

Comparación de los efectos de las estatinas sobre las concentraciones séricas de leptina y adiponectina

LEIDY YURANI CÁRDENAS PARRA



**Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias para la Salud, Departamento de Ciencias
Básicas
Manizales, Colombia
2021**

Comparación de los efectos de las estatinas sobre las concentraciones séricas de leptina y adiponectina

LEIDY YURANI CÁRDENAS PARRA

Tesis presentada como requisito parcial, para optar al título de Magister en Ciencias Biomédicas.

Director: **José Henry Osorio MD, DVM, PhD.**



**Universidad de Caldas
Facultad de Ciencias para la Salud, Departamento de Ciencias
Básicas
Manizales, Colombia
2021**

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	12
OBJETIVOS	27
MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIONES	64
RECOMENDACIONES	67
BIBLIOGRAFÍA.....	70

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Acciones orgánicas de leptina y adiponectina.

Tabla 2. Resultados de diferentes estudios respecto a los efectos de las estatinas, sobre las concentraciones séricas de leptina y adiponectina.

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de las estatinas

Tabla 4. Edad e IMC frente a los grupos de análisis, según el régimen de estatina

Tabla 5. Régimen de estatina frente a concentraciones séricas de leptina y adiponectina.

Tabla 6. Análisis relacional. Régimen de estatina Vs concentraciones séricas de leptina y adiponectina

Tabla 7. Análisis relacional entre las concentraciones séricas de leptina/ adiponectina, ajustado por sexo y estado nutricional.

Tabla 8. Correlaciones de Spearman entre la edad y el IMC frente a las concentraciones séricas de leptina y adiponectina.

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Barras de error. Edad según el régimen de estatina

Gráfico 2. Cajas y bigotes. Edad según el régimen de estatina

Gráfico 3. Barras de error. Índice de masa corporal según el régimen de estatina

Gráfico 4. Cajas y Bigotes. Índice de masa corporal según el régimen de estatina

Gráfico 5. Intervención concomitante con otros medicamentos, en función del régimen de estatina

Gráfico 6. Histograma de frecuencias. Concentraciones séricas de leptina respecto al régimen de estatina

Gráfico 7. Histograma de frecuencias. Concentraciones séricas de adiponectina respecto al régimen de estatina

Gráfico 8. Categorización de niveles de leptina respecto a los valores de referencia, en función del régimen de estatina.

Gráfico 9. Categorización de las concentraciones de adiponectina respecto a los valores de referencia, en función del régimen de estatina.

Gráfico 10. Barras de error. Concentración sérica de leptina frente al régimen de estatina

Gráfico 11. Cajas y bigotes. Concentración sérica de leptina frente al régimen de estatina

Gráfico 12. Barras de error. Concentración sérica de adiponectina frente al régimen de estatina

Gráfico 13. Cajas y bigotes. Concentración sérica de adiponectina frente al régimen de estatina

Gráfico 14. Gráfico de puntos. Concentraciones séricas de leptina Vs concentraciones séricas de adiponectina.

Gráfico 15. Barras de error. Concentración sérica de leptina según el sexo, diferenciada por régimen de estatina

Gráfico 16. Barras de error. Concentración sérica de adiponectina según el sexo, diferenciada por régimen de estatina

Gráfico 17. Barras de error. Concentración sérica de leptina según estado nutricional, diferenciada por régimen de estatina

Gráfico 18. Barras de error. Concentración sérica de adiponectina según estado nutricional, diferenciada por régimen de estatina

RESUMEN

Los estudios que relacionan estatinas con adipocitoquinas, han reportado controversias; por lo que, es necesario contribuir a dilucidar la relación entre estas, el objetivo fue comparar las concentraciones séricas de leptina y adiponectina, según el régimen de estatina. Estudio observacional, transversal, de nivel relacional. Muestra 76 participantes, de los cuales se obtuvieron datos de los medicamentos consumidos y se cuantificó leptina y adiponectina mediante ELISA sándwich. El análisis relacional se realizó mediante U-Mann-Whitney y H-Kruskal-Wallis. La mediana de las concentraciones de leptina, fue mayor en quienes consumían atorvastatina que en quienes consumían lovastatina; por el contrario, la mediana de adiponectina, fue menor en quienes consumían atorvastatina, y significativamente inferiores en quienes recibían 40 mg/ día de atorvastatina ($p=0,047$). Las concentraciones séricas de leptina fueron homogéneas e independientes del régimen de estatina; por el contrario las de adiponectina, fueron menores en quienes consumían 40 mg/ día de atorvastatina. Las particularidades farmacocinéticas de lovastatina y atorvastatina; así como, las interacciones con otros grupos farmacológicos, son extensas y pueden modificar sus efectos, incluso los extralipídicos; de otro modo, muchas covariables como el sexo, la edad y el índice de masa corporal, influyen en la actividad secretora del tejido graso.

Palabras Clave

Leptina; adiponectina; estatinas; lovastatina; atorvastatina. (DeCS).

ABSTRACT

Studies linking statins with adipocytokines have reported controversies; Therefore, it is necessary to contribute to elucidating the relationship between these, the objective was to compare the serum concentrations of leptin and adiponectin, according to the statin regimen. Observational, cross-sectional, relational-level study. Sample 76 participants, from which data were obtained on the drugs consumed and leptin and adiponectin were quantified by sandwich ELISA. The relational analysis was performed using U-Mann-Whitney and H-Kruskal-Wallis. Median leptin concentrations were higher in those who consumed atorvastatin than in those who consumed lovastatin; on the contrary, the median adiponectin was lower in those who consumed atorvastatin, and significantly lower in those who received atorvastatin 40 mg / day ($p = 0.047$). Serum leptin concentrations were homogeneous and independent of the statin regimen; on the contrary, those of adiponectin were lower in those who consumed 40 mg / day of atorvastatin. The pharmacokinetic characteristics of lovastatin and atorvastatin; as well as, the interactions with other pharmacological groups are extensive and can modify their effects, even the extralipidic ones; otherwise, many covariates, such as sex, age, and body mass index, influence the secretory activity of fat tissue.

Keywords

Leptin; adiponectin; statins; lovastatin; atorvastatin (MeSH).

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN

Las adipoquinas son proteínas liberadas por el tejido conectivo adiposo, involucradas en fenómenos de comunicación intercelular por su capacidad de modificar procesos relacionados con la diferenciación y proliferación de las células, quimiotaxis y en general con las vías de señalización (1), se ha reconocido su participación en la regulación de la sensibilidad periférica a la insulina, metabolismo de la glucosa y ácidos grasos, génesis de arterioesclerosis, crecimiento y diferenciación de los miocitos y células endoteliales, fenómenos inflamatorios y control del apetito, entre otras (2–4); lo que sugiere una asociación con la patogénesis de la cardiopatía coronaria, síndrome metabólico, enfermedades de origen inflamatorio y otras, que se relacionan con afectaciones directas del sistema vascular (4–6).

La cantidad de tejido conectivo adiposo, actividad física y exposición a algunos fármacos, modifican la capacidad secretora de los adipocitos, de modo que las concentraciones plasmáticas de adipoquinas varían tanto para las que se consideran protectoras (adiponectina), como para las que se le ha atribuido algún riesgo en salud (leptina, resistina, visfatina, entre otras) (1,5,7).

Algunos fármacos usados en el manejo de dislipidemias, según estudios experimentales (modelo animal y humano) y ensayos clínicos, afectan las concentraciones plasmáticas de algunas adipoquinas (8,9). Se ha reportado además, que la dosis y el tiempo de exposición a un mismo fármaco, son aspectos a considerar, ya que también influyen en las variaciones plasmáticas de dichas moléculas proteicas, así como también, la potencia farmacológica que es diferencial entre varios medicamentos de un mismo grupo (5,10,11).

En estudios en los cuales se determinaron las concentraciones plasmáticas de algunas adipoquinas tras la exposición a estatinas, se identificaron controversias; por mencionar algunas, ante un mismo fármaco en unos estudios se determinó que las concentraciones séricas de adipoquinas se modificaban y en otros no se evidenció ningún cambio o se determinaron resultados contradictorios (5,11).

Teniendo como punto de partida el panorama expuesto, y que las estatinas son fármacos ampliamente usados en nuestra región, se hace necesario ampliar y profundizar en este conocimiento específico, con la intención de contribuir a dilucidar los efectos sobre las concentraciones de adipoquinas e identificar si los diferentes medicamentos de este grupo tienen acciones distintas; ya que desde la farmacología y la práctica médica, es importante reconocer los efectos farmacológicos esperados, incluyendo los denominados pleiotrópicos (12), que incluyen modificaciones en dichos marcadores pronóstico de riesgo cardiovascular.

CAPÍTULO 2
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Función endocrina del tejido conectivo adiposo

El tejido conectivo adiposo está conformado en su mayor proporción por adipocitos, sin embargo posee también células sanguíneas, endoteliales y precursoras de adipocitos (fibroblastos, mesenquimales, intersticiales, preadipocitos) (16,17), se ha descrito en la literatura que existen dos tipos de tejido conectivo adiposo; blanco y pardo, los cuales no solo difieren por su estructura morfológica y su localización en el organismo, sino también por sus funciones particulares (16,18). Al tejido conectivo adiposo blanco se le atribuyen funciones como captar ácidos grasos libres, actuar como reserva energética, servir de aislante térmico y proteger a algunos órganos frente a lesiones por trauma mecánico (14); de otro modo, a los adipocitos pardos se les reconoce fundamentalmente, por su participación en la termogénesis adaptativa (13–15).

Se plantea que el tejido conectivo adiposo, es un órgano que además de sus funciones a nivel metabólico, energético y de protección; posee propiedades endocrinas, paracrinas y autocrinas, que se fundamentan en la capacidad de secretar elementos peptídicos con la facultad de moderar las acciones de otras moléculas y órganos (4,14). Leptina y adiponectina son algunas de las moléculas secretadas por los adipocitos, llamadas en conjunto adipocitoquinas; estas instauran una red extensa de comunicación a partir de la cual se ven modificados procesos biológicos, que impactan por ejemplo en la regulación del peso corporal, metabolismo, respuestas del sistema inmunológico y cardiovascular y la formación / resorción de masa ósea, entre otras (tabla 1) (14,15,19,20).

Leptina

Es una proteína de 16kDa que contiene 167 residuos de aminoácidos, denominada también factor de obesidad y codificada por el gen LEP, su raíz griega *leptos*, se refiere a que en un principio se pensó, que su síntesis estaba favorecida en individuos delgados, sin embargo estudios posteriores determinaron que su producción por lo adipocitos especialmente a nivel subcutáneo, guardaba una proporción directa con la cantidad de tejido graso, el índice de masa corporal y contenido de triglicéridos, por lo tanto los individuos obesos tienen elevadas concentraciones plasmáticas (13,21–23). Es principalmente secretada por el tejido conectivo graso; sin embargo se ha identificado que también el tejido muscular esquelético, las glándulas salivales submandibular y parótida, y el estómago, secretan esta proteína (24–27).

Existe interés sobre las acciones de la leptina a nivel central, tales como la regulación del apetito, mediante el bloqueo o favorecimiento de la síntesis de péptidos moduladores; así por ejemplo, esta hormona tiene la capacidad de inhibir procesos biológicos asociados a moléculas orexígenas (neuropéptido Y, proteína *ragouti*) y estimular la síntesis de proopiomelanocorina (POMC), la cual favorece la formación y liberación de péptidos que dan lugar a la sensación de saciedad a través de sus acciones sobre los receptores de melanocortina 3/4 (MC3/4-R) en el hipotálamo; como son la hormona estimulante de melanocitos alfa (MSH-a) y el transcriptor regulado por cocaína anfetamina (CART) (28–32).

Se ha propuesto que la leptina, es un ligando de la superfamilia de receptores de citoquina clase I, estos son proteínas de membrana, con un dominio extracelular que al activarse, desencadenan un proceso de señalización asociado a la

fosforilación de residuos de tirosina; los receptores que se han descrito para leptina comprenden 6 isoformas, ObRe, ObRa, ObRc, ObRd, ObRf y ObRb, éste último presente en varios tejidos y se asume como el mayor impulsor de las acciones de la hormona (15,19). ObRb activa vías que terminan fosforilando residuos de tirosina en la cola del receptor a través de la participación de una serie de protein-quinasas de la familia JAK (quinasas Jano), a las cuales una vez fosforiladas, es posible que otras proteínas se unan a éstas, esta vez de la familia STAT (Transductores y Activadores de las Señales de Transcripción), que serán igualmente fosforiladas por las proteínas JAK, para luego traslocarse al núcleo de la célula y regular la expresión de los genes inducibles por citoquinas como neuropéptido Y y proteína ragouti (15,33–36). También se describe que la leptina, tiene la capacidad de activar a la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) en células no neuronales y fosfodiesterasa 3 (PDE3B) a nivel hipotálmico; sin embargo, son mecanismos que no están bien dilucidados (28).

En el tejido muscular, la leptina activa fundamentalmente dos vías de señalización, una medida por los receptores propios de leptina, expresados en las células musculares (citoquina clase I), y otro proceso a través de la activación del sistema nervioso simpático y la neuromodulación, dada por catecolaminas sobre los receptores adrenérgicos acoplados a proteína Gs; estas dos rutas incrementan las concentraciones de Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPc), el cual activa la Quinasa dependiente de Adenosin Monofosfato (AMPK), que promueve la fosforilación, y de este modo la despolimerización de la acetil-CoA carboxilasa; lo que inhibe la conversión de acetil CoA a malonil CoA, y genera una señal que favorece la acción de Carnitina Palmitoil Transferasa 1 (CPT-1), un paso

fundamental para la traslocación de ácidos grasos hacia la matriz mitocondial y así continuar con la degradación de los mismos (28,29,37).

La expresión y secreción de leptina está modulada por numerosos factores, sus niveles se incrementan por la acción de insulina, glucocorticoides, factor de necrosis tumoral (TNF- α), estrógenos; y disminuye por acción/activación β 3-adrenérgica, andrógenos, agonistas del receptor activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR- γ), ácidos grasos libres, hormona de crecimiento (GH), entre otras (15,38,39).

Adiponectina

El tejido conectivo adiposo blanco, es el que libera la mayor cantidad de esta hormona de 30 KDa, corresponde a una de las adipoquinas más abundantes en el plasma, en el donde puede circular en forma de tres diferentes complejos, un trímero (LMW: Low molecular weight por sus siglas en inglés- 90 KDa), un hexámero MMW: Middle molecular weight por sus siglas en inglés- 180 KDa) y un multímero (HMW: High molecular weight por sus siglas en inglés- 360 a 400 KDa) (6,40). Esta proteína se relaciona con riesgo cardiovascular y síndrome metabólico (40), se han descrito menores concentraciones plasmáticas en personas obesas, con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia periférica a la insulina y en hombres (41,42).

Esta proteína, participa de manera crucial en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, procesos antiinflamatorios, antiapoptósicas, el aumento de la sensibilidad a la insulina y la disminución del riesgo cardiovascular (43,44). Sus acciones biológicas se atribuyen a varias isoformas con pesos moleculares distintos, así por

ejemplo, se ha puesto de manifiesto, que a nivel intracelular predomina una forma de alto peso molecular, que se relaciona con la disminución de la producción de glucosa hepática, mientras que en el plasma, circulan isoformas de pesos moleculares menores, cuya actividad es más evidente a nivel de los vasos sanguíneos, el sistema nervioso central y el músculo esquelético (40).

La adiponectina desencadena una vía de señalización celular al formar un complejo con sus receptores transmembrana: adipoR1, más abundante en músculo esquelético y adipoR2, más abundante en hígado, el cual activa una vía de señal en la que interviene la Proteínquinasa dependiente de Adenosin Monofosfato (AMPK), Proteínquinasa de Activación Mitogénica (MAPK) y el Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas (PPAR) (44–47). Vía AMPK, se favorece la translocación del receptor GLUT 4 mediada por proteínquinasa AKT, disminuye la gluconeogénesis hepática por la inhibición de las enzimas glucosa-6-fosfatasa y fosfo-enol-piruvato-deshidrogenasa, y se disminuye también el estrés oxidativo por la regulación a la baja de especies reactivas de oxígeno (ROS), aumenta la disponibilidad de óxido nítrico (NO) por la acción sobre la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), reduce la inflamación tras la disminución de la expresión de NF κ B y TNF α , reduce la formación de triglicéridos y colesterol por inhibición enzimática en su ruta biosintética, la cual se da por el efecto negativo sobre la expresión del factor de transcripción SREB (proteína de unión al elemento regulador de esterol); ya que, vía AMPK se regula a la alza PPAR (6,34,48–50).

Se ha identificado un receptor adicional para la adiponectina llamado T-cadherin que se expresa en cardiomiocitos, músculo liso vascular y endotelio; la cual al

perecer activa proteinkinasa AKT que desencadena la translocación del receptor GLUT4 a la membrana (6).

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina son variables y se afectan por acción de otras sustancias, así por el ejemplo se ha identificado que incrementan por acción del factor similar a la insulina tip 1 (IGF-1), glucocorticoides, agonistas adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina y agonistas PPAR; en cambio se ven disminuídos por prolactina y somatotrofina (3,51).

