

# Principales biomarcadores de estado inflamatorio y su relación con la obesidad

## Resumen

Las adipoquinas proinflamatorias también denominadas como biomarcadores proinflamatorios constituyen un grupo heterogéneo de biomoléculas cuya función será intervenir en los procesos de inflamación. Teniendo en cuenta que son sintetizadas por el tejido adiposo, su síntesis variará de acuerdo al grado de obesidad de los sujetos, disminuyendo aquellas con efectos protectores, como la adiponectina, y aumentando aquellas otras con acciones proinflamatorias. El objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión actualizada sobre los principales biomarcadores proinflamatorios conocidos que actualmente son considerados como nexos de unión entre la inflamación, obesidad y sus complicaciones asociadas. .

**Palabras clave:** Obesidad. Inflamación. Adipoquinas. Leptina. Ghrelina.

## Summary

The proinflammatory adipokines also known as pro-inflammatory biomarkers are a heterogeneous group of biomolecules whose function is involved in inflammation processes. Taking into account that are synthesized by adipose tissue, its synthesis will vary according to degree of obesity of the subjects, those with decreasing protective effects, such as adiponectin, and increasing those others with proinflammatory actions. The aim of this study was to review an update on major proinflammatory biomarkers currently known are regarded as connecting links between inflammation, obesity and its associated complications

**Key words:** Obesity. Inflammation. Adipokines. Leptin. Ghrelin.

## Introducción

La obesidad constituye un grave problema de salud pública mundial. En países como Estados Unidos actualmente alcanza la dimensión de pandemia<sup>1</sup>. En el caso de España, la prevalencia de sobrepeso y obesidad alcanza ya el 48,9% de los hombres y aproximadamente el 42% de las mujeres<sup>2</sup>.

Las alteraciones nutritivas ocasionan fallos de la respuesta inmunitaria. La deficiencia calórica afecta a la respuesta inmunitaria y sus consecuencias son conocidas, aunque por coincidir muchos factores acompañantes sea difícil ponderar el papel de la propia malnutrición<sup>3-5</sup>. En general, las deficiencias calóricas originan fallos por defecto, inmunodeficiencias, y hay excelentes puestas al día de este tema<sup>6</sup>.

Por su parte, los efectos de la obesidad sobre el sistema inmune son peor conocidos, resultando complejo distinguir cuáles derivan de la propia obesidad y cuáles se deben a factores acompañantes como los metabólicos. Los cambios inmunológicos que se producen en pacientes obesos afectan tanto a la inmunidad humoral (especialmente a la secreción de anticuerpos), como a la inmunidad celular respecto del recuento de leucocitos, subpoblaciones linfocitarias y a la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos<sup>7</sup>.

El descubrimiento y creciente interés acerca de las adipocinas, moléculas sintetizadas principalmente en las células adiposas, impulsó el conocimiento del tema, y cada vez apoya más firmemente que la obesidad causa directamente alteraciones de la inmunidad, pero es probable que lo haga de forma diferente a lo descrito en la malnutrición calórica<sup>8</sup>. Se revisan las posibles acciones de la adipocinas en la inmunidad, y las enfermedades que pudieran evolucionar inadecuadamente si ocurren en obesos, observando que las alteraciones tienen que ver principalmente con la inflamación crónica<sup>9</sup>.

## Moléculas proinflamatorias y su importancia en el metabolismo

### Leptina

La leptina es un péptido de 167 aminoácidos y 16 Kda que presenta una estructura terciaria similar

**Emilio González Jiménez<sup>1</sup>**  
**Judit Álvarez Ferre<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Profesor.  
Dpto. de Enfermería  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad de Granada  
<sup>2</sup>Enfermera  
Hospital Universitario  
"San Rafael"  
Granada

