

Artículo de revisión

La Adiponectina, una adipocina del tejido adiposo clave en la obesidad durante la adolescencia.

Adiponectin, an adipokine of the adipose tissue key in obesity during adolescence.

PhD. Gerardo Fernando Fernández Soto, PhD. Tania Beatriz Romero-Adrian, Lic. Mg. Elsa Verónica Troya Ortiz, Dra. Carolina Arráiz de Fernández.

Resumen

La obesidad Infantil es una epidemia mundial que simultáneamente con la diabetes tipo 2 se han incrementado en la población pediátrica, que representa alto impacto económico en la asistencia y el tratamiento de sus comorbilidades asociadas, para los distintos sistemas de salud, que han impulsados nuevas investigaciones relacionadas con la obesidad y, particularmente con un actualizado análisis de la biología del tejido adiposo. Uno de los resultados de esta actividad investigadora ha sido el mejor conocimiento de la importante actividad endocrina del tejido adiposo, ejercida por medio de la síntesis y secreción de una gran cantidad de hormonas, factores tisulares y citocinas, denominadas adipocinas que están implicadas en la regulación de varios procesos metabólicos fisiológicos. La adiponectina es una adipocina considerada un biomarcador bioquímico y antiinflamatorio en los trastornos metabólicos, ya que tiene un efecto sensibilizador de insulina, aumentando la oxidación de ácidos grasos y juega papel importante en minimizar el estrés oxidativo, que disminuye el desarrollo de trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad.

Palabras Claves: Adiponectina, adipocina, tejido adiposo, obesidad, adolescencia.

Abstract

Childhood obesity is a global epidemic that simultaneously with the diabetes type 2 have increased in the pediatric population, representing high economic impact in the care and treatment of their co-morbidities associated to different health systems, which have driven new research related to obesity and particularly with an updated analysis of the biology of adipose tissue. One of the results of this research has been a better understanding of the important endocrine activity of adipose tissue, exercised through the synthesis and secretion of a large number of hormones, tissue factors and cytokines, known as adipocytokines which are involved in the regulation of several physiological metabolic processes. The adiponectin is an adipokine considered a biomarker biochemical and anti-inflammatory in them disorders metabolic, since has an effect sensitizer of insulin, increasing the oxidation of acids fatty and plays role important in minimize the stress oxidative, that decreases the development of disorders metabolic as the diabetes and the obesity.

Keywords: Adiponectin, adipokine, adipose tissue, obesity, adolescence

Introducción

La obesidad está caracterizada fenotípicamente por un exceso de adiposidad que determina un estado inflamatorio

de bajo grado con un aumento de las concentraciones circulantes de citoquinas inflamatorias y proteínas de la fase aguda^{1,2}.

La prevalencia mundial de la obesidad y sus complicaciones metabólicas han aumentado considerablemente en las últimas décadas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia mundial de la obesidad se ha duplicado entre 1980 y 2008, si continúan las tendencias actuales en el año 2030, la obesidad afectara al 60% de la población mundial adulta, es decir, que habrán 65 millones de adultos obesos en los Estados Unidos (EE.UU.) y 11 millones de adultos obesos en el Reino Unido^{3,4}. Este aumento mundial de la adiposidad se ha convertido en un importante problema de salud pública, ya que la obesidad es un factor de riesgo de diversas patologías como la diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer^{5,6}. Por estas razones, la Asociación Médica Americana ha clasificado recientemente la obesidad como una enfermedad, destacando además la importancia de la comprensión de la regulación masiva del tejido adiposo blanco⁵.

De igual manera la prevalencia obesidad se han incrementado rápidamente en los últimos años, en Inglaterra es de 63 % de los adultos y el 30 % de los niños 2-15 años de edad son obesos⁷. Además la prevalencia de obesidad es mayor en las Américas en comparación con otras regiones de la OMS⁸, en EE.UU. más del 60% de los adultos y cerca de 20% de los niños tienen sobrepeso y obesidad⁹, resaltando que el 17,7% de los niños de 6 a 11 años y el 20,5% de los adolescentes de edad 12-19 años son obesos⁶.

Por lo tanto de una manera similar a los adultos la obesidad infantil es también un problema grave de salud¹⁰, ya que en los últimos cincuenta años la prevalencia de la obesidad infantil ha aumentado en aproximadamente un 5% por década y aproximadamente una cuarta parte de todos los niños tiene sobrepeso o son obesos¹¹, y también existen asociaciones con dislipidemia, hipertensión, tolerancia anormal a la glucosa, esteatosis hepática y a largo plazo muchos de los niños con sobrepeso u obesos se convierten en adultos obesos con mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares^{7,12}.