A continuación, en la tabla 1 se relacionan algunos efectos orgánicos, generados por leptina y adiponectina.

Tabla 1. Acciones orgánicas de leptina y adiponectina.

ADIPOQUINA	FUNCIÓN					
	Cardiovascular / Sangre	Respuesta inmunológica	Metabolismo	Apetito	Tejido conectivo adiposo	Otras
LEPTINA (52–67)	Favorece la formación de placa ateromatosa y arteriosclerosis. Aumenta la presión arterial	Aumenta la producción y activación de células T, macrófagos, neutrófilos, liberación de IL-6, IL-8, Prostaglandina E2, y TNF- α . Aumenta la capacidad citotóxica de las células NK.	Estimula el gasto energético, favorece la síntesis de tirotrópina (TRH). Estimula la oxidación de los ácidos grasos. Disminuye la síntesis y liberación de insulina por las células β (algunos estudios afirman lo contrario o que no tienen ningún efecto), disminuye la síntesis y traslocación del receptor de insulina en tejido graso, músculo esquelético e hígado, suprime la producción de glucagón. Reduce la absorción de glucosa en los enterocitos.	Suprime la ingesta de alimentos		Aumenta la síntesis de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH)
ADIPONECTINA (40,47,52,53,68–72)	Disminuye la apoptosis del miocito, disminuye la producción de TNF- α , aumenta de la captación de glucosa y ácidos grasos en el corazón, aumenta la actividad de óxido nítrico sintasa endotelial, disminuye el estrés oxidativo, disminuye la adhesión de macrófagos al endotelio vascular, disminuye la acumulación subendotelial de lípidos, activa AMPK en corazón y COX-2 aumentando la	Aumenta la proliferación de macrófagos, disminuye la expresión de IL-6, TNF- α e IFN- γ . Disminuye la capacidad fagocítica de los macrófagos y de su maduración a células espumosas, aumenta la expresión de IL-10 e IL-1RA (antagonista del receptor de IL-1), disminuye la proliferación y activación de células T.	Aumenta el gasto de energía, promueve la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo, la captación de glucosa en hígado y músculo, disminuye la gluconeogénesis y lipogénesis hepática, promueve la supervivencia de las células β del páncreas, disminuye la apoptosis de las células pancreáticas, aumenta la secreción de	Disminuye la ingesta de alimentos	Reduce los mediadores inflamatorios, aumenta la sensibilidad a la insulina.	Aumenta la síntesis hipotalámica de hormona corticotrófica (CRH), disminuye la capacidad resorptiva en el hueso y aumenta la actividad de osteoblastos.

	síntesis de PGE2 (cardioprotectora). Aumenta la trombolisis y disminuye el inhibidor del activador de plasminógeno -1 (PAI-1).		insulina, disminuye niveles de glicemia y lípidos plasmáticos.			
--	---	--	--	--	--	--

Leptina y adiponectina se relacionan de manera estrecha con riesgo cardiovascular y síndrome metabólico; los pacientes con enfermedades que afectan el corazón, los vasos sanguíneos, las concentraciones y el metabolismo de los lípidos, reciben en su terapéutica algunos fármacos entre ellos las estatinas, cuyo objetivo terapéutico es el control de las dislipidemias, y al respecto; varios estudios han sugerido el impacto de estas sobre las concentraciones plasmáticas de las adipoquinas, sin embargo no es claro el mecanismo mediante el cual lo hacen y de manera adicional, existen resultados controversiales, ya que en unos estudios se reportan variaciones de las concentraciones plasmáticas de estas hormonas en los pacientes tratados con estos fármacos, y en otros se indica que los grupos farmacológicos mencionados, no tienen efecto sobre dichos niveles e incluso en otros estudios, se concluye que tienen efectos contrarios sobre las concentraciones circulantes en plasma (5,8,9,73–79); en la tabla 2 se enuncian los hallazgos reportados por algunas investigaciones.

Tabla 2. Resultados de diferentes estudios respecto a los efectos de las estatinas, sobre las concentraciones séricas de leptina y adiponectina.

Resultados	ADIPONECTINA		LEPTINA		
En adipocitos aislados pravastatina y simvastatina eleva la expresión y secreción de adiponectina (73,74)					
Pravastatina aumenta las concentraciones de adiponectina Atorvastatina no tiene efectos sobre adiponectina (75)			Atorvastatina		
En pacientes con angina estable y lípidos sanguíneos normales, atorvastatina (10 mg / día durante 6 meses) redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de adiponectina (80)					
Atorvastatina disminuye las concentraciones de adiponectina (76)					
En pacientes obesos e hipercolesteronemia y síndrome metabólico y riesgo coronario, después del tratamiento con 10 mg de atorvastatina /día por 3-4 o 6 meses, aumentaron las concentraciones de adiponectina (81-83)					
Las concentraciones de adiponectina aumentaron al realizar intervención con atorvastatina en sujetos con alto riesgo cardiovascular, pero el efecto mejora a mayor dosis (40-80 mg / día) (84)					
En casos de resistencia a la insulina o diabetes, el tratamiento con atorvastatina no fue acompañado por cambios significativos en niveles de adiponectina en plasma incluso ni siquiera en pacientes que recibieron dosis elevadas 80 mg/día por 4 meses (77)					
La administración de simvastatina redujo adiponectina independiente de la dosis en pacientes con hipercolesteronemia (85)					
No se observaron efectos sobre adiponectina en pacientes hipercolesterolémicos hipertensos que reciben 20 mg / día de simvastatina durante 2 meses (86)					
Del mismo modo, a lo que observado para atorvastatina, la simvastatina no afecta a la adiponectina en casos de resistencia a la insulina como se demuestra en pacientes diabéticos con hipercolesterolemia, y sobrepeso, pacientes obesos prediabéticos o con síndrome metabólico (10)					

<p>En voluntarios sanos e hipercolesterolémico pravastatina a 10 mg / día durante 12 semanas o 4 meses, respectivamente, no afectaron significativamente la sensibilidad a la insulina o adiponectina plasmática Por otro lado, En pacientes con ECV documentada y colesterol total elevado o alteración de la tolerancia a la glucosa, pravastatina durante 6 meses Aumento significativo de las concentraciones plasmáticos de adiponectina (5,87,88)</p>			Pravastatina		
<p>Fluvastatina a 80 mg / día en combinación con modificación en el estilo de vida durante 12 semanas no afectó significativamente la adiponectina plasmática en pacientes dislipidémicos no diabéticos comparados con individuos que solo cambiaron el estilo de vida solos (78)</p>					
<p>Pitavastatina a 2 mg / día durante 6 meses en pacientes diabéticos restauró la adiponectina sérica a niveles similares a los observados en individuos no diabéticos. Ningún efecto de pitavastatina en adiponectina se ha observado en el grupo de hipercolesterolemia, principalmente sujetos no diabéticos (89,90)</p>			Pitavastatina		
<p>Rosuvastatina a 10 mg / día en pacientes con hipercolesterolemia primaria dio lugar a un aumento significativo en el suero adiponectina (+ 66.7%) [58]. En un estudio similar, la rosuvastatina. a 10 mg / día durante 12 semanas combinada con una intervención en el estilo de vida durante 24 semanas aumentó la adiponectina sérica en un 108% y 142.7% en hipercolesterolémicos, no diabéticos, no hipertensos. Por lo tanto, parece Que el tratamiento de estilo de vida y la rosuvastatina tienen efectos aditivos. con respecto a la adiponectina (91,92)</p>					
<p>Los estudios clínicos han mostrado incrementos de hasta un 43,2% con atorvastatina y hasta un 35,4% con pravastatina (83,88)</p>					
<p>Una dosis baja de simvastatina no afecta la resistencia a la insulina en sujetos pre-diabéticos con sobrepeso y no tiene efecto sobre la leptina o niveles de adiponectina. Ningún tratamiento indujo cambios en las concentraciones de leptina o adiponectina (10)</p>					
<p>La hipótesis de una relación entre el uso de estatinas y las concentraciones séricas de leptina, parece carecer de fundamento. Los estudios que investigan el impacto de la terapia con estatinas en la concentración de leptina plasmática han encontrado resultados controversiales. Algunos estudios sugieren que el efecto sobre la concentración de leptina podría limitarse a las estatinas lipofílicas, debido a su capacidad de atravesar la membrana celular (93)</p>					

El tratamiento con estatinas redujo significativamente las concentraciones de lípidos y leptina (94).						
Atorvastatina y simvastatina disminuyen la expresión de ARNm de leptina (95).						
Rosuvastatina (80-10 mg/ día) y atorvastatina (80- 40 mg/ día) durante 6 meses, disminuyen las concentraciones plasmáticas de leptina y aumentan los de adiponectina; sin embargo, tiene mayor impacto sobre el nivel de adipocitoquinas la rosuvastatina (96).						
Atorvastatina y simvastatina, disminuye la expresión de ARNm y la secreción de leptina y aumento en las concentraciones plasmáticas de adiponectina (95).						
Después de la intervención con lovastatina durante tres meses , se redujeron las concentraciones de leptina (97).						
El tratamiento durante 6 meses con atorvastatina (10mg/ día), disminuyó significativamente las concentraciones de leptina (98).						
Luego de administrar atorvastatina 80mg/día a mujeres con síndrome metabólico y evaluar marcadores lipogénicos, inflamatorios y trombogénicos después de la semana 6 y de la semana 12. No se encontraron diferencias en el nivel sérico de leptina (99).						
Atorvastatina a dosis bajas (10 mg/ día) en pacientes con síndrome metabólico, disminuyó el nivel de adiponectina después de 2 meses de tratamiento; pero después de 4 meses y 6 meses de tratamiento, no fueron diferentes las concentraciones plasmáticas respecto a la primera medición (a los 2 meses) (100).		2 mese s	4 y 6 meses			

*En la celda de trama oscura se indica el incremento de las concentraciones plasmáticas, en la de trama horizontal se indica su disminución y en la trama oblicua se indica que no tiene efectos sobre las concentraciones séricas de la adipocitoquina específica a la cual hace referencia el estudio

Estatinas

Este grupo farmacológico, tiene la capacidad de disminuir las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), mediante el bloqueo de una etapa de la ruta biosintética del colesterol; la inhibición competitiva de la enzima 3-hidroxi-3metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), la cual cataliza la conversión de 3-hidroxi-3metil-glutaril-coenzima A a mevalonato para continuar la síntesis de otros precursores hasta llegar a colesterol, el cual hace parte de uno de los constituyentes de la porción lipídica de las LDL; secundario a la disminución de colesterol intracelular, se

activa la proteína de unión a elementos de respuesta a esterol (SREBP), un factor de transcripción que induce la expresión del gen que codifica para el receptor de LDL hepático, de manera que se aumenta la captación hepática de LDL, lo que contribuye al descenso de las cantidades circulantes en plasma (101,102). Las estatinas disminuyen el ensamblaje y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y su depuración vía receptores LDL, por lo que se reducen también los triglicéridos plasmáticos en aproximadamente 10 a 20% y, por un mecanismo poco conocido, producen un ligero aumento de HDL, que puede estar entre el 1 y el 10% (12,103,104). La inhibición enzimática ocasionada por este grupo farmacológico, ocasiona una disminución de la formación de isoprenoides a partir del mevalonato, lo que da lugar a una reducción de la adición de moléculas hidrófobas a las proteínas G pequeñas e impacta directamente en su anclaje a la membrana celular y como consecuencia, se modifica la transcripción de genes que codifican para la síntesis de proteínas que se relacionan con la proliferación, adhesión, migración celular, la formación del citoesqueleto, estructura y tránsito vesicular, elementos bajo los cuales se explica la inhibición generada por las estatinas sobre el crecimiento de las células musculares lisas, adhesión celular, producción de tromboxano A₂ (TxA₂), activación plaquetaria, secreción de proteína C reactiva (PCR), síntesis de IL-6 e IL-1 β , expresión del receptor I de angiotensina II, estrés oxidativo y aumento de la síntesis de óxido nítrico; todas estas acciones configuran los efectos antiproliferativos, antiaterogénicos, antitrombóticos, antiinflamatorios y un leve descenso de la presión arterial ocasionados por este grupo de fármacos (103,105–113).

Las estatinas se diferencian en las de alta intensidad farmacológica, las cuales pueden disminuir en un 50% las concentraciones de LDL (Atorvastatina a 80 y 40 mg/día); de mediana intensidad, que reducen entre el 30 al 49% de LDL (Atorvastatina a 20 mg/día) y las de baja intensidad, que logran ocasionar descensos en las concentraciones de LDL, de hasta el 30 % (Lovastatina a 20 mg/día) (12,114–116).

Las estatinas se asocian a menudo con dolor muscular, rigidez, calambres o debilidad sin claros signos de daño muscular, según algunas investigaciones por afectaciones sobre las mitocondrias de los miocitos (103); también pueden provocar incremento de la actividad de la creatin-fosfoquinasa en el suero sanguíneo que clínicamente da lugar a rabdomiolisis (107,117).

El uso concomitante de estatinas especialmente con gemfibrozilo, incrementa el riesgo de miotoxicidad, mediada por la inhibición competitiva del CYP3A4 y por inhibición de la glucuronidación, con la cual se reduce el metabolismo de las estatinas y la eliminación especialmente de las liposolubles (12,118). Otras manifestaciones de sus reacciones adversas medicamentosas (RAM) están representadas por malestar gastrointestinal (Náuseas, dispepsia, diarrea, esteñimiento), cefalea, fatiga, parestesias, mayor riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición, elevación reversible de transaminasas hepáticas y daño renal producido por la mioglobina (104,107,117,119,120).

Sin embargo; de todos ellos, el más grave es la rabdomiolisis caracterizada por dolor muscular, necrosis muscular y mioglobinuria que conduce a dalo renal, circunstancia que puede verse agravada si estos fármacos se administran de manera conjunta con otros metabolizados vía citocromo P-450 como la ciclosporina, eritromicina o el ketoconazol (104,121).

Los diferentes medicamentos que hacen parte del grupo farmacológico denominado estatinas, tienen características disímiles en cuanto a la biodisponibilidad, hidro/liposolubilidad, metabolismo mediado por enzimas del CYP-450 y transporte celular (122); a continuación en la tabla 3, se enuncian algunas características farmacocinéticas de las estatinas.

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de las estatinas (123–127).

Fármaco	Bd (%) ¹	T1/2 ² (Hrs)	Vd ³ (L)	UPP ⁴ (%)	Metabolismo	EH(%) ⁵	Sustrato Gp P ⁶	Sustrato OATP1B1	Administración
Atorvastatina	12/ (Con alimento disminuye en un 13%)	15-30	380	98	CYP3A4	≥ 70	Si	+++ ^a	Forma ácida
Lovastatina	<5/ (Con alimento aumenta en un 50%)	1,1-2,9	4 L/Kg ^c 5 L/Kg ^d	95	CYP3A4	≥ 70	Si (Forma Ácida)	++ (Forma Ácida)	Forma lactona
Rosuvastatina	20/ (No modifica con alimento)	20,8	134	88	CYP2C9 CYP2C19	≤ 20	No	+++	Forma ácida
Simvastatina	<5/ (No modifica con alimento)	1,9-3	-	95	CYP3A4 (+) CYP3A5	≥ 80	Si (Forma Ácida)	++ (Forma Ácida)	Forma lactona
Pravastatina	17/ (Con alimento disminuye en un 30%)	0,8-2,8	35	43-55	CYP3A// Sulfatación (+)	≤ 20	Si	+++	Forma ácida
Fluvastatina	10-35/ (Con alimento disminuye entre un 25-35%)	0,5-2,3	24,5	98	CYP2C9	≥ 70	?	+ ^b	Forma ácida
Pitavastatina	51	12	148	>99%	Glucuronidación CYP2C9 CYP3A4	≤ 10	No	+++	Forma ácida

1. Bd: Biodisponibilidad. 2. T1/2: Semivida de eliminación. 3. Vd: Volumen de distribución. 4. UPP: Unión a proteínas plasmáticas. 5. EH: Extracción Hepática. 6. Gp P: Glicoproteína P.

a. Aún está por definirse el papel de OATP1B1, para el ingreso de atorvastatina al hepatocito.

b. In vivo, tiene una afinidad por OATP1B1 limitada

c. Volúmen aparente de distribución en perros

d. Volúmen aparente de distribución en ratas

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar las concentraciones séricas de leptina y adiponectina, según el régimen de estatina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar si existen diferencias entre las concentraciones séricas de leptina y adiponectina, en función de la estatina prescrita.
- Determinar si existe diferencias en las concentraciones séricas de leptina y adiponectina de acuerdo con los regímenes de dosificación de atorvastatina.

CAPÍTULO 4

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación fue planteada bajo las características de un estudio de tipo observacional, transversal, analítico y de nivel relacional. Fueron utilizadas 76 muestras de suero, almacenadas en el laboratorio de bioquímica aplicada de la Universidad de Caldas.

Los criterios de inclusión fueron la aceptación voluntaria a participar en el estudio, mediante la firma del consentimiento informado; pacientes diagnosticados con dislipidemia por el médico tratante y que estuvieran manejados farmacológicamente con lovastatina o atorvastatina en cualquier dosificación por lo menos durante un año. Los criterios de exclusión fueron que al momento de la extracción de la muestra, los participantes estuvieran consumiendo de manera concomitante medicamentos agonistas adrenérgicos, bloqueadores beta adrenérgicos, fibratos, glucocorticoides, insulina, antipsicóticos y/o estrógenos.