Correspondencia:  
Emilio González Jiménez  
Departamento de Enfermería  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad de Granada  
Avda. Madrid s/n  
18071 Granada  
E-mail: emigoji@ugr.es

a la estructura de las citoquinas clásicas de hélice larga, como la interleukina 211. Posee una unión disulfuro intercadenas necesaria, al parecer, para desarrollar su actividad biológica. Es sintetizada principalmente en el tejido adiposo, pero también en la placenta, músculo, hígado, estómago, etc.<sup>10</sup>. Su actividad tiene lugar a nivel central, concretamente en el hipotálamo y a nivel periférico, aumentando el gasto energético. En la actualidad es bien conocida su capacidad para reducir el apetito, en parte por inhibición del neuropéptido Y (NPY) y de las orexinas A y B<sup>11,12</sup>. Además, la leptina es considerada una pieza clave a nivel de la interacción entre los centros hipotalámicos, la homeostasis energética y el sistema reproductor<sup>13</sup>. Por otra parte, la leptina interviene en el sistema endocrino, en la respuesta inmunitaria, en la hematopoyesis, angiogénesis y metabolismo óseo entre otros muchos procesos<sup>14</sup>.

Respecto de sus niveles séricos, éstos suelen estar elevados en sujetos obesos aunque sujetos a variaciones en función del sexo, edad, ritmo circadiano y pautas alimentarias<sup>15</sup>. No obstante, su concentración guardará una relación estrecha con el volumen de masa grasa existente en el organismo.

Desde un punto de vista inmunitario, la leptina representa una molécula proinflamatoria. Ello significa que es capaz de inducir a la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) o la interleukina 6 (IL-6). Además promueve la activación y proliferación linfocitaria particularmente la respuesta tipo 1. Además de su capacidad de inducir una respuesta inflamatoria, también desempeña un importante papel en la autoinmunidad<sup>16</sup>.

### **Resistina**

La resistina es una hormona sintetizada por los adipocitos perteneciente a la familia de proteínas ricas en cisterna<sup>17</sup>. En la actualidad se sabe como su secreción se encuentra aumentada en ratones obesos con resistencia a la insulina. En base a esto, se planteó que la resistina constituía un nexo de unión entre la obesidad y la resistencia a la insulina<sup>18</sup>. En la actualidad es aceptada por la comunidad científica internacional su naturaleza de citoquina proinflamatoria<sup>19</sup>. Según esto, la resistina podría contribuir al desarrollo de trastornos metabólicos bien directamente o a través de procesos inflamatorios<sup>20</sup>. No obstante, los resultados existentes en humanos resultan contradictorios, siendo numerosas las cuestiones pendientes por dilucidar aún en la actualidad<sup>20</sup>. En este sentido, datos de diferentes estudios ponen de manifiesto la inexistencia de asociación entre las

concentraciones de resistina y ciertos indicadores como las medidas de adiposidad, el grado de resistencia insulínica, las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas, ni tampoco con parámetros lipídicos, salvo negativamente con los niveles de colesterol-HDL<sup>21</sup>. Sin embargo, en otro estudio, los niveles de resistina se asociaron estrechamente con el grado de obesidad, aunque no con la resistencia insulínica<sup>22</sup>. Otros autores coinciden al indicar que la resistina no puede ni debe ser considerada por sí sola como un mediador importante de la resistencia insulínica o el síndrome metabólico en humanos<sup>23</sup>. Con todo ello, datos publicados recientemente plantean que los niveles de resistina se correlacionan con factores determinantes de síndrome metabólico<sup>23</sup>. En lo referente a su implicación en los procesos de inflamación, los niveles de resistina se han correlacionado estrechamente con ciertos marcadores como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleukina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR)<sup>23</sup>. La resistina ha sido igualmente relacionada con procesos inflamatorios como la artritis y la aterosclerosis siendo considerada como un factor de riesgo cardiovascular y potencial responsable de la disfunción endotelial y de lesiones ateroscleróticas<sup>21</sup>. En esta misma línea, se ha sugerido su implicación en los procesos de inflamación vascular en tanto que puede inducir la expresión de moléculas de adhesión tales como VCAM-I y el ICAM-I sobre las células endoteliales vasculares, efecto que por otra parte puede ser inhibido por la adiponectina. Actualmente los estudios desarrollados se orientan a aclarar el posible papel de la resistina en el desarrollo de la obesidad y la diabetes tipo II, además de comprobar la hipótesis planteada por algunos autores quienes postulan que la resistina es liberada en respuesta a una inflamación crónica de bajo grado y que posee propiedades antioxidantes<sup>24</sup>.