Desarrollo

En América existe un aumento de manera constante durante las últimas dos décadas en las tasas de sobrepeso y obesidad en los adolescentes de entre 15 a 20 años en Bolivia del 21,1% a 42,7%; en Guatemala, del 19,6% a 29, 4% y en Perú del 22 a 28,5%⁸.

El estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America), que incluyó siete ciudades de Latinoamérica: Ciudad de México (México), Barquisimeto (Venezuela), Santiago de Chile (Chile), Bogotá (Colombia), Lima (Perú), Buenos Aires (Argentina) y Quito (Ecuador), evaluó a 11 550 sujetos de ambos sexos de entre 25 y 64 años seleccionados probabilísticamente de la población general estableciendo que la prevalencia de obesidad de Quito es de 16%, los sujetos con obesidad abdominal presentaron dos veces más prevalencia de diabetes, que los que no la tenían y la prevalencia del síndrome metabólico en Quito fue de 14%¹³.

Datos publicados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT-ECU 2011-2013, indican que la prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel de Ecuador en adolescentes de 12 a 19 años es de 26% mientras que en mayores de 19 años es de 62,8% siendo mayor en mujeres (65,5%) que en hombres (60%)¹⁴. Otros investigadores encontraron en Ecuador una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 13,7% y 7,5% respectivamente¹⁵.

Pero estudios epidemiológicos recientes han demostrado una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adultos de Ecuador. Esto afecta a más de la mitad de la población, especialmente a las mujeres. También se ha observado una alta tasa de personas con síndrome metabólico, una enfermedad asociada con el exceso de peso que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. Esos datos indican que en Ecuador está en marcha una transición nutricional *-la sustitución de dietas bajas en calorías principalmente de origen vegetal por dietas ricas en calorías con más componentes de origen animal-*, en la que las dietas urbanas se componen primordialmente de grasa, azúcar y cereales refinados. Esta dieta puede explicar en parte la alta prevalencia encontrada de sobrepeso y obesidad¹⁶.

En las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares asociadas a la obesidad, el tejido adiposo tiene un papel clave en la patogénesis de estas patologías, ya que este tejido durante muchos años se ha identificado como un órgano de almacenamiento de energía¹⁷, pero actualmente extensos estudios revelaron el papel de tejido adiposo como un importante órgano endocrino con un gran número de actividades metabólicas, que dependen de las características, función y distribución del tejido adiposo blanco y marrón en el organismo¹⁸.

Existen dos tipos de tejido adiposo en el organismo, el tejido adiposo blanco y marrón, la principal diferencia es que el tejido adiposo marrón está caracterizado por presentar adipocitos marrones clásicos multiloculares con abundantes vacuolas de grasa y mitocondrias en su citoplasma, que encarga del balance energético del organismo y la termogénesis al aumentar el gasto de energía a través del metabolismo oxidativo de la producción de ATP¹⁹⁻²⁴.

El peso corporal depende del balance entre la ingesta energética y el gasto energético. La energía se consume en los procesos del metabolismo basal, en la termogénesis inducida por el ejercicio y en la termogénesis adaptativa, la cual es una respuesta a los cambios ambientales tales como

el frío, el consumo de alimentos y la infección viral o microbiana²⁵.

El tejido adiposo blanco está formado por adipocitos uniloculares con una sola vacuola de grasa que ocupa todo el citoplasma, controla la distribución de energía y tiene una gran capacidad de almacenamiento de triglicéridos, este tejido adiposo blanco puede representar el 5 al 60% del peso corporal, se encuentra distribuido subcutáneo debajo de la piel del abdomen y región glúteo-femoral, corresponde al 80% del tejido adiposo total y el tejido adiposo blanco visceral es la grasa intraabdominal, se encuentra debajo de la pared muscular del abdomen representa en el hombre el 20% y la mujer el 5 al 10% del tejido adiposo total²⁶⁻²⁸.

La distribución de la grasa corporal es un factor importante que determina la homeostasis metabólica, ya que el tejido adiposo subcutáneo abdominal y visceral presentan elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2^{27,29,30} porque existe una captación directa de quilomicrones y un almacenamiento inmediato de los lípidos derivados de la dieta y luego de depositada esta grasa, existe una alta rotación de los lípidos y una vigorosa respuesta lipolítica a las catecolaminas. Los adipocitos viscerales poseen una gran cantidad de receptores beta adrenérgicos, debido a esta acción lipolítica los ácidos grasos de estas zonas se liberan a un ritmo mayor y drenan directamente en la vena porta y la la circulación general, además este tejido adiposo abdominal es insensible a los efectos de la insulina, es decir, una pérdida de la supresión para la liberación de ácidos grasos produciendo movilización de lípidos que influyen en la función de diversos órganos hasta la acumulación intracelular de grasas en tejidos no adiposos (depósitos ectópicos) como hígado, músculo y páncreas originando los desórdenes metabólicos asociados a la obesidad que inician con la resistencia insulínica^{27,31,32}.