Consideraciones éticas

Este proyecto se formuló y fue presentado ante el comité de bioética del Hospital San Antonio del municipio de Villamaría (Caldas), quien autorizó su ejecución. Se dispuso que la estudiante de maestría Leidy Yurani Cárdenas Parra, tendría acceso a la información de las historias clínicas electrónicas, con el usuario y contraseña de la coordinadora de calidad de la institución; para esto, se utilizó el computador auxiliar de la oficina de estadística del Hospital, en donde el acceso solo estaba permitido en presencia del coordinador de estadística. Los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes, se registraron en un archivo plano de Excel.

Los asistentes a consulta médica del programa de paciente crónico, que estaban intervenidos con estatinas, fueron abordados por el tutor José Henry Osorio, para explicar

respecto al proyecto; objetivos, metodología, procedimiento para extracción de la muestra de sangre y sus riesgos, beneficios de participar en el estudio, la confidencialidad de la información obtenida y la publicación de los resultados generales de la investigación. Las personas que voluntariamente aceptaron participar, firmaron el consentimiento y fueron trasladadas por auxiliares de enfermería de la institución a la sala de procedimientos, para la extracción de la muestra de sangre; los tubos se rotularon con un número de identificación, asignado por los investigadores.

Este estudio se realizó bajo principios éticos que salvaguardan la dignidad humana, el bienestar y promueven el respeto por los derechos supremos, tutelados por la Constitución Política de Colombia y los bienes jurídicos de los participantes; se realizó con el fin de contribuir a dilucidar algunos aspectos biológicos, importantes para la comunidad científica y que mejoran el conocimiento actual, frente a la intervención de pacientes con riesgo cardiovascular. Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación obedece a un riesgo mínimo (128).

Datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas

Se revisaron las historias clínicas electrónicas, de quienes cumplieron los criterios para participar en éste estudio. Se obtuvieron los datos de identificación (Nombre, sexo, edad), fue necesario registrar el nombre del participante, para verificar que el consentimiento estuviera firmado y almacenado en el archivo de gestión documental del laboratorio; las variables sexo y edad, fueron obtenidas de cada historia porque son características que pueden relacionarse con la concentración sérica de las adipocitoquinas estudiadas, y por supuesto; de especial interés para el análisis de la información. Otros datos obtenidos de

las historias fueron el índice de masa corporal y medicamentos consumidos al momento de la extracción de sangre.

La información obtenida se registró en un archivo plano de Excel (Cada participante tuvo un número asignado que lo identificó), que posteriormente se importó a un archivo de almacenamiento genérico tipo sav del programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* por sus siglas en inglés).

Cuantificación de las concentraciones de leptina y adiponectina

Se realizó la medición de adipocitoquinas mediante la técnica de inmunoensayo (*Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay*) ELISA sándwich“DAS” (*Double Antibody Sandwich*) cuantitativa.

Se usaron los kits Leptin-ELISA KAP2281 (DIAsource) y Adiponectin-ELISA KAPME09 (DIAsource), para el desarrollo de las pruebas inmunoenzimáticas. Para cada prueba, se montaron 5 calibradores (estándar) y 2 controles; y se siguieron las recomendaciones del fabricante, sin modificar el protocolo.

Esta técnica requirió de la fijación de un anticuerpo monoclonal específico para cada marcador (leptina y adiponectina) a una microplaca, que posteriormente se incubó con la muestra de sangre y una vez formado el inmunocomplejo, se agregó un conjugado que de otro anticuerpo específico con una enzima (peroxidasa), el cual; se unió a cada marcador dando origen a una especie de sándwich, de manera que la adipocitoquina específica quedó en la mitad de los dos anticuerpos. Finalmente, se agregó un sustrato/cromógeno que reaccionó con la enzima del conjugado y como consecuencia cambió el color del contenido de la microplaca, dicha reacción se detuvo al agregar la solución de parada.

La determinación de la concentración de los marcadores (leptina y adiponectina) se hizo mediante una reacción colorimétrica, usando el equipo lector de micro ELISA (TitertekMultiscan™) a una absorbancia de 450 nm. Las absorbancias obtenidas de los estándares se graficaron junto con las de los marcadores medidos, y de la diferencia entre la curva de calibración y la de cada adipocitoquina se obtuvieron las concentraciones respectivas.

Análisis de datos

Se llevo a cabo inicialmente el análisis exploratorio de los datos, el cual permitió establecer el procesamiento de información adecuado tanto para las variables numéricas, como para las categóricas; al revisar la información general de sus valores: atípicos, discontinuidades, forma de la distribución; calificación como dependientes o independientes y se establecieron los estratos de análisis (grupos) según el régimen de estatina que consumían los participantes; esto último, porque las estatinas son distintas en sus características farmacocinéticas, así como en la intensidad farmacológica, lo que pueden ser elementos importantes para tener en cuenta, en el análisis de los efectos extralipídicos.

Luego se realizó el análisis descriptivo, en el cual se hallaron las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables numéricas; así como, las frecuencias y porcentajes de las categóricas; para cada uno de los grupos de análisis: Lovastatina 20 mg/ día; atorvastatina 20 mg/ día y atorvastatina 40 mg/ día. A partir de los valores de referencia de las concentraciones séricas de leptina y adiponectina, reportados en la literatura; se clasificaron las concentraciones de estas dos hormonas halladas en el suero de los participantes, en tres diferentes niveles: Inferior, normal y superior.

Se asumió un valor alfa de 0,05 como referencia para establecer significancia en el análisis relacional y posterior a los resultados de las pruebas de normalidad; se aplicaron los estadígrafos no paramétricos H- Kruskal Wallis y U Mann – Whitney según la agrupación. Primera agrupación, lovastatina 20 mg/ día Vs atorvastatina 20 mg/ día Vs atorvastatina 40 mg/ día; segunda agrupación, lovastatina Vs atorvastatina; tercera agrupación, atorvastatina 20 mg/ día Vs atorvastatina 40 mg/ día.

Finalmente se aplicó la prueba de Spearman, para las pruebas de correlación entre las concentraciones de leptina y adiponectina; y a su vez para correlacionarlas con la edad y el IMC. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* por sus siglas en inglés) versión 25 de la empresa IBM- Estados Unidos (129).

Se realizaron diferentes gráficos para favorecer la visualización e interpretación de los datos; se ilustraron barras agrupadas, para comparar los diferentes medicamentos que consumían los participantes de los grupos de análisis (estratos de análisis); histogramas de frecuencia, para representar las frecuencias absolutas de las concentraciones séricas de leptina y adiponectina, en cada grupo de análisis; pirámides poblacionales, para mostrar las frecuencias de las concentraciones séricas de leptina y adiponectina de cada grupo de análisis, distribuidas en tres categorías: Inferior, normal y superior, respecto a los valores de referencia de adipocitoquinas, disponibles en la literatura; las barras de error, se utilizaron para esquematizar los valores continuos de las edades, IMC y de las concentraciones de leptina y adiponectina, en donde de manera visual se pueden comparar especialmente la media con su intervalo de confianza al 95% entre los grupos de análisis y si existe homogeneidad de los datos; a su vez, los diagramas de cajas y

bigotes, se usaron para visualizar las edades, IMC y las concentraciones de leptina y adiponectina desde una medida por cuartiles, que permite observar inicialmente la simetría de los datos, los valores atípicos y si existe homogeneidad o diferencia en la distribución de las mismas, entre los grupos de análisis; y por último, el gráfico de puntos expone la distribución de las concentraciones séricas de leptina Vs de adiponectina, que permitieron la visualización de las tendencias, la variabilidad y/o dispersión de las medidas de una, respecto a la otra.

CAPÍTULO 5
RESULTADOS

Cumplieron criterios de inclusión 105 voluntarios que asistieron a consulta externa del programa de paciente crónico, del Hospital San Antonio del municipio de Villamaría (Caldas). Tras aplicar los criterios de exclusión, 76 participantes pudieron continuar en el estudio; a quienes posteriormente las auxiliares de enfermería del hospital, tomaron las muestras de sangre, para luego ser almacenadas en el Laboratorio de Bioquímica Aplicada de la Universidad de Caldas.

30 voluntarios consumían 20 mg/ día de lovastatina, 26 consumían 20 mg/ día de atorvastatina y los 20 restantes consumían 40 mg/ día de atorvastatina. En la Tabla 4, se presentan los descriptivos relacionados con la edad e IMC, para los tres grupos de análisis.

Tabla 4. Edad e IMC frente a los grupos de análisis, según el régimen de estatina

		Media (IC 95%)	EEM	Moda	DE	Mínimo	Máximo	Total de participantes		
								Percentiles		
								25	50	75
Edad (Años)	Lovastatina 20 mg / día	61,96 (56,9-67,02)	2,58	55	14,16	25	85	54	61	75,25
	Atorvastatina 20 mg / día	64,3 (60,24-68,36)	2,07	70	10,55	41	79	55,25	66,5	73
	Atorvastatina 40 mg / día	65,35 (59,84-70,86)	2,81	57	12,6	42	92	57	65	74,5
IMC (mg/dl)	Lovastatina 20 mg / día	25,15 (22,88-27,42)	1,16	17,59	6,38	17,59	46,14	20,24	23,85	29,12
	Atorvastatina 20 mg / día	25,86 (24,53-27,19)	0,68	20,42	3,47	20,42	35,06	23,23	25,5	28,18
	Atorvastatina 40 mg / día	26,75 (25,20-28,20)	0,79	20,89	3,57	20,89	36,31	24,11	26,2	28,3

IMC: Índice de Masa Corporal. IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%. EEM: Error Estándar de la Media. DE: Desviación Estándar.

La edad promedio de quienes consumían lovastatina 20 mg/día, era de 61,96 años; de quienes consumían atorvastatina 20 mg/día, 64,3 años y por último; los que consumían atorvastatina 40 mg/ día, tenían un promedio de edad de 65,35 años (Gráfico 1). Se identifica un mayor promedio de edad en el grupo atorvastatina 40 mg/ día; así como también, se identificó en este grupo de análisis, el máximo de edad en los participantes, con una diferencia de 7 años respecto al máximo de edad del grupo lovastatina. El P50

fue mayor en los participantes que consumían atorvastatina en cualquier dosificación, frente a quienes consumían lovastatina (Tabla 4 y gráfico 2).

Gráfico 1. Barras de error. Edad según el régimen de estatina

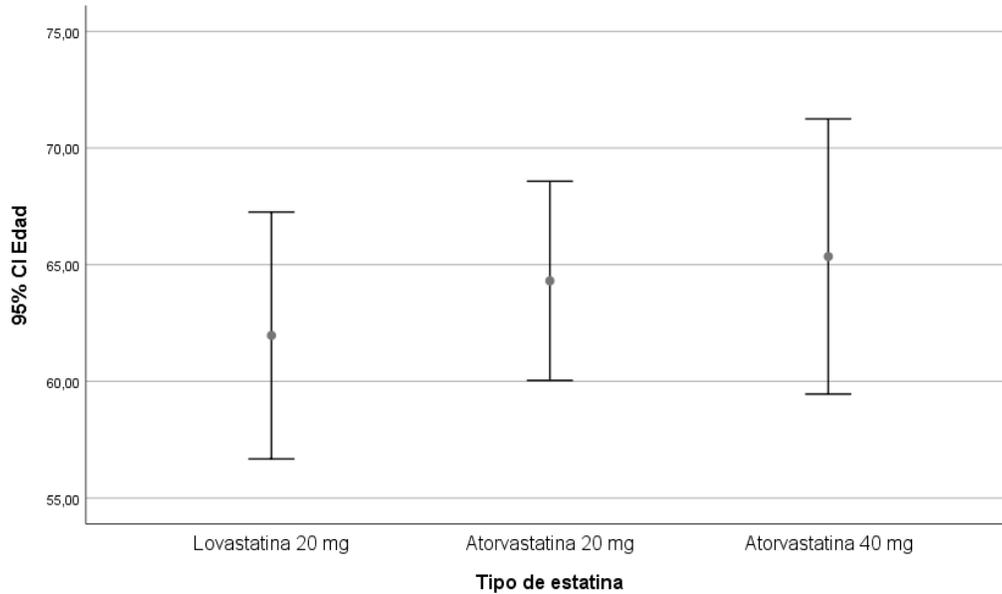
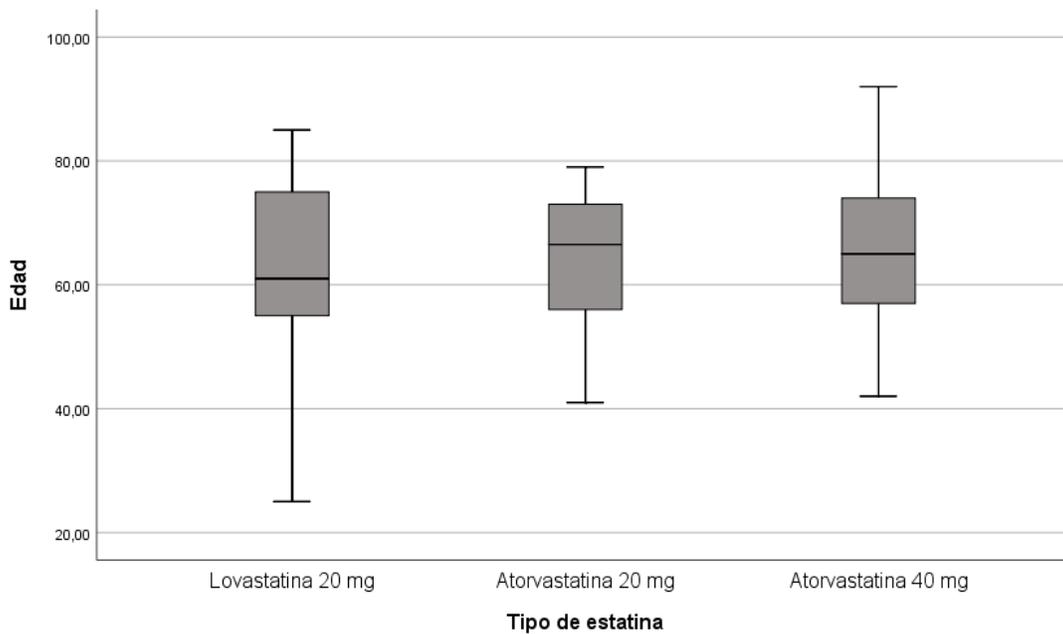


Gráfico 2. Cajas y bigotes. Edad según el régimen de estatina



El promedio de IMC (índice de Masa Corporal) fue de 25,1 en los participantes que consumían lovastatina, 25,8 en quienes consumían atorvastatina 20mg/día y 26,7 en quienes estaban intervenidos con atorvastatina 40 mg/día. El mayor promedio de IMC se encontró en los participantes que consumían 40 mg/ día de atorvastatina, seguido de quienes consumían atorvastatina 20 mg/ día; y por último, lovastatina 20 mg/día (Tabla 4 y gráfico 3). Los mayores P50 se identificaron en los participantes que consumían atorvastatina en cualquier dosificación; y el mayor P75 en el grupo lovastatina 20 mg/ día (Tabla 4 y gráfico 4).