### **Adiponectina**

Tras el descubrimiento de la leptina, fue la segunda adipocina descubierta, siendo la que se presenta con mayores tasas plasmáticas (5-10mg/ml)<sup>25,26</sup>. Se sintetiza exclusivamente en los adipocitos<sup>27</sup>. Actualmente se conocen dos receptores, el AdipoR1 localizado fundamentalmente en el músculo, y el AdipoR2, en el hígado<sup>28</sup>. Sus niveles séricos aparecen descendidos en sujetos obesos. Diversas citoquinas proinflamatorias como la interleukina 6 (IL-6) y especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), disminuyen cuantiosamente la síntesis de adiponectina, siendo su acción en el caso del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) recíproca. Por otra parte, la adiponectina ejerce acciones protectoras, contrarias a las de la leptina destacando entre ellas

su capacidad para incrementar la sensibilidad a la insulina o su naturaleza vasculoprotectora<sup>29</sup>. Según parece algunas funciones son específicas del receptor activado<sup>30</sup>.

Desde el punto de vista inmunitario el conjunto de acciones que desarrolla es principalmente anti-inflamatorio, aunque alguna forma molecular parece tener también funciones pro-inflamatorias<sup>31</sup>. Además, induce la producción de mediadores anti-inflamatorios como la interleuquina 10 (IL-10) o la interleuquina 1 antagonista del receptor (IL-1RA). También inhibe la activación de los receptores TLR (receptores transmembrana) que utilizan la vía NF kB para regular la expresión de citocinas<sup>31</sup>.

En cuanto a la inmunidad adaptativa parece que sobre los linfocitos T la adiponectina ejerce acciones contrarias a las de la leptina, inhibiendo su activación y proliferación<sup>32</sup>.

## Grelina

La grelina es un péptido de 21 aminoácidos sintetizado a nivel de las células oxínticas de la mucosa gástrica, aunque también en otros tejidos y estructuras tales como el hipotálamo, el intestino, hígado, páncreas, pulmones y en los islotes pancreáticos durante el período de vida fetal<sup>33</sup>. Sus niveles plasmáticos se encuentran descendidos por debajo del 50% en sujetos obesos<sup>34</sup> y curiosamente los más altos coinciden en el período neonatal in-

mediato, cuando la GH empieza a funcionar<sup>35</sup>. La grelina incrementa la sensación de hambre a la vez que disminuye la de saciedad, originando un balance energético positivo. Además entre sus múltiples funciones se encuentra la de estimular la síntesis de prolactina, la hormona antidiurética (ADH), la actocortina (ACTH), el cortisol a la vez que frena el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal modulando con ello la función exocrina y endocrina del páncreas<sup>34</sup>. Su importancia desde un punto de vista funcional y fisiológico estriba en su semejanza estructural respecto de las diferentes especies animales así como a la escasa modificación que ha sufrido durante la evolución. Su receptor (GHSR tipo 1a) es expresado por numerosas células incluso por las tumorales siendo en muchos casos compartido por otras moléculas. Entre las acciones inmunitarias de la grelina destacan su actividad antiinflamatoria, fomentando la disminución de la producción de ciertas citoquinas como la Interleuquina 1b (IL-1b), la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o incrementando la síntesis de interleuquina 10 (IL-10)<sup>36</sup>. Además se ha demostrado su capacidad para estimular la fagocitosis e inhibir la proliferación de linfocitos Th1 y Th2, en ratones, circunstancia que no se ha verificado aún en humanos<sup>37</sup>. Muchas de estas funciones inmunitarias las realiza a través de su receptor GHSR tipo 1a, si bien, también realiza otras mediante la inhibición de las funciones proinflamatorias de la leptina<sup>38</sup>. En las Tablas 1 y 2 se recogen las características de las moléculas anteriormente descritas con sus principales actividades, efectos

