecho, podríamos hipotetizar que estos mayores niveles podrían estar asociados a un intento de compensar el incremento del estrés oxidativo presente en los obesos mórbidos que cumplen tres criterios. Sin embargo, este incremento del estrés oxidativo en los sujetos que supuestamente no tiene tanta capacidad antioxidante (que tienen unos menores índices PON/PON-1 y PON/HDL), produciría un empeoramiento de la situación metabólica,

con el consecuente incremento de los criterios que se cumplirían y un mayor riesgo de aterosclerosis. Disminuciones en los niveles de actividad PON han sido encontradas en pacientes con manifiesta DM2. (Abbot y col, 1995) (Ikeda y col, 1998) Esta hipótesis estaría de acuerdo con otros estudios en los que se observa que la DM2 está relacionada con una baja actividad PON. Los autores comentan que este hecho podría estar relacionado con una baja síntesis y un alto catabolismo, además de poder tener incrementado el estrés oxidativo y/o la glicación de las HDL y/o de la PON-1. (Mackness y col, 2002) (Younis y col, 2008) (Hedrick y col, 2000) En este sentido, la administración de PON-1 a ratones protegía contra el desarrollo de la DM2 incrementando la secreción de insulina por las células β pancreáticas, además de ejercer otra función beneficiosa como es la de su capacidad antioxidante. (Koren-Gluzer y col, 2011)

En cuanto a la actividad arilesterasa, nuestros resultados no son consistentes y no aportan información para sacar conclusiones claras.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

6. Conclusiones



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Relación entre la actividad antioxidante de las HDL con la obesidad mórbida

- El riesgo de aterosclerosis se encuentra incrementado en la obesidad mórbida, el cual se asocia a un incremento del 8-isoprostano, producto de la actividad pro-oxidante, y a una menor actividad antioxidante.
- Tras la cirugía bariátrica, el riesgo de aterosclerosis disminuye, estando asociado a un menor nivel de estrés oxidativo y a la normalización de los niveles de 8-isoprostano.
- La actividad enzimática de la PON-1 presente en las HDL que se modifica en la obesidad mórbida es la actividad lactonasa, mientras que las actividades PON y arilesterasa no se encuentran prácticamente modificadas ni por la presencia de la obesidad mórbida ni tras la cirugía bariátrica.
- La actividad lactonasa y sus índices derivados (LA/PON-1 y LA/HDL), los cuales están elevados en la obesidad mórbida, se asocian positivamente a un peor perfil lipídico y glucémico, y a distintos índices de aterosclerosis.
- Tras la cirugía bariátrica, la disminución de la actividad lactonasa se asocia positivamente a la mejora del perfil lipídico.

Relación entre la actividad antioxidante de las HDL con el síndrome metabólico en la obesidad mórbida

- La presencia de un síndrome metabólico más severo se encuentra asociado a un mayor riesgo de aterosclerosis, estando ambos disminuidos tras la cirugía bariátrica.
- Un síndrome metabólico más severo se asocia también a una disminución de la actividad antioxidante de la GPX y a un aumento de los niveles de 8-isoprotano, producto final de la oxidación de los lípidos.
- Las diferencias encontradas en los obesos mórbidos, cuando éstos se clasifican en función del número de criterios de síndrome metabólico que cumplen, se centran principalmente en los niveles de resistencia a la insulina, apoyando esto el posible papel de la resistencia a la insulina como génesis del síndrome metabólico.
- El incremento de la actividad lactonasa en la obesidad mórbida se asocia positivamente a un empeoramiento del síndrome metabólico.

- Tras la cirugía bariátrica, la actividad lactonasa y sus índices derivados disminuyen independientemente de si tienen o no síndrome metabólico, normalizando sus niveles excepto el índice LA/HDL, el cual sigue elevado en el grupo que cumplía 4-5 criterios.
- La disminución de las actividades enzimáticas de la PON-1 tras la cirugía bariátrica probablemente se deba a una adaptación de las HDL a un menor nivel de estrés oxidativo y a unos menores índices de aterosclerosis.
- No hemos hallado una asociación claramente significativa entre la actividad PON y arilesterasa con el número de alteraciones metabólicas del síndrome metabólico.

7. Bibliografía



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

- A Gugliucci, T Menini. Paraoxonase1 and HDL maturation. *Clinica Chimica Acta* 2015; 439:5-13
- Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1812-8.
- Acheson KJ. Carbohydrate and weight control: where do we stand? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7:485-92.
- Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993; 52:598-608
- Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN. et al. Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholinecore aldehydes that are hydrolyzed by paraoxonase (PON-1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxynitrite donor. *J Biol Chem*. 2001; 276: 24473-81.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120:1640-5.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus its complication. Part I. Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation *Diabet Med* 1998; 15:539-53
- Álvarez Hernández J, Gil Sastre M, Cancér Minchot E, Rubio Herrera M. A; Estrategias dietéticas en la obesidad mórbida. *Manual de obesidad mórbida*. 2005
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005; 28:364-76
- Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. "The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein," *Current Opinion in Lipidology*, 2007; 18:427-434
- Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G. et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation*. 2003; 108:2751-6.
- Antuna-Puente B, Feveç B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008; 34:2-11
- Arrol S, Mackness MI, Durrington PN. High-density lipoprotein associated enzymes and the prevention of low-density lipoprotein oxidation. *Eur J Lab Med*. 1996; 4:33-38.
- Artl A, Marsche G, Lestavel S, Sattler W, Malle E. "Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2000; 20:763-772

- Aslan M, Horoz M, Sabuncu T, Celik H, Selek S. Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Pol Arch Med Wewn.* 2011; 121:181-6.
- Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med.* 2003; 54: 321-41
- Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WH, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:1545-52.
- Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet.* 2004; 364:897-9.
- Asztalos BF, De La Llera-Moya M, Dallal GE, Horvath KV, Schaefer E J, Rothblat G H. "Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SRBI-mediated cholesterol efflux," *Journal of Lipid Research*, 2005; 46:2246–2253
- Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M. et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective active of human paraoxonase alloenzymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 10:1617–1624
- Aviram M, Fuhrman B. LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoproteins and in the cells: role of prooxidants vs. antioxidants. *Mol. Cell. Biochem.* 1998; 188:149–159
- Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffmann A. et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxide-like activities. *Circulation.* 2000; 101: 2510–2517.
- Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CL. et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26:892-904.
- Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions, a possible peroxidative role for paraoxonase. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1581-1590
- Aviram M, Rosenblat M. Oxidative stress in cardiovascular disease: role of oxidized lipoproteins in macrophage foam cell formation and atherosclerosis. In: Fuchs, J.; Podda, M.; Packer, L., eds. *Redox-genome interactions in health and disease.* New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003:557–590.
- Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2 and 3 oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radical Biology & Medicine*, 2004; 37:1304-1316,
- Aviram M, Vaya J. Paraoxonase 1 activities, regulation, and interactions with atherosclerotic lesion. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24:339–44
- Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins—paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23:169–71.

- Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular diseases. *Free Radic. Res.* 2000;33:S85-S97
- Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19:330–335
- Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev.* 2000; 1:113-9.
- Babior BM. NADPH oxidase: an update. *Blood*, 1999; 93:1464-76.
- Badimón JJ, Ibañez B. Incremento de las HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:323-33.
- Baker PW, Rye KA, Gamble J R , Vadas MA, Barter P J. “Ability of reconstituted high density lipoproteins to inhibit cytokine-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells,” *Journal of Lipid Research.* 1999; 40:345–353.
- Banka CL, Yuan T, De Beer MC, Kindy M, Curtiss LK, De Beer F C. “Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux,” *Journal of Lipid Research*, 1995; 36:1058–1065
- Banskota NK, Tabú R, Séller K, King GL. Insulin, insulin like growth factor-1 and PPGF interact additively in the induction of the proto-oncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* 1989; 3:1183-1190
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007; 357:2109-22
- Barter, P. J. Hugh Sinclair Lecture: The regulation and remodeling of HDL by plasma factors. *Atherosclerosis* 2002 Suppl. 3: 39-47.
- Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Cuesta C, Perea S, Aragonés A. Male and female cord blood lipoprotein profile differences throughout the term-period. *J Perinatal Med* 1997; 27:184-91.
- Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS. et al. Ghrelin canbind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.* 2003; 278:8877-80.
- Becerra Fernández A. Concepto, criterios diagnósticos y epidemiología del síndrome metabólico. *Supl Rev Esp Obes.* 2005; 7-16
- Beitz A, Beitz J, Mest HJ. Is the anti-atherosclerotic potency of HDL modulated by the origin of HDL? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 50:115–21.
- Beitz J, Forster W. Influence of human low density and high density lipoprotein cholesterol on the in vitro prostaglandin I₂ synthase activity. *Biochim Biophys Acta* 1980; 620:352–5.
- Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasmaparaoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis* 2003; 170:21-9.
- Berrougui H, Loued S, Khalil A. Purified human paraoxonase-1 interacts with plasma membrane lipid rafts and mediates cholesterol efflux from macrophages. *Free Radic Biol Med* 2012; 52:1372–1381.

- Bierenbaum ML, Fleischman AI, Stier A, Watson P, Somol H, Naso AM. et al. Increased platelet aggregation and decreased high-density lipoprotein cholesterol in woman on oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:638-41.
- Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C. et al. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos.* 2000; 28:1335-42.
- Blatter Garin MC, Abbott C, Messmer S, Mackness MI, Durrington P, Pometta D, et al. Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *Biochem J* 1994; 304:549-54.
- Blatter MC, James RW, Messmer S. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. *Eur J Biochem* 1993; 211:871-879.
- Bonnefont-Rousselot D, Motta C, Khalil AO, Sola R, La Ville AE, Delattre J. et al. Physicochemical changes in human high-density lipoproteins (HDL) oxidized by gamma radiolysis-generated oxyradicals. Effect on their cholesterol effluxing capacity. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1255:23-30.
- Boveris A. Determination of the production of superoxide radicals and hydrogen peroxide in mitochondria. *Methods Enzymol*, 1984; 105:429-35.
- Bowry VW, Stanley KK, Stocker R. HDL is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:10316-20
- Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD. et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA.* 2003; 289:1837-50.
- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2583-9.
- Bray TM. Dietary antioxidants and assessment of oxidative stress. *Nutrition*, 2000; 16:578-81
- Bretón Lesmes I, Jiménez Millán A I, Cuerda Compés C, Cambor Álvarez M, Moreno Esteban B, García Peris P. et al. Evolución de las comorbilidades tras cirugía bariátrica. *Manual de obesidad mórbida.* 2005
- Bronstein MD. Exercício físico e obesidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 1996; 6:111-6.
- Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee Sm, Zhang Lh, Roomp K, Van Dam M, et al: Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999; 22: 336-345
- Brunham LR, Kruit JK, Iqbal J, Fievet C, Timmins JM, Pape TD, et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest.* 2006; 116:1052-62.
- Buchwald H, Rucher RD. The history of metabolic surgery for morbid obesity and a commentary. *World J Surg.* 1981; 5:781-7
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect “Cushing’s disease of the omentum”? *Lancet* 1997; 349:1210

- Cabana VG, Lukens JR, Rice KS, Hawkins TJ, Getz GS. "HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment of HDL a factor in its decrease," *Journal of Lipid Research*, 1996; 37: 2662–2674
- Cabana VG, Reardon CA, Feng N, Neath S, Lukens J, Getz GS. Serum paraoxonase: effect of the apolipoprotein composition of HDL and the acute phase response. *J. Lipid Res.* 2003; 44:780–792
- Calabresi L, France'schini G, Sirtori CR, De Palma A, Saresella M, Ferrante P. et al. Inhibition of VCAM-1 expression in endothelial cells by reconstituted high density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238:61–5.
- Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med* 2011; 17:594–603.
- Camont L, Lhomme M, Rached F, Le Goff W, Negre-Salvayre A, Salvayre R, et al. Small, dense high-density lipoprotein-3 particles are enriched in negatively charged phospholipids: relevance to cellular cholesterol efflux, antioxidative, antithrombotic, anti-inflammatory, and antiapoptotic functionalities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:2715–23.
- Campillo Álvarez J. E. La evolución del hombre hacia la obesidad extrema. *Manual de obesidad mórbida* 2005.
- Canales A, Sánchez-Muniz FJ. Paraonasa ¿algo más que una enzima? *Med Clin (Barc)* 2003; 121:537-48
- Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraon and is unaffected by the Q-R genetic polymorphism. *J Lipid Res* 1999; 40:133-9.
- Capdevila J, Chacos N, Werringloer J, Prough RA, Estabrook RW. Liver microsomal cytochrome P-450 and the oxidative metabolism of arachidonic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981; 78:5362-6.
- Caro J. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol and Metab*, 1990; 73:691-695
- Carson SD. Plasma high density lipoproteins inhibit the activation of coagulation factor X by factor VIIa and tissue factor. *FEBS Lett* 1981; 132:37–40.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care.* 1994; 17:961-9.
- Chisolm G M, Hazen S L, Fox P L, Cathcart M K. The oxidation of lipoproteins by monocyte–macrophages: biochemical and biological mechanisms. *J. Biol. Chem.* 1999; 274:25959 – 25962
- Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1987–94.
- Cogny A, Atger V, Paul JL, Soni T, Moatti N. High-density lipoprotein physicochemical modifications induced by interaction with human polymorphonuclear leucocytes affect their ability to remove cholesterol from cells. *Biochem J* 1996; 314: 285–92.

- Cohen E, Aviram M, Khatib S, Rabin A, Mannheim D, Karmeli R, et al. Increased Levels of Human Carotid Lesion Linoleic Acid Hydroperoxide in Symptomatic and Asymptomatic Patients Is Inversely Correlated with Serum HDL and Paraoxonase 1 Activity. *J Lipids*. 2012; 2012:762560.
- Coon PJ, Andre R, Eladi D, Muller DC, Ziemba AW, Tobin JD. The effect of fat distribution on serum lipids and glucose tolerance. *Clin Res* 1985; 33:524
- Costa LG, Cole TB, Jarvik GP, Furlong CE. Functional genomics of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease, and drug metabolism. *Annu Rev Med*. 2003; 54:371-92.
- Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Clement E, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology* 2005; 541–550
- Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE. et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg*. 2004; 14:589-600.
- Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of Atherosclerosis? *Circulation*. 2006; 113:2548-55.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2608-15
- Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2999–3002.
- Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg* 2003; 138:389–96.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002; 346:1623-30.
- Curtiss LK, Volenta DT, Hime NJ, Rye KA. What is so special about apolipoprotein AI in reverse cholesterol transport? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:12-9.
- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T. et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000; 141:4255-61.
- Dautoine TF, Debord J, Charnes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G. et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9:2082–2088.
- De Fronzo RA. Regulation of extrarenal potassium homeostasis by insulin and catecholamines. *Curr Topics Membr Transp*. 1987; 28: 299-329
- De Souza JA, Vindis C, Negre-Salvayre A, Rye KA, Couturier M, Therond P, et al. Small, dense HDL 3 particles attenuate apoptosis in endothelial cells: pivotal role of apolipoprotein A-I. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 608–20.
- Deakin SP, Bioletto S, Bochaton-Piallat ML, James RW. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2011; 50:102–109

- Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci* 2004; 107:435-47
- Deakin SP, Moren X, James RW. Very low density lipoproteins provide a vector for secretion of paraoxonase-1 from cells. *Atherosclerosis* 2005; 179:17-25.
- Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg.* 2003; 13:159-60.
- Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Anti-oxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337:408-16
- Dietchy JM. Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoproteins cholesterol concentrations. *J Nutr* 1998; 128:444S-8S.
- Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obes Surg.* 1999; 9:385-9.
- Domagała TB, Lacinski M, Trzeciak WH, Mackness B, Mackness MI, Jakubowski H. The correlation of homocysteine-thiolactonase activity of the paraoxonase (PON1) protein with coronary heart disease status. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2006; 52:4-10.
- Donahue RP, Abbot RD, Blomm E, Reed DM, Yano K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*, 1987; 1: 882-884
- Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonase: a brief review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacology* 2004; 369:78-88
- Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem.* 2000; 275:33435-42.
- Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:473-480
- Durrington PN. Hyperlipidaemia. Diagnosis and Management. 2nd edition. Butterworth Heinemann; London: 1995
- Eckel RH, York DA, Rössner S, Hubbard V, Caterson I, St Jeor ST. et al. American Heart Association. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation.* 2004; 110:2968-75.
- Efrat M, Aviram M. Macrophage paraoxonase 1 (PON1) binding sites. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376:105-110.
- Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem.* 1993; 268:11811-6.
- Eryanni-Levin S, Khatib S, Levy-Rosenzvig R, Tamir S, Szuchman-Sapir A. 5,6- δ -DHTL, a stable metabolite of arachidonic acid, is a potential substrate for paraoxonase 1. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1851:1118-22
- Espondaburu O, Fara V, Ocampo L. El proceso aterogénico y su desarrollo en las enfermedades autoinmunes. *Acta Bioquím Clín Latinoa.* 2004; 38:181-92

- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
- Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. Atherosclerosis. 1998; 139:307-15.
- Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M. et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012; 65:241-8.
- Ferré N, Feliu A, García-Heredia A, Marsillach J, París N, Zaragoza-Jordana M. et al. Impaired paraoxonase-1 status in obese children. Relationships with insulin resistance and metabolic syndrome. Clin Biochem. 2013;46:1830-6.
- Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F et al. Paraoxonase-activity in high-density lipoproteins : a comparison between healthy and obese females. J Clin Endocrinol Metabol 2005; 90:1728-33
- Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type 1 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2957-62.
- Ferretti G, Bacchetti T, Marotti E, Curatola G. Effect of homocysteinylation on human high density lipoproteins: a correlation with paraoxonase activity. Metabolism 2003; 52:146–51.
- Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Vignini A, Nanetti L, Curatola G. Effect of homocysteinylation of low density lipoproteins on lipid peroxidation of human endothelial cells. J Cell Biochem. 2004; 92:351-60.
- Ferretti G, Bacchetti T, Nègre-Salvayre A, Salvayre R, Dousset N, Curatola G. Structural modifications of HDL and functional consequences. Atherosclerosis 2006; 184:1-7
- Ferretti G, Taus M, Dousset N, Solera ML, Valdiguié P, Curatola G. Physico-chemical properties of copper-oxidized high density lipoprotein: a fluorescence study. Biochem Mol Biol Int. 1993; 30:713-9.
- Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32:2813–20.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS. et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med. 2003; 348:2082-90.
- Francis GA, Mendez AJ, Bierman EL, Heinecke JW. Oxidative tyrosylation of high density lipoprotein by peroxidase enhances cholesterol removal from cultured fibroblasts and macrophage foam cells. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 6631–5.
- Francis GA, Oram JF, Heinecke JW, Bierman EL. Oxidative tyrosylation of HDL enhances the depletion of cellular cholesteryl esters by a mechanism independent of passive sterol desorption. Biochemistry 1996; 35: 15188–97.

- Francis GA. High density lipoprotein oxidation in vitro susceptibility and potential in vivo consequences. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1483:217–35.
- Frezza EE. Are we closer to finding the treatment for type 2 diabetes mellitus in morbid obesity? Are the incretins the key to success? *Obes Surg.* 2004; 14:999-1005
- Fridman O, D'Eramo JL, Finkelstein AE. Homocisteína plasmática: Factor de riesgo independiente de afecciones vasculares oclusivas. *Revista Argentina de Cardiología* 1997; 65:571-581.
- Fridman O, Fuchs AG, Porcile R, Morales AV, Osvaldo Gariglio L. Paraoxonasa: sus múltiples funciones y regulación farmacológica *Arch Cardiol Mex* 2011; 81:251-260
- Frigolet Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res.* 2008; 39:715-2
- Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Oxidative stress increases the expression of the CD36 scavenger receptor and the cellular uptake of oxidized LDL in macrophages from atherosclerotic mice: protective role of antioxidants and of paraoxonase. *Atherosclerosis.* 2002; 161: 307-316.
- Fuhrman B, Volkova N, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is present in postprandial chylomicrons. *Atherosclerosis* 2005; 180:55–61.
- Fuhrman B. Regulation of hepatic paraoxonase-1 expression. *J Lipids.* 2012; 2012: 684010.
- Gaidukov L, Rosenblat M, Aviram M, Dan S. The 192 R/Q polymorphs of serum paraoxonase PON 1 differ in HDL binding lipolactonase stimulation, and cholesterol efflux. *J Lipid Res* 2006; 47:2492-502
- Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32:869-94
- Gamliel-Lazarovich A, Abassi Z, Khatib S, Tavori H, Vaya J, Aviram M, Keidar, S. Paraoxonase1 deficiency in mice is associated with hypotension and increased levels of 5,6-epoxyeicosatrienoic acid. *Atherosclerosis* 2012; 222:92–98
- Garcia AL, Wagner K, Hothorn T, Koebsnick C, Zunft HJ, Trippo U. Improved prediction of body fat by measuring skinfold thickness, circumferences, and bone breadths. *Obes Res.* 2005; 13:626-34.
- García Luna PP, Pereira Cunill JL, Rubio Herrera MA. Tratamiento farmacológico en la obesidad mórbida. *Manual de obesidad mórbida.* 2005
- Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanche H, Passa P, Froguel P, et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99:62-6.
- Garner B, Waldeck AR, Witting PK, Rye KA, Stocker R. Oxidation of high density lipoproteins. II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. *J Biol Chem* 1998; 273:6088–95
- Garrido-Sánchez L, García-Almeida JM, García-Serrano S, Cardona I, García-Arnes J, Soriguer F. et al. Improved carbohydrate metabolism after bariatric surgery raises antioxidantized LDL antibody levels in morbidly obese patients. *Diabetes Care.* 2008; 31:2258-64.