Gráfico 3. Barras de error. Índice de masa corporal según el régimen de estatina

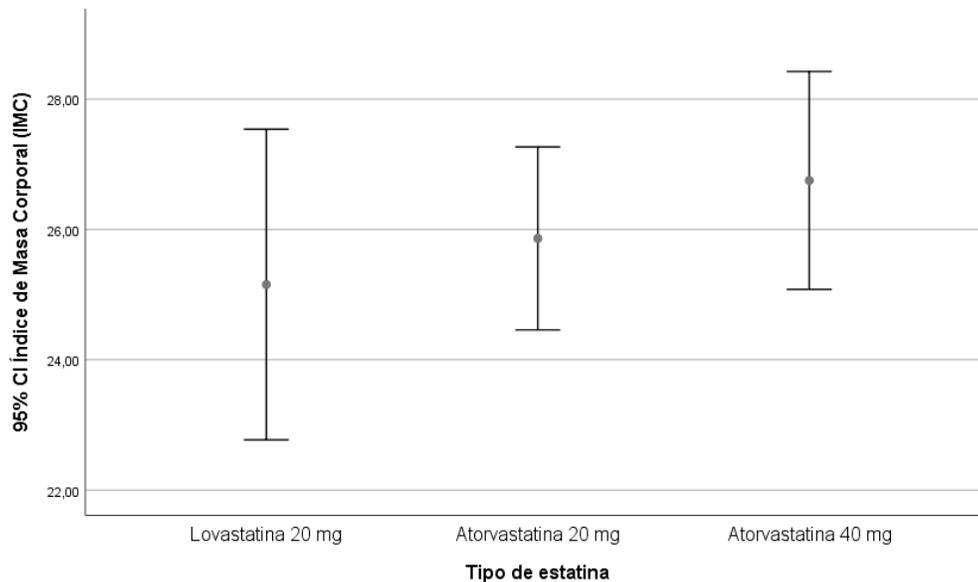
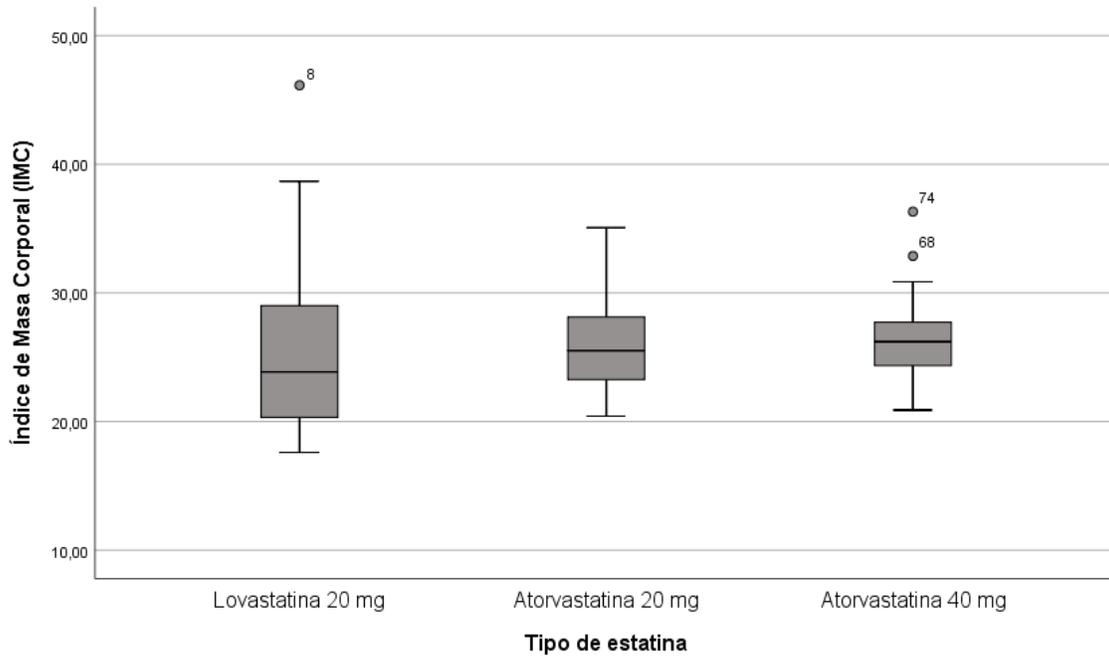
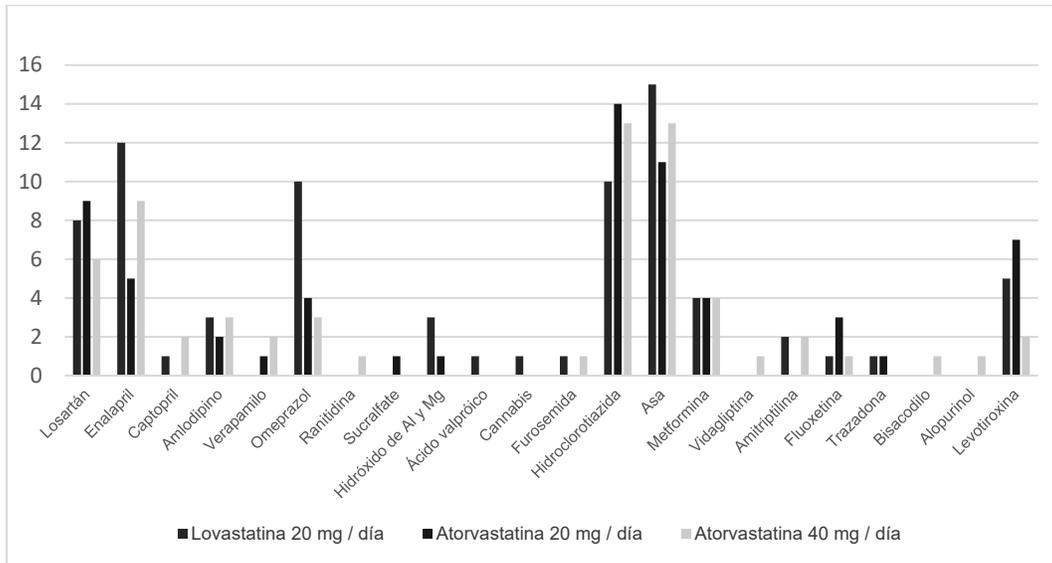


Gráfico 4. Cajas y Bigotes. Índice de masa corporal según el régimen de estatina



Los participantes de este estudio, eran asistentes al programa de paciente crónico del Hospital San Antonio; y por supuesto, se les estaba realizando intervención a sus patologías de base; por lo que, además de las estatinas consumían otros medicamentos. A continuación en el Gráfico 5, se representa el consumo de otros medicamentos, en función de la terapia farmacológica con estatinas.

Gráfico 5. Intervención concomitante con otros medicamentos, en función del régimen de estatina



Los medicamentos más consumidos en los tres grupos de análisis, según la estatina y régimen prescrito, fueron losartán, enalapril, omeprazol, hidroclorotiazida y asa; quienes recibían intervención con lovastatina, tenían mayor consumo concomitante de asa, seguido de enalapril, omeprazol, hidroclorotiazida y losartán. El grupo atorvastatina 20 mg/día, consumían con mayor frecuencia hidroclorotiazida, seguido de asa, losartán, levotiroxina, enalapril, omeprazol y metformina; y por último, los participantes del grupo atorvastatina 40 mg/ día, consumían con mayor frecuencia, asa e hidroclorotiazida, seguido de enalapril, losartán, omeprazol y metformina.

A los participantes, se les midieron las concentraciones en sangre de leptina y adiponectina. En los Gráficos 6 y 7, se presentan los histogramas de frecuencia de los valores de cada adipocitoquina, y en la tabla 5 se muestran las concentraciones resultantes, diferenciados según el tipo de estatina y la dosificación de la misma.

Gráfico 6. Histograma de frecuencias. Concentraciones séricas de leptina respecto al régimen de estatina

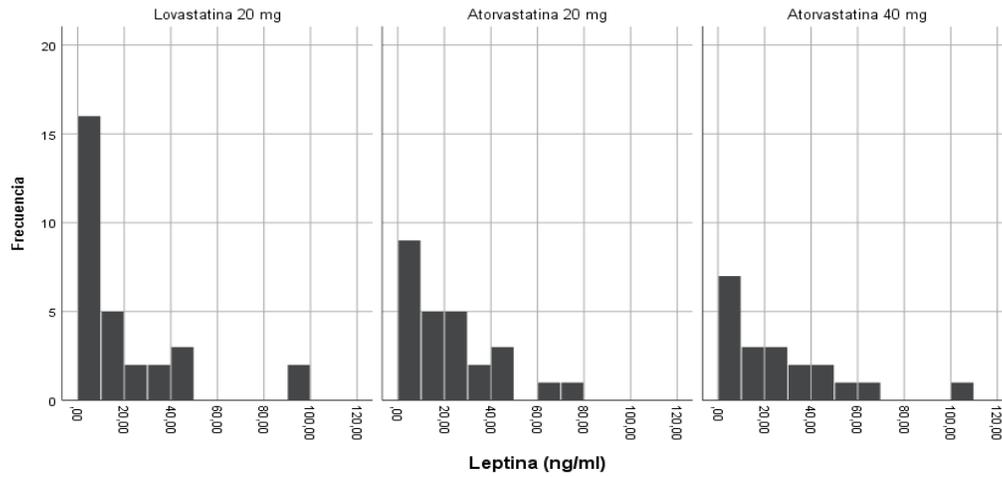


Gráfico 7. Histograma de frecuencias. Concentraciones séricas de adiponectina respecto al régimen de estatina

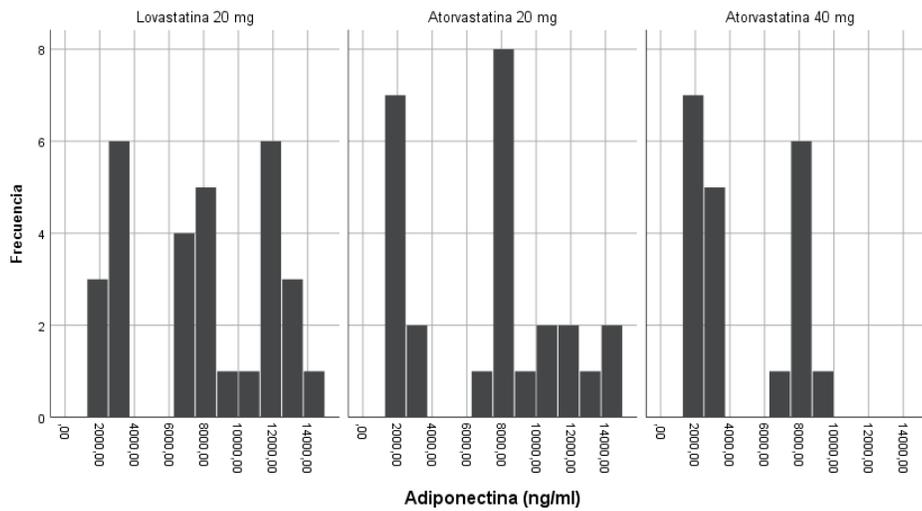


Tabla 5. Régimen de estatina frente a concentraciones séricas de leptina y adiponectina.

		n	Media (IC 95%)	EEM	Moda	DE	Mínimo	Máximo	Total de participantes N=76		
									Percentiles		
									25	50	75
Lovastatina 20 mg / día	Leptina	30	18,36 (9,52-27,22)	4,52	0,51	24,73	0,51	95,36	1,34	8,70	27,08
	Adiponectina		7832,2 (6375,7-9288,7)	743,1	2142,8	4070,2	2142,8	13973,0	2697,3	8103,0	11744,8
Atorvastatina 20 mg / día	Leptina	26	21,10 (13,04-29,18)	4,12	0,00	21,00	0,00	73,00	1,61	16,48	31,90
	Adiponectina		7272,9 (5659,3-8886,6)	823,3	2346,8	4198,0	1416,2	14500,0	2346,8	8191,5	10554,0
Atorvastatina 40 mg / día	Leptina	20	26,31 (14,74-37,89)	5,91	0,35	26,41	0,35	101,31	5,36	17,93	40,01
	Adiponectina		4827,9 (3559,5 – 6096,4)	647,1	1867,8	2894,1	1867,8	9318,0	2372,6	3156,1	8050,0

IC: Intervalo de Confianza al 95%. EEM: Error Estándar de la Media. DE: Desviación Estándar

El promedio de concentraciones de leptina, así como el P50 y el P75 fueron mayores en quienes consumían atorvastatina 40 mg/ día, seguido de quienes consumían atorvastatina 20 mg/ día y por último, quienes estaban intervenidos con lovastatina 20 mg/ día. Es de interés que en los participantes que consumían atorvastatina 40 mg / día, el P50 de las concentraciones de leptina, fue más del doble frente que en quienes consumían lovastatina (Tabla 5 y Gráfico 11).

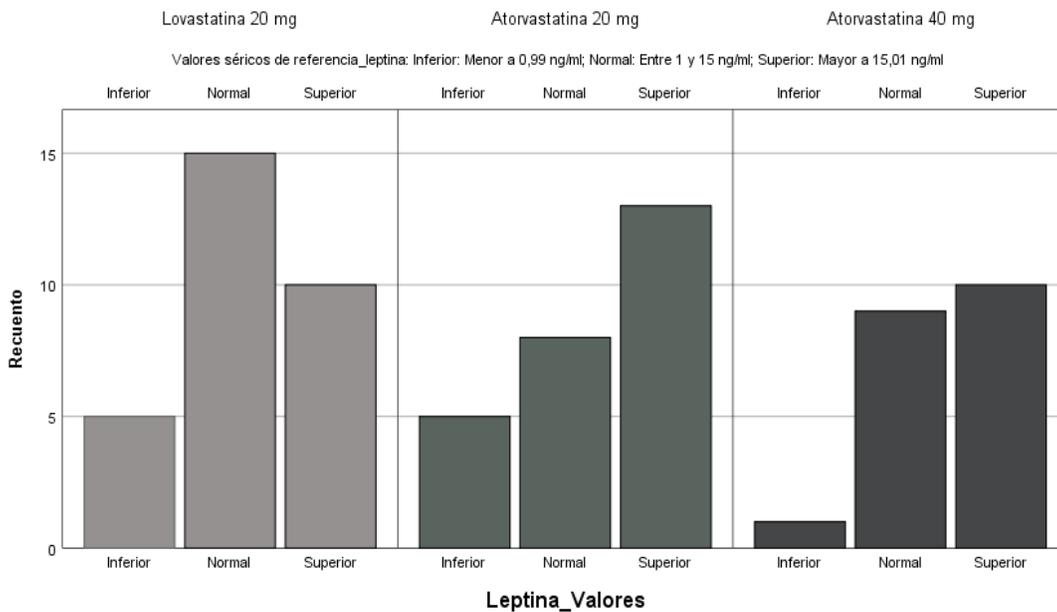
El mayor promedio de adiponectina, se encontró en los participantes que consumían lovastatina 20mg/ día, seguido del grupo atorvastatina 20 mg/ día y por último, en quienes estaban intervenidos con atorvastatina 40 mg/ día, en los que además; se identificó que el promedio de las concentraciones de adiponectina, fue inferior al límite mínimo del intervalo de confianza de las concentraciones halladas en los participantes que consumían otros regímenes de estatina (Tabla 5 y Gráfico 13).

Llama la atención, que el P50 de las concentraciones séricas de adiponectina en quienes consumían 20 mg /día de atorvastatina, fue más del doble de la P50 de las concentraciones séricas de quienes consumían 40 mg/día de atorvastatina; y que tanto

la media como la mediana entre quienes consumían lovastatina y atorvastatina 20 mg / día, fue similar (Tabla 5 y Gráfico 13).

A continuación en los Gráficos 8 y 9, se representan las concentraciones séricas de leptina y adiponectina, respecto a los valores de referencia y en función del régimen de estatina:

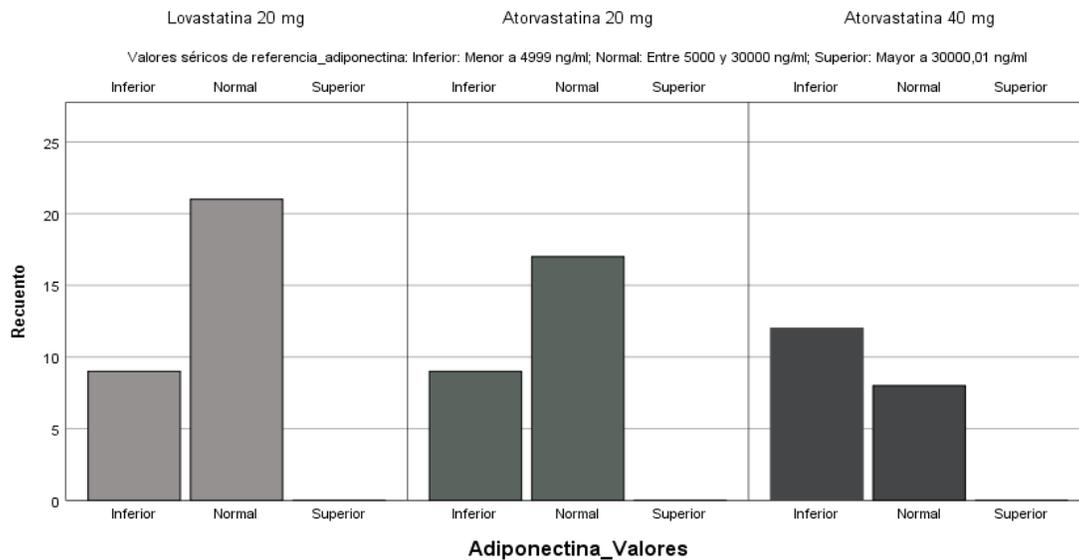
Gráfico 8. Categorización de niveles de leptina respecto a los valores de referencia, en función del régimen de estatina.



Al tomar como base los valores séricos de referencia de leptina, fueron frecuentes las concentraciones de leptina en rango normal, seguido de concentraciones superiores en quienes consumían lovastatina; mientras que, en los participantes del grupo atorvastatina en cualquier dosificación, las concentraciones elevadas fueron más frecuentes que los considerados en rango normal y a su vez estos, más frecuentes sobre las

concentraciones inferiores. Para los tres grupos de análisis las concentraciones inferiores de leptina, se hallaron en menor proporción respecto a concentraciones normales y superiores (Gráfico 8).

Gráfico 9. Categorización de las concentraciones de adiponectina respecto a los valores de referencia, en función del régimen de estatina



No se hallaron concentraciones superiores de adiponectina en ningún grupo de análisis, respecto a los valores de referencia; y en cambio se observó, que los participantes con concentraciones normales superaron a los que tenían concentraciones inferiores en los grupos lovastatina y atorvastatina 20 mg/día; a diferencia de los participantes que consumían atorvastatina 40 mg/ día, en quienes las concentraciones más frecuentes se caracterizaron por ser inferiores al rango considerado como normal (Gráfico 9).