**Tabla 1. Principales biomoléculas y sus funciones sobre el sistema inmune**

| Molécula     | Actividad        | Efectos sobre el sistema inmune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leptina      | Proinflamatoria  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumenta la activación y proliferación de linfocitos T</li> <li>- Promueve la respuesta Th1</li> <li>- Activa la citotoxicidad "Natural Killer"</li> <li>- Activa a los macrófagos con liberación del TNF<math>\alpha</math>, IL-6 etc.</li> <li>- Activa el quimiotactismo y fagocitosis de neutrófilos</li> </ul> |
| Adiponectina | Antiinflamatoria | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuye la activación y proliferación de linfocitos T</li> <li>- Inhibe la liberación de citoquinas vía NF kB (TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, etc.)</li> <li>- Aumenta la síntesis de IL-10</li> <li>- Inhibe la fagocitosis de los neutrófilos (?)</li> </ul>                                                   |
| Resistina    | Proinflamatoria  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Activa la liberación de citocinas vía NFkB (TNF<math>\alpha</math>, IL-6; etc.)</li> <li>- Activa moléculas de adhesión</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |
| Grelina      | Antiinflamatoria | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibe la liberación de citoquinas vía NF kB (TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, etc.)</li> <li>- Estimula la fagocitosis</li> </ul>                                                                                                                                                                                   |

Adaptado de: Blanco-Quirós, 2007<sup>61</sup>

**Tabla 2. Moléculas relacionadas con la obesidad y sus características**

| Molécula     | PM (kDa) | Síntesis principal | Principales funciones metabólicas                                                                                                                                   | Respuesta a la obesidad |
|--------------|----------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Leptina      | 16       | Tejido adiposo     | - Suprime el apetito<br>- Informa al hipotálamo de los depósitos grasos<br>- Aumenta el gasto energético                                                            | - Aumenta               |
| Adiponectina | 30       | Tejido adiposo     | - Disminuye la resistencia a la insulina<br>- Disminuye la glucemia                                                                                                 | - Disminuye             |
| Grelina      | 3,3      | Estómago           | - Aumenta el apetito y los depósitos grasos<br>- Aumenta la utilización de glucosa y disminuye la de grasas<br>- Aumenta la motilidad y la secreción ácida gástrica | - Disminuye             |
| Resistina    | 12,5     | Tejido adiposo     | - Aumenta la resistencia tisular a la insulina (ratones)<br>- En humanos aún no están bien establecidas                                                             | - Aumenta               |

Adaptado de: Meier, et al, 2004<sup>62</sup>

sobre el sistema inmune y otros aspectos relevantes como su peso molecular, tejido donde tiene lugar su síntesis en el organismo así como sus principales funciones metabólicas y respuesta a la obesidad. En la Figura 1, además, se presenta esquemáticamente el modo de secreción y el mecanismo de acción de algunas de estas citoquinas.

### Otros biomarcadores del estado inflamatorio relacionados con la obesidad:

Los mecanismos precisos que enlazan la inflamación con la obesidad y las complicaciones asociadas permanecen aún sin conocerse completamente 39. Actualmente están adquiriendo interés otros biomarcadores entre los que destacan la visfatina, la apelina, vaspina, las interleuquinas 6 y 18 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). A continuación se describe cada uno de ellos.