- Garrow JS. Obesity and related diseases. 2 nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone 1988
- Garrow JS. Quetelet index as indicator of obesity (letter). Lancet 1986; 1129
- Garrow JS. Three limitations of the body mass index (letter) Amer J Clin Nutr 1987; 46:126-3
- Giles TD, Sander GE. Pathophysiologic, diagnostic, and therapeutic aspects of the metabolic syndrome. J Clin Hypertens (Greenwich). 2005; 7:669-78.
- Girona J, La Ville AE, Heras M, Olive S, Masana L. Oxidized lipoproteins including HDL and their lipid peroxidation products inhibit TNF-alpha secretion by THP-1 human macrophages. Free Radic Biol Med 1997; 23:658-67
- Goldhammer E, Ben-Sira D, Zaid G, Biniamini Y, Maor I, Lanir A. et al. Paraonase activity following exercise-based cardiac rehabilitation program. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2007; 27:151-4.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med. 1977;62:707-14.
- Goswami B, Tayal D, Gupta N, Mallika V. Paraonase: A multifaceted biomolecule Clinica Chimica Acta 2009; 410:1-12
- Gouedard C, Koum-Besson N, Barouki R, Morel Y. Opposite regulation of the human paraonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins. Mol Pharmacol. 2003; 63:945-56
- Graham A, Hassall DG, Rafique S, Owen JS. Evidence for a paraonase independent inhibition of low-density lipoprotein oxidation by high-density lipoprotein. Atherosclerosis. 1997; 135:193-204.
- Graling P, Elariny H Perioperative care of the patient with morbid obesity. AORN J. 2003; 77:808-19
- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999; 83:25F-9F.
- Guertin F, Brunet S, Lairon D, Levy E. Tyrosylation of high density lipoprotein impairs biliary sterol secretion in rats. Atherosclerosis 1997; 131: 35-41.
- Gugliucci A, Menini T. Paraonase 1 and HDL maturation. Clin Chim Acta. 2015; 439:5-13.
- Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. Hypertension, 1992; 19 (suppl.1):167-171
- Gupta N, Gill K, Singh S. Paraonases: Structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. Indian J Med Res. 2009; 130: 361-368
- Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. Environ Health Perspect, 1994. 102 Suppl 10: 5-12.
- Hamilton KK, Sims PJ. The terminal complement protein C5b-9 augments binding of high density lipoprotein and its apolipoproteins A-I and A-II to human endothelial cells. J Clin Invest 1991; 88:1833-40.
- Hamilton KK, Zhao J, Sims PJ. Interaction between apolipoproteins A-I and A-II and the membrane attack complex of complement. Affinity of the apoproteins for polymeric C9. J Biol Chem 1993; 268:3632-8.

- Hammarstedt A, Andersson CX, Rotter Sopasakis V, Smith U. The effect of PPAR γ ligands on the adipose tissue in insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005; 73:65-75
- Hansford RG, Hogue BA, Mildaziene V. Dependence of H₂O₂ formation by rat heart mitochondria on substrate availability and donor age. *J Bioenerg Biomembr*. 1997; 29: 89-95.
- Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, Brumshtein B, Khersonsky O, Meged R. et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol*. 2004; 11:412-9. Erratum in: *Nat Struct Mol Biol*. 2004; 11:1253.
- Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DG, Maxwell AP, Nichols DP, Young IS. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem*. 1998; 44:179-181
- Hasselwander O, Savage DA, McMaster D, Loughrey CM, McNamee PT, Middleton D. et al. Paraoxonase polymorphisms are not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 1999; 56:289-298.
- Hedrick CC, Hassan K, Hough GP, Yoo J, Simzar S, Quinto CR. Short-term feeding of atherogenic diet to mice results in reduction of HDL and paraoxonase that may be mediated by an immune mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1946-1952.
- Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX, Harper CM, Yoo J, Kim SM et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia* 2000; 43:312-20
- Heinecke JW. HDL's protein cargo: friend or foe in cardioprotection? *Circulation* 2013; 127:868-9.
- Hellings WE, Peeters W, Moll FL, Piers SR, Van Setten J, Van der Spek PJ. et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: a prognostic study. *Circulation*. 2010; 121:1941-50.
- Hernandez Mijares A, Morillas, Ariño C, Sola Izquierdo E. Obesidad y diabetes mellitas. *Supl Rev Esp Obes* 2005; 3:55-60
- Herrera E., Silva J., Ramírez S., Valder R. Correlación del polimorfismo Leu-Met 54 de la paraoxonasa 1 y la actividad enzimática con la enfermedad aterosclerótica. *Rev Sanid Milit Mex* 2005; 59; 368-73
- Hessler JR, Robertson AL Jr, Chisolm GM 3rd. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis*. 1979; 32:213-29.
- Heymsfield SB, Lichtman S, Baumgartner RN, Dilmanian FA, Hamen Y. En: Bjorntop P, Brodoff BM (eds): *Obesity*. Philadelphia, Ed J. B. Lippincott Co 1992
- Hima Bindu G, Veena S Rao y Vijay V Kakkar. Friend Turns Foe: Transformation of Anti-Inflammatory HDL to Proinflammatory HDL during Acute -Phase Response. *Cholesterol* Volume 2011, ID 274629, 7 pages.
- Hine D, Mackness B, Mackness MI. Co-incubation of PON1, APO A1 and LCAT increases the time HDL is able to prevent LDL oxidation. *IUBMB Life* 2012; 4:157-61
- Hirsch J, Batchelor B. Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin Endocrinol Metab* 1976; 299-311

- Holdstock C, Engstrom B E, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3177–83
- Holm C, Osterlund T, Laurell H, Contreras JA. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Annu Rev Nutr* 2000; 20; 365-93
- Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137:S33–8 (Suppl).
- Holzer M, Gauster M, Pfeifer T, Wadsack C, Fauler G, Stiegler P. et al. Protein carbamylation renders high-density lipoprotein dysfunctional. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 14:2337-46.
- Horke S, Witte I, Wilgenbus P, Krüger M, Strand D, Förstermann U. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation. *Circulation*. 2007; 115:2055-64.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95:2409-15
- Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberato PA, Rosenblum CI. et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996; 273:974-7.
- Huang R, Silva RA, Jerome WG, Kontush A, Chapman MJ, Kurtiss L, et al. Apolipoprotein A-I structural organization in high-density lipoproteins isolated from human plasma. *Nat Struct Mol Biol* 2011; 18:416–22
- Huang RF, Huang SM, Lin BS, Wei JS, Liu TZ. Homocysteine thiolactone induces apoptotic DNA damage mediated by increased intracellular hydrogen peroxide and caspase 3 activation in HL-60 cells. *Life Sci*. 2001; 68:2799-811.
- Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *J Clin Invest* 2013; 123:3815–28.
- Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE. et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998; 128:81-8.
- IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Berlin, 14 April 2005. www.org/weddata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
- Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arai K, et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47:598-602.
- Imai Y, Morita H, Kurihara H, Sugiyama T, Kato N, Ebihara A, et al. Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis* 2000; 149:435-42.
- Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2000; 275:3957-3962.
- Jakubowski H. Homocysteine thiolactone: metabolic origin and protein homocysteinylation in humans. *J Nutr* 2000; 130 (2S Suppl.): 377S–81S.

- Jakubowski H. Protein homocysteinylation: possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. *FASEB J* 1999; 13:2277–83.
- Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59:155-167.
- James RW, Deakin SP. The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37:1986-94.
- James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101:2252-2257.
- Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszkowski A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:3634948.
- Jarvik GP, Hatsukami TS, Carlson C, Richter RJ, Jampsa R, Brophy VH. et al. Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23:1465 – 1471;
- Jarvik GP, Rozek LS, Brophy VH, Hatsukami TS, Richter RJ, Schellenberg GD. et al. Paraoxonase (PON1) phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON1 (192) or PON1 (55) genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:2441-7.
- Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1329–33.
- Johnston CS, Day CS, Swan PD. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21:55-61.
- Kaneko T, Wada H, Wakita Y, Minamikawa K, Nakase T, Mori Y, et al. Enhanced tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor-1 antigen in human umbilical vein endothelial cells incubated with lipoproteins: *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: 385-392.
- Kaplan NM. The deadly Quarter. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Inter Med*, 1989; 149:1514-1520
- Kelly TM, Jones SB. Changes in serum lipids after gastric bypass surgery: lack of relationship to weight loss. *Int J Obes.* 1986; 10:443-52.
- Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, Miller NE. HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13:445–64.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656–60.
- Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:312–8.
- Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res* 2013; 54:2950–63.
- Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Graessler J. Lack of association between serum paraoxonase 1 activities and increased oxidized low-density lipoprotein levels in impaired

