

# Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina

*Obesity, adipose tissue and insulin resistance*

*Obesidade, tecido adiposo e resistência à insulina*

► Edgar Acosta García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Master of Sciences en Nutrición.

Profesor Agregado e Investigador Asociado al Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT-UC), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Apartado Postal 3459. El Trigal. Valencia. Venezuela 2002-A.

## Resumen

El tejido adiposo de los sujetos obesos se encuentra infiltrado por una cantidad significativamente superior de macrófagos que en los individuos normopesos. Estos macrófagos posiblemente son atraídos al tejido adiposo debido a la muerte de adipocitos hipertrofiados o por la secreción de citoquinas proinflamatorias. Durante la obesidad, el tejido adiposo secreta grandes cantidades de adipoquinas creando así un ambiente proinflamatorio. Entre las adipoquinas se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6 y se producen en mayor cantidad en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo. Estas citoquinas proinflamatorias se encuentran involucradas en la resistencia a la insulina, ya que entre otros mecanismos, interfieren con la ruta de la señalización de la insulina. Durante la obesidad existe un estado de estrés oxidativo caracterizado por elevadas cantidades de especies reactivas de oxígeno, el cual se ha asociado con la resistencia a la insulina y con la diabetes *mellitus* y adicionalmente permiten perpetuar el ambiente inflamatorio típico de la obesidad, ya que mediante la activación del NF- $\kappa$ B se estimula la expresión de genes que codifican para proteínas y moléculas involucradas en el proceso inflamatorio.

**Palabras clave:** obesidad \* tejido adiposo \* citoquinas proinflamatorias

## Summary

*The adipose tissue of obese subjects is infiltrated by more macrophages than in normal-weight subjects. These macrophages are probably attracted to the adipose tissue due to the death of adipocyte hypertrophy or by the secretion of proinflammatory cytokines. During obesity, the adipose tissue releases adipokines like TNF- $\alpha$  and IL-6, promoting a proinflammatory environment. The release of TNF- $\alpha$  and IL-6 is higher in visceral adipose tissue than in subcutaneous adipose tissue. Among the most commonly described adipose tissue inflammatory factors associated with insulin resistance are TNF- $\alpha$  and IL-6, which are positively correlated with adipocyte size. During*

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

*obesity, the adipose tissue releases adipokines like TNF- $\alpha$  and IL-6, promoting a proinflammatory environment. The release of TNF- $\alpha$  and IL-6 is higher in visceral adipose tissue than in subcutaneous adipose tissue. Among the most commonly described adipose tissue inflammatory factors associated with insulin resistance are TNF- $\alpha$  and IL-6, which are positively correlated with adipocyte size. During obesity, there is a state of oxidative stress with high levels of reactive oxygen species, which has been defined as the link between obesity and insulin resistance which keeps the inflammatory environment due the activation of transcription factor NF- $\kappa$ B, which is involved in induced expression of the cytokine proinflammatory gene.*

**Key words:** *obesity \* adipose tissue \* proinflammatory cytokines*

## Resumo

*A aplicação da espectrometria de massas em tandem no diagnóstico dos erros inatos do metabolismo O tecido adiposo dos sujeitos obesos se encontra infiltrado por uma quantidade significativamente superior de macrófagos que nos indivíduos normopesos. Estes macrófagos possivelmente sejam atraídos para o tecido adiposo devido à morte de adipócitos hipertrofiados ou pela secreção de citocinas pró-inflamatórias. Durante a obesidade, o tecido adiposo segrega grandes quantidades de adipocinas criando assim um ambiente pró-inflamatório, dentre as quais se encontram o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina 6 e que se produzem em maior quantidade no tecido adiposo visceral que no subcutâneo. Estas citocinas pró-inflamatórias se encontram envolvidas na resistência à insulina, visto que entre outros mecanismos, interferem com o trajeto da sinalização da insulina. Durante a obesidade existe um estado de estresse oxidativo caracterizado por elevadas quantidades de espécies reativas de oxigênio, o qual se tem associado com a resistência à insulina e com a diabetes mellitus e também permitem perpetuar o ambiente inflamatório típico da obesidade, já que através da ativação do NF- $\kappa$ B se estimula a expressão de genes que codificam para proteínas e moléculas envolvidas no processo inflamatório.*

**Palavras chave:** *obesidade \* tecido adiposo \* citocinas pró-inflamatórias*

## La obesidad como proceso inflamatorio

La inflamación constituye una respuesta fisiológica del organismo ante las infecciones o heridas, que tiene como fin el restablecimiento de la homeostasis. En general se considera que dicha respuesta es beneficiosa ya que, entre otras, proporciona protección controlada contra las infecciones (1)(2). La obesidad se acompaña frecuentemente de un cierto grado de inflamación, denominada inflamación crónica de baja intensidad, y a la que hasta ahora no se le ha encontrado un efecto positivo (2). Se considera que las patologías que cursan con inflamación crónica de baja intensidad, y que no se producen como consecuencia de infecciones o daños titulares, podrían deberse a eventos relacionados con el ambiente y las condiciones de vida, tales como una dieta con alto contenido calórico, el sedentarismo, la exposición a determinados compuestos tóxicos y el envejecimiento (2).

La obesidad se ha definido como un estado de inflamación crónica, ya que se ha logrado verificar la presencia de macrófagos (MFGs) infiltrados en el tejido adiposo (TA). Dicha infiltración podría deberse a la muerte de las células grasas hipertrofiadas y/o a una hipersecreción por parte del TA de citocinas proinflamatorias, tal como la Proteína Quimioatrayente de Macrófagos (MCP-1) (3-6).

El TA está constituido en un 50% por adipocitos y el resto por constituyentes vasculares, fibroblastos, células endoteliales, preadipocitos y MFGs (7). Los MFGs constituyen entre 5 y 10% del total de las células presentes en el TA, pero la ganancia de peso inducida por la dieta genera una significativa infiltración de MFGs que contribuye con más del 60% de las células halladas en ese tejido (6). Estos MFGs en el TA humano fueron informados por primera vez en el año 2000 por Bornstein *et al* (4), quienes confirmaron su ubicación mediante la utilización de técnicas inmunohistoquímicas empleando anticuerpos anti-CD68 o  $\alpha$ -anti-quimiotripsina. Los MFGs se encontraron más frecuentemente en contacto directo con los adipocitos maduros del TA visceral (TAV) que en el TA subcutáneo (TAS). Luego, Xu *et al* (5) y Weisberg *et al* (6), informaron que el TA en ratones obesos está caracterizado por la infiltración de MFGs, y que estos son una importante fuente de factores de inflamación. Estos investigadores consideraron la posibilidad de que la fuente celular de los cambios inflamatorios que se dan en el TA pudieran ser, además del adipocito, las células reticuloendoteliales o los preadipocitos (8).