El tejido adiposo blanco visceral en comparación con el tejido adiposo subcutáneo es más celular, vascular, innervado y contiene un mayor número de células inflamatorias e inmunes, menor capacidad de diferenciación de preadipocitos y un mayor porcentaje de adipocitos hipertróficos, y además tiene más receptores de glucocorticoides y andrógenos^{33,34}.

En la parte inferior del cuerpo aumento de la grasa glúteo-femoral está asociada con una función cardiovascular y perfiles metabólicos normales, es decir, denominados obeso metabólicamente saludable, ya que son insensibles a la estimulación adrenérgica de la lipólisis realizada por las catecolaminas, debido a la menor cantidad de receptores beta adrenérgicos, pero la insulina tiene un efecto antilipolítico mayor, evitando la movilización de ácidos grasos y los depósitos de grasa ectópica^{27,29,31}.

Las diferencias funcionales entre los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo abdominal y visceral con el tejido adiposo glúteo-femoral es controlada por la epigenética²⁷.

Durante el aumento de peso, los depósitos abdominales sufren hipertrofia de los adipocitos, mientras que la grasa glúteo-femoral evidencia de hiperplasia de adipocitos²⁷. El aumento del tejido adiposo blanco visceral actualmente es muy importante inclusive en los individuos con peso

normal, ya que a pesar de existir un índice de masa corporal (IMC) normal, el porcentaje de grasa corporal alto determina un alto grado de alteraciones metabólicas. Este fenómeno, que se define como obesidad con peso normal, se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar síndrome metabólico, disfunción cardiometabólica y con una mayor mortalidad. Recientemente, también se ha demostrado que los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias con IMC normal y obesidad central tienen el riesgo de mortalidad más alta en comparación con otros patrones de adiposidad. Por lo tanto, es importante reconocer estos grupos de alto riesgo para una mejor estratificación del riesgo basada en la adiposidad³⁵.

La expansión del tejido adiposo puede ser de dos tipos: una expansión de grasa saludable y patológica, la expansión saludable es una ampliación de la masa de grasa mediante el aumento de las células precursoras de adipocitos, que se diferencian en pequeños adipocitos, además el incremento de otros tipos de células del estroma con proporciones adecuadas, y posterior vascularización, la inducción de la matriz extracelular y una inflamación mínima, estableciendo el concepto de estado "obesos metabólicamente sanos" sugiere que algunos individuos pueden preservar la sensibilidad sistémica a la insulina sobre la base expansión del tejido adiposo³⁶. En contraste, la expansión patológica del tejido adiposo se caracteriza por el rápido crecimiento de la almohadilla de grasa a través de la ampliación de las células de grasa, un alto grado de infiltración de macrófagos, una neovascularización limitada, y fibrosis masiva asociada con una inflamación crónica, que finalmente resulta en el desarrollo de la resistencia sistémica a la insulina^{36,37}.

El tejido adiposo se caracteriza por la secreción de adipocinas, que desempeñan un papel importante en la homeostasis de la energía, el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, el control de la ingesta, la termogénesis, la viabilidad celular, la reproducción, la inmunidad, la función neuroendocrina, la estructura y la función del sistema cardiovascular³⁸, pero es de resaltar que las adipocinas son moduladores clave de la sensibilidad a la insulina y del almacenamiento de grasa visceral y subcutánea³⁹.

Los niveles séricos de adipocinas son influenciados principalmente por la obesidad²⁰, ya que son productos de la expansión del tejido adiposo a través de la hipertrofia de los adipocitos y de la infiltración de macrófagos predominantemente del tejido adiposo visceral que desencadena un desequilibrio en la síntesis de adipocinas proinflamatorias/antiinflamatorias, con un incremento de las citocinas proinflamatorias: leptina, interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- α), resistina y una disminución de las adipocinas antiinflamatorias: adiponectina y omentin-1 ocasionando una inflamación crónica de bajo grado que determina el mecanismo fundamental para la alteración de la sensibilidad de la insulina, modificación del metabolismo de los carbohidratos y de la homeostasis de los lípidos^{3,21}.