#### **Visfatina o PBEF: pre-B cell colony-enhancing factor**

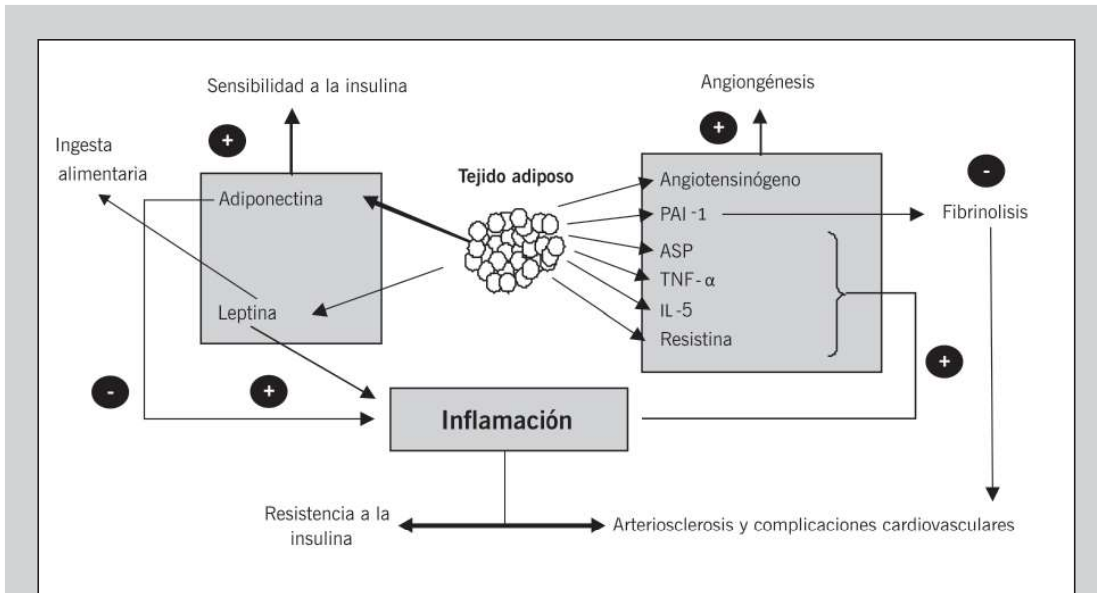
Inicialmente conocida como un factor mejorador de las colonias de células pre-linfoцитos B (PBEF), la visfatina

es una adipocina secretada principalmente por la grasa visceral. Posee la capacidad de mimetizar los efectos de la insulina y su expresión y niveles plasmáticos se incrementan con el desarrollo de la obesidad<sup>40</sup>. A pesar de que su producción se atribuye al tejido adiposo visceral, también es sintetizada en el músculo esquelético, el hígado, hueso, médula ósea y linfocitos. Su expresión se encuentra regulada por diversas citoquinas que como la interleuquina 1 beta (IL-1  $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 6 (IL-6) promueven la resistencia insulínica<sup>41</sup>.

Entre sus efectos fisiológicos se encuentra su capacidad para facilitar la adipogénesis y mimetizar los efectos de la insulina, proponiendo con ello que la visfatina podría tener una doble función una autocrina/paracrina sobre tejido adiposo visceral, facilitando según esto la diferenciación y el depósito graso, y otra endocrina modulando la sensibilidad a la insulina a nivel de órganos periféricos<sup>41</sup>. Ahora bien, sus efectos resultan paradójicos en tanto que mejora la sensibilidad a la insulina siendo beneficiosa para aquellos sujetos con diabetes, pero por el contrario favorece el depósito de grasa visceral contribuyendo a la obesidad<sup>41</sup>.

#### **Apelina**

La apelina es un ligando endógeno del receptor acoplado a la proteína G (APJ), sintetizada como



Adaptado de: Sánchez et al., 2010<sup>63</sup>.

**Figura 1. Principales adipocinas implicadas en el proceso inflamatorio mediado por la Obesidad**

una preproteína de 77 aminoácidos y que posee varias formas activas, entre ellas la apelina-36, la apelina-13, apelina-12 y apelina-17<sup>42</sup>. Sus funciones fisiológicas son numerosas, entre ellas la regulación de la función cardiovascular, la homeostasis de los fluidos, la regulación de la sed, su importante participación en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, su función inmune, inhibiendo la infección con HIV y su papel como adipocina<sup>43</sup>. Su expresión tiene ocasión en varios tejidos tanto en la rata como en humanos, entre ellos el tejido adiposo<sup>44</sup>. En humanos, sus niveles se encuentran aumentados en sujetos con obesidad<sup>44</sup>, habiéndose hallado una correlación positiva con los valores de IMC en obesos mórbidos<sup>45</sup>.