Los resultados encontrados en las investigaciones realizadas por Xu *et al* (5) y por Weisberg *et al* (6), ponen en consideración la existencia de un modelo que

toma en cuenta la infiltración de MFGs al TA, y la interacción entre los adipocitos y los MFGs como parte de los mecanismos fisiopatológicos que permiten el establecimiento de la resistencia a la insulina (RI) y la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Adicionalmente, plantean que es probable que el deterioro al endotelio, producto del daño oxidativo resultante de un marcado ambiente lipolítico, juegue un rol importante en el reclutamiento de los MFGs similar al observado en la aterosclerosis (8). Al respecto, Cinti *et al* (9) y Strissel *et al* (10) sugieren que la muerte de los adipocitos, la cual se relaciona con la hipoxia que tiene lugar cuando el TA se expande en un periodo breve de tiempo, atrae a los MFGs para remodelar este tejido, eliminando las células muertas y retirando su contenido lipídico potencialmente citotóxico. Se ha demostrado que la hipoxia podría participar activamente en el desarrollo de inflamación asociada a la obesidad, con un notable papel en la alteración de la secreción de adipoquinas, en el aumento en la expresión de genes proinflamatorios y en la muerte de los adipocitos (11).

Cuando existe obesidad, debido al exceso de grasa, y en particular el acúmulo a nivel visceral, el TA segrega cantidades mucho más elevadas de adipoquinas, con lo que se crea un “ambiente inflamatorio”, con incremento en especial en las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), resistina, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), leptina (Lp), fibrinógeno y componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (12). Algunas de estas adipoquinas, sobre todo la Lp, activan a las células endoteliales y a la acumulación de MFGs en el TA, los cuales liberan moléculas proinflamatorias, entre ellas el TNF- $\alpha$ , lo que hace perpetuar el estado de inflamación descrito en la obesidad (7) (8).

Con las investigaciones en ratones realizadas por Xu *et al* (5) y Weisberg *et al* (6) se comenzó a clarificar el rol de los adipocitos como células hormonales y secretoras de citoquinas. En esas investigaciones, el incremento de la adiposidad en los ratones empleados correlacionó fuertemente con la expresión en el TA de genes característicamente expresados por los MFGs, y dicha correlación se hizo más fuerte en el TAV que en el TAS, encontrando, además, que el tamaño del adipocito y el peso corporal total se comportaron como fuertes predictores del número de MFGs maduros hallados.

### Tejido adiposo patogénico

La obesidad es considerada un exceso de adiposidad corporal, y algunos autores proponen definirla como una enfermedad propiamente dicha (13), debido a que si la hipertrofia y la acumulación del TAV ocurren du-

rante un balance calórico positivo, las consecuencias patogénicas pueden tener un efecto desfavorable sobre otros órganos o sistemas, tales como el músculo, el hígado y el páncreas, lo cual puede reflejarse en resultados clínicamente adversos (14).

El TA puede ser patogénico debido a las consecuencias que por sí sólo conlleva la acumulación de la masa grasa o por sus efectos debido a su actividad endocrina e inflamatoria, ya que éste puede generar o ayudar a producir factores inflamatorios, protrombóticos y fibrinolíticos (13).

Por razones prácticas, el peso corporal se ha utilizado como medida indirecta del grado de adiposidad, que no es fácil medir con las pruebas habituales. El Índice de Masa Corporal (IMC) se emplea en la actualidad para definir obesidad por su buena correlación con el contenido de masa grasa. La Organización Mundial de la Salud (OMS) (15) estableció los valores de referencia de este índice, los cuales permiten clasificar a los sujetos adultos en bajo peso, peso normal, con sobrepeso y obesidad (Tabla I). En cuanto al diagnóstico nutricional en adolescentes, la OMS (16) propone el empleo de la puntuación *Z score*, para clasificar a este grupo etario en déficit de peso, normal, con sobrepeso y obesidad (Tabla II).

Tabla I. Clasificación de sujetos adultos en bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad, según el IMC

Clasificación	IMC (kg.m <sup>2</sup> )
Bajo peso	< 18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25,0-29,9
Obesidad	≥ 30,0

Fuente: OMS (1998) (15)

Tabla II. Clasificación de adolescentes en déficit de peso, peso normal, sobrepeso y obesidad, según valores de *Z score* para el IMC

Clasificación	<i>Z score</i> para IMC
Déficit de peso	< -2DE
Normal	≥ -2DE y < 1DE
Sobrepeso	≥ 1DE y < 2DE
Obesidad	≥ 2DE

Fuente: de Onis *et al* (2007)(16)

No obstante, con el empleo del diagnóstico nutricional a través del IMC se ha observado la existencia de un fenotipo correspondiente a individuos con peso normal pero metabólicamente obesos; es decir, tienen un IMC normal pero presentan las alteraciones típicas de los pacientes obesos, resistencia a la insulina (RI),

adiposidad central, bajas cifras de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y elevadas concentraciones de triglicéridos, así como también hipertensión arterial (HTA) (17). Al mismo tiempo, existen sujetos denominados “obesos metabólicamente sanos” (18), quienes muestran IMC superior  $30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ , pero ninguna de las alteraciones metabólicas típicas de los individuos obesos. En la actualidad se le da más importancia a la distribución del TA con relación al establecimiento de las consecuencias fisiopatológicas que se presentan en la obesidad.

La distribución del TA en el organismo se refiere a la cantidad relativa de grasa en los compartimentos principales en donde se almacena el TA en el cuerpo. Al respecto, la capa de TA que se localiza entre la dermis y la aponeurosis y fascia de los músculos y que incluye al tejido mamario, se define como tejido adiposo subcutáneo (TAS), mientras que el que se ubica en el interior del tórax, abdomen y pelvis se denomina tejido adiposo visceral (TAV) (19).

Frecuentemente, los sujetos descritos como obesos pero metabólicamente sanos presentan menos cantidad de TAV que los denominados obesos pero con alteraciones metabólicas. Inversamente, los sujetos eutróficos pero metabólicamente obesos frecuentemente presentan más TAV que aquellos con similar peso, pero sin alteraciones metabólicas. Tales hallazgos clínicos son explicados por las diferentes actividades intrínsecas de los diferentes depósitos de grasa (20).

El TAV es reconocido como el principal depósito de grasa asociado al aumento en el riesgo de padecer enfermedades metabólicas, ya que se le implica como el tejido que da inicio a la RI debido a que un incremento en el flujo de los ácidos grasos libres (AGL) tanto en el sistema portal como en la circulación general tiene efectos sobre la captación de glucosa a nivel celular y en el metabolismo glucídico intracelular (21).