La grasa subcutánea comprende aproximadamente 80% de la masa total de grasa corporal, con el tejido adiposo visceral abdominal representando el 5% al 20%. A pesar de no ser

el depósito adiposo dominante, los estudios clínicos han demostrado que IL-6, proteína C-reactiva (PCR) y TNF- α circulan a concentraciones más elevadas en los pacientes con una mayor grasa visceral. Estas citocinas y mediadores ejercen efectos proinflamatorios directos y juegan un papel en la resistencia a la insulina. Los niveles circulantes elevados de PCR e IL-6 también son predictores independientes para el desarrollo de la diabetes tipo 2 y el riesgo de infarto de miocardio. Es alarmante que la inflamación sistémica es ya evidente en los niños obesos y asociados con la disfunción endotelial y los factores de riesgo cardiovascular en edades tempranas reconocidos en niños de tan sólo 3 años de edad³⁹.

Adiponectina

La adiponectina, también conocida como proteína del adipocito relacionada con el complemento de 30-kDa (Acrp30), por sus siglas en inglés y por su homología con el factor del sistema complemento C1q⁴⁰⁻⁴³. La adiponectina en su estructura primaria es similar a C1q, que es un trímero fuertemente asociado, formado por la unión de 3 monómeros mediante el dominio globular. Estos trímeros pueden asociarse a su vez en grupos de 4 a 6 mediante el dominio colágeno, formando estructuras altamente ordenadas u oligómeros^{44,45}. La adiponectina es una proteína abundantemente producida y secretada en forma exclusiva por los adipocitos maduros y es la adipocina que presenta la mayor expresión en el tejido adiposo, y su síntesis predomina en el tejido adiposo blanco subcutáneo con respecto al tejido adiposo blanco visceral^{19,40,45}.

La adiponectina se sintetiza como un monómero de 28-30 kDa que se ensambla en oligómeros de diversos pesos moleculares: forma trimérica de bajo peso molecular, forma hexamérica de peso molecular medio y la forma de alto peso molecular⁴¹.

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos que circula en altas concentraciones (5-30 μ g/ml) que representan el 0,01% de las proteínas totales del suero^{41,45}. La forma alto peso molecular de la adiponectina es la más abundante en suero y se ha postulado como la determinante de las acciones metabólicas fundamentales¹⁹, su concentración en el plasma depende del sexo, ya que los varones muestran niveles más bajos que las mujeres^{41,45}.

La adiponectina es codificada por el gen apM1 (gen transcrita más abundante del adipocito) compuesto por tres exones que abarcan 16 kb. El gen apM1 se localiza en el brazo largo del cromosoma 3 en la región 3q27 reportaron tan estrechamente asociado con varios loci de rasgos cuantitativos para el Síndrome metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2^{41,45}.

Varios estudios indican que el 39% al 70% de la variabilidad en los niveles de adiponectina se rige por factores genéticos. Durante la última década, varios polimorfismos en el gen apM1 se han asociado a los niveles de adiponectina⁴⁷. Los polimorfismos del gen de la adiponectina pueden relacionarse con alteraciones de su función y condiciones clínicas importantes, ya que varios polimorfismos de nucleótido único (SNP) en la región codificante y la secuencia circundante fueron identificados

a partir de diferentes poblaciones, con diferentes prevalencia, grados de asociación, y la fuerza del efecto sobre la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, la obesidad, la dislipidemia, y el cáncer⁴⁶.

La adiponectina actúa a través de dos receptores: el receptor de adiponectina 1 (AdipoR1) y receptor de adiponectina 2 (AdipoR2); el primero es la forma más abundante en el músculo esquelético, mientras que el último es la forma más abundante en el hígado⁴¹. AdipoR1 y AdipoR2 cada uno con siete dominios transmembranas y que guardan homología con los receptores acoplados a proteína G, el extremo N-terminal se encuentra en la región citoplásmica de la célula mientras que el extremo C-terminal es encontrado externamente^{41, 48, 49}.

La activación del AdipoR1 muscular determina la estimulación de la AMP-K (quinasa dependiente de adenosín-monofosfato) (AMP-K), lo que induce la proliferación del PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor alpha) y, como consecuencia, la expresión de enzimas implicadas en el catabolismo de los ácidos grasos y en la captación de glucosa. Además, estimula la expresión y transporte hacia la membrana celular del miocito, del transportador de glucosa número 4 (Glut-4), al tiempo que modula directamente la señalización del receptor de insulina. Por su parte, la estimulación del receptor AdipoR2 hepático y la subsiguiente activación de la AMP-K inhiben la gluconeogénesis, mediante la modulación de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa y de la fosfo-enol-piruvato descarboxilasa. El tejido adiposo blanco también recibe la acción de la adiponectina, favoreciendo la diferenciación adipocitaria, la captación de glucosa, la oxidación de ácidos grasos y la actividad lipoproteínlipasa. En conjunto, los efectos de la adiponectina sobre el músculo, el hígado y el tejido adiposo blanco resultan en un incremento de la sensibilidad a la captación periférica de glucosa inducida por insulina y en la promoción de la oxidación de ácidos grasos y de un perfil de apoproteínas beneficiosas¹⁹.

