

**RELACIÓN ENTRE EL FACTOR DE CRECIMIENTO DE
FIBROBLASTOS (FGF21) Y LA OBESIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA
EXPLORATORIA.**

Paula Andrea Manrique Monsalve

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar al título de

NUTRICIONISTA DIETISTA

Myriam Lucia Ojeda A. ND. MSc. PhD

DIRECTORA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Bogotá, D.C. noviembre 2022

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución N° 13 de Julio de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vean en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”

**RELACIÓN ENTRE EL FACTOR DE CRECIMIENTO DE
FIBROBLASTOS (FGF21) Y LA OBESIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA
EXPLORATORIA.**

Paula Andrea Manrique Monsalve

APROBADO



Myriam Ojeda Arredondo

ND. MSc. PhD

Directora



Alberto Ángel Marín

ND. MSc. PhD

Jurado

**RELACIÓN ENTRE EL FACTOR DE CRECIMIENTO DE
FIBROBLASTOS (FGF21) Y LA OBESIDAD. REVISIÓN SISTEMÁTICA
EXPLORATORIA.**

Paula Andrea Manrique Monsalve

APROBADO

Alba Alicia Trespalacios

Bacterióloga PhD

Decana de Facultad

Luisa Fernanda Tobar

Nutricionista dietista MSc

Directora de Carrera

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. MARCO TEÓRICO Y REVISIÓN DE LITERATURA	9
3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.	12
4. OBJETIVOS.....	13
4.1. General.....	13
5. MATERIALES Y MÉTODOS.	14
5.1. Diseño de la investigación	14
5.2. Población de estudio y muestra	14
5.3. Variables del estudio.....	14
5.4. Métodos	14
5.5. Recolección de la información.	15
6. RESULTADOS.	15
6.1. Características de la muestra.....	15
6.2. Niveles circulantes de FGF21.....	16
6.3. Niveles circulantes de FGF21 e IMC	17
6.4. Niveles circulantes de FGF21 y características clínicas de los pacientes.	17
6.5. Expresión de ARNm de FGF21	17
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	19
8. CONCLUSIONES.....	22
9. RECOMENDACIONES.	23
10. REFERENCIAS.	23
11. ANEXOS.....	26

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efectos del factor de crecimiento de fibroblastos 21 en el metabolismo en modelos animales.	11
Tabla 2. Identificación de variables a analizar.	14
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos.	15

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Nivel promedio de FGF21 circulante en sujetos adultos obesos y delgados.	16
Figura 2. Niveles séricos de FGF21 e IMC promedio reportado por los autores. 17	
Figura 3. Expresión de ARNm de FGF21 en tejido hepático y tejido adiposo en sujetos obesos y delgados.	18
Figura 4. Relación entre los niveles circulantes de FGF-21 (pg/mL) y la expresión de ARNm hepático de FGF-21.	19

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Proceso de selección de artículos para la revisión de literatura	26
Anexo 2. Características de los artículos incluidos en la revisión sistemática exploratoria.	27

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica considerada actualmente como una pandemia. La obesidad es producto de un desbalance energético que favorece el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo. Dicho tejido tiene funciones endocrinas liberando adipocinas para mantener la homeostasis metabólica. La obesidad altera la expresión de adipocinas, entre las cuales se encuentra el factor de fibroblastos 21 (FGF21) quien al parecer estimula la captación de glucosa, disminuye niveles séricos de glucosa y mejora el perfil lipídico. Sin embargo, la evidencia científica reporta ideas contradictorias frente al factor de fibroblastos 21 y algunos autores plantean la posibilidad de un estado de resistencia al factor de fibroblastos 21 en la obesidad por lo cual esta revisión describe cómo la FGF21 está relacionada con la obesidad.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease currently considered a pandemic. Obesity is the product of an energy imbalance that favors the storage of triglycerides in adipose tissue. This tissue has endocrine functions by releasing adipokines to maintain metabolic homeostasis. Obesity alters the expression of adipokines, including fibroblast factor 21 (FGF21), which apparently stimulates glucose uptake, lowers serum glucose levels, and improves the lipid profile. However, the scientific evidence reports contradictory ideas regarding fibroblast factor 21 and some authors raise the possibility of a state of resistance to fibroblast factor 21 in obesity, for which this review describes how FGF21 is related to obesity.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica dada por acumulación excesiva de tejido adiposo por hipertrofia o hiperplasia de los adipocitos. Esta condición es producto de un balance energético positivo ya sea por incremento de la ingesta, disminución del gasto energético o ambos. Actualmente la obesidad es clasificada como una pandemia que implica que a nivel mundial se desvíen recursos para el tratamiento de enfermedades secundarias a la obesidad como diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Anteriormente se consideraba que la única función del tejido adiposo era almacenar energía, pero actualmente a este órgano se le otorgan funciones fisiológicas como inmunidad e inflamación y funciones endocrinas. El tejido adiposo produce diferentes adquinas entre las cuales se encuentra el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21).

FGF21 es una proteína de 23kDa producida por el tejido adiposo, hígado y músculo esquelético. Este factor tiene efectos termogénicos porque al parecer permite la conversión de tejido blanco en marrón, diferentes estudios han reportado disminución del perfil lipídico y glucosa en ayunas y pérdida de peso a expensas de tejido adiposo en modelos animales usando FGF21 exógeno lo que abre la posibilidad de usar FGF21 en el tratamiento para la obesidad, sin embargo, aún no hay una evidencia sólida sobre los efectos metabólicos positivos en humanos.

En sujetos obesos se ha visto elevados los niveles séricos de FGF21, por lo que diferentes autores sugirieron una posible resistencia a FGF21 durante la obesidad. Desde que se detectó la FGF21 ha habido muchas publicaciones que han analizado sus funciones, mecanismo de acción y su relación con la obesidad; en virtud de los resultados contradictorios expuestos en la literatura esta revisión se enfocó en describir la relación de la FGF21 con el desarrollo de la obesidad.

2. MARCO TEÓRICO Y REVISIÓN DE LITERATURA

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de la grasa corporal, asociada a mayor riesgo para la salud, es el resultado de un desequilibrio energético en el cual el consumo de energía sobrepasa el gasto energético de tal manera que se genera una distribución anómala de grasa (Julia et al., 2016). El índice de masa corporal (IMC) es la relación entre el peso y la talla y es un indicador que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. La OMS determina el sobrepeso con un IMC igual o mayor a 25kg/m² y obesidad cuando el IMC es igual o mayor a 30kg/m² (Organización Mundial de la Salud, 2021), sin embargo, es importante mencionar que este método no es el más apropiado porque no permite distinguir entre el peso asociado a la masa magra y a la masa grasa lo cual puede generar una sobreestimación, es por esto por lo que usualmente se acompaña con otros métodos, (DeAngelo, 2022)

La distribución de la grasa corporal varía de un individuo a otro y tiene implicaciones diferentes de acuerdo con su localización, la distribución de la grasa responde a la edad, sexo, ambiente hormonal y patologías concomitantes (Martínez Corona Servicio de et al. 2015). De acuerdo con los depósitos de grasa se clasifica de la siguiente manera la obesidad:

Obesidad androide (central) la cual se caracteriza por una acumulación de adipocitos en la región intraabdominal/visceral, es decir, que el aumento de grasa se encuentra alrededor de las vísceras, este tipo de distribución se asocia a una mayor resistencia a la insulina y por ende menor tolerancia a la glucosa ligada a un factor de riesgo mayor de padecer enfermedades metabólicas especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (Martínez Corona Servicio de et al. 2015). Por su parte, la obesidad ginoide (periférica) se caracteriza por un acumulo de grasa a nivel subcutáneo especialmente a nivel de muslos y caderas, en virtud de este tipo de

distribución de adipocitos este tipo de obesidad no tiene un riesgo metabólico incrementado y quienes la padecen normalmente no presentan alteración en su estado hormonal y metabólico, (Martínez Corona Servicio de et al. 2015).

En relación con la etiología, la obesidad es una enfermedad multifactorial, dentro de los cuales se asocian factores genéticos, ambientales, metabólicos y endocrinos (Julia et al. 2016). Dentro de los factores endocrinos resaltan enfermedades como hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo, lesiones hipotalámicas, metabolización y secreción de diferentes hormonas. La obesidad constituye un factor de riesgo para contraer enfermedades no transmisibles como enfermedades cardiovasculares y respiratorias, diabetes mellitus tipo 2 y algunos tipos de cánceres, el riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a la obesidad aumenta con el mayor grado de obesidad, (Julia et al. 2016).

La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) está conformada por 22 miembros a los cuales se le han atribuido una amplia gama de funciones biológicas como el crecimiento y proliferación celular, morfogénesis y la regulación metabólica (Giralt, Gavaldà-Navarro, and Villarroya 2015). Específicamente, el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) es un polipéptido compuesto por 209 aminoácidos con funciones paracrinas y endocrinas. Se une de forma no-covalente y compleja a un co-receptor (β -Klotho), para formar el complejo FGF21- β -Klotho-FGFR. Tanto β -Klotho como el FGFR son necesarios para la transducción de la señal de FGF-21. El FGF-21.

FGF21 se produce principalmente en el hígado y en el tejido adiposo y en menor medida en el músculo y células β pancreáticas. En modelos animales se han identificado funciones positivas para el metabolismo como estimular la captación de glucosa, disminuir niveles séricos de glucosa y mejorar el perfil lipídico, ha producido pérdida de peso a partir de tejido adiposo porque al parecer aumenta el gasto energético basal y regula la oxidación de lípidos, (tabla 1).

Efectos del factor de crecimiento de fibroblastos 21 en el metabolismo en modelos animales
<p>Metabolismo de los carbohidratos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Induce GLUT-1 en los adipocitos - Favorece la captación de glucosa - Reduce la secreción de glucagón
<p>Metabolismos de ácidos grasos</p> <ul style="list-style-type: none"> - En condiciones de ayuno promueve la lipólisis - Disminuye niveles séricos de triglicéridos
Incrementa gasto energético basal

Tabla 1. Efectos del factor de crecimiento de fibroblastos 21 en el metabolismo en modelos animales.

Fuente: Elaboración propia.

Un estudio realizado por Kharitononkov et al, (2007), demostró que la administración sistémica de proteína FGF21 recombinante a ratones obesos promovió la reducción de adiposidad, glucosa, triglicéridos y por ende de peso corporal. De manera similar, la sobreexpresión de FGF21 sérica en ratones transgénicos los protege contra la obesidad inducida por dieta. También, la administración de FGF21 en monos rhesus obesos redujo notablemente los niveles de glucosa, triglicéridos e indujo una pérdida de peso (Kharitononkov A, et al 2007). Estos estudios basados en animales refirieron netamente al FGF21 exógeno con un interés farmacológico, aún está poco definido la fisiología de FGF21 endógeno por lo cual Zhang et al (2008) realizó un estudio experimental en personas obesas cuyos resultados evidenciaron mayores niveles séricos de FGF21 en sujetos con sobrepeso u obesidad, de tal manera que el FGF21 sérico se correlacionó positivamente con la adiposidad. La obesidad aumentó el FGF21 sérico tanto en ratones como en humanos, este aumento aparente de FGF21 indica que la obesidad conduce a un estado de resistencia a FGF21 y abre la posibilidad de que concentraciones séricas fisiopatológicamente elevadas del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) ejerzan efectos metabólicamente perjudiciales y, por lo tanto, pueden contribuir al

desarrollo de la obesidad (Berti et al. 2015), lo cual justifica una mayor investigación.

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

La obesidad y el sobrepeso son definidos por la Organización Mundial de la Salud (2021) como el acúmulo anormal o excesivo de grasa que pone en riesgo la salud. El sobrepeso u obesidad cobra la vida de 2.8 millones de personas y cada vez hay un aumento considerable, desde 1975 al 2016 la prevalencia a nivel mundial se ha visto triplicada, (Organización Mundial de la Salud, 2021). En Colombia según la Encuesta Nacional de La Situación Alimentaria y Nutricional (ENSIN) la prevalencia de sobrepeso u obesidad para el año 2015 es de 56.4% (ENSIN, 2015). En este sentido, la obesidad constituye un problema de salud pública e igualmente una epidemia global.

La obesidad es considerada un factor de riesgo para desarrollar enfermedades no transmisibles como son la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hiperlipidemia, hipertensión, litiasis biliar, cáncer, resistencia a la insulina, trastorno endocrino, entre otros, (Manuel Moreno, 2012). En consecuencia, la obesidad de manera directa o a través de sus enfermedades asociadas reduce las expectativas de vida de quienes la padecen. Dentro de los factores que pueden aumentar la obesidad se incluyen un estilo de vida sedentario, condiciones sociales y económicas, alimentación no saludable, predisposición genética y factores hormonales, (Manuel Moreno, 2012).

Recientemente en la literatura científica se menciona el factor de crecimiento fibroblastos 21 (FGF21), como una hormona producida principalmente en el hígado, capaz de mejorar el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, así como de lograr una reducción de la adiposidad y por consiguiente del peso corporal (Bartessaghi et al., 2022). Coskin et al en 2008 demostraron que, la administración sistémica de FGF21 durante 2 semanas en ratones obesos redujo el peso corporal en un 20%, disminución que se daba a expensas del tejido adiposo. La evidencia

científica reporta diferentes efectos del FGF21 sobre la obesidad, al parecer puede ser empleada para el tratamiento terapéutico de la obesidad, sin embargo, el efecto de su producción endógena según la literatura reporta efectos contrarios al suministrar de manera exógena este factor de crecimiento (Gao et al., 2019).

En modelos murinos la administración exógena de FGF21 sugiere beneficios metabólicos como la reducción de peso corporal a expensas de tejido graso porque al parecer aumenta la termogénesis y el gasto energético. No obstante, los niveles plasmáticos de FGF21 endógeno en los seres humanos están elevados en patologías como la obesidad lo cual difiere con los resultados expuestos en ratones anteriormente, y en virtud de que el postulado sobre un posible estado de resistencia a FGF21 en humanos aún no está suficientemente claro surge la necesidad de hacer una revisión de literatura científica para comprender la relación de la FGF21 con el desarrollo de la obesidad. Por lo que, el presente trabajo pretende describir cómo la FGF21 está relacionada con la obesidad a través de la pregunta de investigación: ¿Cómo influye el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) con el desarrollo de la obesidad en adultos?

4. OBJETIVOS.

4.1. General

Describir la relación entre el factor de fibroblastos 21 (FGF21) con el desarrollo de la obesidad en adultos.

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

5.1. Diseño de la investigación

Se realizó una revisión de literatura sistemática exploratoria que recopiló y analizó los hallazgos más relevantes de la literatura científica en los últimos 11 años. A través de artículos experimentales de revistas indexadas que evaluaron los niveles circulantes de FGF21 en sujetos adultos obesos y controles con normopeso.

5.2. Población de estudio y muestra

Artículos científicos de bases de datos indexadas publicados entre los años 2009 a 2022 los cuales evidenciaron una posible relación entre el factor de fibroblastos 21 (FGF21) con la obesidad. Los criterios de criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos se describen en la tabla 1

5.3. Variables del estudio

Tipo	Variable	Unidad de medida
Dependiente	Factor de fibroblastos 21 (FGF21) ARNm FGF21	pg/mL
Independiente	Obesidad	IMC Porcentaje grasa corporal

Tabla 2. Identificación de variables a analizar.

Fuente: Elaboración propia

5.4. Métodos

Con el propósito de obtener artículos científicos que den respuesta a la pregunta de investigación planteada se definieron criterios de inclusión y exclusión para depurar los artículos a incluir, dichos criterios se evidencian en la tabla 3.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos que:	

Publicados entre los años 2009-2022	Publicados antes del año 2009
Reporten niveles séricos de FGF21	Relacionen hormonas diferente al factor de fibroblastos 21 (FGF21) con el desarrollo de la obesidad
Humanos adultos con obesidad y/o sobrepeso (IMC<25)	
Se encuentren en idioma inglés	

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos

Fuente: Elaboración propia.

5.5. Recolección de la información.

La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, Scopus, Web of Science (Colección principal), Embase, Ebsco y Proquest Central, se identificaron 120 artículos relevantes, de los cuales 90 fueron excluidos por las razones que se mencionan a continuación, (1) No estaban en inglés, (2) Artículos duplicados, (3) No correspondieron al factor de fibroblastos 21, (4) No tenían disponibles los datos y/o información complementaria (5) eran revisiones de literatura. En este sentido, se obtuvieron 30 artículos potenciales para una evaluación completa de texto. Finalmente, se incluyeron en esta revisión sistemática exploratoria un total de 8 artículos, en el anexo 1 se muestra un diagrama de Roses para describir el proceso de búsqueda y selección de la muestra.

6. RESULTADOS.

6.1. Características de la muestra

En esta revisión se incluyeron 8 artículos de investigación original a nivel global, los artículos incluyeron 1167 sujetos (504 pacientes obesos con un IMC de 33.26 ± 2.3 y 663 pacientes en normopeso con un IMC de 23.41 ± 1.2). En el anexo 1 se muestran las características de los artículos incluidos, la concentración sérica de

FGF21 se comparó entre pacientes con obesidad y con normopeso, además de marcadores típicos en obesidad como IMC y dislipidemia. Los sujetos se diagnosticaron con obesidad de acuerdo con su IMC (>25), porcentaje de grasa corporal y la relación de la cintura-cadera.

6.2. Niveles circulantes de FGF21.

En la muestra total de la revisión (1167 sujetos) incluidos los pacientes con obesidad y con normopeso los niveles séricos del factor de fibroblastos 21 oscilaron entre 80 y 330. El grupo de sujetos obesos tenía los niveles de FGF21 significativamente más altos que los controles con normopeso (figura 1).

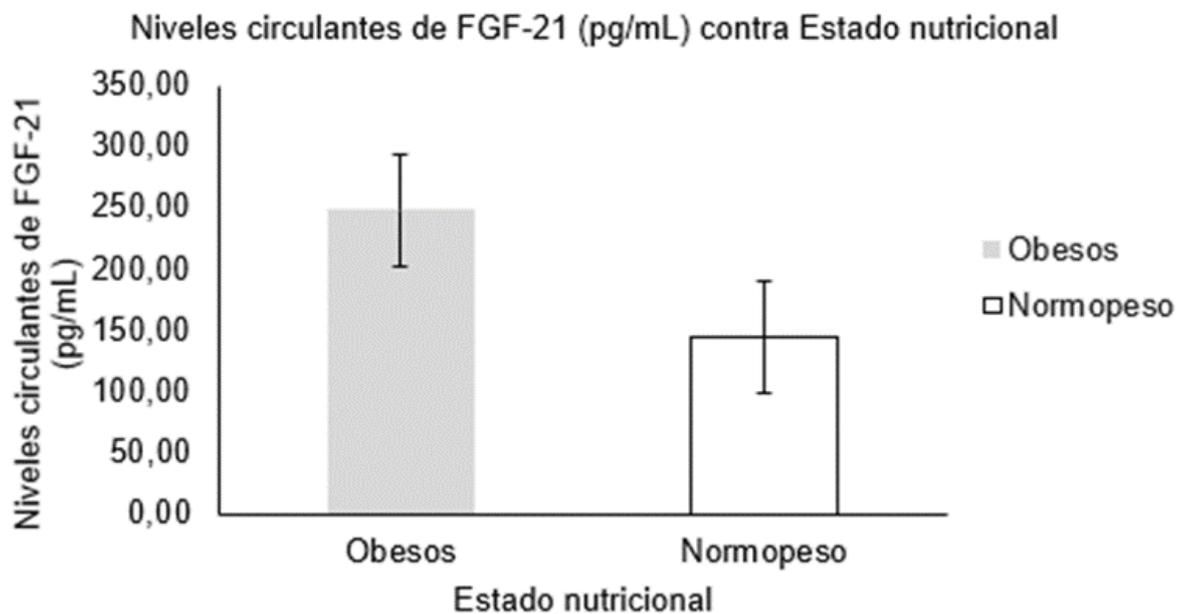


Figura 1. Nivel promedio de FGF21 circulante en sujetos adultos con obesidad y con normopeso.

Fuente: Elaboración propia.

6.3. Niveles circulantes de FGF21 e IMC

Los niveles séricos del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) fueron directamente proporcional con el IMC, (figura 2).

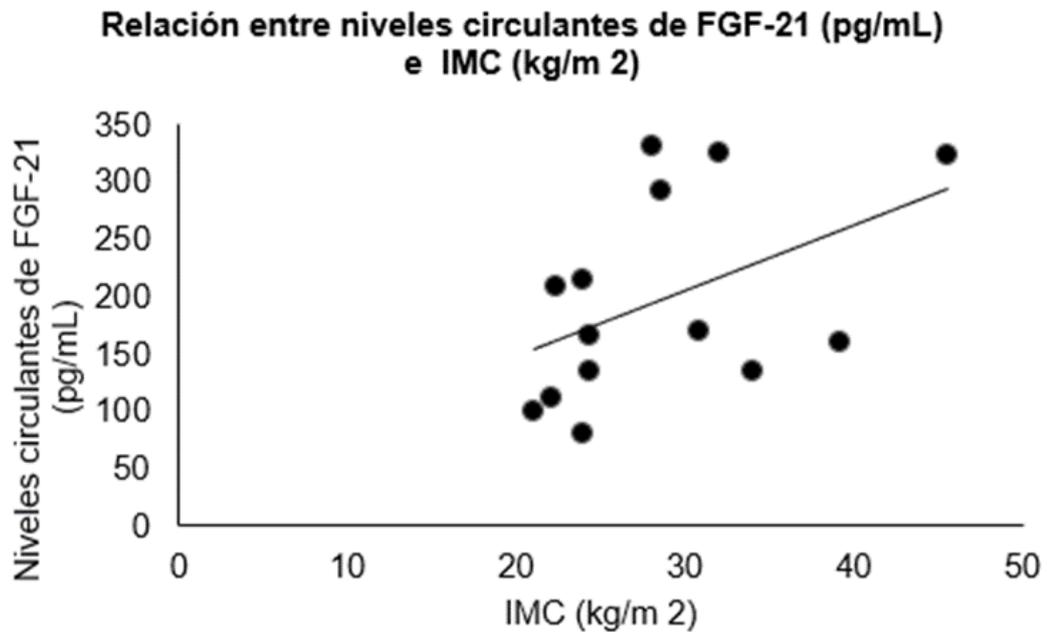


Figura 2. Niveles séricos de FGF21 e IMC promedio reportado por los autores.

Fuente: Elaboración propia.

6.4. Niveles circulantes de FGF21 y características clínicas de los pacientes.

Los autores reportaron una relación directamente proporcional entre los niveles séricos de FGF21 con colesterol LDL y los triglicéridos, pero inversamente proporcional con el colesterol HDL.

6.5. Expresión de ARNm de FGF21

La expresión del ARNm de FGF21 tanto hepático como en tejido adiposo fue significativamente más alta en pacientes obesos frente a los controles con

normopeso, sin embargo, en tejido hepático el ARNm de FGF21 se expresó más que en el tejido adiposo (figura 3).

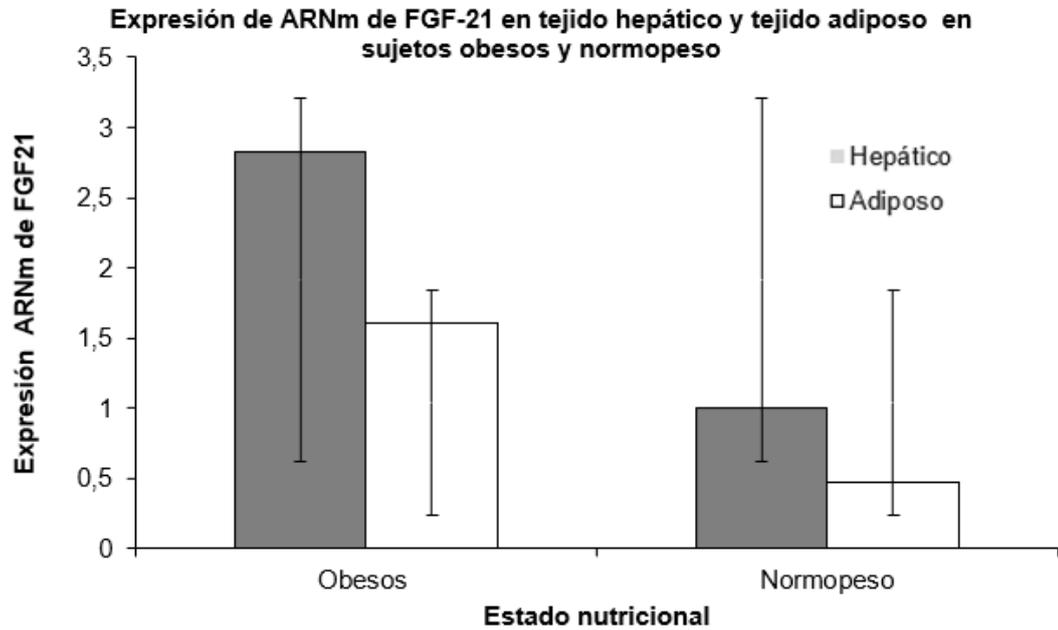


Figura 3. Expresión de ARNm de FGF21 en tejido hepático y tejido adiposo en sujetos obesos y normopeso.

Fuente: Elaboración propia.

Finalmente, los autores reportaron una relación directamente proporcional entre los niveles de ARNm de FGF21 hepático y los niveles de FGF21 sérico en los sujetos obesos, (figura 4).

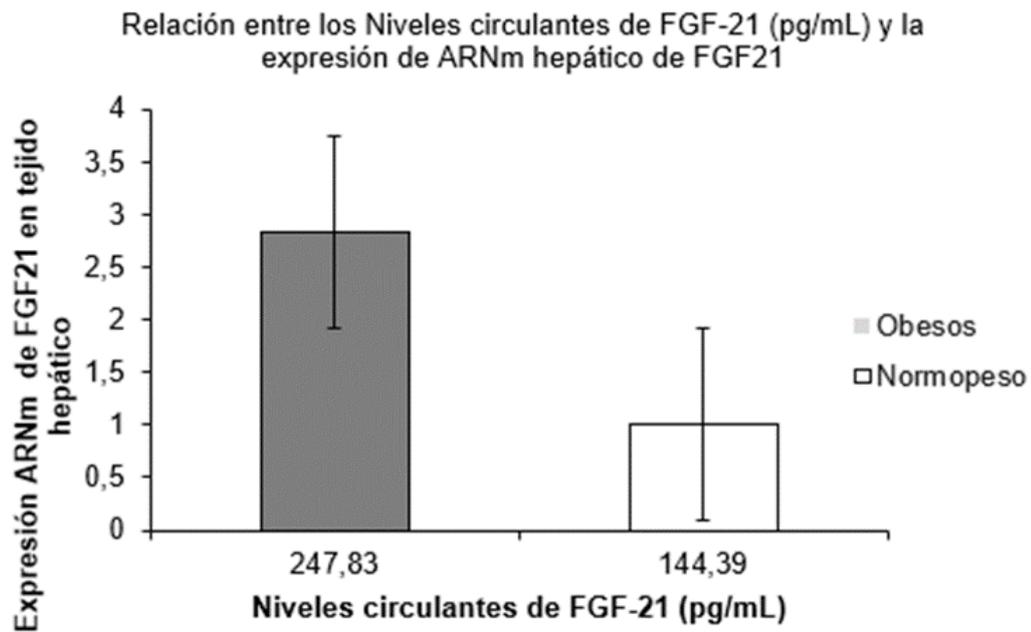


Figura 4. Relación entre los niveles circulantes de FGF-21 (pg/mL) y la expresión de ARNm hepático de FGF-21.

Fuente: Elaboración propia.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La presente revisión sistemática exploratoria de literatura tuvo como propósito describir la relación entre el factor de fibroblastos 21 (FGF21) con el desarrollo de la obesidad en adultos. Dicha relación se determinó comparando los niveles circulantes del factor de fibroblastos 21 (FGF21) en sujetos adultos obesos y sujetos con normopeso. Todo esto para aportar al vacío en el conocimiento y comprender la relación de la FGF21 con el desarrollo de la obesidad ya que la evidencia científica ha demostrado en modelos animales beneficios metabólicos sobre la obesidad. Diferentes estudios han demostrado que la administración exógena de FGF21 favorece la hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia y obesidad en ratones obesos y monos diabéticos producto de una dieta rica en grasas (Giralt et al., 2015). En esta revisión, se brindó evidencia clínica que mostró que los niveles séricos de FGF21, que se ha propuesto como un candidato potencial para el tratamiento de la diabetes y sobrepeso, aumenta en la obesidad.

Los autores refieren una relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional, IMC con los niveles circulantes de FGF21, en este sentido la obesidad y los niveles séricos de FGF21 son directamente proporcionales según los artículos incluidos en la revisión; se encontró que los niveles circulantes de FGF21 en población adulta obesa fueron 1.7 veces mayor que los niveles de los controles con normopeso. Los autores sostienen que es posible que los niveles de FGF21 sean más elevados en sujetos obesos porque estos tienen mayor tejido adiposo que exprese el ARNm de este factor en relación con los controles con normopeso. No obstante, autores como Strączkowski et al., (2013) indicaron que la insulina favorece la expresión de ARNm de FGF21 en tejido adiposo de tal manera que la hiperinsulinemia aumenta el FGF21 circulante.

Los niveles elevados de FGF21 en sangre de sujetos obesos podrían ser principalmente de origen hepático debido a que el ARNm de FGF21 tiene mayor expresión en el hígado en relación con los controles con normopeso, es posible que, la asociación significativa entre ARNm de FGF21 a nivel hepático y los niveles circulantes del mismo que refirieron los autores tengan relación con el estrés hepático que comúnmente ocurren en la obesidad (Gallego-Escuredo et al., 2015). En el tejido adiposo tanto subcutáneo como visceral autores como Gallego-Escuredo et al (2015) y (Dushay et al., 2010) no detectaron expresión de ARNm de FGF21 en adipocitos por lo cual sostienen que la expresión de FGF21 en tejido adiposo se encuentra en niveles muy bajos casi indetectables por lo cual los niveles de FGF21 anormalmente altos no están influenciados por el tejido adiposo, sin embargo autores como Zhang et al., (2008) encontraron que el tejido adiposo es una fuente importante de producción endógena de FGF21 porque encontró una relación directamente proporcional entre la expresión del ARNm de FGF21 en la grasa subcutánea y las concentraciones séricas circulantes de FGF21, sin embargo, indicó que la contribución precisa del tejido adiposo y el hígado a los niveles de FGF21 circulante en humanos aún debe aclararse.

Por otro lado, todo lo anterior posiblemente está indicando que la asociación significativa entre ARNm de FGF21 a nivel hepático y los niveles circulantes del

mismo tengan relación con la presencia de hígado graso que comúnmente ocurren en la obesidad, autores como (Dushay et al., 2010) , Giannini et al., (2013) y Barb et al., (2019) sostienen que el FGF21 puede ser un biomarcador de la acumulación de lípidos hepáticos en la obesidad, de apoptosis, daños hepáticos y/o de enfermedad de hígado graso no alcohólica. No obstante, el autor Mraz et al., (2009) contrario a los resultados de Zhang et al., (2008) no encontraron una diferencia significativa en la expresión del ARNm de FGF21 en el tejido adiposo subcutáneo entre el grupo obeso y el de control, sin embargo, la expresión de ARNm hepático fue 100 veces mayor que la de ARNm en tejido adiposo. Los hallazgos encontrados sugieren que el hígado sigue siendo el productor más importante de este factor en los seres humanos.

En relación a la insulina, los niveles elevados de FGF21 no reportaron una relación significativa con menor sensibilidad a la insulina según los autores, porque tanto sujetos obesos normoglicémicos como sujetos obesos con intolerancia a la glucosa presentaban niveles séricos elevados de FGF21 de tal manera que los niveles circulantes de FGF21 elevados no contribuyen a la resistencia a la insulina y, este comportamiento podría ser secundario a los efectos de la obesidad, los niveles elevados de esta hormona podrían ser una respuesta defensiva tisular ante el estrés metabólico producto del estado de obesidad, (Zhang et al., 2008). De manera alternativa, la obesidad causa una regulación positiva compensatoria de la FGF21 producto de la resistencia a las acciones de FGF21 durante la obesidad, lo cual indica que la obesidad en sí misma predispone a niveles circulantes elevados del FGF21 en sangre, (Gallego-Escuredo et al., 2015). Es por esto que, los autores determinan que los niveles séricos de FGF21 elevados puede ser una alarma temprana para predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población obesa, de tal manera que puede ser un parámetro bioquímico potencial para estratificar el riesgo de contraer diabetes mellitus tipo 2.

Finalmente, el autor Gallego-Escuredo et al., (2015) encontró niveles de proteína de B-klotho reducidos en el tejido adiposo blanco de sujetos obesos, esta proteína es el correceptor principal que media la respuesta tisular de FGF21. La alteración

de la proteína B-Klotho podría causar una alteración en la capacidad de respuesta tisular hacia la FGF21, este escenario, donde la maquinaria de respuesta tisular de FGF21 en obesidad se expresa anormalmente podría ser la causa del aumento de los niveles de FGF21 en la obesidad porque una alteración en el co-receptor favorece una resistencia a la FGF21 en obesidad (Barb et al., 2019), sin embargo, es necesario mayor evidencia para poder determinar una resistencia a la FGF21 en humanos.

8. CONCLUSIONES.

Se concluye una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa entre los niveles séricos de FGF21 con la obesidad según los autores, los niveles de FGF21 aumentaron significativamente en pacientes con obesidad en relación con sujetos en normopeso. Los niveles de FGF21 endógenos son elevados, pero con capacidad de respuesta disminuida en sujetos obesos, la inflamación crónica producto de la obesidad podría conducir a la resistencia de FGF21 en tejido adiposo de sujetos obesos. Este escenario similar a la resistencia a la insulina abre la posibilidad de usar farmacoterapia basada en FGF21 para el tratamiento de la obesidad lo cual amerita mayor investigación.

La fuente principal de FGF21 en humanos proviene en mayor medida del hígado y la sobreexpresión observada en sujetos obesos parece estar relacionada con daño hepático, lo cual plantea la posibilidad de que FGF21 endógeno pueda ser un biomarcador para determinar riesgo de daño hepático en sujetos obesos.

9. RECOMENDACIONES.

- Realizar análisis prospectivos y longitudinales que permitan determinar si el aumento de FGF21 en población obesa normoglucida es una alteración temprana indicadora de mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.
- Realizar estudios de casos y controles para determinar si un aumento de FGF21 está asociado con signos tempranos de daño hepático secundario al desarrollo de la obesidad, la implicación clínica de ser así, FGF21 podrá ser un biomarcador para identificar pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad.
- Evaluar la expresión de proteína B-Klotho en una población homogénea y significativa para determinar si hay una resistencia a FGF21 en el tejido adiposo.

10. REFERENCIAS.

Alexei Kharitononkov, Victor J. Wroblewski, Anja Koester, Yun-Fei Chen, Cathleen K. Clutinger, Xenia T. Tigno, Barbara C. Hansen, Armen B. Shanafelt, Garret J. Etgen, El estado metabólico de los monos diabéticos está regulado por Factor de crecimiento de fibroblastos-21, *Endocrinología*, volumen 148, número 2, 1 de febrero de 2007, páginas 774–781, <https://doi.org/10.1210/en.2006-1168>

Barb, D., Bril, F., Kalavalapalli, S., & Cusi, K. (2019). Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated with Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(8), 3327–3336. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02414>

Bartesaghi, Stefano, Kristina Wallenius, Daniel Hovdal, Mathias Liljeblad, Simonetta Wallin, Niek Dekker, Louise Barlund, Nigel Davies, Frank Seeliger, Maria Sörhede Winzell, Sima Patel, Matt Theisen, Luis Brito, Nils Bergenhem, Shalini Andersson, and Xiao Rong Peng. 2022. "Subcutaneous Delivery of FGF21 MRNA Therapy Reverses Obesity, Insulin Resistance, and Hepatic Steatosis in Diet-Induced Obese Mice." *Molecular Therapy - Nucleic Acids* 28:500–513. doi: 10.1016/j.omtn.2022.04.010.

Berti, Lucia, Martin Irmeler, Marty Zdichavsky, Tobias Meile, Anja Böhm, Norbert Stefan, Andreas Fritsche, Johannes Beckers, Alfred Königsrainer, Hans Ulrich Häring, Martin Hrabě de Angelis, and Harald Staiger. 2015. "Fibroblast Growth Factor 21 Is Elevated in Metabolically Unhealthy Obesity and Affects Lipid Deposition, Adipogenesis, and Adipokine Secretion of Human Abdominal Subcutaneous Adipocytes." *Molecular Metabolism* 4(7):519–27. doi: 10.1016/j.molmet.2015.04.002

Coskun, Tamer, Holly A. Bina, Michael A. Schneider, James D. Dunbar, Charlie C. Hu, Yanyun Chen, David E. Moller, and Alexei Kharitonov. 2008. "Fibroblast Growth Factor 21 Corrects Obesity in Mice." *Endocrinology* 149(12):6018–27. doi: 10.1210/en.2008-0816.

DeAngelo, LeAnna, PhD, Kalumuck, Karen E. .. PhD, Adlin, E. Victor, MD,. 2022. "Obesity."

Dushay, J., Chui, P. C., Gopalakrishnan, G. S., Varela-Rey, M., Crawley, M., Fisher, F. M., Badman, M. K., Martinez-Chantar, M. L., & Maratos-Flier, E. (2010). Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 139(2), 456–463.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.054>

Gallego-Escuredo, J. M., Gómez-Ambrosi, J., Catalan, V., Domingo, P., Giralt, M., Frühbeck, G., & Villarroya, F. (2015). Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients. *International Journal of Obesity*, 39(1), 121–129.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.76>

Gao, Ruo Yao, Bang Gee Hsu, Du An Wu, Jia Sian Hou, Ming Chun Chen, and Gaia Mannino. 2019. "Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels Are Positively Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes." *International Journal of Endocrinology* 2019. doi: 10.1155/2019/5163245.

Giannini, C., Feldstein, A. E., Santoro, N., Kim, G., Kursawe, R., Pierpont, B., & Caprio, S. (2013). Circulating levels of FGF-21 in obese youth: Associations with liver fat content and markers of liver damage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(7), 2993–3000. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1250>

Giralt, M., Gavaldà-Navarro, A., & Villarroya, F. (2015). Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 418, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.018>

Giralt, Marta, Aleix Gavaldà-Navarro, and Francesc Villarroya. 2015. "Fibroblast Growth Factor-21, Energy Balance and Obesity." *Molecular and Cellular Endocrinology* 418:66–73. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.018

Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. 2015. "Encuesta Nacional de La Situación Alimentaria y Nutricional."

Julia, A., Milian, G., David, E., & García, C. (2016). La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento Obesity as a risk factor, its determinants and treatment. In *Revista Cubana de Medicina General Integral* (Vol. 32, Issue 3). <http://scielo.sld.cu><http://scielo.sld.cu>

Manuel Moreno, G. 2012. "Definición y Clasificación de La Obesidad." *Revista Médica Clínica Las Condes* 23(2):124–28. doi: 10.1016/s0716-8640(12)70288- 2. Martínez Corona M, Barceló Acosta M, Gómez González R, Ramírez Blanco D. Circunferencia de la cintura, tamaño de la grasa visceral y trastornos metabólicos en la obesidad mórbida. *RCAN Rev Cubana Aliment* 2015;25(1):28-47. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929

Mraz, M., Bartlova, M., Lacinova, Z., Michalsky, D., Kasalicky, M., Haluzikova, D., Matoulek, M., Dostalova, I., Humenanska, V., & Haluzik, M. (2009). Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clinical Endocrinology*, 71(3), 369–375. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03502.x>

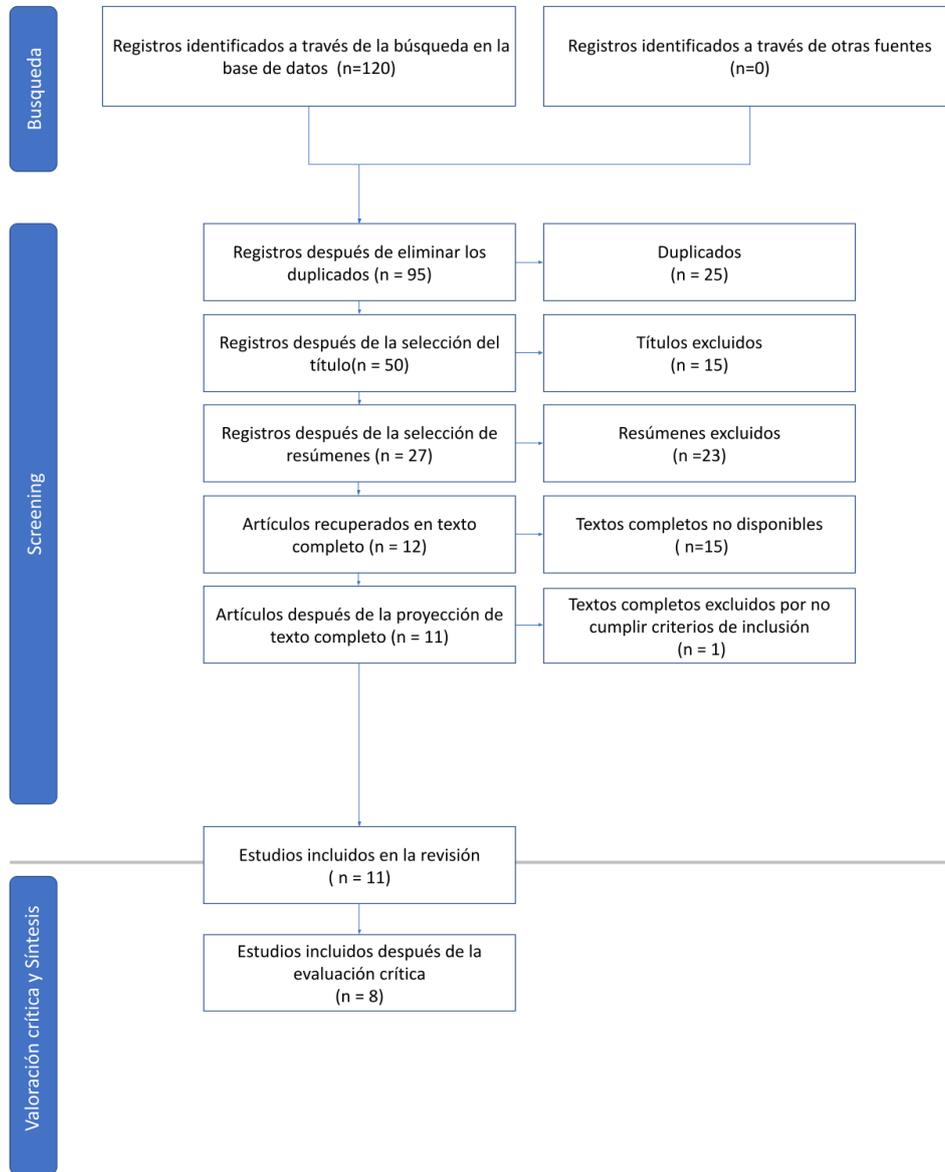
Organización Mundial de la Salud. (2021, June 21). *Obesidad y sobrepeso*.

Strączkowski, M., Karczewska-Kupczewska, M., Adamska, A., Otziomek, E., Kowalska, I., & Nikołajuk, A. (2013). Serum fibroblast growth factor 21 in human obesity: Regulation by insulin infusion and relationship with glucose and lipid oxidation. *International Journal of Obesity*, 37(10), 1386–1390. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.10>

Zhang, X., Yeung, D. C. Y., Karpisek, M., Stejskal, D., Zhou, Z. G., Liu, F., Wong, R. L. C., Chow, W. S., Tso, A. W. K., Lam, K. S. L., & Xu, A. (2008). Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*, 57(5), 1246–1253. <https://doi.org/10.2337/db07-1476>

11. ANEXOS.

Anexo 1. Proceso de selección de artículos para la revisión de literatura



Adaptado de: Haddaway NR, Macura B, Whaley P, and Pullin AS. 2017. ROSES flow diagram for systematic reviews. Versión 1.0. DOI: 10

Anexo 2. Características de los artículos incluidos en la revisión sistemática exploratoria.

Autor, año	Caso Control	Estado nutricional	IMC (kg/m²)	Horas de ayuno	Niveles circulantes de FGF-21 (pg/mL)	Grasa corporal total (%)	Colesterol total	Triglicéridos (mg dl⁻¹)	Colesterol HDL (mg dl⁻¹)	Colesterol LDL (mg dl⁻¹)	Daño Hepático
Gallego-Escuredo et al 2015	61	Obesos	39.2 ±1.2	12	160	47.2 ±1.3	184.4 ± 7.8	106.3± 7.1	50.1± 3	112.6±6	No
	35	Normopeso	23,9 ± 0.5	12	80	24,7 ±0.8	189.5 ± 6.1	85,5 ±6.9	54.2±2.4	177.3±6.7	No
Zhang et al 2008	127	Obesos	28.6 ± 3.3	10	291.8	36.5 ±9.2		113.75	52.59± 0.33	127.6±0.83	Si
	105	Normopeso	22.3 ± 2	10	208.7	24.9 ±6.8		94.5	46.4± 0.26	123.73±0.82	No
Dushay et al 2010	10	Obesos	23.2 ± 2.9/	12	330±1.1		166±33.5/	77.4±37.8/	62.9±14.2/		Si
	20	Normopeso	24.4±2.1	12	135±0.67		191,3±42,3	117±37,8	62,5 ±14,5		No
Haluzík et al 2009	26	Obesos	45.6	10	323		179.8	138.94			Si
	32	Normopeso	23.9	10	213		196.04	101.77			SI
Giannini et al 2013	186	Obesos	34,04±0.6	10	135±8	41,8±0.8					No
	31	Normopeso	21,1±0.3	10	99±12	21±1					No
Strączkowski et al 2013	42	Obesos	30.85±4.61/	12	170	37.5±8.44	172.25±35/	129.72±142	56.35±10.3/	91.56±29.83/	Si
	42	Normopeso	22.16±2.01	12	110	22.65±6.69	174.8±29.2	73.75±29.81	61.73±12.46	96.94±30.36	No
Nakanishi et al 2021	398	Normopeso	24.3	10	165			105			No
Barb et al 2019	52	Obesos	32.1 ± 3.8	12	325 ± 289	31 ± 7	161 ± 35	116 ± 52	43 ± 12	95 ± 27	Si

Fuente: Elaboración propia