Existen diferencias regionales en la actividad lipolítica del TA y en la movilización de los AGL dentro del mismo. Los depósitos de grasa visceral presentan una mayor actividad lipolítica que los del tejido subcutáneo. Estas diferencias se han relacionado con los niveles de las hormonas reguladoras de la lipólisis, ya que la acción lipolítica de las catecolaminas está disminuida en la grasa subcutánea, pero aumentada en el TAV; a su vez, los efectos antilipolíticos de la insulina y de las prostaglandinas son menores en el tejido visceral o peritoneal que en el subcutáneo (22). Diversos estudios sugieren que los adipocitos viscerales poseen más receptores beta adrenérgicos, por lo que sufren más lipólisis, al presentar una actividad aumentada de la lipasa sensible a hormonas, mientras que la insulina tiene un efecto antilipolítico mayor en aquellos adipocitos subcutáneos de mayor tamaño que poseen más cantidad de receptores alfa 2 adrenérgicos (23) (24).

El TAV y el TAS difieren en la producción de moléculas bioactivas, en la actividad de varios receptores y en

los procesos enzimáticos involucrados con el metabolismo lipídico (25) (26). De igual forma, el TAV muestra mayor actividad metabólica que la que se observa en el TAS (27) (28). Aún cuando se ha asociado al TAS con un factor protector contra enfermedades metabólicas como la DM2, un exceso de este tejido puede convertirse en patogénico. El efecto “protector” del TAS puede explicarse debido a que si durante un balance calórico positivo ocurre el reclutamiento y proliferación de adipocitos subcutáneos más funcionales, el riesgo de padecer enfermedades metabólicas puede disminuir, ya que este TA funcional provee una mayor y mejor capacidad de almacén de energía (ácidos grasos libres). Sin embargo, si la adipogénesis se altera y los adipocitos subcutáneos se alargan y se convierten en disfuncionales y patogénicos, este tejido finalmente puede contribuir con las enfermedades metabólicas como la DM2(25).

Tanto el TAS como el TAV pueden contribuir con el establecimiento de la HTA, particularmente cuando se acompaña de hipertrofia del adipocito. Sin embargo, un incremento relativo del TAV tiene un mayor efecto sobre el aumento de la presión sanguínea y esto es posible que se deba al efecto del TAV sobre varios factores del adipocito como lo son la IL-6, la PCR y el TNF- $\alpha$ , los cuales se encuentran involucrados con la disfunción endotelial. De forma general, se puede decir que el TAV expresa mayor cantidad de adiponectina, IL-6, PAI-1, angiotensinógeno y TNF- $\alpha$  que el TAS, mientras que la leptina se expresa en mayor concentración en el TAS (27).

Los factores inflamatorios del TA son producidos tanto por los adipocitos como por las células inflamatorias asociadas al TA como lo son los MFGs. Los adipocitos y el TA pueden producir proteínas bioactivas denominadas adipoquinas, las cuales constituyen factores secretorios que incluyen las citoquinas, los factores de complemento, enzimas, factores de desarrollo y hormonas (13) (27). Un incremento en la secreción de adipoquinas con actividad de citoquinas puede contribuir con la aparición de enfermedades metabólicas, incluyendo la aterosclerosis. (29) (30). Los factores inflamatorios derivados del TA y que son potencialmente patogénicos incluyen a las adipoquinas con actividad de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, adiposina, leptina, TNF- $\alpha$ , MCP-1, entre otros), los reactantes de fase aguda (PAI-1 y posiblemente PCR), proteínas del sistema de complemento alterno (adipsina, proteína estimulante de acilación, C3), adipoquinas quimioatrayentes/quimiotácticas (TNF- $\alpha$ , MCP-1, entre otros), eicosanoides/prostaglandinas (Prostaglandinas E2) y la disminución en la secreción de factores antiinflamatorios (adiponectina, IL-10, óxido nítrico, entre otros) (13) (27) (30) (31).

La obesidad abdominal puede ser medida por medio del perímetro o circunferencia de cintura (CC), que ha demostrado poseer alta correlación con enfermedades cardiovasculares (32) (33). En adultos, la obesidad central está definida por la medición de la circunferencia

abdominal, de acuerdo con valores establecidos por regiones del mundo (Tabla III). Esto es debido a que se ha demostrado que los grados de obesidad para los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones, son distintos en los diferentes grupos poblacionales (34-36). Los latinoamericanos y los asiáticos comparten los mismos puntos de cortes de CC, aunque difieren de los norteamericanos o europeos (37). Con respecto a los criterios y valores de referencia para el diagnóstico de obesidad central en niños y adolescentes, se emplean curvas de percentiles de la CC ajustadas por edad y género. Al respecto, se han establecido diferentes puntos de corte para el diagnóstico de obesidad central en esta población, en donde los más empleados corresponden a los percentiles 90 y 98 (38) (39).

Tabla III. *Perímetros de cintura en los diferentes países/grupos étnicos*

País/Grupo Étnico	Perímetro de cintura (cm) (Parámetro de obesidad central)	
	Hombres	Mujeres
Europeos	≥ 94	≥ 80
Chinos	≥ 90	≥ 80
Asiáticos del Sur	≥ 90	≥ 80
Japoneses*	≥ 90	≥ 80
Estados Unidos**	≥ 102	≥ 88
Sur América/ Centro América	Emplear recomendaciones para Asia	

Fuente: Zimmet *et al* (2005) (36)

\*Según estudios más recientes; \*\*Es probable continuar con ATPIII

## Tejido adiposo, adipoquinas y resistencia a la insulina

En un individuo obeso el TAV produce cantidades significativas de diferentes adipoquinas, entre las cuales el TNF- $\alpha$  y la IL-6 cumplen un rol importante en el establecimiento de la RI, por lo que a continuación se evaluarán los aspectos generales de estas dos adipoquinas y su papel en la insulinoresistencia.

### FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

El TNF se describió primeramente como un factor sérico capaz de producir necrosis de células tumorales y manifestaciones clínicas de caquexia, y hoy se reconoce que el TNF conforma una familia de citoquinas con la linfotóxina  $\alpha$ , CD40L, ligando de Fas (FasL) y los ligandos de CD30 (CD30L), CD27 (CD27L) y CD134 (CD134L) (40). El TNF- $\alpha$  es producido por una variedad de tipos de células, principalmente por MFGs

y linfocitos T, pero también puede ser producido por el TA, aunque en escasa cantidad en comparación con los primeros tipos de células mencionadas (41). Kern *et al* (42) confirmaron que el TNF- $\alpha$  producido en el TA humano es secretado en su mayoría por los MFGs de la fracción del estoma vascular, y que la circulación del TNF- $\alpha$  y la expresión de sus genes se encuentra incrementada en sujetos con RI. Por su parte, Fain *et al* (43) evaluaron la importancia relativa de los adipocitos *versus* las células no grasas presentes en el TA humano con respecto a la liberación del TNF- $\alpha$ , y concluyeron que la liberación de esta citoquina por el TA humano se debe principalmente a las células no grasas presentes en el TA.