- glucose tolerance and newly diagnosed diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1711-6.
- Koren-Gluzer M, Aviram M, Meilin E, Hayek T. The antioxidant HDL-associated paraoxonase-1 (PON1) attenuates diabetes development and stimulates beta-cell insulin release. *Atherosclerosis* 2011; 219:532-7
 - Kotani K, Sakane N, Sano Y, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Egawa K. et al. Changes on the physiological lactonase activity of serum paraoxonase 1 by a diet intervention for weight loss in healthy overweight and obese women. *J Clin Biochem Nutr.* 2009; 45:329-34
 - Krentz J A. Insulin Resistance. Section 1: Pathophysiology of insulin resistance. 2002
 - Kudchodkar BJ, Lacko AG, Dory L. Dietary fat modulates serum paraoxonase 1 activity in rats. *J Nutr* 2000; 130:2427-2433
 - Kumar Patra S, Singh K, Singh R. Paraoxonase 1: A better atherosclerotic risk predictor than HDL in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2013; 7:108-111
 - Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90:1138-44.
 - Kumon Y, Suehiro T, Ikeda Y, Hashimoto K. Human paraoxonase-1 gene expression by HepG2 cells is downregulated by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but is upregulated by interleukin-6. *Life Sci* 2003; 73:2807-15.
 - Laplaud PM, Dantoine T, Chapman MJ. Paraoxonase as a risk marker for cardiovascular disease: facts and hypotheses. *Clin Chem Lab Med CCLM/FESCC* 1998; 36:431-41
 - Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes Metab.* 1998; 24:409-18.
 - Lawrence de Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, Austin RC. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem.* 2003; 36:431-41.
 - Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur. Heart J.* 2006; 27:1610-1619.
 - Lee WJ. ROLE OF SURGICAL TREATMENT OF MORBID OBESITY. *J Hypertens.* 2016; 34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book:e20.
 - Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Tiberti C. et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:4227-31.
 - Leviev I, James RW. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:516-521.
 - Levine J A, Lanningham-Foster LM, McCrady S K, Krizan AC, Olson LR, Kane PH. et al. Interindividual variation in posture allocation: a role in human obesity. *Science*, 2005; 307:584-586

- Levy E, Trudel K, Bendayan M, Seidman E, Delvin E, Elchebly M. et al. Biological role, protein expression, subcellular localization, and oxidative stress response of paraoxonase 2 in the intestine of humans and rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 293:G1252-61.
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005; 96:1221-32.
- Li H, Cybulsky MI, Gimberone MA, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclearleukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:197–204.
- Liang KW, Lee WJ, Lee IT, Lee WL, Lin SY, Hsu SL. et al. Persistent elevation of paraoxonase-1 specific enzyme activity after weight reduction in obese non-diabetic men with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2011; 412:1835-41
- Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity Rev* 2005; 6:13-21
- Liu G, Nellaiappan K, Kagan HM. Irreversible inhibition of lysine oxidase by homocysteine thiolactone and its selenium and oxygen analogues. *J Biol Chem* 1997; 272:32370–7.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R for the IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*, 2004; 5 (suppl.1):4-85.
- Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E. et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:1451-7.
- Mackness B, Durrington PN, Boulton AJ, Hine D, Mackness MI. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32:259-64.
- Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmac* 1998; 31:329-36
- Mackness B, Hine D, Liu Y, Mastorikou M, Mackness MI. Paraoxonase-1 inhibits oxidised LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 318:680-3.
- Mackness B, Hine D, McElduff P, Mackness MI. High C-reactive protein and low paraoxonase 1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2006; 186:396-401.
- Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17:1233–1238
- Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br J Pharmacol* .1997; 112:265–268.
- Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Julier K, AbuashaB, et al. Serum paraoxonase (PON1) 55 AND 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1998; 139:341-9.
- Mackness B, Mackness MI. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 660:143-51.

- Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, Durrington PN. Protection of low density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*. 1993; 104:129–135.
- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Letts* 1991; 286:152-4
- Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995; 115:243–53.
- Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, Winocour PH, Arrol S, Ishola M, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 6:193-9
- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:69-76.
- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lusis AJ, et al. Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:319-24
- Mackness MI, Mackness B. Targeting paraoxonase-1 in atherosclerosis. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17:829–37.
- Maor I, Kaplan M, Hayek T, Vaya J, Hoffman A, Aviram M. Oxidized monocyte-derived macrophages in aortic atherosclerotic lesion from apolipoprotein E-deficient mice and from human carotid artery contain lipid peroxides and oxysterols. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2000; 269:775–780
- Marathe GK, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet-activating factor acetylhydrolase, and not paraoxonase-1, is the oxidized phospholipid hydrolase of high density lipoprotein particles. *J Biol Chem*. 2003; 278:3937-47.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17:24-38
- Marsche G, Hammer A, Oskolkova O, Kozarsky KF, Sattler W, Malle E. Hypochlorite-modified high density lipoprotein, a high affinity ligand to scavenger receptor class B, type I, impairs high density lipoprotein-dependent selective lipid uptake and reverse cholesterol transport. *J Biol Chem*. 2002; 277:32172-9.
- Marsillach J, Camps J, Beltran-Debón R, Rull A, Aragonés G, Maestre-Martínez. et al. Immunohistochemical analysis of paraoxonases-1 and 3 in human atheromatous plaques. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41:308-14.
- Martoglio B, Dobberstein B. Signal sequences: more than just greasy peptides. *Trends Cell Biol*. 1998; 8: 41041–41045
- Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am*. 1967; 47:1345-51
- Mastorikou M, Mackness B, Liu Y, Mackness MI. Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. *Diabet Med*. 2008; 25:1049-55.
- Mata C, Lares M, Hernández P. Enzima Paraoxonasa 1 y modulación del Estrés Oxidativo Síndrome cardiometabólico 2013:Vol III N°1

- Matsunaga T, Iguchi K, Nakajima T, Koyama I, Miyazaki T, Inoue I. et al. Glycated high-density lipoprotein induces apoptosis of endothelial cells via a mitochondrial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 287:714-20.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9
- Mazière JC, Myara I, Salmon S, Auclair M, Haigle J, Santus R. et al. Copper- and malondialdehyde-induced modification of high density lipoprotein and parallel loss of lecithin cholesterol acyltransferase activation. *Atherosclerosis*. 1993; 104:213-9.
- Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946; 164: 271-89
- McCall MR, Tang JY, Bielicki JK, Forte TM. Inhibition of lecithin cholesterol acyltransferase and modification of HDL apolipoproteins by aldehydes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1599-606
- McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975 ; 22: 215-27.
- McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2:386-9.
- McCance DR, Dyer DG, Dunn JA, Bailie KE, Thorpe SR, Baynes JW. et al. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1993; 91:2470-8.
- McDonald FC. Quetelet index as indicator of obesity (letter) *Lancet* 1986; 1043
- McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Haider AW, Maseri A. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991; 324:648-54.
- McLaren DS. Three limitations of the body mass index (letter). *Amer J Clin Nutr* 1987; 46:126-3
- McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*. 2002; 359:46-7.
- Mead JR, Irving SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002;80:753-69
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50:1511-25
- Meilin E, Aviram M, Hayek T. Paraoxonase 2 decreases high glucose-induced macrophage triglycerides accumulation, via inhibition of NADPH-oxidase and DGAT1 activity: studies in PON-2-deficient mice. *Atherosclerosis* 2010; 208:390-5
- Menini T, Heck C, Schulze J, de Mejia E, Gugliucci A. Protective action of *Ilex paraguariensis* extract against free radical inactivation of paraoxonase-1 in high density lipoprotein. *Planta Med* 2007; 73:1141-7.