Recientemente en una investigación realizada por Tanabe y col (2015), para establecer las estructuras cristalinas de AdipoR1 y AdipoR2 con espectrometría de rayos X a una resolución de 2,9 y 2,4 Å (ångström), permitió conocer una nueva estructura de los receptores de adiponectina, donde las hélices de siete dominios transmembrana, conformacionalmente son distintas a los receptores acoplados a proteína G, además en los dominios transmembrana se identificó un ion de zinc, que puede ejercer un papel fundamental en estimulación de la AMP-K que permite la acción de la adiponectina. Esta información facilitará la comprensión de la estructura, función y el desarrollo de los agonistas AdipoR para el tratamiento de obesidad y diabetes tipos 2⁴⁹.

Los mecanismos que regulan la expresión de los receptores de adiponectina (AdipoRs) parecen ser complejo y se rigen por numerosos factores. Fisiológicamente, un perfil de expresión circadiano de estos receptores se ve en el tejido adiposo que parece estar regulada por la alimentación de estados, los niveles de grasos libres ácidos y la insulina. La hormona del crecimiento se ha demostrado que selectivamente hasta de regular AdipoR2, mientras que el

ejercicio a largo plazo puede regular hasta-específicamente la expresión de AdipoR1^{50,51}.

Las concentraciones de adiponectina en el plasma son bastante estables a lo largo del día, mostrando solamente una fluctuación menor (~ 20%) de la media de 24 horas, con la disminución de los niveles durante la noche, esta variación diurna parece ser mayor en mujeres que en hombres, y puede aumentar en amplitud después de la pérdida de peso significativa. Los cambios diurnos en las concentraciones de adiponectina pueden estar relacionados con las comidas, como un estudio de 110 sujetos se encontró que las concentraciones de adiponectina disminuyó un 6% dos horas después de una carga de 75g de glucosa y un 8% a las cinco horas después de una comida mixta alta en grasas^{51,52}.

La adiponectina exhibe funciones metabólicas sobre el músculo esquelético y el hígado. En el músculo, las funciones de sensibilidad a la insulina de adiponectina están mediadas a través de la cinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK) y el receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR γ)¹⁷, además la adiponectina aumenta la oxidación de ácidos grasos en el músculo^{53,55}.

En el hígado, la adiponectina activa el transporte de glucosa e inhibe la gluconeogénesis a través de AMPK, mientras que la adiponectina activa la oxidación de ácidos grasos y disminuye la inflamación a través de la vía PPAR α . La activación de AMPK parece estar mediado principalmente por AdipoR1, mientras que la activación de PPAR- α parece estar mediado por AdipoR2⁴¹, la adiponectina logra disminuir la lipogénesis hepática mejorando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo⁵⁴. Además la adiponectina, en el hígado, mejora la sensibilidad a la insulina promocionando la fosforilación del receptor de insulina y el sustrato de proteína adaptadora receptor de insulina 1 (IRS-1)⁴¹.

En el tejido adiposo, la adiponectina aumenta la captación de glucosa basal y la absorción de glucosa a través de la activación de AMPK. Además, in vitro estudios demostraron que la adiponectina regula el metabolismo de lípidos inhibiendo la lipólisis de grasa⁴¹, la adiponectina promueve preferentemente el almacenamiento de grasa en adipocitos del tejido adiposo subcutáneo, en lugar de tejido adiposo viscerales o ectópico en el hígado. Los niveles circulantes de adiponectina y la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo se encuentran entre los predictores clínicos más potentes para la sensibilidad a la insulina en individuos obesos, las acciones antiinflamatorias de la adiponectina podría contribuir a los fenotipos "metabólicamente sanos obesos" en los seres humanos, una subpoblación de individuos obesos o con obesidad mórbida que muestran sensibilidad normal de la insulina, los niveles de adiponectina en estos individuos son desproporcionadamente altos dada su masa grasa, esto destaca aún más fuertes correlaciones de adiponectina en el nivel del individuo obeso, así, independiente de la adiposidad total⁵⁴.

La hipoxia puede provocar estrés oxidativo en adipocitos humanos y aumentar la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo blanco, determina una alteración en la secreción de adipocinas ya que se reduce la producción de

adipocinas beneficiosas como la adiponectina²², por lo tanto el estrés oxidativo, es un indicador importante de la inflamación que se correlaciona significativamente con la vía metabólica adiponectina²³.