Otra función asociada a la apelina es la regulación de la ingesta. Su expresión en áreas hipotálamicas relacionadas con la regulación del apetito, ha motivado la asociación de ésta con la leptina. Así, numerosos autores han planteado un papel de la Adelina junto con la leptina y la orexina-A en la saciedad<sup>45</sup>. Por su parte, los resultados obtenidos tras la inoculación intracerebroventricular de apelina-13, muestran una reducción de la ingesta en ratas, sin embargo algunos autores indican que depende del tipo de péptido bioactivo administrado, siendo necesarios más estudios al respecto<sup>46</sup>.

## Vaspina

La vaspina es un miembro de la familia de los inhibidores de proteasa de serina. Fue aislada en el tejido adiposo visceral de ratas OLETF, un modelo animal de diabetes tipo II caracterizado por el desarrollo de resistencia insulínica, obesidad abdominal, hipertensión y dislipemia<sup>47</sup>.

Su expresión en el tejido adiposo visceral era muy elevada cuando las ratas alcanzaban estados de sobrepeso e insulinemia. Por su parte, la administración de vaspina a esos ratones obesos mejoró la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y alteró la expresión de genes candidatos relacionados con la resistencia insulínica como la leptina, resistina, el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y adiponectina<sup>48</sup>. De estos resultados se puede concluir que la vaspina incrementa la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo visceral de sujetos obesos<sup>48</sup>.

Diversos autores concluyen que la regulación de la expresión génica de la vaspina dependerá del depósito de grasa existente en cada sujeto y que podría asociarse con parámetros de obesidad, resistencia insulínica y con el metabolismo de la glucosa<sup>49</sup>. Igualmente plantean que la expresión de vaspina en tejido graso de humanos podría representar un mecanismo compen-



satorio en respuesta a la disminución de la sensibilidad a la insulina y en consecuencia a la descompensación existente en el metabolismo de la glucosa, tal y como ocurre en la diabetes mellitus tipo II y obesidad.

### **IL-6**

Es otro de los factores inflamatorios más potentes. Se calcula que hasta un tercio de la IL-6 circulante se produce en el tejido graso, principalmente visceral, lo que la convierte en la molécula de origen adiposo más relevante en la inflamación.

Investigaciones llevadas a cabo en humanos muestran que los niveles de IL-6 aparecen elevados en el sobrepeso-obesidad y se correlacionan con medidas de adiposidad como la circunferencia de la cintura, el índice cintura/cadera y el IMC<sup>50</sup>. Sin embargo, los niveles descienden en sujetos obesos que participan en estudios de intervención basados en dieta y ejercicio<sup>51</sup>. La asociación entre medidas de sensibilidad a la insulina, diabetes tipo 2 y niveles de IL-6<sup>52</sup> indicada por algunos autores, establece que niveles elevados de IL-6 pueden predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo II en algunos casos<sup>53</sup>.

### **IL-18**

La interleuquina 18 (IL-18) es una citoquina pro-inflamatoria secretada fundamentalmente por las células inmunitarias y los adipocitos humanos. Posee propiedades aterogénicas mediante su efecto sobre la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma. De este modo se ha propuesto como un mediador clave en la inflamación subclínica asociada a la obesidad abdominal y, en particular, como un nexo de unión entre la obesidad y complicaciones cardiovasculares, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo II<sup>54</sup>. Así, se han encontrado niveles elevados de interleuquina 18 (IL-18) en mujeres obesas, mostrando con ello una asociación positiva con el peso corporal y el depósito de grasa abdominal<sup>54</sup>.

En otro estudio con 955 sujetos obesos, la interleuquina 18 (IL-18) incrementaba la resistencia a la insulina, estando fuertemente implicada en el desarrollo del síndrome metabólico, con independencia de otras variantes, como peso, lípidos y tensión arterial<sup>55</sup>.