- Mercié P, Garnier O, Lascoste L, Renard M, Closse C, Durrieu F. et al. Homocysteine-thiolactone induces caspase-independent vascular endothelial cell death with apoptotic features. *Apoptosis*. 2000; 5:403-11.
- Mesa MD, Aguilera CM, Ramírez-Tortosa CL, Gil A, Ramírez Tortosa MC. Effect of olive oil on cardiovascular risk factor, LDL oxidation and atherosclerosis development, en *Olive Oil and Health* (Quiles, J.L.; Ramírez-Tortosa, M.C.; Yaqoob, P. Eds.), 2006: 194-222. Cabi, Oxfordshire, UK.
- Mikkola TS, Anthony MS, Clarkson TB, St. Clair RW. Serum cholesterol efflux potential is an independent predictor of coronary artery atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; 170:31–38
- Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975; 1:16-9.
- Minna L, Hannuksela ME, Brousseau SM, Meyn HN, Giovanni Bader RD, Shamburek. et al. In vivo metabolism of apolipoprotein E within the HDL subpopulations LpE, LpE:A-I, LpE:A-II and LpE:A-I:A-II. *Atherosclerosis*. 2002; 165: 205-220.
- Molarius A, Siedell JC .Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness. A critical review. *Int J Obes relat Metab Disord*, 1998; 22:719-727
- Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Kalyani RR, Vaidya D, Burke GL, Woodward M. et al. Obesity severity and duration are associated with incident metabolic syndrome: Evidence against metabolically healthy obesity from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101:4117-4124
- Monteiro Júnior Fd, Silva Júnior WS, Salgado Filho N, Ferreira PA, Araújo GF, Mandarino NR. Et al. Effects of weightloss induced by bariatric surgery on the prevalence of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92:418-22
- Moorehead MK, Ardelt-Gattinger E, Lechner H, Oria HE. The validation of the Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II. *Obes Surg*. 2003; 13:684-92.
- Moudry R, Spycher MO, Doran JE. Reconstituted high density lipoprotein modulates adherence of polymorphonuclear leukocytes to human endothelial cells. *Shock* 1997; 7:175–81
- Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients*. 2016; 8.
- Najib S, Sanchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin signaling and glutathione has a protective effect. *J Mol Endocrinol* 2001; 27:85-91.
- Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL as a biomarker, potential therapeutic target, and therapy. *Diabetes*. 2009; 58:2711-7
- Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ. et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1996; 16: 831-842.
- Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP, Watson AD. et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res*. 2000; 41:1495-508.

- Navab M, Hama SY, Cooke CJ, Anantharamaiah GM, Chaddha M, Jin L. et al. Normal high densitylipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res.* 2000; 41:1481-94.
- Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW. et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1991; 88:2039-46.
- Nayyar G, Garber DW, Palgunachari MN, Monroe CE, Keenum TD, Handattu SP. et al. Apolipoprotein E mimetic is more effective than apolipoprotein A-I mimetic in reducing lesion formation in older female apo E null mice. *Atherosclerosis.* 2012; 224:326-31.
- Nazih H, Devred D, Martin-Nizard F, Fruchart JC, Delbart C. Phosphatidylcholine breakdown in HDL3 stimulated platelets. *Thromb Res* 1990; 59:913–20.
- Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C. et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2832-6.
- Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease : a review. *Int J Epidemiol* 1997;26:1-13
- Neufeld M, Nofer JR, Becker P, Langer C, Assmann G, Junker R. High density lipoprotein inhibits fibrinogen binding on adenosine diphosphate-activated activated monocytes. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:505–9.
- Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, Hama S, Grijalva V R, Navab M. et al. Paraoxonase-2 is an ubiquitously expressed protein with antioxidant properties, and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 2001; 276:44444–9.
- Nguyen SD, Sok DE. Beneficial effect of oleoylated lipids on paraoxonase 1: protection against oxidative inactivation and stabilization. *Biochem J.* 2003; 375:275-85.
- Nichols GA, Koro CE, Gullion CM, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21:51-7.
- Nofer JR, Assmann G. Atheroprotective effects of High-Density lipoprotein-associated lysosphingolipids *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:265-271
- Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, Von Eckardstein A. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2002; 161: 1-16
- Nofer JR, Levkau B, Wolinska I, Junker R, Fobker M, Von Eckardstein A, et al. Suppression of endothelial cell apoptosis by high density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids. *J Biol Chem.* 2001; 276:34480-5.
- Nofer JR, Walter M, Kehrel B, Seedorf U, Assmann G. HDL3 activates phospholipase D in normal but not in glycoprotein IIb/IIIa-deficient platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207:148–54.
- Nofer JR, Walter M, Kehrel B, Wierwille S, Tepel M, Seedorf U. et al. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased

- production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diacylglycerol and inositol 1, 4, 5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:861–9.
- Norata GD, Banfi C, Pirillo A, Tremoli E, Hamsten A, Catapano AL, et al. Oxidised-HDL3 induces the expression of PAI-1 in human endothelial cells. Role of p38MAPK activation and mRNA stabilization. *Br J Haematol*. 2004; 127:97-104
 - Nus M, Sánchez-Muniz FJ, Sánchez-Montero JM. Arilesterasa. Aspectos metodológicos y funcionales de una enzima clave en la enfermedad cardiovascular. Parte I *An. R. Acad. Nac. Farm.*, 2008, 74: 5-27
 - Olefsky JM, Kruszyska YT. Insulin resistance. *Diabetes Mellitus* (Sixt edition) New York: Mc Graw Hill 2003: 367-400
 - Oria HE, Moorehead MK. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obes Surg*. 1998; 8:487-99.
 - Oria HE. Gastric banding for morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11:105-14
 - Otocka-Kmiecik A, Orłowska-Majdak M. The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2009; 63:668-677.
 - Panzenboeck U, Raitmayer S, Reicher H, Lindner H, Glatter O, Malle E. et al. Effects of reagent and enzymatically generated hypochlorite on physicochemical and metabolic properties of high density lipoproteins. *J Biol Chem*. 1997; 272:29711-20
 - Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1990; 1044:275–283
 - Patrìti A, Facchiano E, Sanna A, Gullà N, Donini A. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004; 14:840-8.
 - Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, Struve MF, Kissebah AH. Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. *J Clin Invest*. 1986; 78:1648-57.
 - Pentikainen M O, Oorni K, Ala-Korpela M, Kovanen P T. Modified LDL-trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J. Intern. Med*. 2000;247: 359 – 370;
 - Pérez-Méndez O. Lipoproteínas de alta densidad (HDL). ¿Un objetivo terapéutico en la prevención de la aterosclerosis? *Arch Cardiol Mex* 2004; 74:53-67.
 - Perla-Kaján J, Jakubowski H. Paraoxonase 1 protects against protein N-homocysteinylation in humans. *FASEB J* 2010; 24:931936
 - Pfohl M, Koch M, Enderle MD, Kühn R, Füllhase J, Karsch KR, et al. Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48:623-7.
 - Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Should we recommend low-fat diets for obesity? *Obes Rev*. 2003; 4:83-90.
 - Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res*. 2002; 10 Suppl 2:97S-104S
 - Polgar J, Matuskova J, Wagner DD. The P-selectin, tissue factor, coagulation triad. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:1590-6.