El TNF- $\alpha$  es una proteína que se expresa como un péptido de 26 kDa en la membrana celular, y sufre un corte que da lugar a su forma soluble de 17 kDa (44). La principal actividad biológica de este mediador es la inducción de fenómenos inflamatorios, tales como la acumulación de células inflamatorias en los sitios de invasión por microorganismos, es capaz de favorecer la expresión de las moléculas de adhesión para neutrófilos, monocitos y linfocitos, así como también de inducir la síntesis local de otras citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6, Interferón Gamma (INF- $\gamma$ ) y el propio TNF- $\alpha$ . Por otra parte, el TNF- $\alpha$  es capaz de ejercer una función sistémica cuando pasa a la circulación general como consecuencia de un aumento en su secreción, por ejemplo la inducción de la síntesis por parte del hígado de reactantes de fase aguda como el fibrinógeno, la PCR, la sustancia amiloide A sérica y proteínas del complemento, entre otras (40).

El TNF- $\alpha$  incrementa la síntesis de IL-4 e IL-6 por las células mononucleares y del endotelio vascular, y activa la cascada de coagulación favoreciendo la actividad procoagulante del endotelio vascular (40) (41). Los fenómenos inflamatorios inducidos por el TNF- $\alpha$  son potenciados por la acción conjunta de otras citoquinas como las IL-1, IL-6 e IL-8, por lo que a este grupo se les conoce como citoquinas proinflamatorias (40). Los efectos biológicos del TNF- $\alpha$  incluyen anorexia, disminución de peso corporal, inducción de saciedad, y reducción del TA mediante la estimulación de la lipólisis e inhibición de la expresión de la lipoproteína lipasa y los GLUT-4, por lo que los niveles de TNF- $\alpha$  se encuentran correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos grasos (45). Se cree que el TNF- $\alpha$  juega un rol importante en la fisiopatología de la RI, ya que la unión de éste a sus receptores (p55 y p75) activa las cinasas de la familia IKK, que producen la fosforilación del inhibidor del factor nuclear- $\kappa$ B (I $\kappa$ B), activando al factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), lo cual promueve la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina-1 (IRS-1) en el residuo de serina y esto evita su interacción con la sub-unidad beta del receptor de la insulina y detiene la señalización de la insulina (41). Adicionalmente, dis-

minuye la expresión génica de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina GLUT-4, ya que en células del TA *in vitro* estimula al triple la expresión de 142 genes y disminuye a la mitad la expresión de 72 a través del NF- $\kappa$ B (46). Entre los genes estimulados se encuentran los del propio NF- $\kappa$ B, citoquinas, factores de crecimiento, lipasa sensible a hormona, enzimas y moléculas de señalización, mientras que entre los inhibidos están los GLUT-4, acil CoA sintetasa de cadena larga, adiponectina, receptor de ácido 9-cis retinoico (RXR) y receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ) (47).

Montague *et al* (48) y Dusserre *et al* (49) demostraron en estudios clínicos que la expresión del ARNm del TNF- $\alpha$  fue similar en el TAV y TAS. Sin embargo, la expresión del TNF- $\alpha$  en el TAS no siempre se ve modificada por la obesidad; además, se ha observado que la producción del TNF- $\alpha$  por el TAS ha sido cuantitativamente despreciable en sujetos delgados y obesos (50) (51), por lo que esto sugiere que el TA no está directamente implicado en el incremento de los niveles circulantes del TNF- $\alpha$  en humanos obesos (41). Si bien es cierto que la expresión del ARNm del TNF- $\alpha$  en el TA se encuentra aumentada en sujetos obesos, y que ésta se relaciona al nivel de hiperinsulinemia, también es cierto que los niveles séricos del TNF- $\alpha$  bajo estas condiciones son normales (52). Aparte, es necesario resaltar la capacidad que tiene el TNF- $\alpha$  circulante de inducir la producción hepática de PCR, la cual impacta sobre la vasculatura (53).

#### INTERLEUQUINA-6

Producida por múltiples células (monocitos/macrófagos, linfocitos, eosinófilos, basófilos, fibroblastos y células de diferentes tejidos como hígado, SNC, endotelio y páncreas) y junto con la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , constituye el grupo más importante de citoquinas proinflamatorias, y con mayor actividad pleiotrópica y de redundancia funcional (40). La producción de la IL-6 es estimulada principalmente por el TNF- $\alpha$  y las catecolaminas, y es inhibida por los glucocorticoides, mientras que la insulina no modifica su producción (45). Circula de forma glicosilada, en tamaños que oscilan entre los 22 y 27 kDa, y de su receptor, homólogo al receptor de Lp, existe una forma transmembranal y otra soluble. Un complejo conformado por el receptor y por dos moléculas homodimerizadas comienza la señalización intracelular de IL-6, un tercio de la cual se expresa en los adipocitos y en la matriz del TA. Su expresión y secreción son de dos a tres veces mayores en el TAV que en el TAS, circula en altos niveles sanguíneos y su expresión y niveles circulantes se correlacionan positivamente con obesidad, intolerancia a la glucosa e insulinoresistencia (54).

En el TA los adipocitos y los MFGs secretan IL-6 (6) y su producción aumenta con el incremento de la adiposidad, a la vez que las concentraciones circulantes de IL-6 correlacionan altamente con el porcentaje de grasa corporal (55) y con la RI (56), ya que disminuye la señalización de insulina en tejidos periféricos, inhibe la adipogénesis y estimula la lipólisis, aumentando la circulación de AGL y descendiendo la secreción de adiponectina (57). Existe una fuerte interacción entre la IL-6 y las rutas de señalización de la insulina, la cual tiende a dañar el efecto biológico de ésta, y aunque el mecanismo exacto aún no está claro, éste podría involucrar la reducción de la expresión de los componentes de señalización del receptor de insulina, la activación de la enzima tirosina fosfatasa o la inducción del supresor 3 de señalización de citoquinas SOCS3 (regulador negativo de la señalización de Lp e insulina), que interfiere con la señal de traducción de la citoquina y con la fosforilación de tirosina del receptor de insulina y del IRS-1, generando la degradación proteosomal del IRS-1, lo que reduce la activación de la Proteína Quinasa B (PKB) que normalmente causa la translocación del GLUT-4 a la membrana plasmática (53) (54) (58) (59). Debido a que en el sistema nervioso central los efectos de la IL-6 son diferentes y sus niveles se correlacionan negativamente con la masa grasa en los pacientes con sobrepeso, se sugiere una deficiencia central en la obesidad (57).

La IL-6 constituye una citoquina multifuncional que actúa sobre muchas células y tejidos y uno de sus principales efectos es la inducción hepática de la producción de la PCR, la cual se conoce que es un marcador independiente de complicaciones cardiovasculares. Existe una fuerte relación entre el contenido de IL-6 en el TA y los niveles circulantes tanto de IL-6 como de PCR, por lo que se ha planteado la hipótesis de que el TA juega un papel importante en la regulación de la concentración sérica de la PCR debido a la producción de la IL-6 (41). Bastard *et al* (60) estudiaron la correlación existente entre las concentraciones séricas de PCR y el contenido de IL-6 en el TA, encontrando una fuerte correlación cuando se expresó en picogramos por el total de masa grasa pero, cuando la expresión se realizó en picogramos por gramos de grasa, dicha correlación desapareció. Esos datos son consistentes con el rol del TA humano en la regulación de las concentraciones sanguíneas de PCR debido a la producción de IL-6 durante la obesidad. La IL-6 puede incrementar el riesgo aterogénico debido a su participación en tres fases del proceso ateroesclerótico; a) Induce la activación de células endoteliales, ya que constituye el mayor regulador de la respuesta de fase aguda hepática, lo que conlleva a un aumento en los valores de PCR y de fibrinógeno, entre otros, b) Conecta a la obesidad con un estado inflamatorio de baja intensidad, c) Promueve la coagulación sin afectar la fibrinólisis, por lo que favorece un estado procoagulante (61).

En resumen, se puede involucrar tanto al TNF- $\alpha$  como a la IL-6 en la promoción de la RI por varios mecanismos, entre los que se encuentran la fosforilación del IRS-1 por la c-Jun N-Terminal quinasa 1, la activación del NF- $\kappa$ B, la inducción del SOCS3 y la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) (54). Por otro lado, el mayor contribuyente para el desarrollo de la RI lo constituye la sobreabundancia de AGL (62). Cuando se desarrolla la RI, la lipólisis aumentada de las moléculas de triglicéridos almacenados en el TA produce más ácidos grasos. Si bien es cierto que la insulina tiene su efecto en la antilipólisis y en la estimulación de la lipasa de las lipoproteínas, la vía más sensible a la acción de la insulina es la inhibición de la lipólisis en el TA, por lo que el aumento de ácidos grasos podría inhibir el efecto antilipolítico de la insulina, creando lipólisis adicional (62) (63).

Cuando la insulina llega a sus tejidos blanco, el exceso de AGL ocasiona resistencia, debido al exceso de disponibilidad de sustrato. El efecto neto de dicha disponibilidad de sustrato, consiste en modificar la señalización de la insulina, tal como ocurre en el músculo con el exceso de metabolitos de los lípidos, y en particular con el diacilglicerol (DAG). El DAG puede causar RI por activación de isoformas de la Proteína Quinasa C (PKCs), ya que éstas pueden alterar la fosforilación del IRS-1 y de la PI3K, por lo que se ve afectada la translocación de los GLUT-4 a la membrana celular. Por otro lado, las PKCs también pueden afectar la enzima glucógeno sintasa y de este modo, la síntesis de glucógeno. En el hígado ocurre de igual forma la alteración de la translocación de los GLUT-4 por la activación de las PKCs, pero adicionalmente el exceso de acetil CoA activa la enzima acetil CoA carboxilasa, la cual es clave en la activación de la gluconeogénesis. En el páncreas, el exceso de acetil CoA de cadena larga es tóxico para las células beta, lo cual, asociado a la generación del anión superóxido genera la apoptosis celular y el fallo gradual en la liberación de insulina por parte de dicho tejido (64). Además, la generación en exceso de acil CoA o de sus derivados, como la ceramida, pueden reducir la activación de la cinasa de treonina Akt1, la cual se encuentra en la vía de señalización de la insulina por medio de la PI3K (65).

En cuanto a las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  e IL-6, éstas pueden determinarse mediante el método de ELISA, empleando reactivos comerciales disponibles en el mercado. Dichos equipos, muestran diferentes parámetros de desempeño dependiendo de la casa comercial, que deberán ser tomados en cuenta en el momento de las determinaciones. Entre éstos, el límite de detección se presenta alrededor de los 2 pg/mL. En cuanto a los valores de referencia, si bien es cierto que la gran mayoría de las casas comerciales informan dichos valores en la población adulta sana, se recomienda que cada laboratorio clínico establezca los suyos, tomando en cuenta la edad del sujeto a evaluar, y su estado fisiológico o patológico.

En cuanto a los valores de referencia en niños, Ullrich *et al* (66) tomaron muestras de sangre de cordón en 25 recién nacidos sanos a término, sin factores de riesgo de infección y con evolución postnatal sin incidencias. Los valores de referencia hallados para TNF- $\alpha$  e IL-6 fueron, respectivamente 13,01  $\pm$  9,57 pg/mL y 7,52  $\pm$  5,17 pg/mL. Adicionalmente, estos autores consideraron que valores superiores a 32,14 pg/mL y 17,86 pg/mL de TNF- $\alpha$  y de IL-6 respectivamente, deberían ser considerados como signo de sospecha de sepsis neonatal. Sin embargo, ellos consideran que es necesario tener en cuenta que este tipo de citoquinas se elevan en situaciones de estrés y destrucción tisular, y aunque estos valores pueden considerarse patológicos es necesario establecer un punto de corte mediante análisis de la curva ROC que ofrezca la mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico precoz de sepsis.

## Obesidad y estrés oxidativo

Investigaciones recientes exhiben la posibilidad de que la obesidad se acompañe de un estado de estrés oxidativo crónico, el cual se ha propuesto como el nexo de unión entre la obesidad y algunas co-morbilidades asociadas tales como RI y las patologías cardiovasculares (67) (68). El desbalance entre la producción de las especies reactivas de oxígeno (EROs) y las defensas antioxidantes generan el estrés oxidativo (EO) que promueve el daño y la muerte celular (69). Las EROs, entre las que se encuentran los radicales libres (RL), constituyen una serie de moléculas altamente reactivas, siendo las principales el superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ), el óxido nítrico (NO) y el peroxinitrilo ( $ONOO^{\cdot}$ ) (69).

Por su parte, las defensas antioxidantes se clasifican en sistemas enzimáticos y no enzimáticos. Los primeros se constituyen por complejos enzimáticos, entre las que se encuentran la citocromo oxidasa, la catalasa, la superóxido dismutasa y la peroxidasa, las que a través de diferentes reacciones transforman las especies reactivas más dañinas en formas menos perjudiciales (70). Los sistemas de defensa de naturaleza no enzimática pueden ser agrupados en endógenos y exógenos. Los primeros están constituidos principalmente por compuestos con grupos tioles, entre los que se encuentran el glutatión reducido (GSH), que al mantener el equilibrio con su forma oxidada (GSSG) mantiene el balance redox celular (70). Las defensas antioxidantes de naturaleza no enzimática y de origen exógeno, pueden ser agrupadas en vitaminas antioxidantes (vitamina E, vitamina C y vitamina A o  $\beta$ -carotenos), minerales con capacidad antioxidante (selenio, zinc, cobre y manganeso) y fitoquímicos (ácido lipoico, resveratrol, catequinas y otros compuestos fenólicos) (71).

En la década pasada varias investigaciones lograron establecer una asociación entre la baja ingesta de antioxidantes y la obesidad (72-74), la obesidad y el sobrepeso con bajos niveles plasmáticos de antioxidantes (75-78), la obesidad con modificaciones en la actividad de las principales enzimas antioxidantes (79-82) y la obesidad con la disminución de la capacidad antioxidante del plasma (83) (84). Adicionalmente, algunos autores con base en resultados de investigaciones, sugieren que el EO juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones o comorbilidades que se asocian a la obesidad (82) (85) (86).

Furukawa *et al* (82) sugieren que los MFGs infiltrados en el TA generan un aumento en la expresión de la NADPH oxidasa, la cual es responsable del aumento selectivo en la producción de EROs en este tejido, desencadenando una alteración en la secreción de adipocinas, lo que se asocia al síndrome metabólico (SM), HTA, y aterosclerosis.

Los MFGs activados, al igual que los neutrófilos pueden producir grandes cantidades de anión superóxido y sus derivados, por medio de las isoformas fagocíticas de la NADPH oxidasa, responsable de la explosión respiratoria que cataliza la reducción del oxígeno por un solo electrón para dar el anión superóxido que puede ir hacia el exterior de la célula o hacia los fagolisosomas (87).

El NF- $\kappa$ B constituye un factor de transcripción muy importante, con funciones muy amplias y que desempeña un papel fundamental en muchas respuestas celulares a cambios ambientales. El NF- $\kappa$ B se identificó como regulador de la expresión del gen de la cadena ligera *kappa* de los linfocitos B murinos, pero se ha encontrado en muchos tipos de células (87). Este factor modula la transcripción de varias citoquinas y proteínas relacionadas a la inflamación y al EO, y puede ser activado por el incremento de los AGL, la hiperglicemia y la hiperinsulinemia, así como también por las EROs (88). La forma activa del NF- $\kappa$ B la constituye un heterodímero, que generalmente se compone de dos subunidades proteicas denominadas p65 y p50. En el citoplasma celular dichas subunidades se encuentran unidas al inhibidor  $\kappa$ B (I $\kappa$ B), lo cual impide su introducción al núcleo celular. Cuando la célula es estimulada, diversas quinasas específicas fosforilan al I $\kappa$ B produciendo su rápida degradación por proteosomas, lo cual le permite a las p65 y p50 introducirse al núcleo celular en donde se fijan a secuencias específicas de las regiones promotoras de los genes dianas (87).

El NF- $\kappa$ B está involucrado en una amplia variedad de respuestas biológicas tales como reacciones inflamatorias, control de desarrollo y la apoptosis celular. Constituye el principal factor transcripcional de las células eucariotas que muestra una respuesta directa al EO en cierto tipo de células (89). Sin embargo, la activación del NF- $\kappa$ B no es estrictamente dependiente de los EROs, ya que han sido identificadas varias cascadas de señalización que activan al NF- $\kappa$ B sin la participación de los EROs y adicionalmente,

el peróxido de hidrógeno no induce la activación del NF- $\kappa$ B en todos los tipos celulares (87).

Por otra parte, el exceso en la sangre de sustratos como la glucosa y los AGL producen también un aumento en las concentraciones de acetil CoA, que al entrar al ciclo de Krebs genera equivalentes reductores (NADH y FADH<sub>2</sub>) que actúan como donantes de electrones. Cuando el exceso de NADH no puede ser disipado por la fosforilación oxidativa u otros mecanismos, el gradiente de protones mitocondrial se eleva, y aumenta la transferencia de electrones al oxígeno formando el anión superóxido, promoviendo de esa forma el *stress* oxidativo (EO) (87) (90).

Investigaciones recientes en las que se emplean modelos animales establecen una asociación entre la obesidad y alguna de sus principales co-morbilidades asociadas con una disfunción mitocondrial (91) (92). Otras investigaciones en líneas celulares han logrado relacionar la disfunción mitocondrial y la disminución en la síntesis de adiponectina (93), mientras que en estudios de restricción calórica en modelos animales se observó una disminución en la producción de EROs, un aumento en la biogénesis mitocondrial y una mejora en la función mitocondrial (94). Recientemente se planteó la hipótesis de que la disfunción mitocondrial puede hallarse en el inicio de las principales patologías metabólicas (91).

Cuando la producción de radicales libres (RL) y/o especies reactivas (ER) supera la capacidad de acción de los antioxidantes enzimáticos como la catalasa, SOD-Cu/Zn, SOD-Mn y Glutación Peroxidasa, o los no enzimáticos de origen dietético como las vitaminas A, C y E, los minerales cobre, zinc, magnesio y selenio, otros carotenoides como el licopeno y los fitoquímicos como los ácidos fenólicos, se favorece la oxidación de biomoléculas, generando metabolitos específicos, marcadores del EO, que pueden ser identificados y cuantificados (95-98).

Los marcadores del EO se basan, sobre todo, en el análisis de la oxidación de lípidos (malondialdehído, sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico, etano, pentano, y LDL-oxidada) (95) (99) (100) proteínas (carbonilos, 3-nitrotirosina) (99) (100) y del ADN (8-hidroxi-2'-deoxiguanosina, 5-hidroximetiluridina) (95) (99) (100) siendo los primeros los de mayor frecuencia en su evaluación (101). Otra forma de abordar la evaluación de EO es la que emplea métodos indirectos, basados en la capacidad antioxidante (95) (102). Recientemente, el interés biomédico por los isoeicosanoides y particularmente por los isoprostanos, los cuales constituyen isómeros de los prostanoides, se ha centrado en su cualidad biomarcadora de la peroxidación lipídica y de allí su potencial uso como un indicador bioquímico del grado de daño celular inducido por los RL (103).