La adiponectina es considerada beneficiosa porque ejerce un efecto anti-inflamatorio²², inhibe el crecimiento de progenitores mielomonocíticos y el funcionamiento de los macrófagos maduros, estimula la producción de macrófagos de la IL-10 antiinflamatoria e inhibe TNF- α . Además la adiponectina también disminuye la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) en los neutrófilos humanos²⁴.

La adiponectina es un potencial biomarcador bioquímico y antiinflamatorio en los trastornos metabólicos, ya que tiene un efecto sensibilizador de insulina, aumenta la oxidación de ácidos grasos y juega papel importante en minimizar el estrés oxidativo, que disminuye el desarrollo de trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad²³.

La obesidad está asociada con el aumento de las concentraciones de citocinas circulantes proinflamatorias y proteínas de la fase aguda como la Proteína C Reactiva (PCR), con una disminución de la adiponectina¹. De esta manera la inflamación ha emergido como un factor predictor, y tal vez etiológico, de la enfermedad cardiovascular. La concentración elevada de PCR se ha asociado a un aumento en el riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte por enfermedad isquémica cardiaca en varones y mujeres aparentemente sanos. Debido a que la obesidad es un estado inflamatorio se ha observado una asociación positiva entre el IMC y la PCR en adultos y niños. Los mecanismos por los que la obesidad conlleva la elevación de la PCR no se han esclarecido totalmente, la IL-6 estimula la producción de PCR en el hígado, es de resaltar que la IL-6 se produce y se libera al torrente sanguíneo por el tejido adiposo y se ha demostrado una fuerte correlación entre la concentración de PCR en suero y el contenido de IL-6 en el tejido adiposo en seres humanos. Estudios experimentales en ratas indican que la PCR puede inducir aterosclerosis y no sólo ser un marcador indirecto de inflamación vascular⁵⁵.

Las directrices propuestas por la American Heart Association y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en el ámbito clínico recomiendan que los médicos consideren la medición de los niveles de la PCR-us y categorizar a los pacientes como a bajo, medio, o de alto riesgo de enfermedades cardiovasculares de acuerdo con los siguientes niveles de PCR-us: <1 mg / L (bajo riesgo), de 1 a 3 mg / L (riesgo medio), y > 3 mg / L (alto riesgo)⁵⁵.

Conclusiones

Estudios epidemiológicos recientes han demostrado una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adultos de Ecuador. Esto afecta a más de la mitad de la población, especialmente a las mujeres. La obesidad está caracterizada fenotípicamente por un exceso de adiposidad que determina un estado inflamatorio de bajo grado con un aumento de las concentraciones de citocinas circulantes proinflamatorias y proteínas de la fase aguda como la Proteína C Reactiva (PCR), con una disminución de la adiponectina. De esta manera la inflamación ha emergido

como un factor predictor, y tal vez etiológico, de la enfermedad cardiovascular. La adiponectina es un potencial biomarcador bioquímico y antiinflamatorio en los trastornos metabólicos, ya que tiene un efecto sensibilizador de insulina, aumenta la oxidación de ácidos grasos y juega papel importante en minimizar el estrés oxidativo, que disminuye el desarrollo de trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad.

Referencias

1. Dalmas E, Clément K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol.* 2011; 32(7):307-14.
2. S. B. Heymsfield, C. B. Ebbeling, J. Zheng, A. Pietrobelli, B. J. Strauss, A. M. Silva and D. S. Ludwig Multi-component molecular-level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. *Obesity Reviews.* 2015; 16(4): 282–294.
3. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 15(4):6184-6223.
4. Partridge, S. R., Juan, S. J.-H., McGeechan, K., Bauman, A. and Allman-Farinelli, M. Poor quality of external validity reporting limits generalizability of overweight and/or obesity lifestyle prevention interventions in young adults: a systematic review. *Obesity Reviews.* 2015;16(1):13-31
5. Berry R, Jeffery E, Rodeheffer MS. Weighing in on Adipocyte Precursors. *Cell metabolism.* 2014; 19(1):8-20.
6. Barr-Anderson, D. J., Singleton, C., Cotwright, C. J., Floyd, M. F. and Affuso, O. Outside-of-school time obesity prevention and treatment interventions in African American youth. *Obesity Reviews.* 2014; 15: 26–45.
7. Leary SD, Lawlor DA, Davey Smith G, Brion MJ, Ness AR. Behavioural early-life exposures and body composition at age 15 years. *Nutr Diabetes.* 2015; 9(5):e150
8. Etienne, Carissa F. Countries pledge action to reduce child obesity in the America. *The Lancet.* 2014; 384(9959):2021.
9. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obesity Reviews.* 2015; 16(1):45-54. doi:10.1111/obr.12255.
10. Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev.* 2010; 11(2):118-26.
11. Matthew A. Sabin, Mrcpch (Uk), Fracp, Wieland Kiess. Childhood obesity: Current and novel approaches. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,* 2015;29(3):327–338.
12. Sypniewska G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. *Clin Biochem.* 2015 Apr; 48(6):370-6.
13. Schargrodsky, Herman, Hernández-Hernández R , Champagne BM , Silva H , Vinuesa R , Silva Ayçaguer LC , Touboul PJ , Boissonnet CP , Escobedo