Finalmente, con relación a los grupos de estudio y en contraste con los valores séricos de referencia de adiponectina; se aprecia que tuvieron mayores concentraciones en rango normal, quienes consumían lovastatina 20 mg/ día, que quienes consumían

atorvastatina en cualquier régimen; de manera adicional se observó, que mayores dosis de atorvastatina se relacionaron con mayor frecuencia de concentraciones en rangos inferiores de adiponectina, como se representa en el Gráfico 9.

Las concentraciones séricas de leptina y adiponectina respecto a la media y su intervalo de confianza al 95%, frente al régimen de estatina, están representados en las barras de error (Gráficos 10 y 12); y las medianas, así como los percentiles 25 y 75 de las concentraciones de leptina y adiponectina en, respecto al régimen de estatina; se ilustran en los gráficos 11 y 13 de cajas y bigotes.

Las mayores medidas centrales (promedio y P50) de las concentraciones de leptina, se obtuvieron en los participantes que consumían atorvastatina, y entre éstos; se identificó que quienes consumían la dosis más elevada (40 mg/día), obtuvieron medidas centrales superiores frente a los que consumían 20 mg/ diarios; sin embargo, se aprecia similitud entre las concentraciones de leptina para los tres grupos de análisis, al tomar como base el conjunto de medidas centrales y de dispersión (Gráficos 10 y 11).

Gráfico 10. Barras de error. Concentración sérica de leptina frente al régimen de estatina

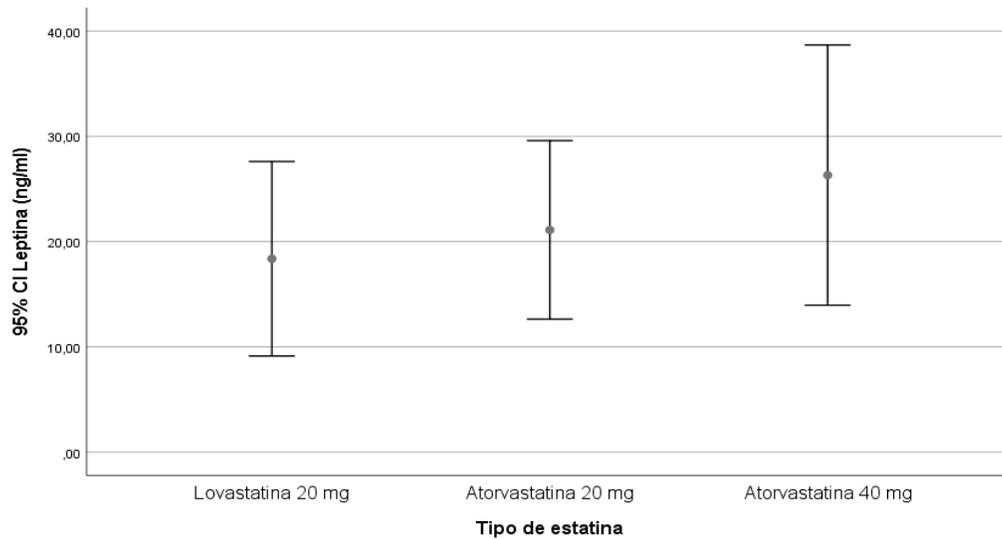
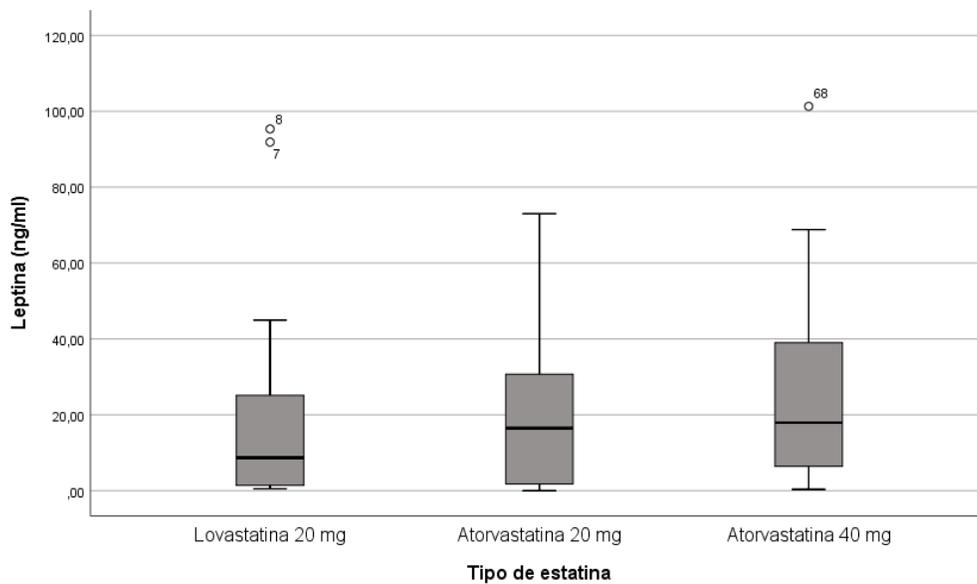


Gráfico 11. Cajas y bigotes. Concentración sérica de leptina frente al régimen de estatina



En contraste, el promedio de las concentraciones séricas de adiponectina fue mayor en quienes consumían lovastatina y se observó, que a mayores dosis de atorvastatina, menores promedios en las concentraciones de adiponectina. El promedio de

adiponectina en quienes consumían 20 mg/ día de atorvastatina es casi el doble, que el promedio en quienes consumían 40mg/ día del mismo medicamento. Las concentraciones de adiponectina son similares en los grupos lovastatina y atorvastatina 20 mg/ día; sin embargo, en el grupo que consumía atorvastatina 40 mg/ día, se identifica una diferencia que consiste en el hallazgo de concentraciones inferiores respecto a los otros grupos de análisis ($p=0,047$) (Gráficos 12 y 13).

Gráfico 12. Barras de error. Concentración sérica de adiponectina frente al régimen de estatina

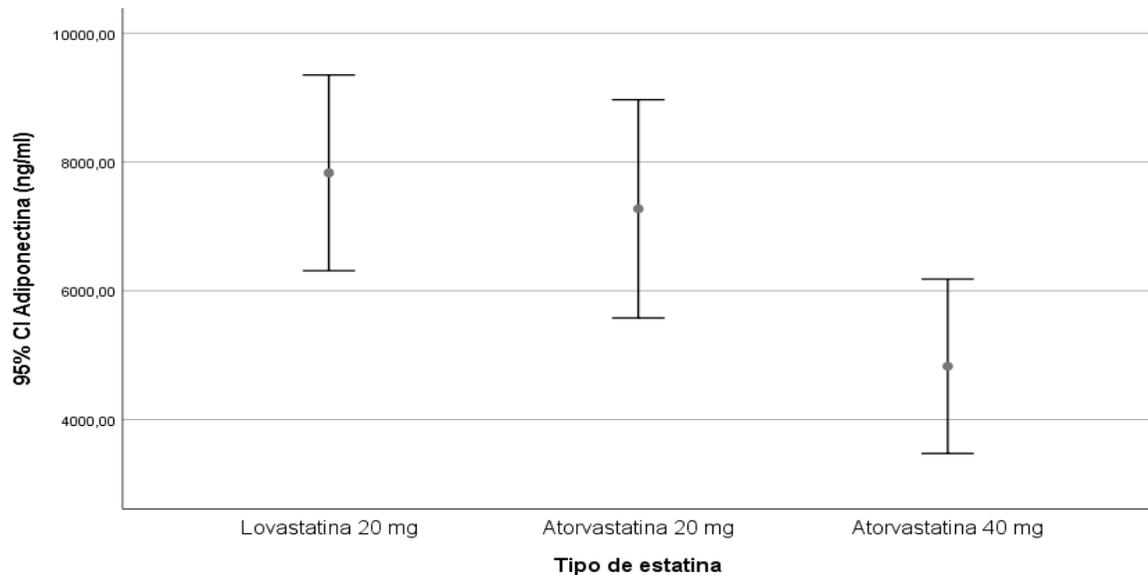
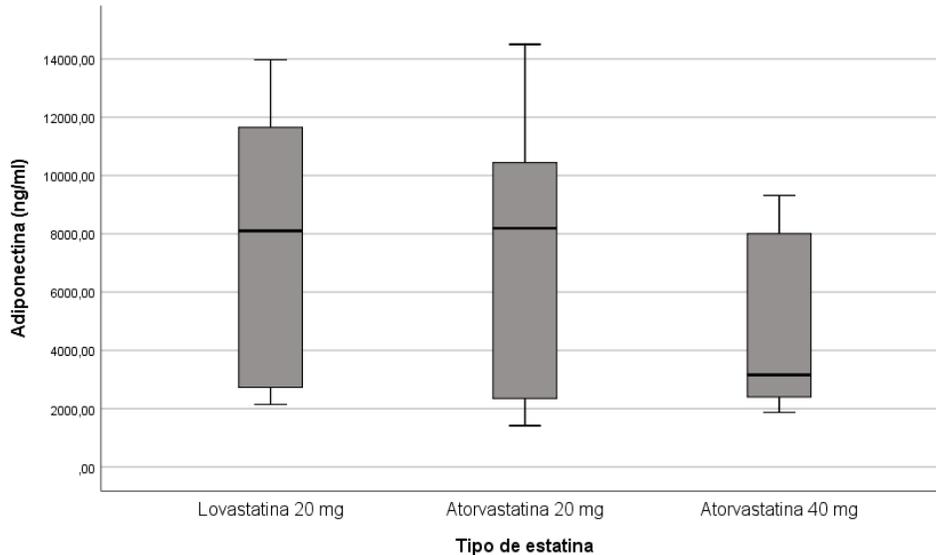


Gráfico 13. Cajas y bigotes. Concentración sérica de adiponectina frente al régimen de estatina



Como se presenta en la Tabla 6, al analizar los resultados plasmáticos de leptina según la intervención farmacológica, se identificó que existen diferencias entre los grupos de estudio; sin embargo, éstas no fueron estadísticamente significativas; de modo que las concentraciones plasmáticas de leptina fueron similares e independientes del medicamento y/o dosificación. Grupos de exposición: Lovastatina 20mg/día Vs Atorvastatina 20 mg/ día Vs Atorvastatina 40 mg/ día ($p=0,322$), grupos Lovastatina Vs Atorvastatina independiente de la dosis ($p=0,195$) y grupos Atorvastatina 20 mg/ día Vs Atorvastatina 40 mg/ día ($p=0,506$).

Respecto a las concentraciones séricas de adiponectina, como se muestra en la tabla 6; se observó que no existe relación estadísticamente significativa entre el tipo y/o dosificación de atorvastatina, respecto a los grupos de exposición: Lovastatina Vs Atorvastatina independiente de la dosis ($p=0,085$); y grupos, Atorvastatina 20 mg/ día Vs

Atorvastatina 40 mg/ día ($p=0,073$); Sin embargo, frente al análisis de los grupos Lovastatina Vs Atorvastatina 20 mg/ día Vs Atorvastatina 40 mg/ día, se hallaron diferencias significativas, consistentes en concentraciones plasmáticas menores de adiponectina, para quienes consumían atorvastatina 40 mg/ día ($p=0,047$).

Tabla 6. Análisis relacional. Régimen de estatina Vs concentraciones séricas de leptina y adiponectina

		Leptina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)		
		Media	Mediana	P Valor ¹	Media	Mediana	P Valor ¹
Lovastatina 20 mg/ día	n= 30	18,36	8,7	0,322	7832,2	8103,0	0,047
Atorvastatina 20 mg/ día	n= 26	21,1	16,48		7272,9	8191,5	
Atorvastatina 40 mg/día	n= 20	26,31	17,93		4827,9	3156,1	

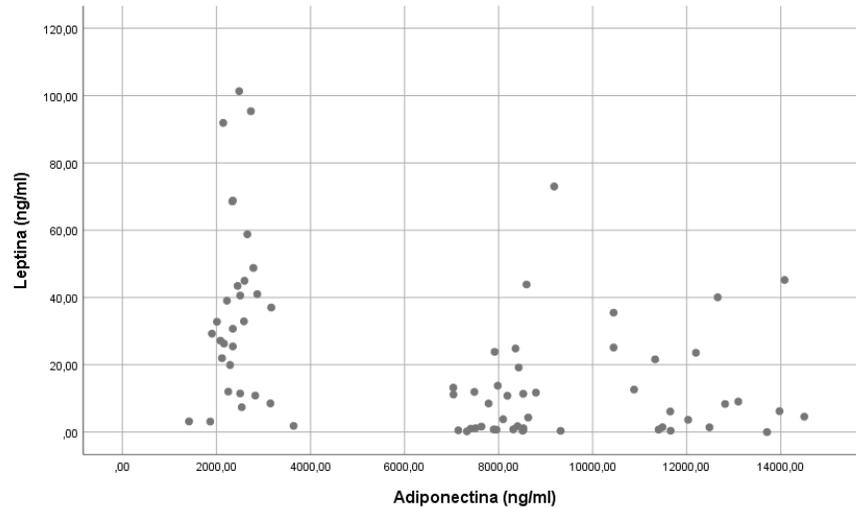
		Leptina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)		
		Media	Mediana	P Valor ²	Media	Mediana	P Valor ²
Lovastatina	n= 30	18,36	8,7	0,195	7832,2	8103,0	0,085
Atorvastatina	n= 46	23,37	16,48		6209,9	7495,5	

		Leptina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)		
		Media	Mediana	P Valor ²	Media	Mediana	P Valor ²
Atorvastatina 20 mg/ día	n= 26	21,1	16,48	0,506	7272,9	8191,5	0,073
Atorvastatina 40 mg/día	n= 20	26,31	17,93		4827,9	3156,1	

1. Estadígrafo utilizado: H-Kruskal-Wallis. 2. Estadígrafo utilizado; U-Mann-Whitney

Como se representa en el Gráfico 14, se encontró una relación inversa entre las concentraciones de leptina y adiponectina; esto es que, a menores concentraciones séricas de leptina, mayores concentraciones de adiponectina (Coeficiente de Correlación de Spearman= $-0,389$; $p=0,001$).

Gráfico 14. Gráfico de puntos. Concentraciones séricas de leptina Vs concentraciones séricas de adiponectina



En la Tabla 7 se presentan las concentraciones de leptina y adiponectina, respecto al sexo y el estado nutricional, calculado a partir del Índice de Masa Corporal (IMC); y con los estadígrafos correspondientes para el análisis relacional. A continuación, se describen los hallazgos:

En promedio para los tres grupos de análisis, según la intervención y régimen terapéutico de estatinas, las mujeres tuvieron concentraciones significativamente superiores de leptina, frente a los hombres ($p=0,018$), y no se identificaron diferencias significativas respecto a las concentraciones de adiponectina frente al sexo ($p=0,733$) (Tabla 7 y Gráficos 15 y 16).

Gráfico 15. Barras de error. Concentración sérica de leptina según el sexo, diferenciada por régimen de estatina

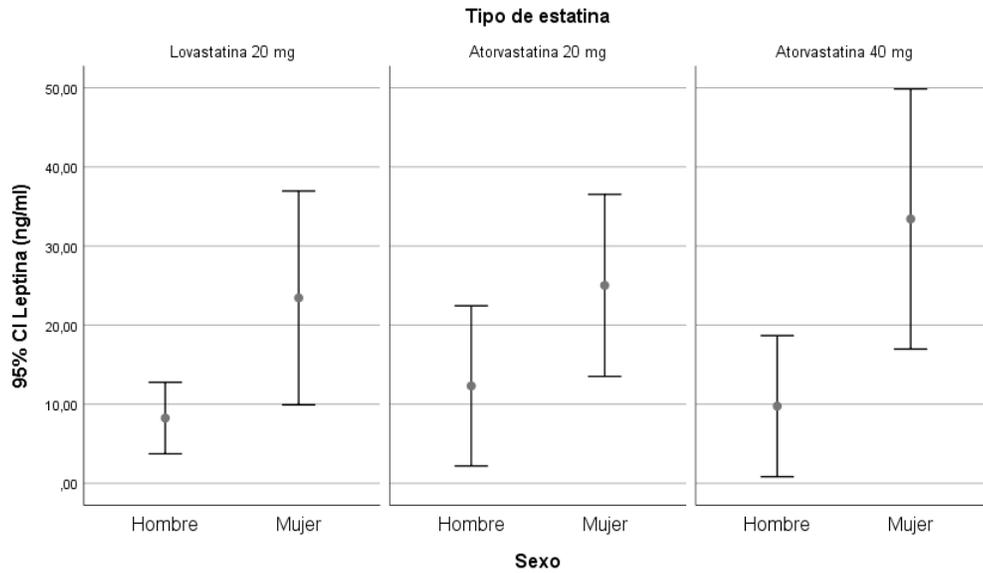
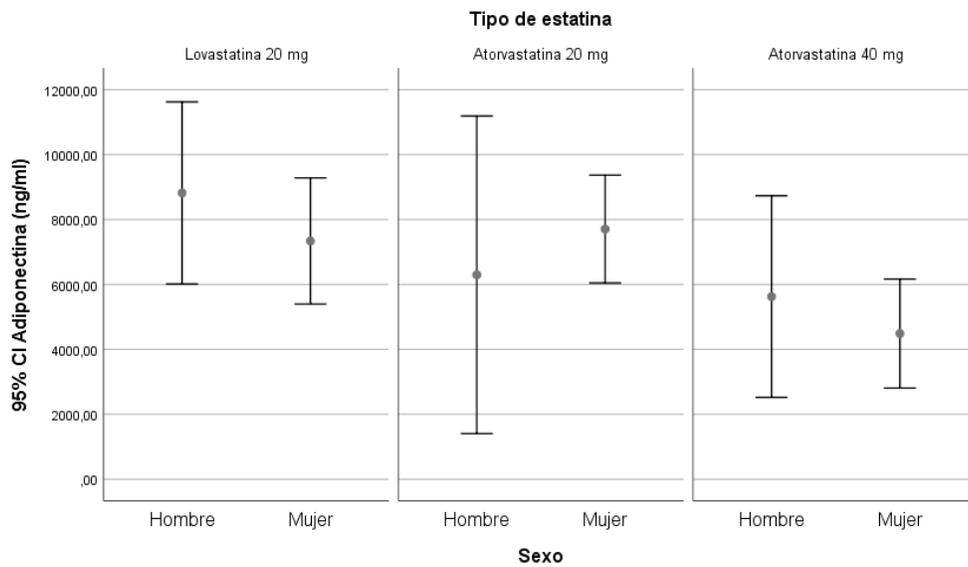


Gráfico 16. Barras de error. Concentración sérica de adiponectina según el sexo, diferenciada por régimen de estatina



El estado nutricional determinado por el Índice de Masa Corporal (IMC), no influyó de manera significativa en las concentraciones plasmáticas de leptina ($p=0,353$) ni adiponectina ($p=0,663$), independiente de la estatina y régimen prescrito; sin embargo, se identificaron promedios mayores de leptina en los participantes obesos. Las concentraciones de adiponectina; no tuvieron una tendencia numérica respecto al estado nutricional (Tabla 7 y Gráficos 17 y 18).