### **TNF - $\alpha$**

El TNF- $\alpha$  constituye una de las más importantes citoquinas mediadoras en la respuesta inflamatoria

e inmune<sup>56</sup>. Esta citoquina se encuentra elevada en sujetos con obesidad, habiéndose descrito una asociación positiva entre sus niveles séricos y las puntuaciones en el índice de masa corporal (IMC). Del mismo modo, ha sido descritos incrementos en sus concentraciones séricas en aquellos pacientes que siendo obesos padecían además síndrome metabólico, en comparación con aquellos otros pacientes que aún siendo obesos no padecían síndrome metabólico<sup>57</sup>. De ello se pudo concluir como la elevación de los niveles séricos de TNF- $\alpha$  guardaba una estrecha relación con el número de componentes del síndrome metabólico presentes en los sujetos. Por otra parte, fue igualmente descrita una correlación entre las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  y los valores de parámetros antropométricos tales como la circunferencia de la cintura. Sin embargo, no se obtuvieron correlaciones significativas con los niveles de colesterol-HDL<sup>57</sup>.

Con relación al metabolismo de la glucosa, se ha descrito que el TNF- $\alpha$  se encuentra sobreexpresado en el tejido adiposo blanco de sujetos con estados de obesidad y resistencia insulínica<sup>58,59</sup>. En este sentido, se ha demostrado que la dieta y el tratamiento farmacológico indicados para la mejora a la sensibilidad insulínica, conducen a una disminución en los niveles séricos de TNF- $\alpha$  con pérdida de peso<sup>60,61</sup>. Además de su implicación en la obesidad y resistencia insulínica, el TNF- $\alpha$  ha sido relacionado con patologías como la hipertensión arterial, las dislipemias, infecciones y ciertos tipos de cáncer<sup>62</sup>.

## **Conclusiones**

El tejido graso constituye una fuente importante de moléculas que intervienen en el control energético, pero que también desempeñan otras funciones, entre ellas en la inflamación. En los pacientes obesos suele producirse un incremento de la producción de estas biomoléculas, incremento que tendrá repercusiones sobre los procesos inflamatorios intercurrentes. Si bien, cada vez son más numerosos los datos clínicos que nos indican la influencia negativa de la obesidad sobre la evolución de los procesos inflamatorios en humanos.

Diferentes biomarcadores procedentes en muchos casos del endotelio vascular, del sistema inmune y/o secretados por el propio tejido adiposo se están proponiendo en la actualidad como el nexo de unión entre la obesidad y determinados procesos patológicos. En este sentido, algunos de ellos están siendo considerados como buenos indicadores del grado de

adiposidad, resistencia insulínica, riesgo cardiovascular y/o síndrome metabólico. A pesar de todo ello, aún queda por dilucidar la actividad y funciones de muchos de ellos en el complejo cuadro de la obesidad y sus enfermedades asociadas en humanos.

## Bibliografía

1. Kimm SY, Obarzanek E. Obesidad infantil: una nueva pandemia en el Nuevo milenio. *Pediatrics* 2002;54:18-85.
2. Moreno B, Monereo S, Álvarez MJ. Obesidad: la epidemia del Siglo XXI. Ediciones Díaz de Santos, S.A., Madrid, 2000.
3. Moreno B, Monereo S, Álvarez MJ. La Obesidad en el Tercer Milenio. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid, 2005.
4. Chandra RK. Nutritional regulation of immunity and infection: from epidemiology and phenomenology to clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:844-52.
5. Blanco A. Nutrición e Inmunidad. En: Tojo R, ed. Tratado de Nutrición en Pediatría. *Doyma* 2001;849-58.
6. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1119-28.
7. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(Supl. 1):S6-S69.
8. Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S y cols. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin. *Trends Immunol* 2002;23:182-87.
9. Sánchez V, Martín C, Santos J, Goberna R, Najib S, et al. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003;133:11-19.
10. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-31.
11. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-25.
12. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-9.
13. Argente J, Martos-Moreno GA, Hernández M. El tejido adiposo como glándula endocrina. *Bol Pediatr* 2006;46:269-74.
14. Blanco Quirós A, Garrote JA, Arranz E. Acciones de la leptina de interés pediátrico. *Bol Pediatr* 2000;40:138-46.
15. Otero M, Nogueiras R, Lago F, Diéguez C, Gómez J, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology* 2004;43:306-10.
16. Arner P. Resistin: yet another adipokine tells us that men are not mice. *Diabetologia* 2005;48:2203-205.
17. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S y cols. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
18. Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006;3:29-34.
19. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:170-75.
20. Chen CC, Li TC, Li CL, Liu CS, Wang HJ, Lin CC. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism* 2005;54:471-75.
21. Pagano C, Marin O, Calcagno A y cols. Increased serum resistin in adults with prader-will syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4335-340.
22. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J y cols. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005;48:2330-333.
23. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;156:279-84.
24. Stejskal D, Adamovska S, Bartek J, Jurakova R, Proskova J. Resistin-concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147:63-9.
25. Bo S, Gambino R, Pagani A y cols. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes* 2005;29:1315-320.
26. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.
27. Palomer X, Pérez A, Blanco Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin* 2005;124: 388-95.
28. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-51.
29. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006;57:505-28.
30. Pal' Tseva EM, Rodina AV, Konstantinova SV, Ermakoy NV, Andreyev DA, Syrkina AL, Severin SE. Prognostic, diagnostic, and therapeutic prospects of using adiponectin as a biomarker in cardiovascular diseases. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2009;95(10):1024-40.