- J, F Pellegrini, Macchia A, Wilson E. CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. *The American Journal of Medicine*. 2008; 121(1): 58 – 65.
14. Ruano Nieto CI, Melo Pérez JD, Mogrovejo Freire L, De Paula Morales KR, Espinoza Romero CV. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in ecuadorian university students. *Nutr Hosp*. 2015; 31(4):1574-81.
 15. Yepez, Rodrigo; Carrasco, Fernando; Baldeon, Manuel E. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes adolescentes ecuatorianos del área urbana. *ALAN*. 2008; 58(2):139-143.
 16. Bernstein, Adam. Emerging patterns in overweight and obesity in Ecuador. *Rev Panam Salud Pública*. 2008; 24(1): 71-74
 17. Lopez de Blanco, Mercedes; Landaeta- Jimenez, Maritza y Macias de Tomei, Coromoto. Contribución del crecimiento prenatal y posnatal temprano en las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. *An Venez Nutr*.2013;26 (1):26-39
 18. Dean HJ, Sellers EA. Children have type 2 diabetes too: an historical perspective. *Biochem. Cell Biol*. 2015; 93:1–5.
 19. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. [Adipokines in healthy and obese children]. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78(3):189.
 20. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Krishnaswamy S, Mohammed AK, Alenad AM, Chrousos GP, Alokail MS. Association of Type 2 Diabetes Mellitus related SNP genotypes with altered serum adipokine levels and metabolic syndrome phenotypes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):4464-71.
 21. Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev*. 2010;11(2):118
 22. Netzer N, Gatterer H, Faulhaber M, Burtscher M, Pramsohler S, Pesta D. Hypoxia, Oxidative Stress and Fat. *Biomolecules*. 2015;5(2):1143-1150.
 23. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(1):151-166. doi:10.4239/wjd.v6.i1.151.
 24. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*. 2011; 15(2):221.
 25. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M, Seyal AA, Weiss R, Burgert TS, Caprio S. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11):4415-23.
 26. Devaraj S, Torok N, Dasu MR, Samols D, Jialal I. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis and secretion from endothelial cells: evidence for an adipose tissue-vascular loop. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jul; 28(7):1368-74.
 27. Murdolo G, Nowotny B, Celi F, et al. Inflammatory Adipokines, High Molecular Weight Adiponectin, and Insulin Resistance: A Population-Based Survey in Prepubertal Schoolchildren. Shirihai O, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e17264.
 28. Kim J-Y, Ahn SV, Yoon J-H, et al. Koh SB, Yoon J, Yoo BS, Lee SH, Park JK, Choe KH,Guallar E. Prospective Study of Serum Adiponectin and Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG study. *Diabetes Care*. 2013; 36(6):1547-1553.
 29. Pires A, Martins P, Pereira AM, Marinho J, Vaz Silva P, Marques M, Castela E, Sena C, Seíça R. Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33(11):691-7.
 30. Flechtner-Mors M, George SN, Oeztuerk S, Haenle MM, Koenig W, Imhof A, Boehm BO, Graeter T, Mason RA, Kratzer W, Akinli AS; EMIL-Study group. Association of adiponectin with hepatic steatosis: a study of 1,349 subjects in a random population sample. *BMC Res Notes*. 2014;3(7):207.
 31. Lourenço BH, Cardoso MA, for the ACTION Study Team. C-Reactive Protein Concentration Predicts Change in Body Mass Index during Childhood. *PLoS ONE*.2014; 9(3): e90357.
 32. Rutkowski JM, Halberg N, Wang QA, Holland WL, Xia JY, Scherer PE. Differential transendothelial transport of adiponectin complexes. *Cardiovascular Diabetology*. 2014; 13:47. doi:10.1186/1475-2840-13-47.
 33. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural andfunctional differences. *Obes Rev*. 2010; 11(1):11-18.
 34. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842(3):377-92.
 35. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4):426-33.
 36. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011; 121(6):2094-2101.
 37. Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Impaired Adipose Tissue Expandability and Lipogenic Capacities as Ones of the Main Causes of Metabolic Disorders. *Journal of Diabetes Research*. 2015; 2015:970375.
 38. González-Juanatey JR, Paz FL, Eiras S, Teijeira-Fernández E[Adipokines as novel cardiovascular disease markers. Pathological and clinical considerations]. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62 Suppl 2:9-16.
 39. Farb MG, Gokce N. Visceral adiposopathy: a vascular perspective. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2015; 21(2):125-136.
 40. Koji Ohashi, Rei Shibata, Toyoaki Murohara, and Noriyuki Ouchi. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2014; 25(7):348-55.
 41. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mазzarella G, Costagliola C, Bianco A, Daniele A. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:658913.
 42. Terry P. Combs, John A. Wagner, Joel Berger, Tom Doebber, Wen-Jun Wang, Bei B. Zhang, Michael