Los isoeicosanoides son generados de forma no enzimática en los propios fosfolípidos de membrana por el



ataque de los RL. La peroxidación mediada por los RL ocurre sobre el ácido graso en la posición sn-2 del fosfolípido desde donde se libera por la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub> el isoeicosanoide sintetizado (103). De este proceso de peroxidación no enzimática resulta una variedad de isoprostanos de las series PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub>, siendo estos últimos los más comunes y de ellos, el 8-isoprostaglandina F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>) representa la especie mayoritaria producida durante el daño oxidativo (103) (104).

Sodergren *et al* (105) sugieren que el isoprostano F<sub>2</sub> 8-isoprostaglandina F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>) puede ser un prominente marcador de daño oxidativo. Yin *et al* (106) se propusieron recopilar los aspectos más actuales relacionados a la bioquímica de la formación de los isoprostanos y analizar los métodos analíticos mediante los cuales esos compuestos son evaluados. En este sentido, los autores revisaron una serie de investigaciones realizadas sobre esos compuestos, y concluyeron que su evaluación constituye un indicador exacto de peroxidación lipídica en modelos animales y en ciertas enfermedades humanas. Adicionalmente, refieren que los isoprostanos pueden tener un importante rol en la fisiopatología del daño oxidativo asociado con un número importante de trastornos metabólicos.

Entre las limitaciones encontradas para el análisis de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> como marcador de peroxidación lipídica en estudios epidemiológicos, se encuentran que la muestra recomendada para su análisis es la muestra de orina, preferiblemente recolectada en 24 horas ya que las muestras de suero no pueden ser almacenadas por mucho tiempo. Por otro lado, si se emplean las metodologías de cromatografía de gas o espectrometría de masas se consume mucho tiempo en el procesamiento de la muestra; sin embargo, estas metodologías presentan una excelente sensibilidad y especificidad. Es posible utilizar inmunoensayos para la determinación de los 8-iso-PGF<sub>2α</sub>, no obstante se pierde especificidad en la determinación por reacción cruzada con otros prostanoides (107). De igual forma, es posible llevar a cabo estudios de modulación de isoprostanos por nutrientes antioxidantes, como el realizado por Reilly *et al* (108), en el que informaron que la vitamina C administrada en fumadores habituales por 5 días a dosis de 2 g diaria, redujo significativamente la excreción urinaria de 8-iso-PGF<sub>2α</sub>.

#### CORRESPONDENCIA

DR. EDGAR ACOSTA GARCÍA

Profesor Agregado e Investigador Asociado al Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT-UC), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Apartado Postal 3459. El Trigal. Valencia. Venezuela 2002-A. Teléfono: 0241-8915640; 0241-8672852, 0412-0445423.

Email: eacosta1@uc.edu.ve;

edgaracosta1357@hotmail.com

#### Referencias bibliográficas

- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-35.
- Ezquerria EA, Castellano JM, Barrero AA. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(7): 752-64.
- Bornstein SR, Abu-Asab M, Glasow A, Path G, Hauner H, Tsokos M, *et al*. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. *Diabetes* 2000; 49: 532-8.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, *et al*. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-30.
- Weisberg S, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R, Ferrante A. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-808.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6 (10): 772-83.
- Wellen K, Hotamisligil G. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1785-8.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46: 2347-55.
- Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 2007; 56: 2910-8.
- Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol* 2008 ; 3(5): 545-56.
- Redinger RN. The physiology of adiposity. *J Ky Med Assoc* 2008; 106 (2): 53-62.
- Bays H, González J, Bray G, Kitabchi A, Bergman D, Schorr A, *et al*. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(3): 343-68.
- Bays HE, Chapman RH, Grande S. The relationship of body mass index to diabetes *mellitus*, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 737-47.
- World Health Organisation. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, Switzerland, June 3-5, 1998. Geneva, Switzerland: WHO; 1998.
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference

- for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organization 2007; 85: 660-7.
17. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically obese", normal-weight individual. Am J Clin Nutr 1981; 34: 1617-21.
  18. Karelis AD, Faraj B, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4145-50.
  19. Cinti S. The role of brown adipose tissue in human obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006; 16: 569-74.
  20. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: What do we know? J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2569-75.
  21. Doelle G. The clinical picture of metabolic syndrome. An update on this complex of conditions and risk factors. Posgrad Med 2004; 116: 30-8.
  22. Chacín L, Chacín N, Chapín J. Vigencia del síndrome metabólico. Diabetes Internacional 2009; 1(4): 86-98.
  23. Despres JP. Health consequences of visceral obesity. Ann Med 2001; 3: 534-41.
  24. Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistente syndrome. Proc Nutr Soc 2001; 60: 375-80.
  25. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts Type II diabetes independent of insulin resistance. Diabetologia 2000; 43: 1498-1506.
  26. Bray GA. Medical consequences of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2583-9.
  27. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? Cardiovasc Ther 2006; 4(6): 871-95.
  28. Tan GD, Goossens GH, Humphreys SM, Vidal H, Karpe F. Upper and lower body adipose tissue function: A direct comparison of fat mobilization in humans. Obesity Research 2004; 12: 114-8.
  29. Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao O, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: Implication of vascular disease. J Surg Res 2005; 126: 121-9.
  30. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. Endocrinol Rev 2006; 27: 449-67.
  31. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. J Anim Sci 2004; 82: 935-41.
  32. Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. Am J Clin Nutr 1999; 70: 173s-5s.
  33. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-3.
  34. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-28.
  35. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Kitajima K, Yamane Y. Appropriate BMI for Asian populations. Lancet 2004; 363: 157-63.
  36. Zimmet G, Alberti KG, Serrano M. Una definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: Fundamentos y resultados. Rev Esp Cardiol 2005: 1371-6.
  37. Chacín L, Chacín N, Chapín J. Vigencia del síndrome metabólico. Diabetes Internacional 2009; 1(4): 86-98.
  38. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 821-7.
  39. McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11 - 16 years: cross sectional surveys of waist circumference. BMJ 2003; 326: 624-7.
  40. Mora-Orta S, Corado J. Inmunología actual: Bases fisiológicas para la comprensión de las alteraciones del sistema inmunitario. Valencia-Venezuela: Alfa Impresores; 2003.
  41. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, *et al.* Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Netw 2006; (1): 4-12.
  42. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280: 745-51.
  43. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. TNF- $\alpha$  release by the nonfat cells of human adipose tissue. Int J Obesity 2004; 28: 616-22.
  44. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab 2000; 11(6): 212-7.
  45. Marcano Y, Torcat J, Ayala L, Verdi B, Lairret C, Maldonado M. Funciones endocrinas del tejido adiposo. Rev Venez Endocrinol Metab 2006; 4(1): 15-21.
  46. Long SD, Pekala PH. Regulation of GLUT4 mRNA stability by tumor necrosis factor-alpha: alterations in both protein binding to the 3' untranslated region and initiation of translation. Chem Biophys Res Commun 1996; 220 (3): 949-53.
  47. Ruan H, Hacoheh N, Golub TR, Van Parijs, Lodish HF. Tumor necrosis factor alpha suppresses adipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor kappa B activation by TNF-alpha is obligatory. Diabetes 2002; 51: 1319-36.
  48. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Zhang J, Setter CP, Digby J, *et al.* Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. Diabetes 1998; 47: 1384-92.
  49. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the protein secreted in human subcutaneous and visceral adipose tissues. Biochim Biophys Acta 2000; 35: 1500-10.
  50. Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Andreelli F, *et al.* Subcutaneous adipose tissue

- expresión of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese non-diabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 302-10.
51. Mohammed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, *et al.* Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-208.
  52. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
  53. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspectiva based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
  54. Pérez MM. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med* 2007; 15(2): 225-42.
  55. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
  56. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, *et al.* Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338-42.
  57. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-56.
  58. Kroder G, Bossenmaier B, Keller M, Capp E, Stoyanov B, Muhlofer A, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signalling. *J Clin Invest* 1996; 97: 1471.
  59. Mooney Ra, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y, *et al.* Suppressors of cytokine signaling-1 and IL-6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem* 2001; 276: 2588.
  60. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue IL-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999; 99(16): 2221-2.
  61. Valle M, Martos R, Morales R. Obesidad infantil: ¿una situación de riesgo? *Rev Esp Obes* 2005; 3(6): 340-51.
  62. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989; 320: 1060-8.
  63. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989; 38: 1595-601.
  64. Assy N, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive in consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(15): 1809-15.
  65. Kim YB, Shulman GI, Kahn BB. Fatty acid infusion selectively impairs insulin action on Akt1 and protein kinase C lambda/zeta but not on glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 2002; 277: 32915-22.
  66. Grasa U, Rite G, Grasa B, Tello M, Rite S. Valores de referencia de interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) en recién nacidos sanos. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 526-7.
  67. Molnar D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1197-202.
  68. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 365-7.
  69. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological system: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30(6): 620-50.
  70. Stadtman ER. Rol of oxidant species in aging. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1105-12.
  71. Rodrigo R, Guichard C, Charles R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 111-27.
  72. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 2006; 22: 449-56.
  73. Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 350-8.
  74. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007; 30: 2957-9.
  75. de Souza Valente da Silva L, Valeria da Veiga G, Ramalho RA. Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. *Nutrition* 2007; 23(5): 392-7.
  76. Suzuki K, Inoue T, Hioki R, Ochiai J, Kusuvara Y, Ichino N, *et al.* Association of abdominal obesity with decreased serum levels of carotenoids in a healthy Japanese population. *Clin Nutr* 2006; 25: 780-9.
  77. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmessaeth J, Birkeland KI, Bohmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362-9.
  78. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, *et al.* Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem* 2002; 35: 627-31.
  79. Erdeve O, Siklar Z, Kocaturk PA, Dallar Y, Kavas GO. Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biol Trace Elem Res* 2004; 98: 219-28.
  80. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1159-64.
  81. Lazarevic G, Antic S, Cvetkovic T, Vlahovic P, Tasic I, Stefanovic V. A physical activity programme and its ef-

- fects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2006; 32: 583-90.
82. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, *et al*. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
  83. Lopes HF, Martin KL, Nashar K, Morrow JD, Goodfriend TL, Egan BM. DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. *Hypertension* 2003; 41: 422-30.
  84. Beltowski J, Wojcicka G, Gorny D, Marciniak A. The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 883-96.
  85. Fortuño A, San José G, Moreno MU, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. *Diabetes* 2006; 55: 209-15.
  86. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, *et al*. Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 310-4.
  87. Wolf D. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
  88. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebath AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12: 180-6.
  89. Scherck R, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of NF- $\kappa$ B transcription factor and HIV-1. *Trends Cell Biol* 1991; 1: 39-42.
  90. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp* 2009; 24(4): 415-21.
  91. Raffaella C, Francesca B, Italia F, Marina P, Giovanna L, Susana I. Alterations in hepatic mitochondrial compartment in a model of obesity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 958-64.
  92. Pomplun D, Voigt A, Schulz TJ, Thierbach R, Pfeiffer AF, Ristow M. Reduced expression of mitochondrial frataxin in mice exacerbates diet-induced obesity. *Proc Nat Acad Sciences (USA)* 2007; 104: 6377-81.
  93. Koh EH, Park JY, Park HS, Jeon MJ, Ryu JW, Kim M, *et al*. Essential role of mitochondrial function in adiponectin synthesis in adipocytes. *Diabetes* 2007; 56: 2973-81.
  94. Bevilacqua L, Ramsey JJ, Hagopian K, Weindruch R, Harper ME. Long-term caloric restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol* 2005; 289: E429-E438.
  95. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 813-39.
  96. Rodrigo R, Guichard C, Charles R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 111-27.
  97. Visioli F, Riso P, Grande S, Galli C, Porrini M. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr* 2003; 42: 201-6.
  98. Fito M, De La Torre R, Farre-Albaladejo M, Khymenetz O, Marrugat J, Covas MI. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann Ist Super Sanita* 2007; 43: 375-81.
  99. Mayne S. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003; 133(3): 933-40.
  100. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142: 231-55.
  101. Barbosa K, Bressan J, Zulet M, Martínez J. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. *An Sist Sanit Navar* 2008; 31 (3): 259-80.
  102. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-6.
  103. Domínguez Z. Los prostanoides, una revolución auto-coide. *An Venez Nutr* 2006; 19(2): 74-82.
  104. Reilly MP, Lawson JA, Fitzgerald GA. Eicosanoids and isoeicosanoids: Indices of cellular function and oxidant stress. *J Nutr* 1998; 128(2): 434-8.
  105. Sodergren E, Cederberg J, Basu S, Vessby B. Vitamin E supplementation decreases basal levels of F(2)-isoprostanes and prostaglandin f(2 $\alpha$ ) in rats. *J Nutr* 2000; 130: 10-4.
  106. Yin H, Musiek E, Morrow J. Quantification of isoprostanes as an index of oxidative stress: A update. *J Biol Sci* 2006; 6(3): 469-79.
  107. Mayne S. Antioxidant nutrients and chronic disease: Use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003; 133: 933-40.
  108. Reilly M, Delanty N, Lawson J A, Fitzgerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996; 94: 19-25.

**Aceptado para su publicación el 28 de junio de 2011**