31. Thundyil J, Tang SCh, Okun E, Shah K, Karamyan V, Li Y, Woodruff TM, Taylor SM, Jo DG, Mattson MP, Arumugam TV. Evidence that adiponectin receptor 1 activation exacerbates ischemic neuronal death. *Exp Transl Stroke Med* 2010;2(1):1-8.
32. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74(2):213-20.
33. Crawford LJ, Peake R, Price S, Morris TC, Irvine AE. Adiponectin is produced by lymphocytes and is a negative regulator of granulopoiesis. *J Leukoc Biol* 2010; 88:1-5.
34. Lago F, González-Juanatey JR, Casanueva FF, Gómez-Reino J, Diéguez C, Gualillo O. Ghrelin, the same peptide for different functions: player or bystander? *Vitam Horm* 2005;71:405-32.
35. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144: 36-42
36. Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez I, Vila S, Quero J, Argente J. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004;144:30-5.
37. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004;114:57-66.
38. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005;40:900-10
39. Yada T, Kaiya H, Mutoh K, Azuma T, Hyodo S, Kangawa K. Ghrelin stimulates phagocytosis and superoxide production in fish leukocytes. *J Endocrinol* 2006; 189: 57-65.
40. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C y cols. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4-12.
41. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M y cols. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
42. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005;11:344-47.
43. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y y cols. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:471-76.
44. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005;107:198 - 211
45. Boucher J, Masri B, Daviaud D y cols. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146:1764-771.
46. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P y cols. Apelin, orexin- A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005;130:7-3.
47. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003;353:1-4.
48. Hida K, Wada J, Zhang H y cols. Identification of genes specifically expressed in the accumulated visceral adipose tissue of OLETF rats. *J Lipid Res* 2000; 41: 1615 - 622
49. Hida K, Wada J, Eguchi J y cols. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:10610-10615
50. Kloting N, Berndt J, Kralisch S y cols. Vaspin gene expresión in human adipose tissue: association with obesity and type II diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:430-36.
51. Thorand B, Baumert J, Chambless L y cols. Elevated markers of endothelial dysfunction predict type II diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:398-405.
52. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:961-967.
53. Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C y cols. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-159.
54. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type II diabetes mellitus. *Jama* 2001;286:327-34.
55. Skurk T, Kolb H, Muller-Scholze S, Rohrig K, Hauner H, Herder C. The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:863-68.
56. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1268-273.
57. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-19.
58. Xydakis AM, Case CC, Jones PH y cols. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2697-703.
59. Hukshorn CJ, Lindeman JH, Toet KH y cols. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:43-8.



60. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E y cols. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 2004;14: 589-600.
61. Blanco Quirós A. Obesidad y respuesta inflamatoria. *Bol Pediatr* 2007;47:237-249.
62. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-525.
63. Sánchez JC, López DF, Pinzón OA, Sepúlveda JC. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. *Revista Colombiana de Cardiología* 2010;17(4):167-76.