Gráfico 17. Barras de error. Concentración sérica de leptina según estado nutricional, diferenciada por régimen de estatina

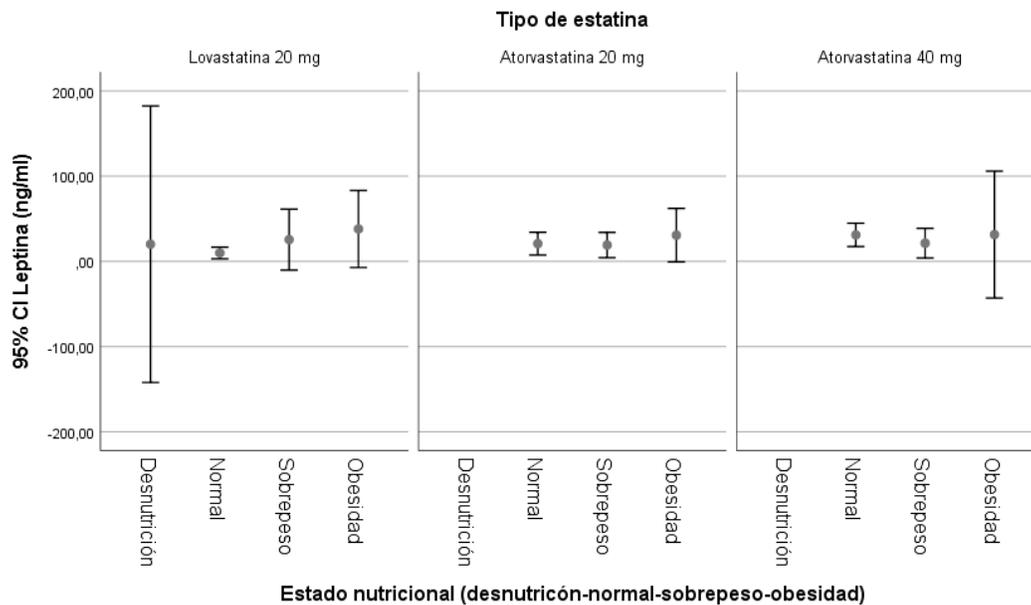
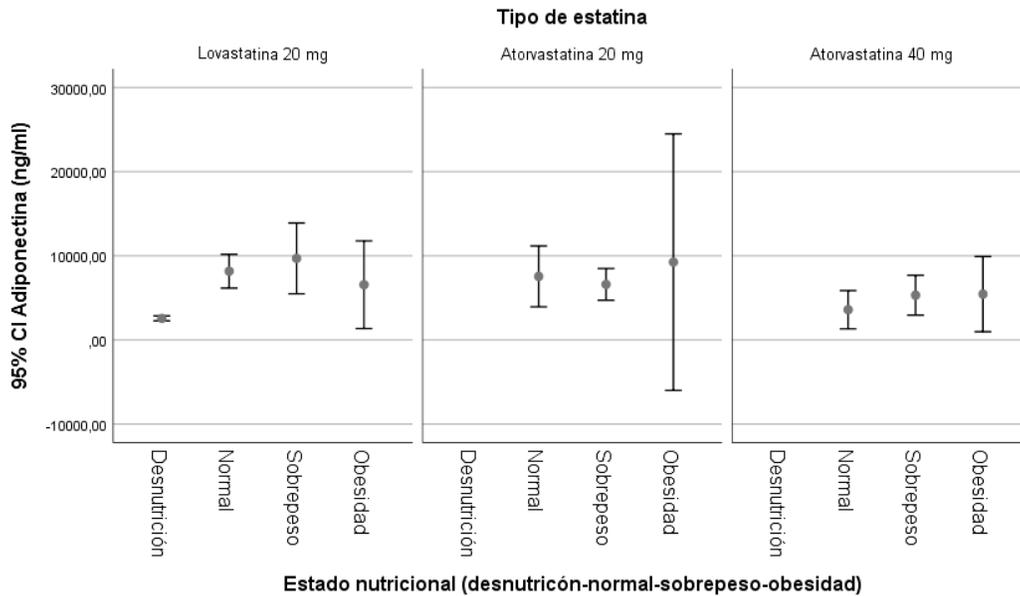


Gráfico 18. Barras de error. Concentración sérica de adiponectina según estado nutricional, diferenciada por régimen de estatina



En las personas con peso normal, fueron significativamente mayores las concentraciones de leptina en quienes consumían atorvastatina, que en quienes consumían lovastatina ($p=0,034$) (Tabla 7).

En los participantes con sobrepeso, se encontraron concentraciones de adiponectina significativamente superiores en quienes consumían lovastatina, frente a quienes consumían atorvastatina ($p=0,018$); de manera adicional, se debe indicar que, hubo mayores promedios de las concentraciones de adiponectina, en quienes consumían atorvastatina 20 mg/ día, frente a quienes consumían atorvastatina 40 mg/ día, independiente del estado nutricional (Tabla 7 y Gráfico 18).

Tabla 7. Análisis relacional entre las concentraciones séricas de leptina/ adiponectina, ajustado por sexo y estado nutricional.

		Leptina (ng/ml)				Adiponectina (ng/ml)		
		Sexo						
		U-Mann-Whitney. Hombres Vs Mujeres (Leptina= 0,018 y Adiponectina= 0,733)						
		Fc	Media	Mediana	P Valor ¹	Media	Mediana	P Valor ¹
Hombre	Lovastatina 20 mg/ día	n=10	8,24	9,6	0,891	8819,2	10097,0	0,371
	Atorvastatina 20 mg/ día	n=8	12,31	8,01		6296,9	2425,4	
	Atorvastatina 40 mg/día	n=6	9,74	10,22		5625,8	5562,0	
					P Valor²			P Valor²
	Lovastatina	n=10	8,24	9,6	0,639	8819,2	10097,0	0,16
	Atorvastatina	n= 14	11,21	9,98		6009,3	3393,7	
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 8	12,31	8,01	0,796	6296,9	2425,4	0,606
	Atorvastatina 40 mg/día	n=6	9,74	10,22		5625,8	5562,0	
					P Valor¹			P Valor¹
					P Valor²			P Valor²
Mujer	Lovastatina 20 mg/ día	n= 20	23,43	8,21	0,33	7338,7	7764,5	0,045
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 18	25,01	20,39		7706,7	8414,5	
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 14	33,41	31,01		4486,0	2761,1	
					P Valor²			P Valor²
	Lovastatina	n= 20	23,43	8,21	0,251	7338,7	7764,5	0,392
	Atorvastatina	n= 32	28,69	23,4		6297,6	7870,0	
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 18	25,01	20,39	0,382	7706,7	8414,5	0,016
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 14	33,41	31,01		4486,0	2761,1	
					P Valor¹			P Valor¹
					P Valor²			P Valor²
Estado nutricional								
H-Kruskal-Wallis. Desnutrición Vs normal Vs Sobrepeso Vs Obesidad (Leptina= 0,353 y Adiponectina= 0,663)								
Desnutrición					P Valor¹			P Valor¹
	Lovastatina 20 mg/ día	n= 2	20,14	20,14		2560,7	2560,7	
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 0						
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 0						
					P Valor²			P Valor²
	Lovastatina	n= 2	20,14	20,14		2560,7	2560,7	
	Atorvastatina	n= 0						
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 0						
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 0						
					P Valor¹			P Valor¹
				P Valor²			P Valor²	
Normal	Lovastatina 20 mg/ día	n= 17	9,86	6,1	0,046	8168,8	8311,0	0,18
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 10	20,78	20,47		7551,4	8287,0	
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 6	31,1	34,9		3592,3	3007,0	
					P Valor²			P Valor²
	Lovastatina	n= 17	9,86	6,1	0,034	8168,8	8311,0	0,235
	Atorvastatina	n=16	24,65	28,93		6066,8	3156,1	
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 10	20,78	20,47	0,278	7551,4	8287,0	0,278
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 6	31,1	34,9		3592,3	3007,0	
					P Valor¹			P Valor¹
					P Valor²			P Valor²
Sobrepeso	Lovastatina 20 mg/ día	n= 6	25,51	15,96	0,848	9691,6	11237,1	0,048
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 13	19,13	11,46		6602,0	7954,0	
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 10	21,38	10,25		5321,2	5220,8	
					P Valor²			P Valor²
	Lovastatina	n= 6	25,51	15,96	0,747	9691,6	11237,1	0,018
	Atorvastatina	n= 23	20,1	11,46		6045,2	7786,0	
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 13	19,13	11,46	0,664	6602,0	7954,0	0,42
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 10	21,38	10,25		5321,2	5220,8	
					P Valor¹			P Valor¹
					P Valor²			P Valor²
Obesidad	Lovastatina 20 mg/ día	n= 5	37,99	40,05	0,661	6564,8	7035,0	0,782
	Atorvastatina 20 mg/ día	n=3	30,75	25,45		9251,9	11328,0	
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 4	31,46	11,36		5448,0	5562,0	
					P Valor²			P Valor²
	Lovastatina	n= 5	37,99	40,05	0,808	6564,8	7035,0	0,935
	Atorvastatina	n= 7	31,16	21,6		7078,2	7484,0	
	Atorvastatina 20 mg/ día	n= 3	30,75	25,45	0,289	9251,9	11328,0	0,48
	Atorvastatina 40 mg/día	n= 4	31,46	11,36		5448,0	5562,0	
					P Valor¹			P Valor¹
					P Valor²			P Valor²

1. Estadígrafo utilizado: H-Kruskal-Wallis. 2. Estadígrafo utilizado; U-Mann-Whitney

Se presentan en la Tabla 8, los resultados de las correlaciones entre las concentraciones de leptina y adiponectina, respecto a la edad y el Índice de Masa Corporal (IMC).

Se encontró correlación directa entre las concentraciones de leptina y el IMC; sin embargo, no fue significativa. De otro modo, respecto a las correlaciones entre las concentraciones de adiponectina y las variables frente a las que se contrastó, se identificó relación directa con la edad y relación inversa con el IMC; ninguno de los anteriores hallazgos fue estadísticamente significativo.

Tabla 8. Correlaciones de Spearman entre la edad y el IMC frente a las concentraciones séricas de leptina y adiponectina.

	Leptina (ng/ml)		Adiponectina ng/ml)	
	Coefficiente de correlación	P Valor	Coefficiente de correlación	P Valor
Edad	-0,214	0,064	0,15	0,197
Índice de Masa Corporal (IMC)	0,184	0,112	-0,046	0,692

CAPÍTULO 6
DISCUSIÓN

Los niveles en rangos superiores, respecto al valor de referencia de las concentraciones séricas de leptina, fueron más frecuentes que los niveles en rangos normal e inferior en los participantes que consumían atorvastatina; y aún más, en quienes consumían 20 mg/día; sin embargo no hubo diferencias significativas respecto a las concentraciones de leptina, frente al régimen de estatina. Se han registrado pocos estudios en los que se relacionen los efectos de las estatinas y específicamente lovastatina y/o atorvastatina sobre las concentraciones plasmáticas de leptina, en los estudios realizados por Bulcão *C et al* y Velarde *G et al*, se aportó evidencia en la cual se sugiere que no se relaciona el nivel de leptina con la estatina administrada a los participantes (10,99), pero en cambio se han descrito de manera amplia múltiples factores que se relacionan con la cantidad plasmática de leptina y que pudieron influir en estos resultados.

Los participantes con promedios de IMC superior al valor normal de referencia, en su mayoría estaban consumiendo atorvastatina y quienes consumían 20 mg/día registraron los mayores promedios de IMC; lo que se ha descrito ampliamente como un factor correlacionado de manera directa con las concentraciones plasmáticas de leptina (130–135).

La estimulación dada por estrógenos y la mayor cantidad de tejido graso subcutáneo de las mujeres, a menudo se han descrito como factores relacionados con mayores concentraciones circulantes de leptina, y debe indicarse que para cada grupo de análisis de este estudio, las mujeres siempre fueron mayoría; además, los participantes intervenidos con atorvastatina independiente de la dosis, proporcionalmente estuvieron representados por mayor cantidad de mujeres respecto a quienes estaban intervenidos

con lovastatina; probablemente la influencia del sexo estuvo a favor de las cifras halladas de leptina (136–138).

El mayor promedio (67,9 años) de edades, se halló en los participantes con concentraciones de leptina inferiores, respecto a los valores de referencia; varios estudios han aportado datos en los que se evidencia una correlación inversa entre la edad y las concentraciones de leptina; al igual que la reportada en este estudio (135).

En los tres grupos de análisis se identificó una importante frecuencia de concentraciones inferiores de adiponectina, respecto a los valores de referencia. Las concentraciones en rango inferior, fueron más frecuentes en quienes consumían atorvastatina, y a su vez en quienes recibían dosis mayores de este medicamento; lo que concuerda con las conclusiones de otros estudios, en los que evaluaron el impacto de algunas estatinas sobre las concentraciones de adiponectina (76,80,85,100,139); sin embargo, los resultados no son concluyentes, en la medida que otras investigaciones han citado que por el contrario, las estatinas elevan las concentraciones de adiponectina (5,73,74,81–84,87,88,91,92,140,141); y otros han sugerido que no existe ningún tipo de influencia (10,75,77,78,86,142–144).

Los resultados disímiles al respecto, se enmarcan en la multicausalidad e influencia de otros factores en la actividad secretora del tejido graso y en esta medida, puede aportar datos importantes para la comunidad científica, que los participantes de este estudio, que consumían atorvastatina en cualquier dosificación, tenían promedios de edades mayores; y se ha visto una correlación inversa entre la edad y la diponectinemia (145,146).

En cuanto al IMC fue similar entre quienes resultaron con concentraciones de adiponectina normales e inferiores, frente a los valores de referencia. Tuvieron un IMC

superior a 24,9 con mayor frecuencia, quienes consumían atorvastatina en cualquier dosificación; y aunque no fue un hallazgo significativo estadísticamente en este estudio, se identificó una relación inversa entre éstas variables (IMC y adiponectinemia), como también lo describió Viso Miguel *et al* en su estudio (145) y se ha puesto de manifiesto que, la obesidad induce la disminución en la expresión del gen de adiponectina (147).

Respecto al sexo, en general los hombres tuvieron mayor promedio de concentraciones de adiponectina en este estudio; sin embargo, la testosterona se ha asociado con menor adiponectinemia (145). Frente a la incongruencia respecto a lo reportado en la literatura, vale la pena mencionar que los menores promedios de concentraciones de adiponectina, lo tuvieron en conjunto quienes consumían atorvastatina, que además tenían en su mayoría, promedios superiores de edades e IMC; y como se mencionó con antelación, estas últimas se correlacionan de manera inversa con la adiponectinemia, lo que pudo ser más influyente en los resultados (148).

Algunos estudios han puesto de manifiesto a la hipertensión arterial, como un factor que se relaciona, con concentraciones plasmáticas menores de adiponectina (145,149,150); congruente con lo anterior, en este estudio; a la mayoría de quienes consumían antihipertensivos, se les identificó un nivel inferior a 5000 ng/ml de adiponectina en plasma.