- Ponce Gutiérrez Y, Ponce Gutiérrez A, Rodríguez León A, Llanes Álvarez C. Las lipoproteínas de alta densidad: protectoras vasculares contra la aterosclerosis *CorSalud* 2013; 5:366-378
- Pontiroli AE, Pizzocri P, Saibene A, Girola A, Koprivec D, Fragasso G. Left ventricular hypertrophy and QT interval in obesity and in hypertension: effects of weight loss and of normalisation of blood pressure. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:1118-23.
- Poston RR, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, JohnsonTidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1992; 140:665–73.
- Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON 1) is one member of a multigenefamily. *Genomics* 1996; 33:498-509
- Printseva OY, Peelo MM, Gown AM. Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM-1. Further immunocytochemical and immunochemical studies employing monoclonal antibody 10F3. *Am J Pathol* 1992; 140:889–96.
- Pruzanski W, Stefanski E, De Beer FC, De Beer MC, Ravandi A, Kuksis A. “Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins,” *Journal of Lipid Research*, 2000; 41:1035–1047,
- Quispe Herrera M, Quispe Ticona S G. Paraoxonasa una enzima inducible: previene el riesgo de enfermedad cardiovascular *SCientifica* 2011 Vol.9, N° 1 La Paz – Bolivia
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14:741-51
- Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006; 116:3090-100.
- Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans, *Biochemia Medica* 2011;21:122-30
- Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals: *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33:283-303
- Recalde D, Ostos MA, Badell E, Garcia-Otin AL, Pidoux J, Castro G. et al. Human apolipoprotein A-IV reduces secretion of proinflammatory cytokines and atherosclerotic effects of a chronic infection mimicked by lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:756-61.
- Reusch JEB. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90(supl):19G-26G
- Riddell DR, Graham A, Owen JS. Apolipoprotein E inhibits platelet aggregation through the L-arginine: nitric oxide pathway. Implications for vascular disease. *J Biol Chem*. 1997; 272:89-95.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004; 109(25 Suppl 1):IV6-19.
- Romani R, De Medio GE, di Tullio S, Lapalombella R, Pirisinu I, Margonato V, et al. Modulation of paraoxonase 1 and 3 expression after moderate exercise training in the rat. *J Lipid Res*. 2009; 50:2036-45.

- Rosenblat M, Aviram M. Oxysterols-induced activation of macrophage NADPH oxidase enhances cell-mediated oxidation of LDL in the atherosclerotic apolipoprotein E deficient mouse: inhibitory role for vitamin E. *Atherosclerosis* 2002; 100:69–80
- Rosenblat M, Vaya J, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis*.2005; 179:69-77.
- Rosenblat M, Volkova N, Aviram M. Pomegranate phytosterol (beta-sitosterol) and polyphenolic antioxidant (punicalagin) addition to statin, significantly protected against macrophage foam cells formation. *Atherosclerosis* 2013; 226:110–7.
- Rosenblat M, Ward S, Volkova N, Hayek T, Aviram M. VLDL triglycerides inhibit HDL-associated paraoxonase 1 (PON1) activity: in vitro and in vivo studies. *Biofactors* 2012; 38:292–9.
- Rosenson RS, Brewer Jr HB, Ansell B, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. *Circulation* 2013; 128:1256–67.
- Rosenson RS, Brewer Jr HB, Chapman MJ, Fazio S, Houssain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 2011; 57:392–410
- Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26
- Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med*. 2003; 34:774-84.
- Rozenberg O, Shih D, M Aviram, M. Human serum paraoxonase (PON1) decreases macrophage cholesterol biosynthesis: a possible role for its phospholipase-A2 activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 2003 23:461 – 467;
- Rozenberg O, Shiner M, Aviram M, Hayek T. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates diabetes development in mice through its antioxidative properties. *Free Rad Biol Med* 2008; 44:1951-9
- Ruano Gil M, Silvestre Teruel V, Aguirregoicoa García E, Criado Gómez L, Duque López Y, García-Blanch G. Nutrition, metabolic syndrome and morbid obesity. *Nutr Hosp*. 2011; 26:759-64
- Rubio Herrera MA, Moreno Lopera C. Pautas de seguimiento y criterios de evaluación del éxito a largo plazo tras la cirugía. *Manual de obesidad mórbida*. 2005
- Rubio M A, Martinez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvado J, Puyol J. et al Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004; 4: 223 -249
- Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E. et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:3997-4000.
- Sakai T, Matsuura B, Onji M. Serum paraoxonase activity and genotype distribution in Japanese patients with diabetes mellitus. *Intern Med* 1998; 37:581-4.

- Salmon S, Mazière C, Auclair M, Theron L, Santus R, Mazière JC. Malondialdehyde modification and copper-induced autooxidation of high-density lipoprotein decrease cholesterol efflux from human cultured fibroblasts. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1125:230-5.
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J. et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003; 348:2074-81.
- Sánchez-Muniz F J, Sánchez-Montero JM. Enzymatic methods for the study of thermally oxidized oils and fats, en *Frying of Food. Oxidation, Nutrient and Non-Nutrient antioxidants, Biologically Active Compounds and High Temperatures* (Boskou, D.; Elmadfa, I. Eds.), 1999: 105-142, Technomic Publishing Co. Lancaster, USA.
- Sánchez-Muniz FJ, Varela P, Bastida S, González JM. Enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y dislipemias, en *Cuidados farmacológicos y nutricionales en el paciente en la edad avanzada 2001*: (Carvajal, A.; Varela, P. Eds.).
- Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998; 138:229–35.
- Saxena U, Kulkarni NM, Ferguson E, Newton RS. Lipoprotein lipase-mediated lipolysis of very low density lipoproteins increases monocyte adhesion to aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189:1653–8.
- Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*, 2001; 30: 1191-212.
- Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traverso E, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery*. 1996; 119:261-8
- Sentí M, Tomás M, Fitó M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J. et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:5422-6.
- Shah PK. Inhibition of CETP as a novel therapeutic strategy for reducing the risk of atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2007; 28:5-12
- Shao B, Pennathur S, Heinecke JW. Myeloperoxidase targets apolipoprotein A-I, the major high density lipoprotein protein, for site-specific oxidation in human atherosclerotic lesions. *J Biol Chem* 2012; 287:6375–86
- Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S. et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*. 1998; 394:284-7.
- Shih DM, Xia YR, Wang XP. Decreased obesity and atherosclerosis in human paraoxonase 3 transgenic mice. *Circ Res* 2007; 100:1200-7
- Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M. et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:240-4
- Shimokawa H, Vanhoutte PM. Endothelium and vascular injury in hypertension and atherosclerosis. In: Zanchetti A, Marcia G, editors. *Handbook of Hypertension*. New York: Elsevier Science, 1997:1007–65
- Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 1997; 82: 291-5.

- Soran H, Younis NN, Charlton-Menys V, Durrington P. Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20:265-74.
- Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2214-2225.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE. Beyond cholesterol modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med* 1989; 320:915-24
- Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J. et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004; 140:778-85.
- Su ND, Hung ND, Cheon-Ho P, Ree KM, Dai-Eun S. Oxidative inactivation of lactonase activity of purified human paraoxonase (PON1). *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790:155-60
- Suc I, Brunet S, Mitchell G, Rivard GE, Levy E. Oxidative tyrosylation of high density lipoproteins impairs cholesterol efflux from mouse J774 macrophages: role of scavenger receptor, classes A and B. *J Cell Sci* 2003; 116:89-99
- Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 272:872-6.
- Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002; 161:245-254;
- Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, Turan MN, Celik H, Ocak AR, Aksoy N. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:535-41.
- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M. et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:4908-11.
- Tames FJ, Mackness MI, Arrol S, Laing I, Durrington PN. Nonenzymatic glycation of apolipoprotein B in the sera of diabetic and non-diabetic subjects. *Atherosclerosis* 1992; 3:237-4
- Tebar Masso F J, Garcia Prieto MD. Etiopatogenia y fisiopatología del síndrome metabólico. *Revista española de obesidad. Suplemento N°3 Diciembre 2005;* 17-23
- Tebar Masso F J, Garcia Prieto MD. Obesidad y lípidos *Supl Rev Esp Obes* 2005; 3:61-66
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
- Tkac I, Kimball BP, Lewis G, Uffelman K, Steiner G. The severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus is related to the number of circulating triglyceride-rich lipoprotein particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3633-8.
- Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JS, Niinikoski H, Taskinen MR, Irjala K et al. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy Young men. *Atherosclerosis* 1999; 147:133-8.

- Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M. et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2113-9.
- Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60: 329-39
- Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9
- Tsompanidi EM, Brinkmeier MS, Fotiadou EH, Giakoumi SM, Kypreos KE. HDL biogenesis and functions: role of HDL quality and quantity in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010; 208:3-9.
- Turrens JF, Boveris A. Generation of superoxide anion by the NADH dehydrogenase of bovine heart mitochondria. *Biochem J*, 1980; 191:421-7.
- Uittenbogaard A, Shaul PW, Yuhanna IS, Blair A, Smart EJ. High density lipoprotein prevents oxidized low density lipoprotein-induced inhibition of endothelial nitric-oxide synthase localization and activation in caveolae. *J Biol Chem* 2000; 275:11278-83.
- Urundhati A, Huang Y, Lupica JA, Smith JD, DiDonato JA, Hazen SL. "Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle," *Journal of Biological Chemistry*, 2009; 284:30825-30835,
- Uzun H, Zengin K, Taskin M, Aydin S, Simsek G, Dariyerli N. Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2004; 14:659-665
- Vague J. La differentiation sexuelle:facteur determinant des formes de l'obesité. *Presse Medicale*, 1947; 55:339-340
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int Biochem Cell Biol.* 2007; 39:44-84.
- Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 2005; 12:1161-208
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006; 160:1-40.
- Van Himbergen TM, Van Tist Ljh, Roest M, Stalenhoef AFH. The story of PON1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth j Med* 2006; 64:34-8
- Van Lammeren GW, Den Hartog AG, Pasterkamp G, Vink A, de Vries JP, Moll FL. et al. Asymptomatic carotid artery stenosis: identification of subgroups with different underlying plaque characteristics. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43:632-6.
- Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM. et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest.* 1995; 96:2758-67.

- Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, Fogelman A, Lusis AJ. The role of High-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardio-vasc Med* 2001;11:155-161
- Van Lenten BJ, Wagner AC, Navab M, Fogelman AM. Oxidized phospholipids induce changes in hepatic paraoxonase and ApoJ but not monocyte chemoattractant protein-1 via interleukin-6. *J Biol Chem* 2001; 276:1923-9.
- Vane JR, Botting RM. Pharmacodynamic profile of prostacyclin. *Am J Cardiol* 1995; 7
- Vidal Puig A. Obesidad. *Medicina interna (Farreras-Rozman)*. Decimoquinta edición 2006.
- Vidal Vazquez O, Cordido Carballido F, Martínez Ramonde F, Jorge Méndez S. Clasificación y clínica de las obesidades. *La obesidad. Monografía sociedad española de endocrinología* 1994
- Vignini A, Nanetti L, Bacchetti T, Ferretti G, Curatola G, Mazzanti L. Modification induced by homocysteine and low-density lipoprotein on human aortic endothelial cells: an in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:4558-61.
- Villarasa García N, Virgili Casas N, Rubio Herrera M A. Impacto de las comorbilidades en la obesidad mórbida. *Manual de obesidad mórbida*. 2005
- Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2007; 9: 813-39.
- Virág L, Szabó E, Gergely P, Szabó C. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol Letters*. 2002; 140:113-24
- Wang WQ, Merriam DL, Moses AS, Francis GA. Enhanced cholesterol efflux by tyrosyl radical-oxidized high density lipoprotein is mediated by apolipoprotein AI-AII heterodimers. *J Biol Chem* 1998; 273:17391-8.
- Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest*. 1995; 96:2882-91.
- Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel CM, Fitó M, Tomás M, Sentí M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003; 168:99-106.
- Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Nijs I, van Ooijen M, Kovacs EM. High protein intake sustains weight maintenance after body weight loss in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:57-64.
- Willi SM, Oexmann MJ, Wright NM, Collop NA, Key LL Jr. The effects of a high protein, low-fat, ketogenic diet on adolescents with morbid obesity: body composition, blood chemistries, and sleep abnormalities. *Pediatrics*. 1998;101:61-7
- Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr* 2005; 135:1320-5.
- Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:441-8.
- Wootton-Kee CR, Boyanovsky BB, Nasser MS, De Villiers WJS, Webb NR. "Group V sPLA2 hydrolysis of low-density lipoprotein results in spontaneous particle aggregation and promotes macrophage foam cell formation," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2004; 24:762-76

- Yamada A, Shoji T, Tahara H, Emoto M, Nishizawa Y. Effect of insulin resistance on serum paraoxonase activity in a nondiabetic population. *Metabolism*. 2001; 50:805-11.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7:941-6
- Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140:769-77.
- Yla-Herttuala S. Oxidized LDL and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1999; 874:134-7.
- Yokoyama S. ABCA1 and biogenesis of HDL. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13:1
- Younis N, Sharma R, Soran H, Charlton-Menys V, Elseweidy M, Durrington PN. Glycation as an atherogenic modification of LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2008; 19:378-84.
- Younis NN, Soran H, Charlton-Menys V, Sharma R, Hama S, Pemberton P. et al. High-density lipoprotein impedes glycation of low-density lipoprotein. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; 10:152-60.
- Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis. Sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res*. 2005; 96:1042-52
- Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Common genetic variants in the myeloperoxidase and paraoxonase genes and the related cancer risk: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2012; 30:287-322.
- Yvan-Charvet L, Pagler TA, Wang N, Senokuchi T, Brundert M, Li H, et al. SR-BI inhibits ABCG1-stimulated net cholesterol efflux from cells to plasma HDL. *J Lipid Res*. 2008; 49:107-14
- Zaki ME, El-Bassyouni H, Kamal S, El-Gammal M, Youness E. Association of serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress markers with dyslipidemia in obese adolescents. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18:340-4
- Zech R, Rockseisen M, Kluge K, Dewald K, Armstrong VW, Chemnitz JM. Lipoproteins and hydrolysis of organophosphorus compounds. *Chem. Biol. Interact*. 1993;87:85-94;
- Zheng R, Liu C, Wang C, Zhou B, Liu Y, Pan F. et al. Natural Course of Metabolically Healthy Overweight/Obese Subjects and the Impact of Weight Change. *Nutrients*. 2016; 8
- Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: from anorexia to obesity--the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 2003; 144:3749-56.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Los resultados de la presente tesis doctoral están siendo redactados para su publicación en forma de comunicaciones a congresos y artículos, habiendo dado lugar hasta la fecha a la siguiente comunicación a un congreso internacional:

Eduardo García-Fuentes, Sara García-Serrano, Carolina Gutierrez-Repiso, Francisca Rodríguez-Pacheco, Ailec Ho-Plagaro, Sergio Valdes, Montserrat Gonzalo, Francisco J. Moreno-Ruiz, Custodia Montiel-Casado, Alberto Rodríguez-Cañete, Miguel Ángel Alaminos-Castillo. Lactonase activity of HDL is increased in morbidly obese subjects and is associated to atherogenic index of plasma. 85th Congreso de la European Atherosclerosis Society (EAS), 23-26 Abril, 2017, Praga (República Checa). *Atherosclerosis Supplements*, en prensa.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA