



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

# **El tejido adiposo y su relación con el síndrome metabólico**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO DE ALIMENTOS**

**PRESENTA**

**JOSÉ MIGUEL CASTRO ALTAMIRANO**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE: M. en C. Lucía Cornejo Barrera  
VOCAL: M. en C. Argelia Sánchez Chinchillas  
SECRETARIO: M. en C. Tania Gómez Sierra  
1er. SUPLENTE: M. en C. Adriana Jeanette Aguilar Navarro  
2do. SUPLENTE: Q.A Jesús Antonio Baez Rivera

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**Centros de información bibliográfica en Ciudad Universitaria, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**ASESORA DEL TEMA:**

---

M. en C. Tania Gómez Sierra

**SUSTENTANTE:**

---

José Miguel Castro Altamirano

## Abreviaturas

ACC	Acetil-CoA carboxilasa
Adipo1	Receptor de adiponectina tipo1
Adipo2	Receptor de adiponectina tipo2
ADN	Acido desoxirribonucleico
ADRB1	Receptor androgénico tipo 1
AG	Ácidos grasos
AGL	Ácidos grasos libres
AMPK	Cinasa dependiente de monofosfato de adenosina
APJ	Receptor acoplado a proteína G
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATP-III	Panel de tratamiento del adulto III
cDNA	Ácido desoxirribonucleico complementario
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
dL	decilitro
ECV	Enfermedad cardiovascular
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GLUT4	Transportador de glucosa tipo 4
HDL	Lipoproteína de alta densidad
ICAM-1	Moléculas de adhesión intracelular tipo 1
IDF	Federación Internacional de la Diabetes
IL-6	Interleuquina 6
IMC	Índice de masa corporal
iNOS	Sintasa de óxido nítrico inducible
IRS-1	Receptor estimulado por insulina tipo1
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MAC	Moléculas de adhesión celular
MCP-1	Proteína quimioattractora de monocitos tipo 1
mmHg	milímetros de mercurio

mg	miligramo
NAMPT	Nicotinamida fosforribosil-transferasa
NCEP	Programa Nacional de Educación del Colesterol
NF-κB	Factor nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI-1	Inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1
PI-3K	Cinasa dependiente de inositol-3-fostato
PPAR	Receptor activado de proliferación de peroxisomas
RBP4	Proteína de unión a retinol tipo 4
SM	Síndrome metabólico
TA	Tejido adiposo
TAB	Tejido adiposo blanco
TAM	Tejido adiposo marrón
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
UCP-1	Proteína desacopladora de la cadena respiratoria tipo 1
VCAM-1	Moléculas de adhesión de células vasculares tipo 1
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

# Contenido

1. Introducción.....	1
2. Objetivo.....	3
3. Síndrome metabólico.....	4
4. El tejido adiposo.....	8
4.1 Generalidades del tejido adiposo.....	9
4.2 Tejido adiposo marrón.....	9
4.3 Tejido adiposo blanco.....	10
4.4 El tejido adiposo como órgano endócrino.....	12
5. Adipocinas.....	14
5.1 Adiponectina.....	15
5.2 Apelina.....	21
5.3 Factor de necrosis tumoral alfa.....	21
5.4 Interleuquina 6 .....	22
5.5 Leptina.....	23
5.6 Resistina .....	24
6. Otras adipocinas secretadas por el tejido adiposo .....	25
6.1 Visfatina .....	25
6.2 Inhibidor del activador del plasminógeno .....	26
6.3 Vaspina .....	27
6.4 Omentina .....	28
6.5 Chemerina .....	29
6.6 Proteína del unión a retinol 4 .....	29
7. Alteraciones metabólicas y fisiológicas asociadas con la disfunción del tejido adiposo.....	30
7.1 Disfunción metabólica de los adipocitos .....	35
8. Discusión .....	37
9. Conclusiones.....	40
10. Referencias.....	41

## 1. Introducción

La obesidad y el síndrome metabólico actualmente se encuentran asociadas a un alto índice de mortalidad, a causa de sus complicaciones y patologías asociadas, tales como las enfermedades cardiovasculares (ECV), la principal causa de muerte a nivel mundial, la diabetes mellitus tipo II (DM2) y varios tipos de cáncer. Su creciente prevalencia y la morbilidad asociada, generan un elevado impacto en los sistemas de salud y en la calidad de vida de las personas que las padecen.

La fisiopatología de estas enfermedades no se ha comprendido con claridad, debido a que los procesos biológicos implicados en su desarrollo son complejos e involucran mensajeros químicos y receptores celulares diversos, así como complejas interacciones entre diferentes órganos. Sin embargo, se ha establecido al tejido adiposo como el principal responsable en este proceso fisiopatológico, el cual participa en la regulación metabólica general, crecimiento celular, respuesta inmune, termogénesis y las funciones reproductiva y cardiovascular. Las alteraciones en los adipocitos, unidad fisiológica del tejido adiposo, inducidas por la sobrealimentación, el sedentarismo y agravadas por los factores relacionados desde el punto de vista epidemiológico con el incremento del riesgo metabólico y cardiovascular, son el punto de partida para la serie de eventos que llevan al desequilibrio metabólico, causante primario de todas las complicaciones derivadas del síndrome metabólico. Diversos estudios demuestran que el adipocito produce gran cantidad de mensajeros químicos denominados adipocinas, con acciones locales y sistémicas, los cuales están involucradas en diferentes vías de señalización que actúan en una gran variedad de tejidos, incluyendo al tejido adiposo, a través de señales autócrinas y parácrinas complejas.

En el organismo, los lípidos se almacenan en dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón (TAM). El TAB es el principal tejido de almacén de energía para organismo, además de atribuírsele la función de aislamiento y protección mecánica para algunos órganos vitales. Los adipocitos maduros del TAB muestran el perfil de expresión requerido para la síntesis de triacilgliceroles, captación de glucosa, lipogénesis y lipólisis. Este fenotipo permite

que cuando el aporte de energía al organismo es excesivo, se deposite eficientemente en el TA en forma de triacilgliceroles y ante una situación de escasez de ingesta energética o incremento del gasto energético el TA es capaz de movilizar los depósitos de lípidos, liberando ácidos grasos y glicerol, que a través de la sangre son transportados a los tejidos, para obtener energía a través de su oxidación. En contraste, el TAM tiene la función fisiológica de metabolizar los ácidos grasos produciendo calor. Las diferencias funcionales y el equilibrio entre el TAB y el TAM contribuyen al mantenimiento del balance energético del organismo.

Tradicionalmente el TA ha sido considerado un tejido poco activo, sin embargo en la actualidad se sabe que es un órgano altamente dinámico que sintetiza y secreta numerosos factores, no sólo lipídicos sino también proteínicos, que intervienen en la regulación de un amplio intervalo de procesos fisiológicos y metabólicos. A pesar de que a finales de la década de los ochenta se describe que el TA secreta hormonas esteroideas, no fue hasta 1994 con el descubrimiento de la leptina que se reconoce como un órgano endocrino. Posteriormente, se han identificado numerosos factores secretados por este tejido con diversas funciones, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleuquina 6 (IL-6) y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), estableciéndose una conexión entre la inflamación y la obesidad, situación en que se ve alterada la secreción de adipocinas. Las adipocinas también incluyen proteínas que intervienen en la regulación de la ingesta y del balance energético como la leptina, en la regulación de la presión sanguínea, en la homeostasis vascular, el metabolismo lipídico y en la homeostasis de la glucosa. Recientemente, los estudios han sugerido que la adiposidad central precede al desarrollo de los otros componentes del síndrome metabólico y que la reducción de peso en podría ser la mejor manera de prevenir las alteraciones metabólicas que deriven en el síndrome metabólico. Se sugiere que la obesidad proporciona la conexión entre la resistencia a la insulina, las dislipidemias y la hipertensión arterial, este perfil metabólico aumenta significativamente el riesgo del desarrollo de DM2 y ECV.



## **2. Objetivos**

### **2.1 General**

Presentar un panorama actual acerca de la fisiología e importancia del tejido adiposo como un órgano endócrino activo y su relación con el síndrome metabólico, identificando y exponiendo la importancia fisiológica de las adipocinas secretadas por dicho tejido y su papel en el desarrollo del síndrome metabólico.

### **2. Particulares**

Conocer e identificar las funciones del tejido adiposo y las alteraciones asociadas a la disfunción del mismo durante la patogénesis del síndrome metabólico.

Describir los efectos biológicos de las adipocinas secretadas por el tejido adiposo en el organismo y su relación con las alteraciones presentadas en el síndrome metabólico.

### 3. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) conocido también como síndrome plurimetabólico o síndrome X, es una entidad clínica que aparece con amplias variaciones fenotípicas, que está determinada genéticamente o condicionada por factores ambientales asociados al estilo de vida en los que la resistencia a la insulina se considera como un componente fundamental (Figura 1). Fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo, se considera como una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo. La presencia de SM se relaciona con un incremento significativo de riesgo de DM2, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, con disminución en la esperanza de vida de quien la padece y en particular, por el incremento de la probabilidad de mortalidad cardiovascular (Esser, 2014). La OMS en 1998, consideró los siguientes criterios para determinar si un individuo presenta SM:

1. presentar DM2
2. hiperglucemia
3. Hiperinsulinemia

y dos de las características que a continuación se describen:

4. Circunferencia de cintura: Hombres > 90 cm Mujeres > 85 cm
5. Triglicéridos en suero:  $\geq 150$  mg/dL
6. Concentración de lípidos de alta densidad: Hombres < 35 mg/dL Mujeres < 39 mg/dL
7. Excreción de albúmina en orina: > 20  $\mu$ g/ min
8. Presión arterial:  $\geq 140/90$  mmHg

En el año 2001, el Programa de Educación Nacional del Colesterol de los Estados Unidos (NCEP, por sus siglas en inglés) y el Panel de Tratamiento del Adulto III (ATP-III, por sus siglas en inglés) establecieron los parámetros para el diagnóstico de SM, esto se establece si un individuo presenta al menos tres de los cinco criterios presentados en la Tabla 1.

Tabla 1. Definición de SM según la NCEP y ATP-III

Parámetro	Hombres	Mujeres
Circunferencia de la cintura	>102 cm	>88 cm
Triacilgliceroles en suero	>150 mg/dL	
HDL	< 35 mg/dL	< 45 mg/dL
Glucosa en ayuno	>110 mg/dL	
Tensión arterial	>130/85 mmHg	

Fuente: Esser, 2014

Mientras que la Federación Internacional de la Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) estableció una nueva definición a nivel mundial de SM en 2006, tanto en el ámbito epidemiológico como en el clínico, la IDF estableció que un paciente con SM debería de presentar obesidad abdominal y más de dos de los criterios que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Definición de SM según la IDF

Parámetro	Hombres	Mujeres
Triglicéridos en sangre	>150 mg/dL	
HDL	< 40 mg/dL	< 50 mg/dL
Glucosa en ayuno o DM2	≥110 mg/dL	
Tensión arterial	≥130/85 mmHg	

Fuente: Esser, 2014

Se estima que alrededor del 25% de la población adulta en el mundo tiene SM, consecuentemente aumenta el doble las probabilidades de morir y tres veces más de tener un ataque al corazón o un derrame cerebral en comparación con individuos sanos. Además, las personas con SM tienen mayor riesgo de desarrollar DM2, ellos se sumarían a las más de 230 millones personas en el

mundo que ya presentan DM2 y se estima que cada año, 3.2 millones de personas en el mundo mueren a causa de complicaciones asociadas con esta enfermedad. El factor genético, la inactividad física, el envejecimiento, el estado proinflamatorio y cambios hormonales, también pueden tener efecto en el desarrollo del SM, pero el papel de éstas puede variar dependiendo de cada individuo y grupo étnico (Gupta, 2013). La obesidad puede considerarse como el principal problema de salud pública en México dada su gran prevalencia, consecuencias y su asociación con las principales causas de mortalidad. En México, en la población adulta de 20 a 69 años existen aproximadamente 17 millones de hipertensos, 14 millones de dislipidémicos, 6 millones de diabéticos, 35 millones de adultos con sobrepeso u obesidad y más de 15 millones con grados variables de tabaquismo. Mientras que en América Latina el 75% de la mortalidad total en adultos se debe a enfermedades crónicas, la alta prevalencia de la obesidad y que es una realidad tanto en los países industrializados como aquellos en vías de desarrollo (Silva, 2011; López, 2013). La información disponible indica un aumento acelerado del problema que al no controlarse, puede tener repercusiones importantes en los indicadores de salud. A pesar de la gran cantidad de investigaciones e intervenciones realizadas en otros países para prevenir y combatir la obesidad, particularmente en la infancia, aún no se cuenta con estrategias idóneas que se pueden aplicar para prevenir este trastorno y además debe ser específica para cada país (Balistreri, 2010; Chen, 2010). Las consecuencias de la obesidad, como las cardiopatías, la resistencia a la insulina, la DM2, entre otras, pueden ser agravadas en algunos pacientes. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) realizada en el año 2012, la población mexicana mayor de 20 años presenta una prevalencia del 24% de obesidad, ponderada para edad y el género, mientras que la de DM2 es de 11% e hipertensión del 30%. Consecuentemente, una gran proporción de mexicanos padece SM, el cual se considera como antecedente de la DM2 y el riesgo de padecer algún tipo de ECV, dos de las principales causas de mortalidad en la población mexicana adulta (Calle, 2012). De aquí surge la importancia del estudio de los principales mecanismos celulares que subyacen del desarrollo del síndrome metabólico,

biomarcadores para un diagnóstico temprano e identificar a la población en diferentes niveles de riesgo y proporcionar el tratamiento adecuado a cada componente (Calle, 2012). Por otra parte, México ocupa el segundo lugar de obesos en el mundo, así que desde un enfoque poblacional, los recursos destinados son insuficientes para ofrecer tratamiento completo a cada paciente (Esser, 2014). El alto costo socioeconómico de la obesidad y del SM, es la limitante más importante para lograr atención integral a nivel nacional de las personas que lo padecen. Con el SM, la DM2 y las EVC, como nuevas epidemias globales, existe una necesidad médica y económica para identificar a las personas que lo padecen en etapas tempranas, por lo que las intervenciones en el estilo de vida son parte fundamental para el tratamiento de las enfermedades asociadas al SM (Donath, 2011; Chiu, 2012; Dastani, 2012; Santaniemi, 2013; Katsiki, 2014; Cotillard, 2014).

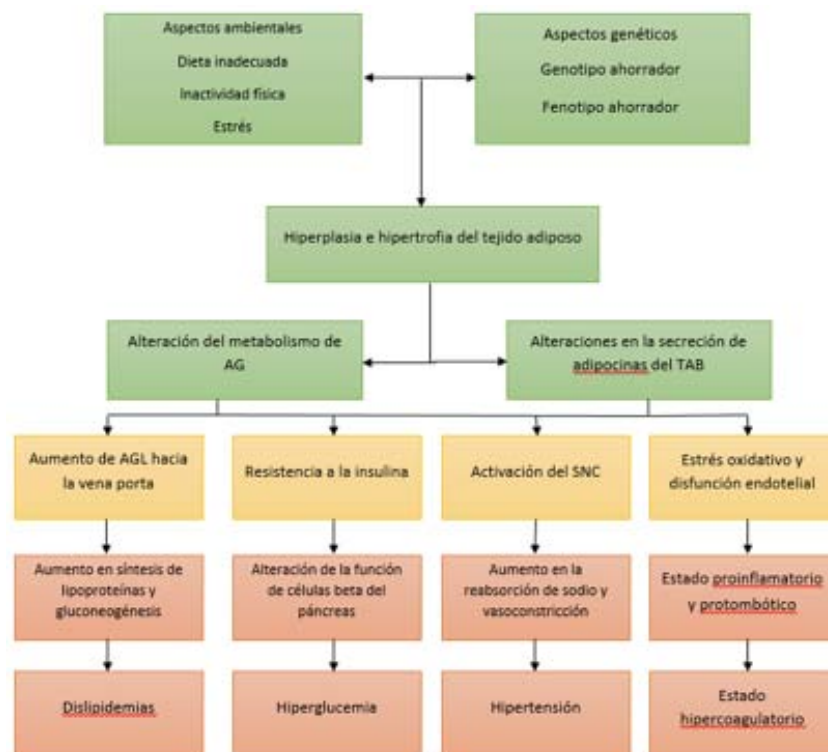


Figura 1. Representación esquemática de la génesis de los componentes del SM debido a alteraciones en el tejido adiposo. AG: ácidos grasos, TAB: tejido adiposo blanco.

Adaptado de Chiu, 2012.

#### **4. El tejido adiposo**

El tejido adiposo se caracteriza por una marcada heterogeneidad celular: entre sus componentes, se pueden encontrar: adipocitos, preadipocitos, fibroblastos, células endoteliales y células madre multipotenciales capaces de diferenciarse en adipocitos blancos y marrones. En general, el tejido adiposo se compone aproximadamente de un tercio de adipocitos maduros y dos tercios restantes son una combinación de pequeñas células madre, células T reguladoras, células precursoras endoteliales, macrófagos y preadipocitos en varias etapas de desarrollo (Ekstrom, 2012; Michaud, 2013). La primera etapa del proceso de adipogénesis es la alteración morfológica de las células, estas modificaciones morfológicas son paralelas a los cambios en el nivel y tipo de componentes de la matriz extracelular y el nivel de los componentes del citoesqueleto de cada adipocito. Durante la fase terminal de la diferenciación celular, la activación de la cascada transcripcional conduce a un aumento de la actividad metabólica del adipocito, los niveles de proteínas y ARNm de las enzimas que participan en la síntesis y degradación de lípidos, los transportadores de glucosa, receptores de insulina y la sensibilidad a la insulina también aumenta. La síntesis de adipocinas comienza en esta última etapa de diferenciación celular, produciendo una célula endocrina altamente especializada que jugará papeles clave en diversos procesos fisiológicos del tejido adiposo (Hammarstedt, 2012).

## **4.1 Generalidades del tejido adiposo**

En los mamíferos, existen dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón (TAM). Los adipocitos blancos contienen grandes gotas de lípidos uniloculares, estas células almacenan triacilgliceroles que ocupan aproximadamente entre un 85 y 90% de la masa celular. Aunque tienen volumen variable y su tamaño puede cambiar drásticamente dependiendo de la cantidad de triacilgliceroles que almacenan en periodos de exceso de energía. Por el contrario, los adipocitos marrones llevan a cabo la función termogénica mediante la oxidación de lípidos para mantener la temperatura corporal. Otras células que constituyen el tejido adiposo son: preadipocitos, macrófagos, células madre, células endoteliales, neutrófilos y linfocitos (Jacobi, 2012).

## **4.2 Tejido adiposo marrón**

EL TAM se encuentra en varias localidades anatómicas incluyendo: subcutánea, intraperitoneal y la cavidad torácica, los depósitos intraperitoneales se encuentran principalmente alrededor de los riñones y las glándulas suprarrenales, los vasos sanguíneos, el corazón, la tráquea, el esófago y la aorta descendente. Los depósitos subcutáneos son encontrados en las regiones interescapular y subescapular, dorsal-cervical, supraesternal y axilar como se muestra en la Figura 2. Este tejido especializado puede generar calor mediante el desacoplamiento de la cadena respiratoria de la fosforilación oxidativa dentro de la mitocondria. Dicho proceso de desacoplamiento se refiere a cuando los protones, mediante el gradiente electroquímico, pasan a través de la membrana mitocondrial interna, la energía de este proceso se libera en forma de calor en lugar de ser utilizada para generar ATP (Kusminski, 2012).

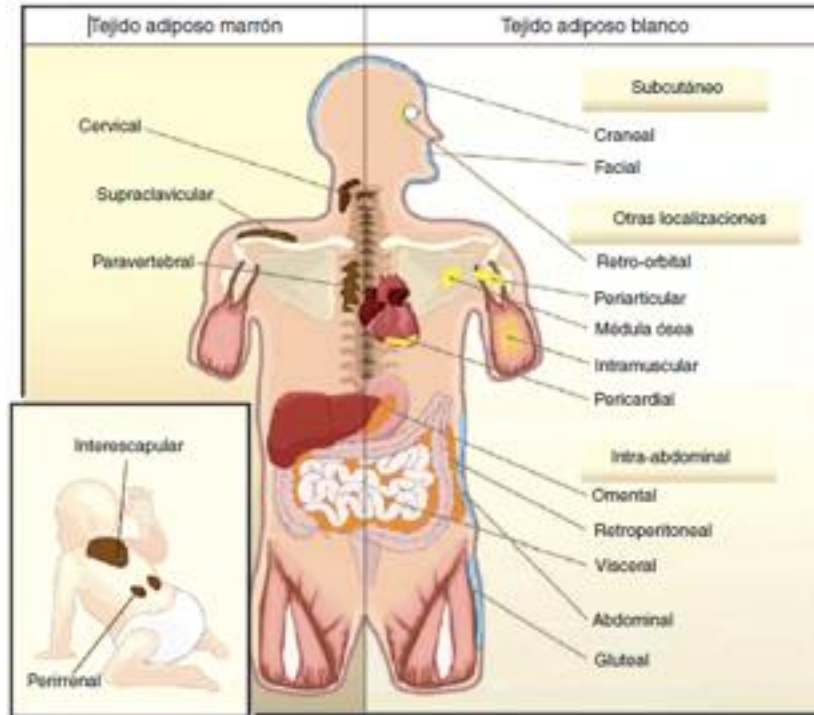


Figura 2. Distribución corporal del tejido adiposo blanco y marrón y los principales órganos que rodea Fuente: Jacobi, 2012.

### 4.3 Tejido adiposo blanco

El TAB es uno de los tejidos más abundantes en los mamíferos, su función principal es el almacenamiento del exceso de energía en forma de triacilglicérols para su uso futuro por otras células del organismo durante los períodos de privación de energía (Figura 3). Los adipocitos blancos adquieren la expresión de enzimas específicas durante su diferenciación, que permiten tanto la acumulación y movilización de lípidos (Wree, 2012). Ambos procesos están regulados por diversas hormonas como la insulina. En los mamíferos, el TAB se distribuye en todo el cuerpo en dos depósitos principales, subcutáneo e intrabdominal como se muestra en la Figura 2. En la obesidad, la acumulación de la grasa abdominal se asocia fuertemente con el desarrollo de enfermedades relacionadas, incluyendo la DM2, mientras que la acumulación excesiva de lípidos en la región subcutánea no tiene alguna correlación con estas enfermedades (Kusminski, 2012). Los principales componentes celulares del TAB son adipocitos maduros y células vasculares,



incluyendo células inmunes y endoteliales, la expansión de TAB durante el desarrollo normal y en la obesidad, es el resultado de un aumento del tamaño y número de los adipocitos. El TAB es el tejido más abundante en mamíferos, y su distribución corporal, varía en gran medida entre las especies, así como entre individuos de la misma especie (Kovsan, 2011).

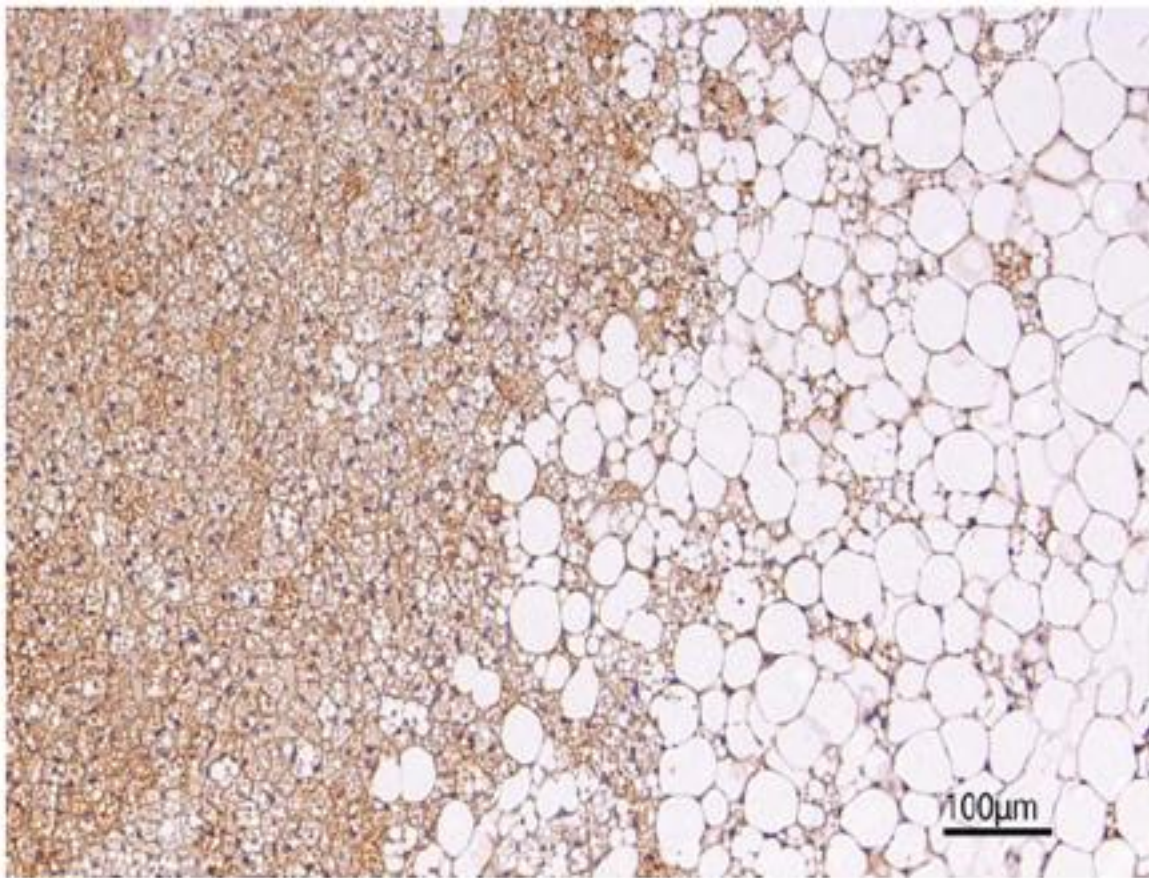


Figura 3. Histología del tejido adiposo. Una sección de tejido adiposo interescapular, fue tratada con hematoxilina para teñir los núcleos en azul. UCP1 fue inmunodetectada y se indica mediante un color parduzco para diferenciar los adipocitos marrones multiloculares positivos para UCP1, que se pueden ver en la mitad izquierda de la imagen, mientras que los adipocitos blancos uniloculares desprovisto de UCP1 dominan la mitad derecha Fuente: Kusminski, 2012.

#### 4.4 El tejido adiposo como órgano endócrino

El tejido adiposo es el sitio de almacenamiento primario para el exceso de energía en forma de triacilgliceroles. En la última década se ha confirmado que el tejido adiposo muestra características de un órgano endócrino que secreta una serie de factores específicos conocidos como adipocinas. Varios estudios en esta área se han centrado en la leptina y adiponectina, que muestran efectos benéficos sobre la acción de la insulina y el metabolismo de los lípidos. Estos descubrimientos fundamentales establecieron las bases para considerar al tejido adiposo como un órgano endócrino dinámico que es fundamental para la regulación del metabolismo, tanto en la salud y la enfermedad. De hecho, se reconoce que el tejido adiposo desempeña un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis de energía a través de secreción de un gran número de proteínas que interactúan con el sistema nervioso central, así como los órganos periféricos tales como el cerebro, el hígado, el páncreas, y músculo esquelético para el control de diversos procesos, tales como la ingesta de alimentos, el gasto de energía, el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos, la presión arterial, coagulación de la sangre, y la inflamación. Mientras que muchas de estas adipocinas se derivan de los adipocitos y tienen una variedad de funciones endócrinas, otros son producidos por los macrófagos residentes en el TAB e interactúan de una manera parácrina para controlar el metabolismo de los adipocitos como se muestra en la Figura 4. También es claro que la desregulación de la secreción de adipocinas y las acciones que se produce durante la obesidad juegan un papel fundamental en el desarrollo de una variedad de trastornos cardiovasculares y metabólicos (Kotani, 2011;Müller, 2012).

Se ha establecido que durante la obesidad las concentraciones de leptina se encuentran elevadas, mientras que los niveles de adiponectina se reducen. Otras adipocinas como la resistina también se han relacionado con el desarrollo de la resistencia a la insulina, sin embargo, existen discrepancias entre los hallazgos en modelos animales, los seres humanos y los mecanismos moleculares del por qué estas adipocinas potencialmente ejercen sus efectos perjudiciales sobre la

señalización de la insulina. Los hallazgos encontrados indican que durante el estado inflamatorio en el tejido adiposo se encuentra infiltrado por macrófagos activados que liberan factores inflamatorios como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 que también se consideran adipocinas, lo que también ha ayudado a entender la relación entre la obesidad, la inflamación y la resistencia a la insulina. Las correlaciones fuertes entre la masa de tejido adiposo y la secreción de muchas adipocinas han llevado a la sugerencia de que la reducción de la masa adiposa total podrá ser una estrategia para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la obesidad. Otras estrategias potencialmente importantes también pueden incluir la comprensión de los mecanismos implicados en el reclutamiento de macrófagos de la circulación y mecanismos moleculares responsables de la activación de las células inmunes. Sin embargo, aún queda mucho por determinar sobre las reacciones celulares exactas dentro de los macrófagos, así como las interacción entre adipocitos y macrófagos que son responsables de la inflamación observada durante la obesidad. La comprensión de las vías de señalización en tejidos diana tales como el cerebro, músculo esquelético y el hígado por el cual las adipocinas controlan el metabolismo, también puede revelar nuevas terapias para enfermedades relacionadas con la obesidad (Lee, 2013).

La leptina se ha encontrado que desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo de todo el cuerpo mediante la estimulación del gasto energético, la inhibición de la ingestión de alimentos y la restauración de la glucemia, sin embargo, en la mayoría de los casos de obesidad la resistencia a la leptina limita su eficacia biológica. En contraste con la leptina, la secreción de adiponectina es a menudo disminuida en obesidad. La adiponectina actúa aumentando la sensibilidad a la insulina, la oxidación de ácidos grasos, así como el gasto de energía y reduce la producción de glucosa por el hígado. Estas proteínas son fundamentales para el control dinámico del metabolismo energético, comunicar el estado de nutrientes del organismo con los tejidos responsables de controlar tanto el consumo de energía y los gastos, así como la sensibilidad a la insulina (Jung, 2010; Rega-Kaun, 2013).

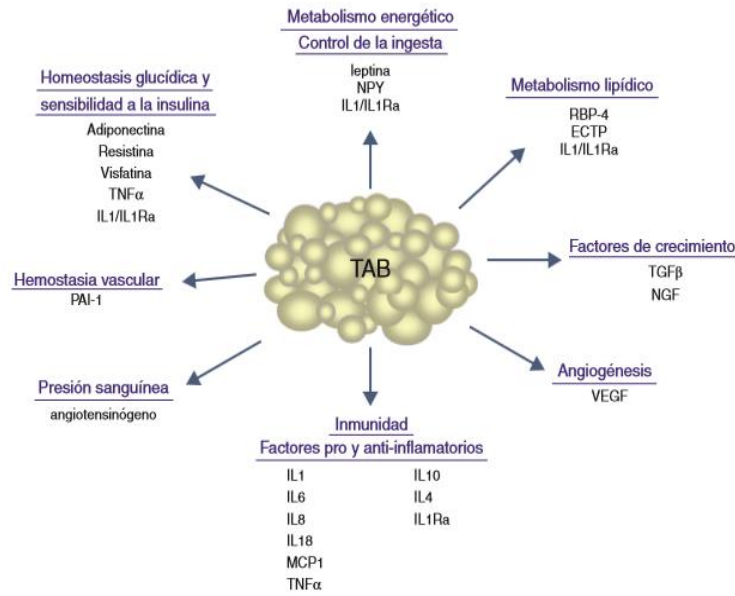


Figura 4. Procesos fisiológicos y metabólicos a nivel local y sistémico regulados por el TAB mediado por la secreción adipocinas. CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol; IL1: interleucina-1; IL1Ra: antagonista del receptor de la interleucina-1; IL4: interleucina-4; IL6:interleucina-6; IL8: interleucina-8; IL10: interleucina-10; IL18: interleucina-18; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1; NGF: factor de crecimiento nervioso; NPY: neuropéptido Y; RBP-4: proteína ligadora de retinol-4; **TGFβ**: factor de crecimiento transformante beta; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular. Fuente: Gómez, 2011.

## 5. Adipocinas

Las adipocinas intervienen en diferentes eventos que pueden llevar al desarrollo del SM (Figura 5). La resistencia a la insulina es, por ejemplo, una situación clave en la progresión de la enfermedad y diferentes adipocinas inducen dicha resistencia de manera directa como la leptina, la resistina, el TNF- $\alpha$  y la IL-6, al evitar la transducción de la señal producida por la insulina, inhibiendo de ese modo la translocación de los receptores de glucosa y la hiperglucemia resultante lleva al aumento del proceso inflamatorio debido a la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO). De igual manera, la hiperinsulinemia, secundaria a dicha resistencia, causa efectos a nivel del sistema inmune aumentando la concentración de leucocitos y adipocitos que liberan citocinas proinflamatorias, siendo éste otro mecanismo causal de inflamación sistémica durante el SM.

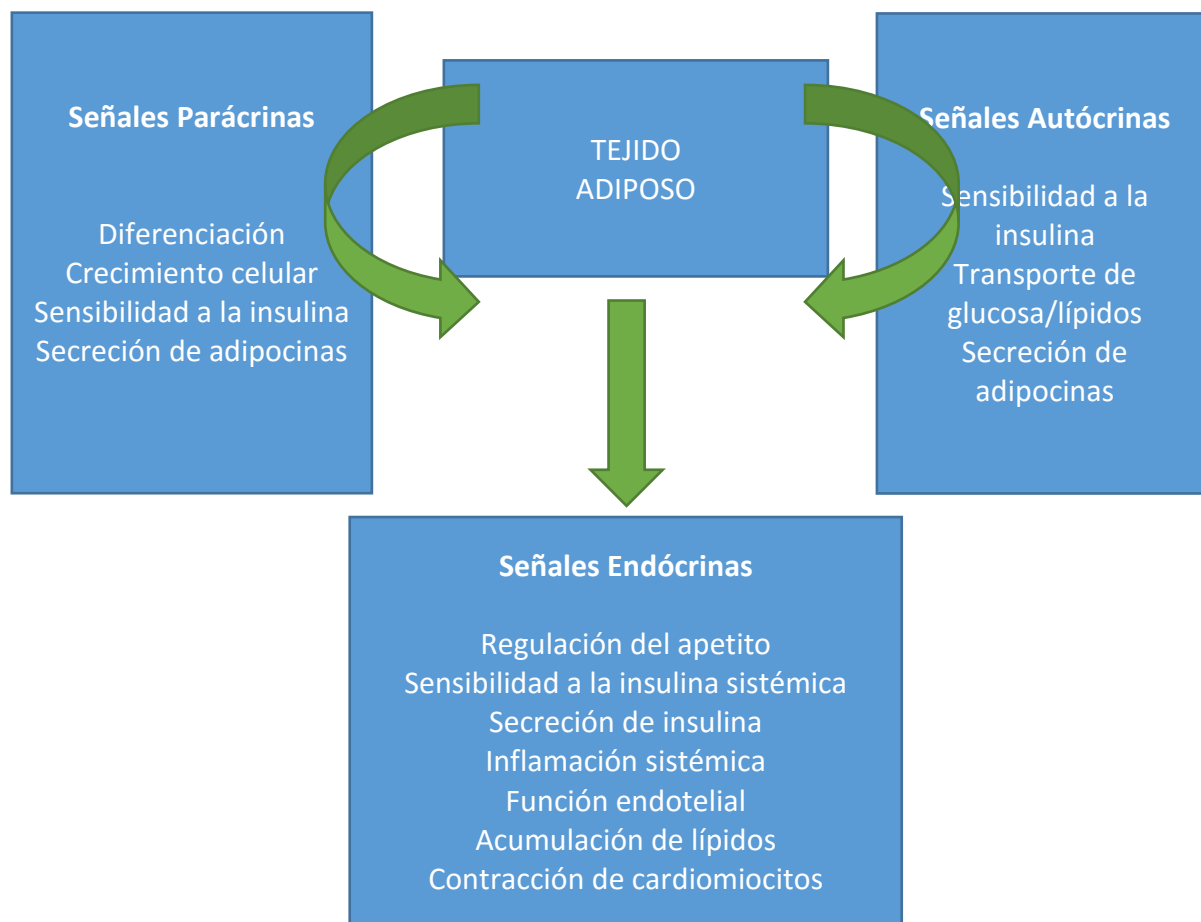


Figura 5. Las señales procedentes de tejido adiposo modulan procesos biológicos importantes vía autócrina, parácrina y endócrina. Las adipocinas regulan la adipogénesis, el metabolismo de los adipocitos, la migración de células inmunes en el tejido adiposo. Además, tienen efectos sistémicos sobre el apetito y el control de la saciedad, la regulación del gasto de energía y la actividad, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la influencia de la energía en los tejidos sensibles a la insulina, como el hígado, músculo esquelético y el tejido adiposo, así como la secreción de insulina en las células B pancreáticas. Adaptado de Kwon, 2013.

## 5.1 Adiponectina

Esta adipocina fue identificada en 1995 utilizando una biblioteca de cDNA de preadipocitos, es una proteína altamente expresada y exclusiva para el tejido adiposo, la expresión del ARNm varía según el tipo de tejido adiposo, siendo mayor en el TAB visceral que en TAB subcutáneo, participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos, diversos estudios han comprobado que la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina en diversos tejidos como

hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan negativamente con el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal, las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad, DM2 y en la enfermedad arterial coronaria (Chu, 2012; Abdelgadir, 2013). En un estudio realizado con ratones que sobreexpresan adiponectina se observó disminución en el aumento de peso y en la acumulación de lípidos, debido a la inhibición de la diferenciación de los adipocitos (Dastani, 2012; Wang, 2013).

Las proteínas AdipoR1 y AdipoR2 son los principales receptores de la adiponectina, AdipoR1 es expresado en el músculo principalmente, mientras que AdipoR2 también se expresa en hígado. AdipoR1 está más estrechamente vinculado a la activación de la vía de AMPK, que regula la inhibición de la gluconeogénesis junto con el aumento de la oxidación de ácidos grasos, mientras que AdipoR2 en la activación de las vías PPAR, que estimulan la disipación de energía por oxidación de ácidos grasos e inhibición del estrés oxidativo e inflamación. Además posee propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias y antioxidantes y aumenta el consumo de energía y la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo esquelético reduciendo su contenido de triacilglicerol del tejido adiposo, mejorando así la sensibilidad a la insulina *in vivo* (Gómez,2011). La concentración de adiponectina en el plasma, se correlaciona negativamente con el IMC, con la concentración de triacilglicerol y apolipoproteína B en el plasma, mientras que es proporcional al colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Huang, 2011). Aparte de los efectos mencionados anteriormente, la adiponectina inhibe la adhesión de monocitos al endotelio y reduce la producción de citocinas por los macrófagos (Hui, 2012; Yamauchi, 2013). Consecuentemente esta adipocina se ha considerado como un biomarcador importante para la detección del SM, siendo la principal responsable para aumentar la sensibilidad a la insulina, la reducción del TA abdominal, la oxidación de lípidos y un perfil favorable de lipoproteínas. Por lo tanto, la alteración de la concentración normal de adiponectina podría desempeñar un papel patogénico en el desarrollo del SM; en roedores se ha encontrado que la

deficiencia parcial de adiponectina resulta en el aumento moderado de adiposidad (Kim, 2011; Santaniemi, 2013; Weiss, 2013).

La deficiencia de adiponectina se considera un factor de riesgo cardiovascular y la inflamación del tejido adiposo también se ha relacionado con la aterosclerosis temprana (Ohashi, 2012). La adiponectina interfiere con la acción del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, que inhibe la secreción y señalización del TNF- $\alpha$  en macrófagos y células endoteliales, consecuentemente disminuye la producción de citocinas proinflamatorias y de moléculas de adhesión en el endotelio vascular y la reacción inflamatoria sistémica. En cuanto a su función antiaterogénica como se muestra en la Figura 6, la adiponectina inhibe la agregación de LDL oxidadas a la pared vascular, evita la migración y proliferación de células musculares lisas al sitio de lesión endotelial, por medio de la inhibición de distintas moléculas como el factor de crecimiento de plaquetas, el factor básico de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina. Adicionalmente, la inhibición de moléculas de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) y las moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), provoca que los leucocitos se adhieran menos a las células endoteliales y la disminución de su diapédesis hacia tejido inflamado. Respecto a la función protectora del endotelio vascular, se ha encontrado que la adiponectina también actúa sobre la vía de AMPK, provocando la activación de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y con ello el incremento de la producción de óxido nítrico (NO), un vasodilatador que por su acción atenúa la agregación plaquetaria (Tong, 2013). Las acciones vasculares descritas de la adiponectina son: vasodilatación, supresión de la expresión de receptores conocidos como barredores de las moléculas de adhesión vascular; reducción de la expresión del TNF- $\alpha$  y del efecto de los factores de crecimiento sobre la musculatura lisa vascular, inhibición de los efectos de las LDL oxidadas sobre el endotelio, aumento de la producción de óxido nítrico, estimulación de la angiogénesis y la inhibición de la migración y proliferación de las células endoteliales (Donath, 2011; Padmalayam, 2013). Debido a las funciones protectoras de la adiponectina se busca reconocer su utilidad clínica y de sus isoformas. Por ejemplo, estudios han encontrado una asociación entre niveles

bajos de adiponectina y la presencia de obesidad, factores de riesgo para SM, DM2 y enfermedad cardiovascular. También se ha encontrado una fuerte correlación negativa entre el nivel circulante de adiponectina y la resistencia a la acción de la insulina, tanto en humanos como en modelos animales (Ohashi, 2012; Dastani, 2012). Tras la administración de adiponectina, se observa un incremento de la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, con disminución de los niveles séricos de glucosa, ácidos grasos libres y triacilgliceroles, mediante la activación de la enzima AMPK en el hígado y en el músculo esquelético, estimulando la fosforilación de la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC)(Robinson, 2011).

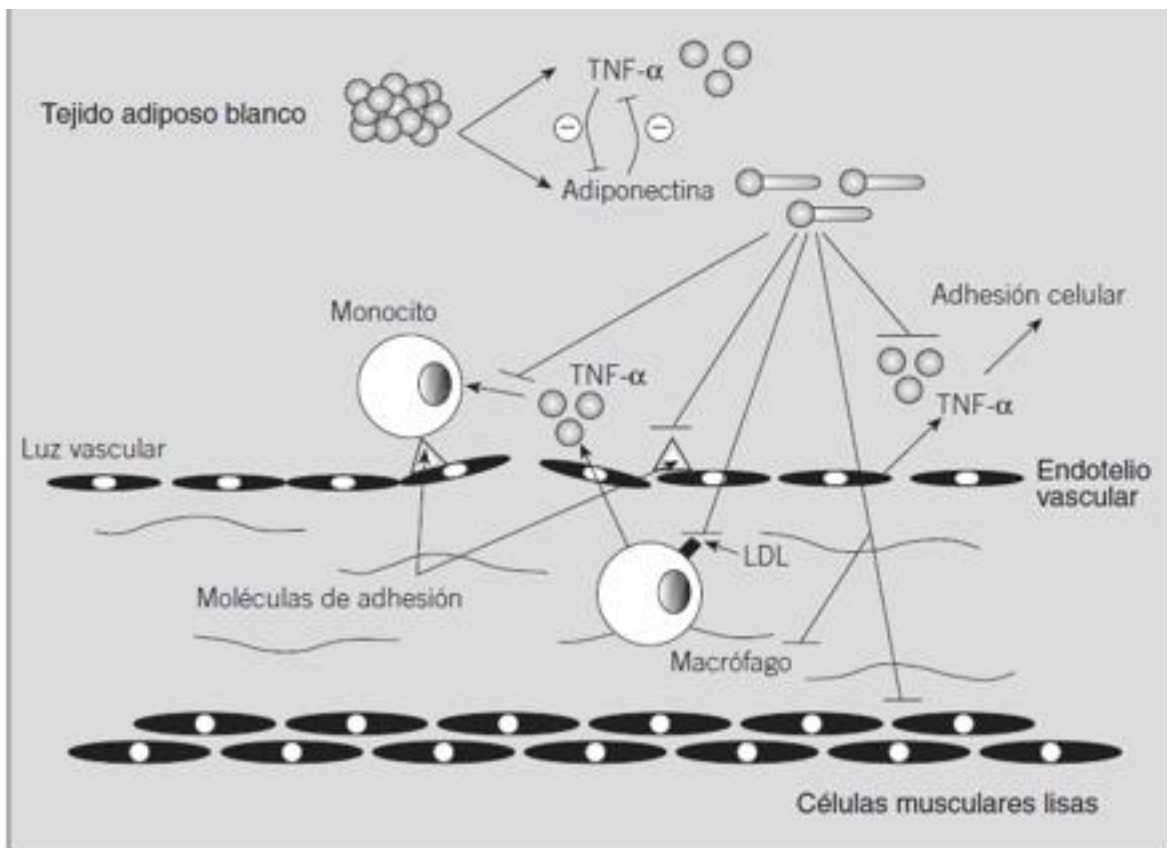


Figura 6. Efectos antiaterogénicos de la adiponectina. La adiponectina reduce el proceso aterogénico: a) inhibe la expresión de moléculas de adhesión y evita la adhesión de monocitos; b) impide la captación y acumulación de LDL modificadas en macrófagos por inhibición del receptores y c) reduce la capacidad proliferativa de células musculares lisas y macrófagos. (Silva, 2011).



El papel de la adiponectina en la reducción de la resistencia a la insulina se ha estudiado también en modelos animales con lipodistrofia, así como en pacientes con lipodistrofia de origen viral. Ambas se caracterizan no sólo por una disminución del peso corporal y resistencia a la insulina, sino por la aparición de hipoadiponectinemia (Santaniemi, 2013). Aunque la hiperinsulinemia podría explicar por qué se produce hipoadiponectinemia en pacientes o modelos animales con DM2 parece poco probable que actúe por sí sola como mediadora directa, ya que los valores de adiponectina también permanecen bajos durante fases posteriores de la DM2, cuando las concentraciones de insulina son bajas. Probablemente es la acción de la insulina, incluida la transducción de su señal, el factor que regula los valores de adiponectina, más que las concentraciones absolutas de insulina presentes en la sangre.

En favor de esta hipótesis está el hecho de que la secreción de adiponectina requiera a la cinasa dependiente de inositol-3-fostato (PI3K), un intermediario principal de la vía de señalización de la insulina. Así, por ejemplo, la actividad del sustrato receptor estimulado por insulina (IRS-1), asociada a la vía de señalización PI3K, también está reducida en adipocitos de individuos con DM2. Por lo tanto, es probable que la reducción de la actividad PI3K en adipocitos de pacientes con DM2 contribuya a los valores reducidos de adiponectina. En conjunto, estos datos sugieren que la adiponectina es requerida para la regulación de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa *in vivo* y, por tanto, podría ser útil como agente terapéutico de la resistencia a la insulina. La relación entre resistencia a la insulina o DM2 y la adiponectina ha sido confirmada en distintos estudios genéticos (Saunders, 2012). Mediante un análisis genómico se ha encontrado un locus que confiere susceptibilidad a la DM2, al síndrome metabólico y a la enfermedad coronaria en el cromosoma 3q27, justo donde se localiza el gen de la adiponectina. Los polimorfismos en el locus del gen que codifica para la adiponectina podrían ser responsables, al menos parcialmente, de la patogenia de la resistencia a la insulina en algunos individuos con diabetes (Silva, 2011; Turer, 2012).

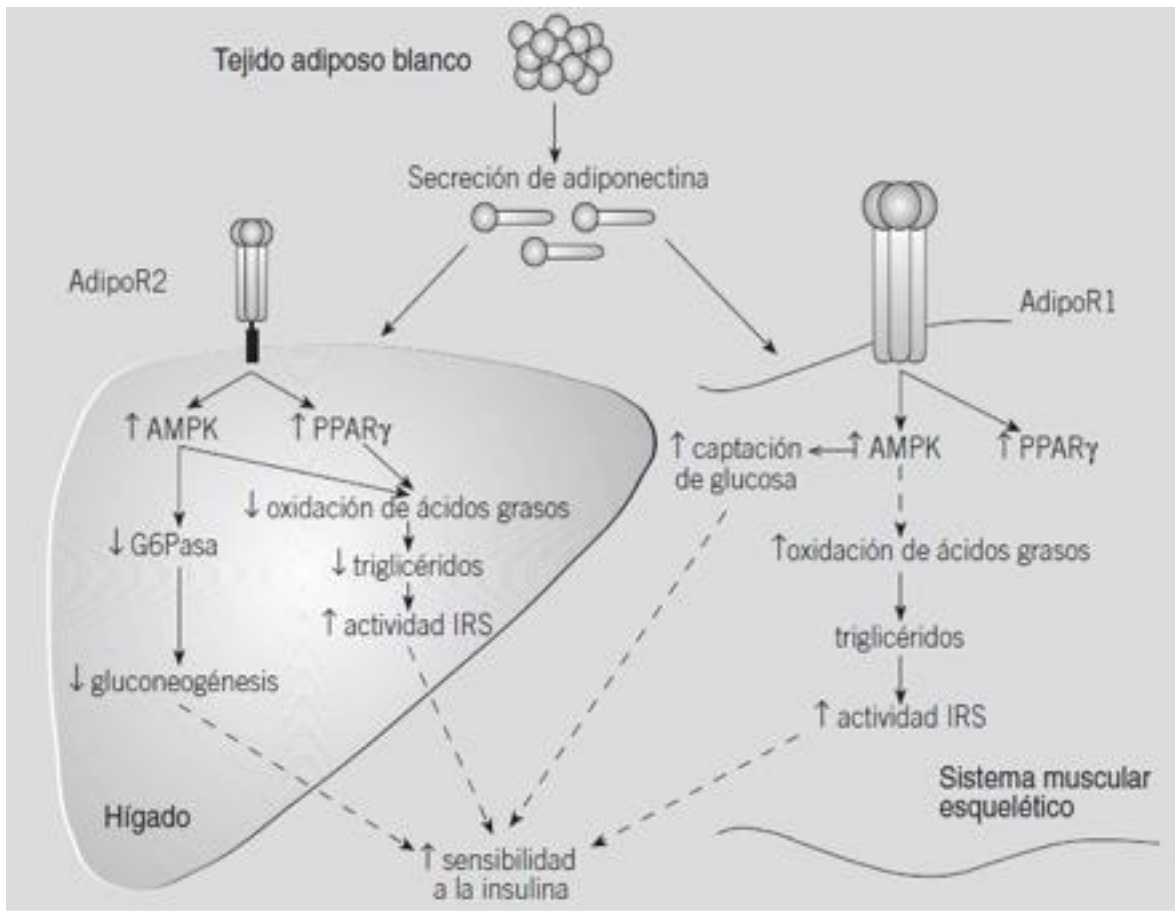


Figura 7. Mecanismo de acción de la adiponectina secretada por el TA sobre la **sensibilidad a la insulina en el hígado y el tejido muscular esquelético**. AMPK: 5'-AMP cinasa; G6Pasa: glucosa 6-fosfatasa; IRS: sustrato receptor estimulado por insulina; PPAR: receptores activados del proliferador de peroxisomas (Silva, 2011).

## **5.2 Apelina**

Esta adipocina está presente en el tejido adiposo y en el torrente sanguíneo, también conocida como el ligando del receptor acoplado a proteína G (APJ), es una adipocina con influencia favorable sobre el metabolismo debido a sus efectos sobre la presión arterial y la contractilidad cardíaca. Además, la secreción de apelina está vinculada a la secreción de insulina, en estudios recientes con roedores se ha observado que la administración de apelina mejora la sensibilidad a la insulina y la captación de glucosa en el músculo esquelético de roedores obesos, por lo tanto, se ha considerado como una adipocina beneficiosa por sus propiedades antiobesidad. Así, el aumento de apelina puede deberse a alteraciones metabólicas como una respuesta a la resistencia a la insulina (Attané, 2012; Ye, 2012). Por el contrario, tanto la apelina circulante y como su expresión en el tejido adiposo se reducen después de la pérdida de peso consecutiva a una dieta hipoenérgica en mujeres obesas. Se ha considerado que la apelina desempeña un papel importante en el proceso de aterogénesis, sin embargo los mecanismos subyacentes a este efecto aún no se han comprendido del todo, probablemente se relaciona con los eventos relacionados con la inflamación del endotelio (Ye, 2012; Yu, 2012; Nagano, 2013; Sulistyoningrum, 2013).

## **5.3 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**

Esta adipocina fue el primer factor derivado del tejido adiposo que fue sugerido para representar el vínculo que existe entre obesidad, inflamación y diabetes, un gran número de estudios han demostrado que el TNF- $\alpha$  puede alterar la señalización de insulina en los hepatocitos y el tejido adiposo (Gómez, 2012).

Se ha observado que los niveles circulantes del TNF- $\alpha$  son elevados en los sujetos obesos y disminuyen conforme el individuo pierde peso y su expresión es mayoritariamente en los macrófagos que residen en el TAB visceral. Los mecanismos moleculares en los que el TNF- $\alpha$  induce la resistencia a la insulina,

implican la inhibición de la fosforilación del receptor de insulina, por lo tanto la absorción de glucosa no se lleva a cabo. Se ha demostrado que concentraciones anormales de TNF- $\alpha$  en plasma se asocian con grados de aterosclerosis temprana, aumentando la expresión de moléculas de adhesión celular (CAM-1) y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) (Tiwari, 2014; Lira, 2011).

A nivel celular, la activación de cinasas dependientes del TNF- $\alpha$  inhiben la señalización de la insulina, causando resistencia a la insulina. Algunas de estas cinasas relacionadas con el estrés oxidativo también promueven la producción de TNF- $\alpha$ . Se ha observado que interrupciones específicas de los genes que codifican para esta adipocina mejoran notablemente la sensibilidad a la insulina en ratones obesos (Tiwari, 2014).

#### **5.4 Interleuquina 6**

La interleuquina 6 (IL-6) es una citocina producida por varias células como: fibroblastos, células endoteliales, monocitos y adipocitos, estudios recientes han observado que los niveles circulantes de IL-6 se incrementan en la obesidad. Aproximadamente un tercio de la IL-6 detectada en el plasma se atribuye a la producción por parte del TAB. Se ha comprobado que en ausencia de inflamación, el tejido adiposo contribuye en la síntesis de IL-6 entre un a 15-30% (Clementi, 2011). Esta citoquina se ha implicado en el fenómeno de resistencia a la insulina y sus complicaciones, se considera que las concentraciones elevadas de IL-6 deteriora la sensibilidad a la insulina en el TAB, a través de la inactivación del receptor de insulina y se asocia con hipertrigliceridemia mediante la estimulación de la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Clementi, 2011; Gómez, 2012).

En conjunto, se puede inferir que la IL-6 tiene efectos reguladores sobre el metabolismo tanto de tejido adiposo y muscular. La producción excesiva de IL-6 en la obesidad y la DM2, tiene un efecto adverso sobre el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Lira, 2011).

Se ha demostrado que esta adipocina en concentraciones anormales promueve la aterogénesis, dislipidemias, hipertensión arterial y la resistencia a la insulina a través de la activación de células de la inmunidad innata. La obesidad corresponde a una condición inflamatoria que promueve la producción de factores proinflamatorios involucrado en la patogénesis del SM y la resistencia a la insulina. Está bien documentado que los niveles circulantes de IL-6 son significativamente mayores en sujetos con DM2, en particular en sujetos que tienen características de SM (Lutoslawska, 2012).

## **5.5 Leptina**

La leptina es una hormona sintetizada predominantemente por los adipocitos blancos del tejido adiposo subcutáneo. Si bien otros tejidos y órganos pueden producir esta hormona, tales como la placenta, la mucosa del fondo gástrico, el músculo esquelético y el tejido mamario; lo cierto es que el tejido adiposo es responsable del 80% de la producción total de leptina (Zuo, 2013).

La concentración plasmática de leptina se correlaciona con el tamaño del tejido adiposo y el estado nutricional, por lo que la obesidad está asociada con un aumento en los niveles plasmáticos de leptina, de acuerdo con esto, la insulina ha sido reportada como un regulador importante de la expresión o secreción de leptina *in vitro* e *in vivo*. En los últimos años se han reportado varios otros factores que regulan la expresión y secreción de leptina incluyendo: glucosa, el TNF- $\alpha$ , ácidos grasos, estrógenos, la hormona del crecimiento y varias endotoxinas.

La leptina tiene acciones en el hipotálamo, la corteza cerebral, las áreas límbicas y en una serie de tejidos periféricos como células del páncreas, el hígado y el sistema inmune. Sin embargo, el principal centro de acción es el hipotálamo donde ejerce un control sobre el apetito y el gasto energético. Los bajos niveles de leptina en la sangre inducen la sobrealimentación y suprimen el gasto de energía (Tsiotra, 2013).

La concentración plasmática de leptina y la expresión del ARNm en el tejido adiposo están directamente relacionados con la gravedad de la obesidad. La

resistencia a la leptina puede explicarse por varios mecanismos incluyendo defectos en el transporte de leptina, alteración de la señalización neuronal o alteraciones en las vías de señalización en las células del hipotálamo (Zuo, 2013). La leptina también está relacionada con la activación de macrófagos en el TAB, la síntesis de la enzima sintasa de óxido nítrico (iNOS) y la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1). Estos descubrimientos sugieren que la hiperleptinemia relacionada con la obesidad tiene efectos potencialmente deletéreos sobre el sistema cardiovascular (Zuo, 2013). Las concentraciones séricas de leptina son dependientes del tamaño del tejido adiposo, se han observado valores aumentados de la hormona en los sujetos obesos, pero disminuidos en aquellos magros, la insulina promueve la transcripción del gen de la leptina, y con ello, la aparición de esta hormona en la sangre. De esta manera, la leptina actúa como un mecanismo de control del tamaño del tejido adiposo en el sujeto sano. La leptina interviene en la regulación de la homeostasis de la energía alimentaria, puede actuar a nivel periférico en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos y la regulación de la presión arterial (Beltowski, 2012; Chiu, 2012; Zuo, 2013).

## **5.6 Resistina**

La resistina es una hormona secretada por los adipocitos del TAB, su producción se incrementa en la obesidad y se ha demostrado su papel en la resistencia a la insulina (Gupta, 2013). La administración subcutánea o la sobreexpresión de resistina en modelos animales conduce a la hiperglucemia, una respuesta que en gran medida se explica por el aumento de la producción de glucosa hepática. Por el contrario, la reducción en la concentración de resistina circulante mediante la supresión del gen que codifica para esta proteína, inhibe la hiperglucemia inducida por la obesidad, principalmente mediante la restauración de la capacidad de respuesta a la insulina hepática (Jamaluddin, 2012). La importancia de la resistina en los seres humanos es menos clara ya que no todos los estudios relacionados con el aumento de la resistina en suero se presentan en individuos con DM2 o SM.

A pesar del gran interés generado por el descubrimiento de resistina en 2001, se conoce muy poco acerca de las vías de señalización intracelular por el cual la resistina ejerce sus efectos en el metabolismo. En estudios experimentales, la administración de resistina con los animales normales produce resistencia a la insulina, mientras que su neutralización inmune de la resistina mejora la sensibilidad a la insulina en animales obesos con resistencia a la insulina, también puede afectar directamente el endotelio en concentraciones sanguíneas alteradas, a través de la inducción de moléculas de adhesión celular VCAM-1 y MCP-1 y síntesis de endotelina-1 por las células endoteliales. Aunque la resistina es incuestionable relacionada con la resistencia a la insulina en modelos experimentales, la relevancia de la resistina humana sigue siendo tema de debate (Mamali, 2012; Tsiotra, 2013).

## **6. Otras adipocinas secretadas por el tejido adiposo**

### **6.1 Visfatina**

Es una citoquina producida por los adipocitos y linfocitos presentes en el TAB visceral que interviene en la regulación de mecanismos inflamatorios, muestra actividad enzimática como nicotinamida fosforribosil-transferasa (NAMPT) (Chang, 2011; Cirillo, 2012). Es importante destacar que la visfatina también se encuentra en otros depósitos lipídicos, tales como el perivascular y el epicárdico. La relación entre los niveles circulantes de visfatina, las medidas antropométricas, los parámetros metabólicos de la obesidad y su posible relación con el SM todavía no se entienden completamente. Se ha demostrado que en pacientes con SM y pacientes con DM2, los niveles de visfatina están asociados con aterosclerosis avanzada. También se han correlacionado positivamente los niveles de visfatina con los niveles circulantes de marcadores inflamatorios tales como IL-6 y MCP-1 (Lu, 2012). Esta adipocina también puede afectar directamente la contractilidad vascular y se ha demostrado que induce la vasodilatación del endotelio. La

disfunción endotelial se ha descrito en pacientes con niveles plasmáticos elevados de visfatina, también parece mediar respuestas inflamatorias en monocitos por la inducción de citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- $\alpha$ . En conjunto, estos datos sugieren que esta adipocina puede desempeñar un papel perjudicial en las enfermedades cardiovasculares, a pesar de la existencia de pocas evidencias como un factor protector (Mamali, 2012; Park, 2011).

La visfatina se considera como un marcador temprano de la disfunción de los adipocitos, en la medida que aumenta en forma aguda con el deterioro metabólico, el aumento de peso y el incremento de la circunferencia abdominal. Tiene efectos hipoglucemiantes independientemente de los cambios de niveles de insulina (Lu, 2012; Mamali, 2012; Mesallamy, 2011; Pepene, 2012).

## **6.2 Inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1)**

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), es una adipocina producida principalmente por los hepatocitos y las células endoteliales. Se encuentra altamente expresada y secretada en el TAB, principalmente sintetizada por las células del estroma (MacKay, 2012). El adipocito maduro es una fuente importante del PAI-1 circulante en humanos, se ha demostrado que los niveles plasmáticos de este inhibidor se encuentra elevado en la obesidad y se correlacionan positivamente con los componentes del SM, pudiéndose predecir el riesgo futuro de DM2 y las enfermedades cardiovasculares (Tschoner, 2012).

Un posible mecanismo por el cual las concentraciones de PAI-1 aumentan en el TAB es a través de la inflamación, debido a que la obesidad se considera como un estado proinflamatorio de bajo grado crónico debido al aumento de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y aumento de los niveles de marcadores de disfunción endotelial, se ha considerado que estos marcadores pueden actuar para regular la producción de PAI-1 en el tejido adiposo ya sea de una forma autócrina, o distalmente como una hormona endocrina (Lee, 2012). En la actualidad existe información limitada sobre el papel de los factores dietéticos en la expresión génica de PAI-1, se ha reportado efectos reguladores de la



vitamina D en la producción de PAI-1 en diversas células, por ejemplo: se ha demostrado que los análogos activados de la vitamina D pueden suprimir la producción de PAI-1 en las células del músculo liso de las arterias coronarias humanas y la administración intravenosa de glucosa y lípidos para inducir la hiperinsulinemia combinada con la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia, que son característica de la DM2, han aumentado significativamente las concentraciones de PAI-1 (Lee, 2012).

### **6.3 Vaspina**

En estudios recientes en roedores con obesidad inducida mediante una dieta rica en lípidos se observó que la administración de vaspina subcutánea mejora la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, aunque el mecanismo de acción aún se desconoce. La expansión de la masa grasa se ha asociado con una mayor expresión de vaspina y su concentración circulante (Hida, 2012; Kim, 2011; Auguet, 2011; Oberbach, 2010).

La expresión de vaspina se ha encontrado no sólo en el TAB de seres humanos, sino también en el estómago, hígado y páncreas. En individuos sanos la concentración de vaspina es casi indetectable en el TAB subcutáneo y visceral, mientras que las concentraciones en individuos obesos es alta, la vaspina circulante se correlaciona significativamente con las concentraciones de leptina y se sugiere que las concentraciones de vaspina se encuentran relacionadas con el IMC. Se ha establecido que la vaspina que tiene un papel modulador sobre el metabolismo de la glucosa y la investigación adicional puede conducir al desarrollo de nuevas terapias que utilizan análogos de vaspina que puedan ser de utilidad en la mejora de sensibilidad a la insulina durante el SM (Bluher, 2012; Kovat, 2012; Hida, 2012; Li, 2012).

## 6.4 Omentina

Es una adipocina producida de forma selectiva en el TA visceral también se ha encontrado en el pulmón humano, el intestino delgado, ovarios, la placenta y el corazón. Se ha documentado que los niveles plasmáticos de omentina se encuentran disminuidos en pacientes con SM y existe una correlación negativa con el IMC, circunferencia de la cintura, resistencia a la insulina y positivamente con las HDL y la adiponectina (Greulich, 2013). Los bajos niveles circulantes de omentina se asocian con la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. Esto sugiere que los niveles reducidos de omentina pueden ser un indicador de la acumulación visceral de tejido graso. La concentración plasmática de omentina se asocia con la vasodilatación dependiente del endotelio y con la prevalencia de la enfermedad de la arteria coronaria, esta adipocina puede representar un biomarcador no sólo para trastornos metabólicos sino también para enfermedades cardiovasculares (Shibata, 2012). Esta adipocina también exhibe un efecto vasodilatador sobre los vasos sanguíneos a través la inducción en la síntesis de la eNOS (Jialal, 2013). Sus acciones están relacionadas con el aumento de la actividad de la insulina, por tal motivo se ha considerado tener un efecto benéfico potencial debido a su capacidad antiinflamatoria para atenuar la disfunción endotelial y la aterosclerosis (Moreno, 2012; August, 2011).

## **6.5 Chemerina**

La chemerina fue descrita como una adipocina en 2007, originalmente conocida como un quimioatrayente de células inmunes, sin embargo, siguen sin estar claros algunos de los procesos en donde se ve involucrada (Chu, 2012). En la obesidad, la expresión de esta adipocina y su concentración en circulación son una relación positiva con los índices del SM (aumento de la presión arterial y la concentración alterada de triacilgliceroles) y con la circunferencia de cintura y el IMC (Roman, 2012; Shen, 2013). En varios estudios se ha observado que la pérdida de peso inducida por la restricción energética reducen los niveles de chemerina en sangre (Feng, 2012; Osman, 2012; Shin, 2012). Se ha encontrado también que los niveles de chemerina circulante son mayores en individuos con SM respecto a individuos sanos

## **6.6 Proteína de unión a retinol 4**

La proteína de unión a retinol 4 (RBP4) es un transportador de vitamina A, el TA tiene la segunda tasa más alta de expresión de esta proteína, es decir, 20 al 40% de la producción total hígado (Verges, 2012). Recientemente fue identificada como una adipocina relacionada con la obesidad y sus comorbilidades en los seres humanos, especialmente en la resistencia a la insulina, la DM2 y ciertos componentes del SM. Se ha demostrado que los niveles de RBP4 se correlacionan positivamente con el IMC, el aumento de la circunferencia de la cintura y marcadores de inflamación sistémica y se ha demostrado que la pérdida de peso reduce los niveles circulantes de RBP4 en el TAB (Lin, 2013). Sin embargo, a pesar de esta evidencia, el papel de RBP4 en la fisiopatología del SM y las enfermedades cardiovasculares sigue siendo controvertido (Liu, 2014).

Las dislipidemias son un factor de riesgo conocido para la aterosclerosis y está comúnmente vinculado a la resistencia a la insulina y, por lo tanto, a la obesidad, el SM y la DM2. Además, la evidencia creciente sugiere que la RBP4 juega un papel en metabolismo de los lípidos en un grado aún mayor que la resistencia a la

insulina. De hecho, muchos estudios en humanos han encontrado una fuerte relación entre RBP4 y triacilgliceroles (Lin, 2013). Dada la función básica de RBP4 como una proteína transportadora, se sugiere que la RBP4 es un vínculo entre el metabolismo del retinol y la activación de receptores nucleares que pueden estar implicados en la regulación de la homeostasis de los lípidos. Por lo tanto, los retinoides y proteínas de unión a retinol pueden modular las actividades de lípidos, tales como la expresión de varios genes involucrado en la producción hepática e intestinal de triacilgliceroles, secreción y la producción hepática de VLDL.

## **7. Alteraciones metabólicas y fisiológicas asociadas con la disfunción del tejido adiposo**

El TA se caracteriza por su función de almacenar triacilgliceroles neutros, que pueden ser liberados hacia torrente sanguíneo durante el ayuno o durante eventos donde se requiere una demanda energética elevada. Típicamente, en respuesta a estados de baja energía, la lipólisis dentro de adipocitos libera ácidos grasos que pueden ser utilizados para la  $\beta$ -oxidación por los tejidos periféricos para la obtención de energía. En un estado de enfermedad, por ejemplo, la DM2 o el SM, el TA no responde de manera adecuada a los cambios en los requerimientos nutricionales resultantes en la alteración de la señalización metabólica caracterizada por una concentración de adipocinas y citocinas elevadas en el plasma sanguíneo y por cambios estructurales y fisiológicos del propio adipocito. El aumento en el tamaño de los adipocitos se correlaciona fuertemente con la resistencia a la insulina y la secreción de citocinas proinflamatorias. Por otra parte, la ubicación del TA también determina el riesgo de enfermedades metabólicas. En particular, el aumento del TA visceral se asocia positivamente con la resistencia insulina probablemente porque es más activa metabólicamente que otros depósitos de lípidos como el TA subcutáneo (Keuper, 2011; Uslu, 2013).

En los seres humanos, la infiltración de macrófagos se correlaciona el tanto tamaño de los adipocitos y el IMC, y se ha observado que disminuye después de la pérdida de peso inducida por la cirugía en pacientes con obesidad mórbida. La

acumulación de macrófagos también contribuye a las complicaciones de la obesidad humana. Por lo tanto, el aumento de la infiltración de macrófagos está asociado con lesiones hepáticas, disfunción sistémica arterial y la resistencia a la insulina. En la inflamación, la activación de células endoteliales da como resultado la activación de vías de señalización intracelulares que conducen a la producción de una serie de moléculas de adhesión celular así como citocinas y quimiocinas las cuales activan a las células de la inmunidad innata, este evento da lugar a una firme la adhesión de los monocitos a las células endoteliales (Sharma, 2011).

La hipertrofia de los adipocitos conduce a la sobreproducción de adipocinas, como se señaló anteriormente, los adipocitos hipertrofiados parecen iniciar la producción desregulada de adipocinas y la infiltración de macrófagos se produce secundariamente en la obesidad.

La adiposidad excesiva puede ejercer efectos estructurales y biomecánicos adversos sobre los órganos tales como los pulmones, hígado, vasos sanguíneos y otros tejidos. Además, la hiperplasia y la hipertrofia de los adipocitos resultante se asocian con disfunción del adipocito que puede desencadenar cambios locales y sistémicos característicos del SM (Katsiki, 2014). Entre los adultos obesos, aproximadamente el 60% cumple con los criterios para el SM (Sharma, 2011).

La distribución anatómica del TA constituye un elemento ampliamente reconocido como factor determinante del riesgo de complicaciones asociadas con la obesidad. La obesidad derivada del aumento de la adiposidad visceral supone un mayor riesgo de aparición de complicaciones metabólicas y cardiovasculares que la adiposidad subcutánea (Balistreri, 2010; Bigornia, 2012;; Calle, 2012, Adamczak, 2013; Blüher, 2013). Durante los fenómenos de obesidad y SM se producen alteraciones en los niveles de insulina circulante, alteraciones en los niveles normales de adipocinas y factores inflamatorios. A través de estos mediadores, la obesidad y el SM están relacionados con diversas enfermedades crónicas incluyendo las enfermedades cardiovasculares y la DM2. Es importante destacar que no todos los individuos obesos desarrollan la desregulación metabólica generalmente asociado con la obesidad y el SM. La heterogeneidad de los

pacientes con obesidad es muy importante, ya que algunos pacientes con grados de obesidad significativos no presentan un incremento de factores de riesgo, mientras que otros, a pesar de tener sólo sobrepeso, presentan todas las alteraciones metabólicas que conllevan mayor riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular. Asimismo, la eficacia de las medidas terapéuticas para la corrección de las complicaciones asociadas con la obesidad también varían ampliamente (Agardh, 2012).

Durante el SM, el metabolismo del TA visceral sufre alteraciones fisiológicas diversas como la captación de glucosa disminuida debido a la resistencia a la insulina, el aumento en la absorción de lípidos y un mayor almacenamiento de los mismos, así como aumento de la lipólisis también debido a la resistencia a la insulina del tejido, y sobre todo, el aumento de liberación de ácidos grasos no esterificados hacia el torrente sanguíneo y órganos importantes como el hígado; dando lugar a aumento en la adiposidad de este órgano, aumento de la producción hepática de glucosa y una disminución general de su función. El efecto global del aumento en el TA visceral es una alteración del metabolismo lipídico, junto con un aumento en el perfil proinflamatorio, ambos de los cuales están asociados con resistencia a la insulina y alteraciones en la homeostasis de la glucosa como se muestra en la Figura 8. Por lo tanto, el impacto de los cambios en el TA puede ser descrito como un estado de la lipotoxicidad sistémica asociada con bajo grado inflamación, mediada a través de cambios en el metabolismo hepático de hidratos de carbono y lípidos (Chedraui, 2014; Chen, 2010).

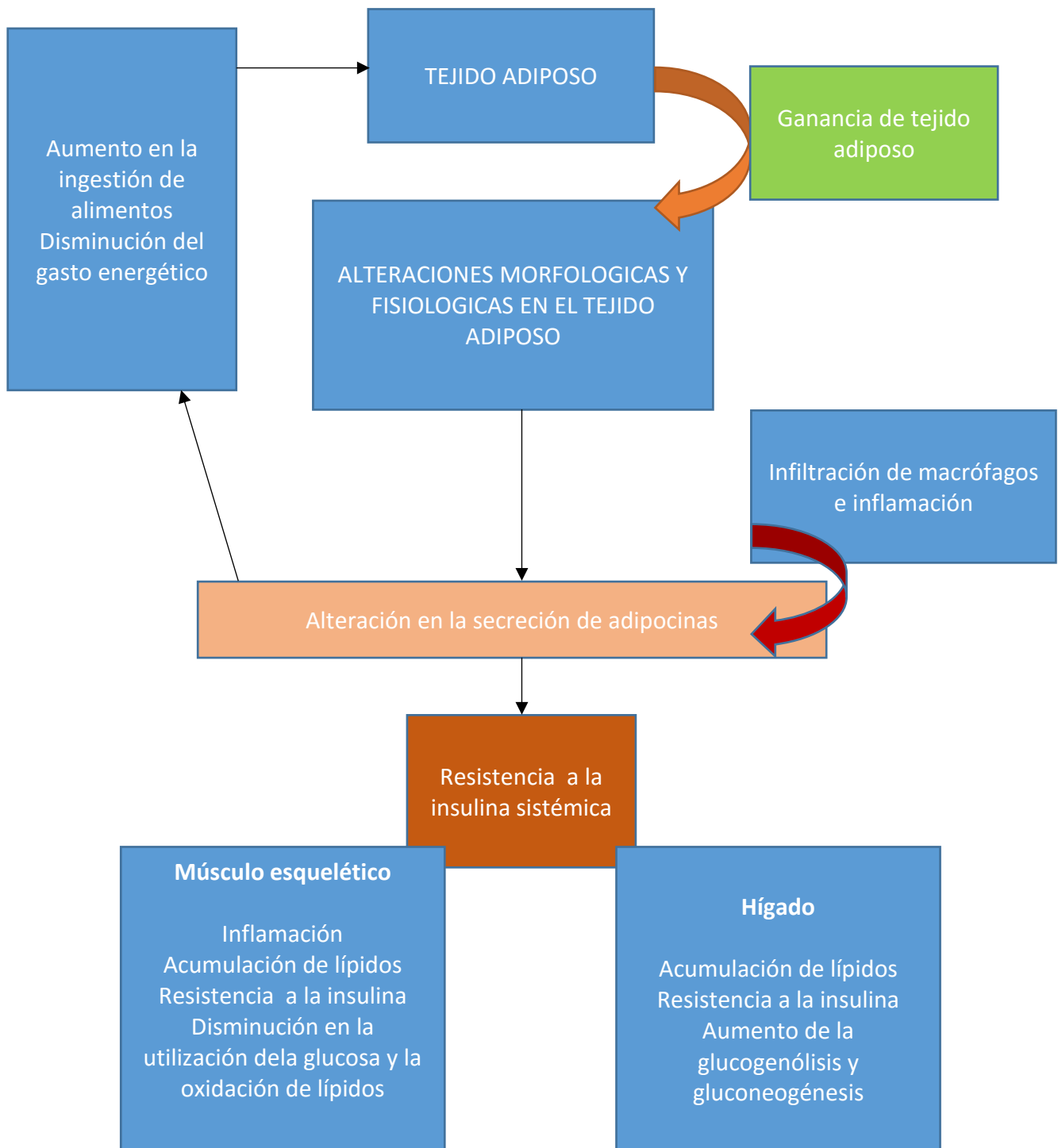


Figura 8. Los cambios inducidos por la obesidad en la secreción de adipocinas y el desarrollo de la resistencia a la insulina como uno de los principales componentes del SM. Adaptado de Balistreri, 2010.

La inflamación crónica de bajo grado asociada con la obesidad visceral produce cambios en el metabolismo de las lipoproteínas y en la respuesta a la acción de la insulina, la acumulación de metabolitos de lípidos dentro de otros tejidos diferentes al TA puede inducir inflamación crónica mediante la promoción de la infiltración de macrófagos y el daño tisular. Las lipoproteínas oxidadas y glucosiladas, los AGL en el torrente sanguíneo, triacilgliceroles, diacilgliceroles, y ceramidas inducen la disfunción tisular, a través de la modulación de la función de los macrófagos, de esta forma promueven la inestabilidad de la placa en la pared arterial deteriorando la capacidad de respuesta a la insulina (Claria, 2011).

Durante la patogénesis del SM, la regulación de la acumulación de lípidos y el suministro de energía por el TA se deteriora, lo que lleva a niveles de AGL plasmáticos los cuales actúan como mediadores metabólicos de resistencia a la insulina (Coelho, 2013; Dunmore, 2013; Harford, 2011). La relación entre la presión arterial elevada y resistencia a la insulina ha sido estudiada ampliamente y se ha confirmado que hasta un tercio de los sujetos hipertensos tienen un fenotipo clínico de SM. En los sujetos resistentes a la insulina, el efecto vasodilatador de la insulina se pierde, mientras que se mantiene la retención de sodio, que puede contribuir a la elevación de la presión arterial, otros posibles mecanismos incluyen el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (Hirabara, 2012; Hocking, 2013; Otani, 2011).

La disfunción endotelial contribuye a la alteración de la acción de la insulina mediante la alteración del paso transcapilar de esta hormona para los tejidos diana, la expansión reducida de la red capilar, con la atenuación del flujo sanguíneo en la microcirculación a tejidos metabólicamente activos y contribuye a la alteración del metabolismo de la glucosa y lípidos. La vasodilatación inducida por insulina, que está mediada por la liberación de NO se ve afectada en individuos obesos que muestran resistencia a la insulina, la activación del sistema inmune y la inflamación crónica de bajo grado se puede vincular a la acumulación de grasa excesiva durante la obesidad y dando como resultado complicaciones macrovasculares (Reaven, 2011).

Un mecanismo adicional que podría vincular a la obesidad con la producción



alterada de adipocinas en el TA es la hipoxia. La hipoxia ha sido detectada en adipocitos de modelos animales con obesidad inducida por una dieta hiperenergética, el flujo de sangre reducido a causa de los leucocitos adherentes y agregados de plaquetas en los vasos capilares, sugiere que la falta de irrigación sanguínea es el resultado de la hipoxia del TA (Trayhurn, 2011). La relación causal entre la hipoxia y cambios en la producción de adipocinas ha sido confirmada *in vitro* en varios estudios se ha confirmado el aumento de genes proinflamatorios junto con los genes de respuesta a la hipoxia causando la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 (Keophiphath, 2010; Lehr 2012). Se ha observado en diferentes estudios que la hipoxia en el TAB modula la producción de citocinas y adipocinas, incluyendo el aumento de IL-6 y leptina junto con una reducción de la síntesis de adiponectina El aumento del transporte de glucosa en adipocitos también se observa con la hipoxia, en gran parte como resultado de la regulación de la expresión de GLUT-4. La hipoxia parece ser un factor crítico secundario en la disfunción del TA dando lugar a muchos desordenes metabólicos y perturbaciones inflamatorias asociadas con la obesidad.

### **7.1 Disfunción metabólica de los adipocitos**

La hipertrofia de los adipocitos podría ser descrita por la presencia de grandes adipocitos que conforman al TAB, cargados de lípidos con un volumen mayor a 800 pL y se correlaciona con alteración de la sensibilidad a la insulina, la alteración en el metabolismo de la glucosa y lípidos (Lemoine, 2013; Kusminski, 2013). El aumento de peso conduce a la acumulación de TA visceral por un aumento en el volumen de los adipocitos. La expansión de TA influye significativamente en la biología de los adipocitos y posteriormente afecta a la homeostasis de la glucosa.

La hipertrofia de los adipocitos se considera un evento clave asociado con una pérdida de sensibilidad a la insulina tanto en individuos delgados y obesos. Los individuos con adipocitos hipertrofiados presentan un perfil elevado de factores proinflamatorios donde se incluyen: la leptina y la IL-6. En personas obesas, la

hipertrofia de adipocitos parece estar asociada con efectos deletéreos en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos (Kwon, 2013). Los adipocitos, macrófagos, células endoteliales y citocinas pueden activar las vías de estrés en respuesta a diferentes estímulos y pueden desencadenar alteraciones fisiológicas celulares y contribuir a la inflamación (Mattu, 2013). Se ha demostrado que la activación de las vías de estrés metabólico se correlacionan con la acumulación de lípidos, obesidad hipertrófica, inflamación del TA y una disminución en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos como se puede observar en la Figura 9. También se ha documentado que diferentes alteraciones en el TA puede iniciar una secuencia de eventos que conducen a aumento de la infiltración de células inmunes en el tejido mismo, además de los adipocitos hipertrofiados, los macrófagos están expuestos a los mismos factores de estrés y puede contribuir a la relación entre la respuesta al estrés por parte del TA y la inflamación crónica debajo grado inducida por la obesidad y la secreción no regulada de adipocinas (Kranendonk, 2014).

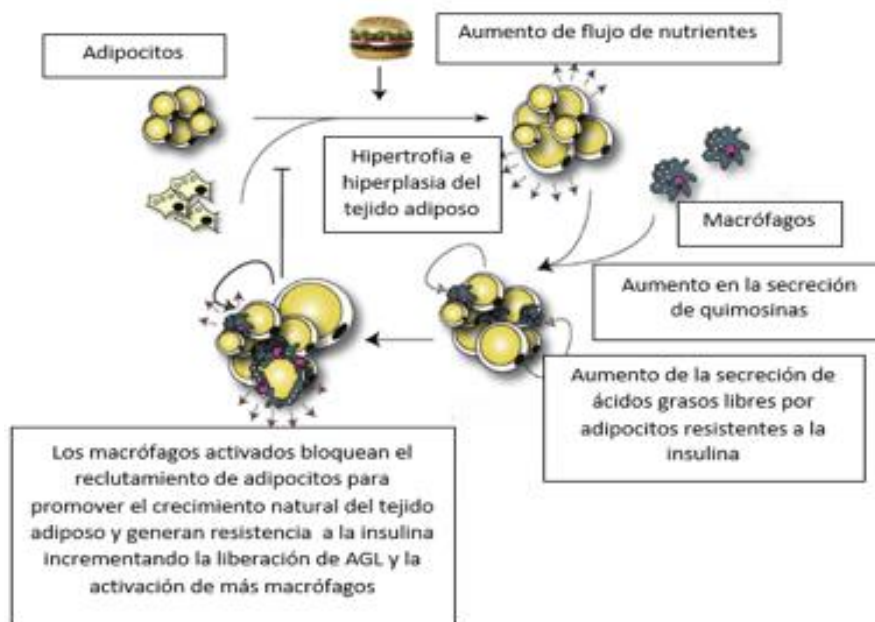


Figura 9. Eventos que se observan durante la inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo. Fuente: Mattu, 201

## 8. Discusión

La obesidad y el SM son enfermedades complejas y heterogéneas con un fuerte componente genético y cuya expresión está determinada por factores ambientales, culturales y económicos, entre otros. Debido a que las enfermedades asociadas son factores de riesgo importantes para el desarrollo de DM2, la cual es la principal causa de muerte en México, estas enfermedades han generado en las últimas décadas un elevado impacto en los sistemas de salud y en la calidad de vida de las personas que las padecen.

La fisiopatología de estas enfermedades no se ha comprendido con claridad, debido a que los procesos biológicos implicados en su desarrollo son complejos, los cuales involucran diversas alteraciones en vías de señalización de diversos órganos, mensajeros químicos, así como las diferentes interacciones entre diversos tipos celulares. Sin embargo, en los últimos años, un amplio número de investigaciones han establecido al TA como el principal responsable de las alteraciones observadas en el SM, las alteraciones en los adipocitos inducidas por la sobrealimentación y el sedentario.

Desde el punto de vista epidemiológico, el incremento del riesgo metabólico y cardiovascular, se consideran como el punto de partida para la serie de eventos que llevan al desequilibrio metabólico, causante primario de todas las complicaciones que ocasionan la elevada morbilidad y mortalidad derivadas del SM. Sin embargo, aún falta dilucidar los mecanismos celulares por los cuales las diferentes adipocinas ejercen sus efectos en diferentes órganos y sistemas como el cerebro, corazón, hígado, músculo esquelético y el sistema inmune. La comprensión de las vías de señalización en las cuales se ven involucradas las diferentes adipocinas pueden revelar nuevas terapias para las enfermedades relacionadas con la obesidad y ayudar a entender la relación entre las diversas enfermedades que integran al SM, así como la comprensión de los mecanismos moleculares responsables de la activación de las células inmunes.

Existen diversas interrogantes acerca de la fisiología y el papel que ejercen durante el estado de SM las diversas adipocinas secretadas por el TA, hacen que este campo de estudio sea más interesante y complejo, el estudio de la estructura, propiedades y funciones de éstas puede ayudar a comprender la génesis y evolución del SM asociado a la obesidad, y con ello, el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas para el mejor tratamiento de las complicaciones clínicas.

Cabe destacar el papel de la dieta en la génesis del SM, ya que en la actualidad existe información limitada sobre el papel de los factores dietéticos en la expresión génica de estas adipocinas, pero con base a la información presentada se puede considerar que la dieta y el estilo de vida de cada individuo es un factor importante en la génesis de la obesidad, la cual precede al desarrollo de los otros componentes del SM y que la reducción de peso puede ser la mejor manera de prevenir las alteraciones metabólicas que deriven en el SM, la obesidad proporciona la conexión entre la resistencia a la insulina, las dislipidemias y la hipertensión arterial los cuales son componentes importantes del SM

A pesar de todos los hallazgos presentados en diversos artículos de índole científica acerca de estos factores, existe incertidumbre acerca de cómo estos factores interaccionan entre sí, la génesis de las diversas enfermedades relacionadas con el SM y cómo ejercen sus efectos a nivel celular y molecular que se ven reflejados en las alteraciones que se observan a nivel sistémico. El factor genético, la inactividad física, el envejecimiento, el estado proinflamatorio y cambios hormonales, tienen efecto en el desarrollo del SM, pero el papel de éstas puede variar dependiendo de cada individuo y grupo étnico.

Otros estudios potencialmente importantes para comprender cómo estos factores intervienen en la génesis del SM, incluyen la comprensión de los mecanismos implicados en el reclutamiento de células del sistema inmune y los mecanismos moleculares responsables de su activación, que con base a la información presentada, la inflamación del TA, el estrés metabólico, la obesidad, la hipoxia y

otros eventos son los causantes de la activación de estas células. Sin embargo, aún es necesario profundizar sobre las reacciones celulares dentro de los macrófagos, así como la interacción entre adipocito y macrófagos que son responsables de la inflamación observada durante el fenómeno de la obesidad.

La comprensión de las vías de señalización en tejidos diana tales como el cerebro, músculo esquelético y el hígado por el cual las adipocinas controlan el metabolismo, también puede revelar nuevas terapias para enfermedades relacionadas con la obesidad, por ejemplo: la resistencia a la insulina es una situación clave en la progresión del SM y diferentes adipocinas inducen dicha resistencia de manera directa son la leptina, la resistina, el TNF- $\alpha$  y la IL-6, evitando la transducción de la señal producida por la insulina y consecuentemente la translocación de los receptores de glucosa, la hiperglucemia resultante lleva al aumento de procesos inflamatorios y eventos a nivel molecular como la activación de ciertas enzimas involucradas en la apoptosis celular.

Es importante destacar que no todos los individuos obesos desarrollan la desregulación metabólica generalmente asociada con la obesidad y el SM. La heterogeneidad de los pacientes con obesidad es muy importante, ya que algunos pacientes con grados de obesidad significativos no presentan un incremento de factores de riesgo, mientras que otros, a pesar de tener sólo sobrepeso, presentan todas las alteraciones metabólicas que conllevan mayor riesgo de desarrollar DM2 y ECV. Asimismo, la eficacia de las medidas terapéuticas que se podrían aplicar para la corrección de las complicaciones asociadas con la obesidad y las enfermedades asociadas al SM varían ampliamente debido a aquellas pequeñas diferencias en el genoma que hace más o menos susceptibles a los individuos a padecer enfermedades degenerativas o alteraciones metabólicas en distintas células.

## **9. Conclusiones**

Se presentó un panorama general acerca de la fisiología e importancia del tejido adiposo como un órgano endócrino activo y su relación con los componentes del síndrome metabólico basado en evidencia científica.

Se identificaron las principales adipocinas secretadas por el tejido adiposo, su importancia fisiológica, así como las alteraciones estructurales y bioquímicas del tejido adiposo asociadas con la obesidad que influyen en el perfil secretorio de las mismas y su relación con los componentes del síndrome metabólico.

## 10. Referencias

Abdelgadir, M., Karlsson A., Berglund, L., Berne C. Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. **2013**;5:1–5.

Adamczak, M., Wiecek, A. The Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Seminary of Nephrology*. **2013**; 33 (1): 2-13.

Agardh, H, Folkersen, L., Ekstrand, J. Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*. **2011**;269:200–210.

Attané, C., Foussal, C., Le Gonidec, S., Benani, A., Daviaud, D., Wanecq, E., Guzmán-Ruiz, R., Dray, C., Bezaire, V., Rancoule, C., Kuba, K., Ruiz-Gayo, M., Levade, T., Penninger, J., Burcelin, R., Pénicaud, L., Valet, P., and Castan-Laurell, I. Apelin treatment increases complete Fatty Acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes*. **2012**; 61, 310–320.

Auguet, T., Quintero, Y., Riesco, D., Morancho B, Terra, X., Crescenti, A. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Medical Genetics* **2011**;12:60-67.

Balistreri, C., Caruso, C., Candore, G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity related inflammatory diseases. *Mediators of Inflammation* **2010**;12:45-49.

Beltowski, J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clinical and Experimental Pharmacology*. **2012**;39(2):168-178.

Bigornia, S., Farb, M., Mott, M. Relation of depot-specific adipose inflammation to insulin resistance in human obesity. *Nutrition and Diabetes*. **2012**;2:30.

Blüher, M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Clinical Endocrinology*. **2013**;27:163-77.

Blüher, M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*. **2013**;41:176-82.

Blüher M. Clinical relevance of adipokines, *Diabetes and Metabolism Journal*. **2012**;36: 317-327.

Calle, M., Fernandez, M. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetology and Metabolism*. **2012**; 38:183-191.

Chang, YH. Chang, D., Lin, K., Shin, S., Lee, Y. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetology and Metabolism*. **2011**;27:515-527.

Chedraui, P., Escobar, G., Pérez, F. Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas*. **2014**;77:370–4.

Chen, G., Liu, C., Yao, J., Jiang, Q., Chen, N., Huang, H. Overweight, obesity, and their associations with insulin resistance and  $\beta$ -cell function among Chinese: A cross-sectional study in China. *Metabolism* **2010**;59:1823-32.

Chiu, F., Chuang, C., Li, W., Weng, Y., Fann, W., Lo, H., Sun, C., Wang, S. The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovascular Diabetology*. **2012**;11:40.

Chu, S. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome,” *PLoS ONE*. **2012**;7:34-39.

Cirillo, P., Di Palma, V., Maresca, F. The adipokine visfatin induces tissue factor expression in human coronary artery endothelial cells: another piece in the adipokines puzzle. *Thrombosis*. **2012**;130(3):403-408.

Claria, J., Gonzalez, A., López-Vicario, C. New insights into the role of macrophages in adipose tissue inflammation and fatty liver disease: modulation by endogenous omega-3 fatty acid-derived lipid mediators. *Frontiers in Immunology*. **2011**; 2:49.

Clementi, A. Deletion of interleukin-6 improves pyruvate tolerance without altering hepatic insulin signaling in the leptin receptor-deficient mouse. *Metabolism*. **2011**;60(11):1610–9.

Coelho, M., Oliveira, T., Fernandes, R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Sciences*. **2013**;9(2):191–200.

Cotillard, A., Poitou, C., Torcivia, A. Adipocyte size threshold matters: link with risk of type 2 diabetes and improved insulin resistance after gastric bypass. *Journal of Clinical and Endocrinology Metabolism*. **2014**;99:1466–70.