La farmacocinética de las estatinas es un factor a considerar en los efectos farmacológicos, y es fundamental reconocer que en este estudio los participantes que consumían de manera concomitante con estatina mayor cantidad de bloqueadores CYP3A4 eran los del grupo lovastatina, seguido del grupo atorvastatina 20 mg/día y por último los del grupo atorvastatina 40 mg/día (151–167); lo anterior debe tenerse en cuenta

en la medida que CYP3A4 es responsable de la biotransformación hepática, tanto de lovastatina como atorvastatina, y de manera adicional, se ha descrito una amplia eliminación presistémica de lovastatina y en menor medida de atorvastatina generada por esta isoforma enzimática; además la oxidorreducción, genera alrededor del 70% de metabolitos activos de atorvastatina, de modo que el tratamiento concomitante con bloqueadores CYP3A4, puede generar modificaciones en las concentraciones plasmáticas de ambas estatinas; que probablemente influyeron en sus efectos lipídicos así como en los extralipídicos y cabe aclarar, que establecer el impacto real sobre las concentraciones plasmáticas es un fenómeno complejo y multifactorial, que sería importante considerar entre los objetivos farmacocinéticos de otros estudios (124,168,169,115,170).

En un estudio se reportó que el consumo de verapamilo (Bloqueador CYP3A4 y de glicoproteína P), concomitante con estatina; elevó el AUC de lovastatina en 2,3 a 4 veces, y el de atorvastatina también lo elevó; sin embargo no fue cuantificada dicha elevación (124). De otro modo, el estudio de Hirota *et al* concluyó, que el consumo no propiamente de losartán, pero si de temlisartán y valsartán en conjunto con atorvastatina, aumentó el AUC de esta última; y que el consumo de amlodipino concomitante con simvastatina, aumentó su AUC; al respecto debe precisarse, que simvastatina es estructuralmente similar a lovastatina; lo que le confiere características semejantes en cuanto a su solubilidad; de manera adicional, se administra también en su forma lactona, que difunde con facilidad a través de las membranas, es sustrato de CYP, de glicoproteína P y sus formas hidroxiladas requieren igualmente, del transportador OATP1B1 para atravesar

membranas; por lo anterior es probable que asimismo, la administración conjunta de lovastatina con amlodipino, pueda también elevar el AUC de lovastatina (171).

Otro aspecto relevante y que pudo influir en los resultados de este estudio, consiste en que quienes mayor cantidad de fármacos inhibidores de glicoproteína P consumían de manera concomitante con estatinas; son los del grupo lovastatina, seguido del grupo atorvastatina 40mg/ día y por último atorvastatina 20 mg/día (155,172–180); y debe tenerse en cuenta a la luz de los resultados de este estudio, la afectación que se pudo generar sobre las concentraciones plasmáticas, no solo por la dificultad para acceder a la circulación sistémica, sino también por el impacto en la eliminación biliar; lo que pudo haber condicionado los efectos farmacológicos en general; y por supuesto, los evaluados en este estudio (124,170).

En el entendido de que el nivel plasmático de adipocitoquinas, es un aspecto multifactorial, y que se desconocen en este estudio características como el tipo de dieta, actividad física, tabaquismo, estados fisiopatológicos y posibles variaciones genéticas que afecten no solo la secreción de hormonas por parte del tejido graso, sino también, la captación intracelular, el metabolismo y la eliminación de medicamentos (42,149,170,181–193,193–197); se asumen los anteriores aspectos como una limitación adicional al estudio retrospectivo y al diseño transversal y no Longitudinal del estudio, en el que se pudiera controlar estas covariables; así como también, el número reducido de unidades de análisis pudo influir en el análisis estadístico; por lo que en muestras pequeñas, los valores dispersos afectan en gran medida las medidas de tendencia central y lo anterior puede dificultar numéricamente la determinación de relaciones o

asociaciones entre las variables. Otro importante aspecto limitante en este estudio, fue la falta de información respecto a la adherencia farmacológica; así como, las condiciones de administración de estatinas, en términos de horarios y posibles interacciones fisicoquímicas y farmacocinéticas de importancia (123).

CAPITULO 7

CONCLUSIONES

Las concentraciones séricas de leptina y adiponectina fueron homogéneas entre los grupos de análisis, excepto; porque respecto a las concentraciones de adiponectina, quienes consumían atorvastatina 40 mg/ día, tuvieron valores significativamente inferiores que los otros grupos de análisis. Lo anterior indica que ni el tipo de estatina ni la dosis de atorvastatina, se relaciona con las concentraciones séricas diferenciales de leptina entre los grupos de análisis; sin embargo, respecto a adiponectina, se identificó que la dosis de 40 mg/ día de atorvastatina, se relaciona con concentraciones inferiores, frente al grupo que consumía lovastatina o atorvastatina 20 mg/ día.

De manera particular, los resultados frente al análisis de las concentraciones séricas de leptina y adiponectina; respecto a la dosis diferencial de atorvastatina, no permite concluir que existen diferencias significativas; es decir que no existe una marcada relación, entre las concentraciones de leptina y adiponectina, según el esquema de dosificación de atorvastatina.

Los participantes de este estudio que más consumían de manera concomitante fármacos bloqueadores de CYP3A4 y de glicoproteína P, fueron los del grupo lovastatina; entonces, puede asumirse que tuvieron mayor incremento de AUC de lovastatina, respecto a atorvastatina; y asimismo, pudieron verse favorecidos los efectos extralipídicos desde la perspectiva farmacocinética; sin embargo, como también se mencionó, otras variables pudieron haber afectado sus acciones sobre leptina y adiponectina.

Los participantes que consumían atorvastatina, tuvieron mayor promedio y mediana en las concentraciones de leptina y menor promedio y mediana en las concentraciones

séricas de adiponectina; sin embargo no hubo una clara tendencia en la distribución de los valores. Estas diferencias pudieron verse influenciadas por las propiedades farmacocinéticas diferenciales entre atorvastatina y lovastatina; y así mismo, afectadas por factores como el sexo, la edad, la dieta, la actividad física, el consumo de tabaco, la carga de morbilidad, la variabilidad genética y el consumo concomitante de otros medicamentos, que ocasionan interacciones sobretodo y mejor estudiadas, a nivel metabólico.

Los múltiples factores, que intervienen en la regulación de las concentraciones plasmáticas de leptina y adiponectina, convierten el análisis relacional en un asunto complejo; existen resultados controversiales al respecto, en la medida que algunos estudios han concluido, que la exposición a estatinas se relaciona con el aumento de las concentraciones de adipocitoquinas, otros aportan evidencias, en las que se soporta que no hay influencia directa, e incluso algunas investigaciones sugieren que las concentraciones disminuyen. La producción de adipocitoquinas, es un proceso en el que intervienen múltiples fenómenos orgánicos y por esta razón debe continuarse investigando para dilucidar relaciones causales y porque nó; predecir aspectos biológicos con la intención de generar aplicación terapéutica a futuro.

CAPITULO 8

RECOMENDACIONES

Con el ánimo de mejorar y lograr mayores beneficios desde el punto de vista investigativo; así como el interés que tiene la investigación biomédica en comprender fenómenos biológicos que permitan dilucidar; y mejor aún, contribuir a resolver problemas relacionados con la salud y el bienestar de los seres humanos; es vital e inherente a todo proceso investigativo, realizar una serie de recomendaciones que no solo superen las limitaciones halladas; sino que motiven investigaciones de otro nivel y con ajustes metodológicos, que permitan obtener mejores resultados para disponerlos a la comunidad científica.

La realización de este estudio y el análisis posterior a su finalización; da lugar a recomendar el desarrollo de estudios relacionales, explicativos o predictivos, en los que se conozcan otras variables que pueden influir en la secreción de adipocitoquinas por el tejido graso; como el tipo de dieta, tipo e intensidad de actividad física, hábito tabáquico y condiciones fisiopatológicas específicas.

Para la comunidad científica sería de gran valor, disponer de los resultados de estudios longitudinales en nuestra población; en el que se tengan resultados, que den razón del comportamiento de las estatinas más prescritas en nuestro medio, y la influencia bajo condiciones específicas de latinoamericanos, que tienen que ver no solo con atributos genotípicos-fenotípicos, sino con costumbres dietarias, consumo de plantas medicinales, carga de morbilidad, entre otras; además este tipo de estudios, permitirían controlar variables que influyen en las concentraciones séricas de adipocitoquinas y por su parte, estandarizar la administración de estatinas, en lo que tiene que ver con tiempo de

exposición, adherencia farmacológica, horarios y las interacciones fisicoquímicas con alimentos o bebidas que modifican de manera amplia la biodisponibilidad.

Otra importante recomendación, consiste en realizar estudios que cuenten con una muestra representativa de la población estudiada; de modo que, el análisis desde el punto de vista numérico, permita llegar a conclusiones más determinantes y extrapolables a la población general, con características similares a la estudiada.

Para finalizar, cada vez se ha descrito más sobre la intervención de adipocitoquinas, como blanco farmacológico específico; y no solo como un efecto asociado a medicamentos usados para la intervención de fenómenos fisiopatológicos particulares; de modo que, es un llamado a realizar estudios de nivel aplicativo, y caracterizar sustancias con potencial terapéutico que en el futuro puedan utilizarse, en intervención de personas con riesgo cardiometabólico.

CAPITULO 9

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp*. 2009;24(4):415-21.
2. Sanches JC, López DF, Pinzón OA, Sepúlveda JC. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. *Rev Colomb Cardiol*. 2010;17(4):167-76.
3. Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam* [Internet]. 2008 [citado 8 de mayo de 2019];42(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=53542104>
4. Quenan YE, Osorio JH. Relación entre obesidad, adipocitoquinas y osteoartritis: Una revisión. *Univ Salud*. 2017;19(3):410-8.
5. Perelas A, Tsoukani A, Perrea D. Effects of lipid-lowering drugs on adiponectin. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(6):836-48.
6. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;39:151-8.
7. González E, Díez JJ, Pérez Torres A, Bajo MA, Peso G del, Sánchez-Villanueva R, et al. Composición corporal y concentraciones de adipocitoquinas en hemodiálisis: la ganancia de grasa abdominal como factor de riesgo cardiovascular añadido. *Nefrol Madr*. 2017;37(2):138-48.
8. Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(3):635-41.
9. Noguchi T, Kobayashi J, Yagi K, Nohara A, Yamaaki N, Sugihara M, et al. Comparison of effects of bezafibrate and fenofibrate on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and adipocytokine levels in dyslipidemic subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus: Results from a crossover study. *Atherosclerosis*. 1 de julio de 2011;217(1):165-70.
10. Bulcão C, Giuffrida FMA, Ribeiro-Filho FF, Ferreira SRG. Are the beneficial cardiovascular effects of simvastatin and metformin also associated with a hormone-dependent mechanism improving insulin sensitivity? *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):229-35.
11. Sahebkar A. Head-to-head comparison of fibrates versus statins for elevation of circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2013;62(12):1876-85.
12. Pérez Agudelo JM. Estatinas. En: *Tópicos Selectos en Farmacología*. 1.ª ed. Colombia: Copyright; 2021. p. 39.
13. Mayorga MP. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med*. 2007;15(2):225-42.
14. Marciano Y, Torcat J, Ayala L, Verdi B, Lairet C, Maldonado M, et al. Funciones Endocrinas del Tejido Adiposo. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2006;4(1):15-21.
15. Torres DG, González MFC, Morales RC, Rodríguez MB, Arteaga IR. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Rev Finlay*. 2011;1(2):131-151-151.
16. Moreno MJ, Martínez JA. El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *An Sist Sanit Navar*. 2009;25(0):29-39.
17. Hausman GJ. Identification of adipose tissue primordia in perirenal tissues of pig fetuses: utility of phosphatase histochemistry. *Acta Anat (Basel)*. 1987;128(3):236-42.
18. Vázquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res*. 2008;39(8):715-28.
19. Harris RBS. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):414-23.
20. Alhadeff AL, Conway SM, Ong ZY, Wald HS, Roitman MF, Grill HJ. Central leptin signaling transmits positive valence. *Brain Res*. 2019;1724:146441.
21. Malacara JM. Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos ¿al fin un tratamiento a la vista? *Rev Endocrinol Nutr*. 2004;12(4):188-98.
22. 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(9):1511-25.
23. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145(5):2273-82.
24. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes*. 1995;44(7):855-8.
25. Solberg R, Aas V, Thoresen GH, Kase ET, Drevon CA, Rustan AC, et al. Leptin expression in human primary skeletal muscle cells is reduced during differentiation. *J Cell Biochem*. 2005;96(1):89-96.
26. De Matteis R, Puxeddu R, Riva A, Cinti S. Intralobular ducts of human major salivary glands contain leptin and its receptor. *J Anat*. 2002;201(5):363-70.
27. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, Buyse M, Kermorgant S, Laigneau J, et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut*. 2000;47(2):178-83.
28. Bjørbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:305-31.
29. Morales Villegas E. Síndrome X vs síndrome metabólico: Entendiendo sus coincidencias y sus diferencias hacia una «nueva cardiología». *Arch Cardiol México*. 2006;76:173-88.
30. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-71.
31. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):13-23.

32. Barrios-Correa AA, Estrada JA, Contreras I. Leptin Signaling in the Control of Metabolism and Appetite: Lessons from Animal Models. *J Mol Neurosci* MN. 2018;66(3):390-402.
33. Valle Mendiola A, Soto Cruz I. Via JAK-STAT: Una Visión General. *Vertientes Rev Espec En Cienc Salud* [Internet]. 2013 [citado 8 de mayo de 2019];8(1-2). Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/32945>
34. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Chowen JA, Argente J. Adipokines in childhood obesity. *Vitam Horm*. 2013;91:107-42.
35. Kwon O, Kim KW, Kim M-S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2016;73(7):1457-77.
36. Calvino C, Souza LL, Costa-e-Sousa RH, Almeida NAS, Trenzoli IH, Pazos-Moura CC. Hypothyroidism reduces ObRb-STAT3 leptin signalling in the hypothalamus and pituitary of rats associated with resistance to leptin acute anorectic action. *J Endocrinol*. 2012;215(1):129-35.
37. Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, Fryer LGD, Müller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415(6869):339-43.
38. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 2:3-10.
39. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):355-65.
40. Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. La adiponectina como blanco terapéutico. *Med Interna México*. 2017;33(6):770-7.
41. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-5.
42. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784-92.
43. Wang Y, Lam KSL, Yau M, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J*. 2008;409(3):623-33.
44. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63.
45. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762-9.
46. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13(3):332-9.
47. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).
48. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatría*. 2013;78(3):189.e1-189.e15.
49. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart J-C, Staels B. Role of the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(2):177-83.
50. Yu Y-H, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res*. 2005;96(10):1042-52.
51. Vaiopoulos AG, Marinou K, Christodoulides C, Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):188-93.
52. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):216-21.
53. Barrera M del P, Pinilla AE, Cortés É, Mora G, Rodríguez MN. Metabolic syndrome: an interdisciplinary outlook. *Rev Colomb Cardiol*. 2008;15(3):111-26.
54. Waite KJ, Floyd ZE, Arbour-Reilly P, Stephens JM. Interferon-gamma-induced regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and STATs in adipocytes. *J Biol Chem*. 2001;276(10):7062-8.
55. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996;382(6588):250-2.
56. Légrádi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology*. 1997;138(6):2569-76.
57. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(3):1023-8.
58. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes*. 1997;46(2):313-6.
59. Fehmann HC, Berghöfer P, Brandhorst D, Brandhorst H, Hering B, Bretzel RG, et al. Leptin inhibition of insulin secretion from isolated human islets. *Acta Diabetol*. 1997;34(4):249-52.
60. Pallett AL, Morton NM, Cawthorne MA, Emilsson V. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;238(1):267-70.
61. Tanizawa Y, Okuya S, Ishihara H, Asano T, Yada T, Oka Y. Direct stimulation of basal insulin secretion by physiological concentrations of leptin in pancreatic beta cells. *Endocrinology*. 1997;138(10):4513-6.
62. Kawaji N, Yoshida A, Motoyashiki T, Morita T, Ueki H. Anti-leptin receptor antibody mimics the stimulation of lipolysis induced by leptin in isolated mouse fat pads. *J Lipid Res*. 2001;42(10):1671-7.
63. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mазzarella G, Costagliola C, et al. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *BioMed Res Int*. 7 de julio de 2014;2014:e658913.
64. Zhang Y, Chua S. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol*. 2017;8(1):351-69.