- Tanen, Anders H Berg, Stephen O'Rahilly, David B. Savage, Krishna Chatterjee, Stuart Weiss, Patrick J. Larson, Keith M. Gottesdiener, Barry J. Gertz, Maureen J. Charron, Philipp E. Scherer, and David E. Moller. Induction of Adipocyte Complement-Related Protein of 30 Kilodaltons by PPAR γ Agonists: A Potential Mechanism of Insulin Sensitization Endocrinology 2002 143:3, 998-1007.
43. Perez Mayorga, Maritza. Adipose tissue as an endocrine organ. Pathophysiological and therapeutic implications. rev.fac.med. 2007; 15,(2):225-242.
44. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature reviews Immunology. 2011;11(2):85-97.
45. Xavier Palomer, Antonio Pérez, Francisco Blanco-Vaca. Adiponectin: a new link between obesity, insulinresistance and cardiovascular disease. Med Clin (Barc). 2005 Mar 19; 124(10):388-95. Spanish.
46. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The Role of Adiponectin in Cancer: A Review of Current Evidence. Endocrine Reviews. 2012; 33(4):547-594. doi:10.1210/er.2011-1015.
47. Kedenko L, Lamina C, Kiesslich T, Kapur, K., Bergmann, S., Waterworth, D., Paulweber, B. Genetic Polymorphisms of the Main Transcription Factors for Adiponectin Gene Promoter in Regulation of Adiponectin Levels: Association Analysis in Three European Cohorts. Aalto-Setälä K, ed. PLoS ONE. 2012; 7(12):e52497.
48. Parker-Duffen JL, Walsh K. Cardiometabolic effects of adiponectin. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2014; 28(1):81-91.
49. Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, Iwabu M, Nakamura Y, Hosaka T, Motoyama K, Ikeda M, Wakiyama M, Terada T, Ohsawa N, Hato M, Ogasawara S, Hino T, Murata T, Iwata S, Hirata K, Kawano Y, Yamamoto M, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Yamauchi T, Kadowaki T, Yokoyama S. Crystal structures of the human adiponectin receptors. Nature. 2015; 520(7547):312-6.
50. Thundiyil J, Pavlovski D, Sobey CG, Arumugam TV. Adiponectin receptor signalling in the brain. British Journal of Pharmacology. 2012; 165(2):313-327.
51. Gómez-Abellán P, Gómez-Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campion J, Martínez JA, Ordovás JM, Garaulet M. Circadian Expression of Adiponectin and Its Receptors in Human Adipose Tissue. Endocrinology. 2010;151(1):115-122.
52. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, Pharmacological, and Nutritional Regulation of Circulating Adiponectin Concentrations in Humans. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2008; 6(2):87-102.
53. Polyzos, Stergios A, Christos S. Mantzoros. Leptin in Health and Disease: Facts and Expectations at its Twentieth Anniversary Metabolism - Clinical and Experimental, 2015 Jan;64(1):5-12.
54. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? Mol Metab. 2013; 2(3):133-41.
55. Francisco López-Jimeñez, Mery Cortes-Bergoderi. Obesity and the Heart. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(2):140-149.

Los autores

Gerardo Fernando Fernández Soto, médico cirujano, especialista en pediatría, magister scientiarum en inmunología mención inmunología experimental y doctor en ciencias médicas. Email: gfernandez@uta.edu.ec. Profesor de la carrera Estimulación Temprana, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Tania Beatriz Romero-Adrian, médica parasitóloga magister en inmunología, doctora en ciencias médicas. Profesora titular, fundadora y coordinadora de la Maestría de Inmunología, Universidad del Zulia, Venezuela.

Elsa Verónica Troya Ortiz, licenciada en estimulación temprana, magister en educación especial. Coordinadora Docente de la carrera Estimulación Temprana, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Carolina Arráiz de Fernández, médica pediatra-neumóloga. Hospital General del Sur Maracaibo, Miembro de la Cátedra Libre Escuela para Padres de la Universidad del Zulia, Venezuela.

Recibido: Diciembre 5, 2016

Aprobado para publicación: Diciembre 21, 2016