Dastani, Z., Hivert, M., Timpson, N., Perry, J., Yuan, X., Scott R., Henneman, P., Heid, I., Kizer, J., Lyytikäinen, L., Fuchsberger, C., Tanaka, T., Morris, A., Small, K., Isaacs, A., Beekman, M., Coassin, S., Lohman, K., Qi, L., Kanoni, S., Pankow, J., Uh, H., Wu, Y., Bidulescu, A., Rasmussen-Torvik, L., Greenwood, C., Ladouceur, M., Grimsby, J., Manning, A. Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals. *PLoS Genetics*. **2012**;8(3).

Donath, M., Shoelson, S. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature* **2011**;11:98-107.

Dunmore, S, Brown, J. The role of adipokines in  $\beta$ -cell failure of type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology*. **2013**;216(1):37-45.

Ekström, M., Liska, J., Eriksson, P., Sverremark-Ekström, E., & Tornall, P. Stimulated in vivo synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2012**;108(3), 485-492

Esser, N., Legrand, S., Piette, J., Scheen, A., Paquot, N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Clinical Practice*. **2014**;105:141–50.

Feng, X., Li, P., Zhou, C., Jia, X., Kang, J. Elevated levels of serum chemerin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Biomarkers*. **2012**; 17:248–253.

Gómez, F., González, M. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obesity*. **2012**;22:950–5.

Greulich, S., Chen, W., Maxhara, B. Cardioprotective properties of omentin in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies. *PLoS One*. **2013**;8(3)

Gupta, V., Kumar, S., Mishra, S., Mishra, S., Gupta, V., Srivastava, N. Association of TNF- $\alpha$ , IL-6 and resistin mRNA expression with insulin resistance and metabolic risk factors in pre-menopausal women. *Indian J. Stream Res*. **2013**;3.

Hammarstedt, A., Graham, T., Kahn, B. Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. **2012**;4:42.

Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Nutrition and Society* **2011**; 70:408–417.

Hida, K., P. Poulsen, S. Teshigawara. Impact of circulating vaspin levels on

metabolic variables in elderly twins. *Diabetologia*. **2012**;2 (55):530-32.

Hirabara, S., Gorrão, R., Vinolo, M., Rodrigues, A., Nachbar, R., Curi, R. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *Journal of Biomedical Biotechnology*. **2012**;34.

Hocking, S., Samocha, D., Milner, K., Greenfield, J., Chisholm, D. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocrinology Reviews*. **2013**;34:239–277.

Huang, P., Chen, J., Tsai, H., Chen, Y., Lin, F., Leu, H., Wu, T., Lin, S., Chen, J. Globular adiponectin improves high glucose-suppressed endothelial progenitor cell function through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2011**;51:109-119.

Hui, X., Lam, K., Vanhoutte, P., Xu, A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *British Journal of Pharmacology*. **2012**;165:574-590.

Jacobi, D., Stanya, K., Lee, C. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte*. **2012**;1:4–12.

Jamaluddin, M., Weakley, S., Yao, Q., Chen, C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British Journal of Pharmacology*. **2012**;165(3):622-632.

Jialal, I. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2013**;45:456-9.

Jung, C., Rhee, E., Choi, J., Bae, J., Yoo, S., Kim, W. The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic syndrome in apparently healthy Korean male adults. *Korean Diabetes Journal*. **2010**;34:237-43.

Jung, C., Kim, M. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Archives of Pharmacology*. **2013**;36(2):201–207.

Katsiki, N., Athyros, V., Karagiannis, A., Mikhailidis, D. Characteristics other than the diagnostic criteria associated with metabolic syndrome: an overview. *Current Pharmacology*. **2014**; 12(4):627-641.

Keuper, M., Blüher, M., Schön, M. An inflammatory microenvironment promotes human adipocyte apoptosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. **2011**;339:105-13.

Kim, S. Lifestyle modification increases circulating adiponectin concentrations but does not change vaspin concentrations. *Metabolism* **2011**;60(9):1294–9.

Klötting, N., Fasshauer, M., Dietrich, A. Insulin-sensitive obesity. *American Journal of Physiology*. **2010**;299:506–15.

Kotani, K., Sakane, N. Adiponectin ratio and metabolic syndrome in the general Japanese population. *Korean Journal of Medicine*. **2011**;31:162–6.

Kovat, M. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. *Journal of Clinical Medicine Research*. **2012**;2 (4): 110-113.

Kovsan, J., Blüher, M., Tarnowski, T. Altered autophagy in human adipose tissues in obesity. *Journal of Clinical Endocrinology*. **2011**;96:268– 77.

Kranendonk, M., de Kleijn, D., Kalkhoven, E., Kanhai, D., Uiterwaal, C., van der Graaf, Y., Pasterkamp, G., Visseren, F. Extracellular vesicle markers in relation to obesity and metabolic complications in patients with manifest cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*. **2014**; 13:37.

Kusminski, C., Scherer, P. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue. *Trends of Endocrinology*. **2012**;23, 435-443.

Kwon, H., Pessin, J. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*. **2013**;4:71.

Leal, V., Lobo, J., Stockler, M. Apelin: a peptide involved in cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Endocrinology*. **2012**;34:577-81.

Leal, V., Mafra, D. Adipokines in obesity. *Clinical Acta*. **2013**;419: 87-94.

Lee, S., Kim, H. Human resistin in cardiovascular disease. *Journal of Smooth Muscle Respiration*. **2012**;48(1):27-35.

Lee, J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes. *Archives of Pharmacology*. **2013**;36(2):208–222.

Lee, S., Curb, J., Kadowaki, T., Evans, R., Miura, K., Takamiya, T. Significant inverse associations of serum n-6 fatty acids with plasma plasminogen activator inhibitor-1. *British Journal of Nutrition*. **2012**;107(4), 567-572.

Lehr, S., Hartwig, S., Sell, H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of

biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics and Clinical Applications*. **2012**;6:91-101.

Lemoine, A., Ledoux, S., Larger, E. Adipose tissue angiogenesis in obesity. *Thrombosis Haemostasis*. **2013**;110(4):661-668.

Li, Z. Vaspin serum concentration in patients with type 2 diabetes and carotid plaque. *The Journal of International Medical Research*. **2012**; 40 (5): 1670-76.

Lin, C, Chu, N., Hung, Y., Chang, J., He, C. The association of retinol-binding protein 4 with metabolic syndrome and obesity in adolescents: the effects of gender and sex hormones. *Pediatrics*. **2013**; 52: 16–23.

Lira, F. Visceral fat decreased by long-term interdisciplinary lifestyle therapy correlated positively with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha and negatively with adiponectin levels in obese adolescents. *Metabolism* **2011**;60(3):359–65.

Liu, Y., Wang, D., Li, D, Sun, R., Xia, M. Associations of retinol-binding protein 4 with oxidative stress, inflammatory markers, and metabolic syndrome in a middle-aged and elderly Chinese population. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. **2014**;6:25.

Lopez Jaramillo, P., Sanchez, R., Diaz, M., Cobos, L., Bryce. American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*. **2013**;31:223–38.

Lu, L., Wang, C., Yu, T. Interpretation of elevated plasma visfatin concentrations in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cytokine*. **2012**;57(1):74-80.

Lutoslawska, G. Interleukin-6 as an adipokine and myokine: the regulatory role of cytokine in adipose tissue and skeletal muscle metabolism. *Human Movement*. **2012**;13:372-379

Mattu, H., Randeve, H. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*. **2013**;216(1):17-36.

MacKay, K., Tucker, A., Duncan, A., Graham, T., Robinson, L. Whole grain wheat sourdough bread does not affect plasminogen activator inhibitor-1 in adults with normal or impaired carbohydrate metabolism. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. **2012**;22(9):704-711.

Mamali, I., Roupas, N., Armeni, A., Theodoropoulou, A., Markou, K. Measurement of salivary resistin, visfatin and adiponectin levels. *Peptides*. **2012**; 33:120-124.

Mesallamy, H. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. **2011**;60(1):63–70.

Michaud, A., Boulet, M., Veilleux, A., Noël, S., Paris, G., Tchernof, A. Abdominal subcutaneous and omental adipocyte morphology and its relation to gene expression, lipolysis and adipocytokine levels in women. *Metabolism* **2013**;63:372-381.

Moreno, J., Ortega, F., Castro, A., Sabater, M., Ricart, W. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity*. **2011**;19:1552-9.

Müller, M., Lagerpusch, M., Enderle, J. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. **2012**;13(2):6–13.

Nagano, K., Ishida, J., Unno, M., Matsukura, T., Fukamizu, A. Apelin elevates blood pressure in ICR mice with L-NAME-induced endothelial dysfunction. *Molecular Medicine*. **2013**;7(5):1371-5.

Oberbach, A., Kirsch, K., Lehmann, S., Schlichting, N., Fasshauer, M. Serum vaspin concentrations are decreased after exercise-induced oxidative stress. *Obesity Facts* **2010**;3:328–331

Ohashi, K. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochemistry*. **2012**;94: 2137–2142.

Osman, M. Clinical utility of serum chemerin as a novel marker of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Life Science Journal*. **2012**;9:1098-108.

Otani, H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. *Antioxidant Redox Signal*. **2011**;34:45-49.

Padmalayam, I., Suto, M. Role of adiponectin in the metabolic syndrome: current perspectives on its modulation as a treatment strategy. *Current Pharmacology*. **2013**; 19 (32): 5755-5763.

Park, S., Jin, S., Park, J. Visfatin induces sickness responses in the brain. *PLoS One*. **2011**;39:232-9.

Pepene, C. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome, *Clinical Endocrinology*. **2012**; 76:119-125.

Reaven, G. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America*. **2011**; 95:892.

Rega-Kaun, G., Kaun, C., Wojta, J. More than a simple storage organ: Adipose tissue as a source of adipokines involved in cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*. **2013**;110(4):641–650.

Robinson, K, Prins, J., Venkatesh, B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critical Care*. **2011**;15:221

Roman, A., Parlee, S., Sinal, C. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine* **2012**;42:243–51.

Santaniemi, M., Ukkola, O., Malo, E., Bloigu, R., Kesaniemi, Y. Metabolic syndrome in the prediction of cardiovascular events: The potential additive role of hsCRP and adiponectin. *European Journal of Preventive Cardiology* **2013**.

Saunders, T., Palombella, K. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *Nutrition and Metabolism*. **2012**.

Sankhla, M. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clin. Lab*. **2012**;58:385-392.

Sharma, P. Inflammation and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Biochemistry*. **2011**;26:316–7.

Shen, W., Tian, C., Chen, H., Yang, Y., Zhu, D., Gao, P., Liu, J. Oxidative stress mediates chemerin induced autophagy in endothelial cells. *Free Radical Biology Medicine*. **2013**; 55:73–82.

Shibata, R., Ouchi, N., Takahashi, R. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. **2012**;26:37.

Shin, H., Lee, D., Chu, S., Jeon, J., Lee, M. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. *Clinical Endocrinology*. **2012**; 77:47–50.

Silva, F., De Almeida, J., Feoli, A. Effect of diet on adiponectin levels in blood. *Nutr Rev*. **2011**;69:599–612.

Sulistyoningrum, D., Gasevic, D., Lear, S. Total and high molecular weight adiponectin and ethnic-specific differences in adiposity and insulin resistance: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*. **2013**;12:170.

Tiwari, S., Sadashiv, P. TNF- $\alpha$  gene expression in subcutaneous adipose tissue associated with HOMA in Asian Indian postmenopausal women. *Hormonal Metabolism*. **2014**;46 (2): 94–99.

Tong, G., Wang, N., Leng, J. Common variants in adiponectin gene are associated with coronary artery disease and angiographical severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* **2013**;12:67.

Tschoner, A., Sturm, W., Engl, J., Kaser, S., Laimer, M., Laimer, E., & Ebenbichler, C. F. Plasminogen activator inhibitor 1 and visceral obesity during pronounced weight loss after bariatric surgery. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. **2012**;22(4):340-346

Tsiotra, P, Boutati E, Dimitriadis G, Raptis SA. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells. *Biomedical Reviews*. **2013**;2013:48.

Trayhurn, P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiology*. **2011**;93:1-21.

Turner, A, Scherer, P. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications, *Diabetologia* **2012**; 55(9): 2319-2326.

Uslu, S., Kebapci, M. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine*. **2012**; 1 (4): 113-120.

Verges, B., Guiu, B., Cercueil, J., Duvillard, L., Robin, I. Retinol-binding protein 4 is an independent factor associated with triglycerides and a determinant of very low-density lipoprotein-apolipoprotein catabolism in type 2 diabetes mellitus. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* **2012**; 32:3050-7.

Wada, J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Experiental Drugs* **2010**;17(3):327–333.

Wang, C. Mitochondrial dysfunction leads to impairment of insulin sensitivity and adiponectin secretion in adipocytes. *Endocrinology*. **2013**; 28:1039–1050

Weiss, R., Dufour, S., Groszmann, A., Petersen, K., Dziura, J. Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* **2013**;88:2014–2018.

Wree, A., Mayer, A., Westphal, S. Adipokine expression in brown and white adipocytes in response to hypoxia. *Journal of Endocrinology* **2012**;35:522–7.

Yamauchi, T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Endocrinology*. **2013**;28:15-23.

Yamauchi, T., Kadowaki, T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metabolism*. **2013**;17(2): 185–196.

Yang, Z. Prevalence of cardiovascular disease risk factor in the Chinese population: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *European Heart Journal*. **2012**;33: 213-220.

Ye, J. Apelin and vascular endothelial growth factor are associated with mobilization of endothelial progenitor cells after acute myocardial infarction. *Journal of Biomedics*. **2012**;26(6):400-409.

Yu, S. Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetes patients. *Chinesse Medical Journal*. **2012**; 125:3440–4.

Zuo, H. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. *PLoS One* **2013**, 8(1).