65. D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab.* 2017;6(9):1052-65.
66. Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015;64(1):24-34.
67. El-Zein O, Kreydiyyeh SI. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK. *PLoS One.* 2013;8(12):e83360.
68. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med.* 2005;11(10):1096-103.
69. Oshima K, Nampai A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(2):520-6.
70. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184-223.
71. Hui X, Lam KSL, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):574-90.
72. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(2):101-9.
73. Takagi T, Matsuda M, Abe M, Kobayashi H, Fukuhara A, Komuro R, et al. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):114-21.
74. Yin X, Tu L, Yang H. Effect of simvastatin on IL-6 and adiponectin secretion and mRNA expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban.* 2007;27(3):248-51.
75. Chen Y, Ohmori K, Mizukawa M, Yoshida J, Zeng Y, Zhang L, et al. Differential impact of atorvastatin vs pravastatin on progressive insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in a rat model of type II diabetes. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2007;71(1):144-52.
76. Mäuser W, Perwitz N, Meier B, Fasshauer M, Klein J. Direct adipotropic actions of atorvastatin: differentiation state-dependent induction of apoptosis, modulation of endocrine function, and inhibition of glucose uptake. *Eur J Pharmacol.* 2007;564(1-3):37-46.
77. Otto C, Otto B, Frost RJA, Vogeser M, Pfeiffer AFH, Spranger J, et al. Short-term therapy with atorvastatin or fenofibrate does not affect plasma ghrelin, resistin or adiponectin levels in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipoproteinaemia. *Acta Diabetol.* 2007;44(2):65-8.
78. Sonmez A, Dogru T, Tasci I, Yilmaz MI, Pinar M, Naharci I, et al. The effect of fluvastatin on plasma adiponectin levels in dyslipidaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):567-72.
79. Nakano S, Inada Y, Masuzaki H, Tanaka T, Yasue S, Ishii T, et al. Bezafibrate regulates the expression and enzyme activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in murine adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(4):E1213-1222.
80. Chan K-C, Chou H-H, Huang C-N, Chou M-C. Atorvastatin administration after percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease and normal lipid profiles: impact on plasma adiponectin level. *Clin Cardiol.* 2008;31(6):253-8.
81. Ando H, Sugimoto K-I, Yanagihara H, Tsuruoka S, Saito T, Takamura T, et al. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance, adipokine levels and inflammatory markers in hypercholesterolaemic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(9):1012-7.
82. Nakamura T, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Fujioka D, Saito Y, et al. Increase in circulating levels of adiponectin after treatment with statin and fibrate in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2007;193(2):449-51.
83. Miyagishima K, Hiramitsu S, Kato S, Kato Y, Kitagawa F, Teradaira R, et al. Efficacy of atorvastatin therapy in ischaemic heart disease - effects on oxidized low-density lipoprotein and adiponectin. *J Int Med Res.* 2007;35(4):534-9.
84. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Gómez-Guerrero C, Masramon X, de Teresa E, Farsang C, et al. Adiponectin plasma levels are increased by atorvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk. *Eur J Pharmacol.* 2008;586(1-3):259-65.
85. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2005;45(6):1088-93.
86. Devaraj S, Siegel D, Jialal I. Simvastatin (40 mg/day), adiponectin levels, and insulin sensitivity in subjects with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1397-9.
87. Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H, Kumamoto Joint Research on Hypercholesterolemia Investigators. The effect of 6 months of treatment with pravastatin on serum adiponection concentrations in Japanese patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin Ther.* 2006;28(7):1012-21.
88. Sugiyama S, Fukushima H, Kugiyama K, Maruyoshi H, Kojima S, Funahashi T, et al. Pravastatin improved glucose metabolism associated with increasing plasma adiponectin in patients with impaired glucose tolerance and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2007;194(2):e43-51.
89. Inami N, Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Kimura Y, Takahashi N, et al. Effects of pitavastatin on adiponectin in patients with hyperlipidemia. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2007;36(1):1-8.
90. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Inami N, Tanaka A, Nanba M, et al. Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res.* 2008;122(1):39-45.
91. Qu H-Y, Xiao Y-W, Jiang G-H, Wang Z-Y, Zhang Y, Zhang M. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *Pharm Res.* 2009;26(4):958-64.
92. Tasci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, et al. LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2009;204(1):222-8.
93. Sahebkar A, Giua R, Pedone C. Impact of Statin Therapy on Plasma Leptin Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials: Impact of statin therapy on leptin plasma concentration: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82.

94. Sun Y-M, Li J, Luan Y, Wang L-F. Effect of statin therapy on leptin levels in patients with coronary heart disease. *Peptides*. 2010;31(6):1205-7.
95. Singh P, Zhang Y, Sharma P, Covassin N, Soucek F, Friedman PA, et al. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiol Rep* [Internet]. 2018 [citado 30 de noviembre de 2020];6(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789723/>
96. Werida R, Khairat I, Khedr NF. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on inflammatory biomarkers and LV function in type 2 diabetic patients with dyslipidemia. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2021;135:111179.
97. Gholamin S, Razavi S-M, Taghavi-Garmestani S-M, Ghorbanihaghjo A, Rashtchizadeh N, Safa J, et al. Lovastatin for reduction of leptin in nondialysis patients with type 2 diabetic nephropathy. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(3):201-6.
98. Takahashi Y, Satoh M, Tabuchi T, Nakamura M. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2012;27(4):337-43.
99. Velarde GP, Choudhary N, Bravo-Jaimes K, Smotherman C, Sherazi S, Kraemer DF. Effect of atorvastatin on lipogenic, inflammatory and thrombogenic markers in women with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(2):634-40.
100. Sztowska M, Czerwińska B, Adamczak M, Chudek J, Wiecek A. Effect of Low-Dose Atorvastatin on Plasma Concentrations of Adipokines in Patients with Metabolic Syndrome. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(4):226-32.
101. Lestavel S, Fruchart JC. Lipoprotein receptors. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. 1994;40(4):461-81.
102. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Fruchart JC, Tailleux A, Fiévet C, Auwerx J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and lipoprotein lipase. *FEBS Lett*. 1999;452(3):160-4.
103. Estévez F, Samuel A. Tendencias actuales del uso de las estatinas en dislipidemias y otros efectos extralipídicos. *Rev Cuba Angiol Cir Vasc*. 2017;18(2):178-91.
104. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
105. Chegwin-Angarita C, Nieto-Ramírez IJ, Atehortúa L, A LJS. Las estatinas: Actividad biológica y producción biotecnológica. *Rev Colomb Biotecnol*. 2012;14(2):157-78.
106. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1041-51.
107. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1239-46.
108. Puri R, Nissen SE, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34(24):1818-25.
109. Mennicken C S, Bravo D M, Calvo M C, Avello L M. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Médica Chile*. 2008;136(6):775-82.
110. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Cosin J, Bertomeu-González V, et al. Patients with cardiac disease: Changes observed through last decade in out-patient clinics. *World J Cardiol*. 2013;5(8):288-94.
111. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular Benefits and Diabetes Risks of Statin Therapy in Primary Prevention. *Lancet*. 2012;380(9841):565-71.
112. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-59.
113. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43.
114. Pascual Fuster V. Tratamiento farmacológico de la dislipemia en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular. *Rev Esp Sanid Penit*. 2016;18(3):95-108.
115. Ramos PM. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol*. 2015;15:22-7.
116. Grundy Scott M., Stone Neil J., Bailey Alison L., Beam Craig, Birtcher Kim K., Blumenthal Roger S., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-143.
117. Kim JW, Yun KH, Kim EK, Kim YC, Joe D-Y, Ko JS, et al. Effect of High Dose Rosuvastatin Loading before Primary Percutaneous Coronary Intervention on Infarct Size in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J*. 2014;44(2):76-81.
118. Vindas CA. Fármacos hipolipemiantes. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2013;607:529-37.
119. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int*. 2017;37(2):173-8.
120. Liu A, Wu Q, Guo J, Ares I, Rodríguez J-L, Martínez-Larrañaga M-R, et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther*. 2019;195:54-84.
121. González Jiménez E, Álvarez Ferre J. Estatinas: Características y Efectos sobre el Control Lipídico en el Niño y Adolescente Obeso. *Rev Clínica Med Fam*. 2011;4(1):69-75.
122. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3-11.
123. Florez J, Freijanes J. Fármacos hipolipoproteinemiantes. En: Florez J, Armijo JA, editores *Farmacología Humana*. Quinta. Barcelona: ELSEVIER MASSON; 2008. p. 1080-3.

124. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp.* 2012;36(2):97-108.
125. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(3):373-87.
126. Bellostá S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(6):933-46.
127. ACT Lovastatin. Lovastatin 20 mg and 40 mg tablets USP. Lipid Metabolism Regulator [Internet]. Actavis Pharma Company; 2017. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042711.PDF
128. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 8430 de 1993 - Colombia [Internet]. www.redjurista.com. [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.redjurista.com/Documents/resolucion_8430_de_1993.aspx
129. IBM SPSS Software [Internet]. 2021 [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ibm.com/co-es/analytics/spss-statistics-software>
130. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395(6704):763-70.
131. Morales Clavijo M, Carvajal Garcés CF. Obesidad y resistencia a la leptina. *Gac Médica Boliv.* 2010;33(1):63-8.
132. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature.* 1997;387(6629):206-9.
133. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet Lond Engl.* 1998;351(9104):737-42.
134. Arch JR, Stock MJ, Trayhurn P. Leptin resistance in obese humans: does it exist and what does it mean? *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 1998;22(12):1159-63.
135. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3909-13.
136. Considine RV. Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 5:116-21.
137. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4406-13.
138. Ho S, Tai E-S, Eng P, Ramli A, Tan C, Fok A. A study in the relationships between leptin, insulin, and body fat in Asian subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 1999;23:246-52.
139. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Park JB, Kim SJ, et al. Additive beneficial effects of atorvastatin combined with amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension. *Int J Cardiol.* 2011;146(3):319-25.
140. Buldak L, Dulawa-Buldak A, Labuzek K, Okopien B. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(11):805-13.
141. Carnevale R, Pignatelli P, Di Santo S, Bartimoccia S, Sanguigni V, Napoleone L, et al. Atorvastatin inhibits oxidative stress via adiponectin-mediated NADPH oxidase down-regulation in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 2010;213(1):225-34.
142. Kim J-H, Lee M-R, Shin J-A, Lee S-S, Lee J-M, You S-J, et al. Effects of pravastatin on serum adiponectin levels in female patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2013;227(2):355-9.
143. Al-Azzam SI, Alkhateeb AM, Alzoubi KH, Alzayadeen RN, Ababneh MA, Khabour OF. Atorvastatin treatment modulates the interaction between leptin and adiponectin, and the clinical parameters in patients with type II diabetes. *Exp Ther Med.* 2013;6(6):1565-9.
144. Anagnostis P, Selamatzidou D, Polyzos SA, Panagiotou A, Slavakis A, Panagiotidou A, et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin on glucose metabolism and adipokine levels in non-diabetic patients with dyslipidaemia: a prospective randomised open-label study. *Int J Clin Pract.* 2011;65(6):679-83.
145. Viso M, Porrello B, Rauseo D, Reverón D, Rivas B, Galdona E, et al. Adiponectina y su relación con obesidad, insulinorresistencia y síndrome metabólico en adultos de la cohorte cdc de canarias en Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2013;11(2):76-86.
146. Kysiak R, Żmuda W, Marek B, Okopień B. Age may determine the effect of hypolipidemic agents on plasma adipokine levels in patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels. *Endokrynol Pol.* 2016;67(3):271-6.
147. Greenhill C. Obesity-induced hypermethylation of adiponectin gene. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):504-504.
148. Khan UI, Wang D, Sowers MR, Mancuso P, Everson-Rose SA, Scherer PE, et al. Race-ethnic differences in adipokine levels: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Metabolism.* 2012;61(9):1261-9.
149. Elissondo N, Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectin: An adipocytokine with multiple protective functions. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2008;42:17-33.
150. Stepień M, Stepień A, Banach M, Wlazłel RN, Paradowski M, Rizzo M, et al. New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension: comparative pilot analysis. *Angiology.* 2014;65(4):333-42.
151. Song JC, White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy.* 2000;20(2):130-9.
152. Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):797-814.
153. Zhou S-F, Zhou Z-W, Yang L-P, Cai J-P. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr Med Chem.* 2009;16(27):3480-675.
154. Wang Y-H, Jones DR, Hall SD. Differential mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 by verapamil. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2005;33(5):664-71.
155. Research C for DE and. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. FDA [Internet]. 2020 [citado 30 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>

156. Martínez C, Albet C, Agúndez JA, Herrero E, Carrillo JA, Márquez M, et al. Comparative in vitro and in vivo inhibition of cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H2-receptor antagonists. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65(4):369-76.
157. Turpeinen M, Uusitalo J, Jouko U, Jalonen J, Jorma J, Pelkonen O, et al. Multiple P450 substrates in a single run: rapid and comprehensive in vitro interaction assay. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2005;24(1):123-32.
158. Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, Madaia AG, Ventimiglia A, Perucca E, et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit.* 1999;21(3):341-5.
159. Martín de Argila de Prados C. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2011;103(2):98-98.
160. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014;46(1):86-95.
161. Hirota T, Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(9):1435-47.
162. Qian Y, Gurley BJ, Markowitz JS. The Potential for Pharmacokinetic Interactions Between Cannabis Products and Conventional Medications. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(5):462-71.
163. Zvyaga T, Chang S-Y, Chen C, Yang Z, Vuppugalla R, Hurley J, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2012;40(9):1698-711.
164. Ikemura N, Yamaori S, Kobayashi C, Kamijo S, Murayama N, Yamazaki H, et al. Inhibitory effects of antihypertensive drugs on human cytochrome P450 2J2 activity: Potent inhibition by azelnidipine and manidipine. *Chem Biol Interact.* 2019;306:1-9.
165. Krasulova K, Holas O, Anzenbacher P. Influence of Amlodipine Enantiomers on Human Microsomal Cytochromes P450: Stereoselective Time-Dependent Inhibition of CYP3A Enzyme Activity. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem [Internet].* 2017 [citado 6 de abril de 2021];22(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6150391/>
166. Wang Y-C, Hsieh T-C, Chou C-L, Wu J-L, Fang T-C. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2487.
167. Tolou-Ghamari Z. Antiepileptic drugs (AEDs) polypharmacy could lead to buried pharmacokinetic interactions due to CYP450. *Drug Metab Lett.* 2012;6(3):207-12.
168. Quesada A, Agustín J. Actualización en farmacoterapia: la farmacología de las estatinas. Primera parte. *Rev Costarric Cardiol.* 2002;4(2):61-61.
169. Huetos Ruiz J. Diferentes estatinas, distintas interacciones. *Farm Prof.* 2005;19(10):61-3.
170. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev.* 2012;64(1):102-46.
171. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(9):809-22.
172. Takara K, Kakumoto M, Tanigawara Y, Funakoshi J, Sakaeda T, Okumura K. Interaction of digoxin with antihypertensive drugs via MDR1. *Life Sci.* 2002;70(13):1491-500.
173. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2001;364(6):551-7.
174. Li W, Zeng S, Yu L-S, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:259-71.
175. Shah Y, Iqbal Z, Ahmad L, Khuda F, Khan A, Khan A, et al. Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Volunteers. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1514-23.
176. Armada A, Martins C, Spengler G, Molnar J, Amaral L, Rodrigues AS, et al. Fluorimetric Methods for Analysis of Permeability, Drug Transport Kinetics, and Inhibition of the ABCB1 Membrane Transporter. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2016;1395:87-103.
177. Wang L, Sun Y. Efflux mechanism and pathway of verapamil pumping by human P-glycoprotein. *Arch Biochem Biophys.* 2020;696:108675.
178. Gallo P, De Vincentis A, Pedone C, Nobili A, Tettamanti M, Gentilucci UV, et al. Drug-drug interactions involving CYP3A4 and p-glycoprotein in hospitalized elderly patients. *Eur J Intern Med.* 2019;65:51-7.
179. Li W, Zeng S, Yu L-S, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:259-71.
180. Leopoldo M, Nardulli P, Contino M, Leonetti F, Luurtsema G, Colabufo NA. An updated patent review on P-glycoprotein inhibitors (2011-2018). *Expert Opin Ther Pat.* 2019;29(6):455-61.
181. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(1):72-5.
182. Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2003;89(6):663.
183. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(4):780-6.
184. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83.
185. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2003;52(10):1274-8.

186. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an Adipocyte-Derived Protein, Predicts Future Insulin Resistance: Two-Year Follow-Up Study in Japanese Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):87-90.
187. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet Lond Engl.* 2002;360(9326):57-8.
188. Rosado EL, Monteiro JB, Chaia V, Lago MF do. Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona. *Nutr Hosp.* 2006;21(6):686-93.
189. Miyatake N, Takahashi K, Wada J, Nishikawa H, Morishita A, Suzuki H, et al. Changes in serum leptin concentrations in overweight Japanese men after exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6:332-7.
190. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* 2003;278(41):40352-63.
191. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet.* 2002;11(21):2607-14.
192. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes.* 2002;51(7):2325-8.
193. Stumvoll M, Tschrötter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, et al. Association of the T-G Polymorphism in Adiponectin (Exon 2) With Obesity and Insulin Sensitivity: Interaction With Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2002;51(1):37-41.
194. Guan Z-W, Wu K-R, Li R, Yin Y, Li X-L, Zhang S-F, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):858-67.
195. Fan LH, He Y, Xu W, Tian HY, Zhou Y, Liang Q, et al. Adiponectin may be a biomarker of early atherosclerosis of smokers and decreased by nicotine through KATP channel in adipocytes. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2015;31(7-8):955-8.
196. Guimarães ES, Cerda A, Dorea EL, Bernik MMS, Gusukuma MC, Pinto GA, et al. Effects of short-term add-on ezetimibe to statin treatment on expression of adipokines and inflammatory markers in diabetic and dyslipidemic patients. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(6).
197. Tassaneeyakul W, Vannaprasaht S, Yamazoe Y. Formation of omeprazole sulphone but not 5-hydroxyomeprazole is inhibited by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(2):139-44.