

Revisión

Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas

M.^a A. Zulet, B. Puchau, C. Navarro, A. Martí y J. A. Martínez

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Resumen

El objetivo de este trabajo ha consistido en realizar una revisión de los biomarcadores que actualmente se proponen como el nexo de unión entre la inflamación, la obesidad y complicaciones asociadas, seleccionando los estudios llevados a cabo y las cuestiones pendientes. Cada vez hay mayor evidencia científica de que la inflamación puede jugar un papel importante en la etiología de diversas enfermedades crónicas de gran relevancia para la salud pública. En los últimos años, distintos estudios han sugerido que la obesidad podría ser un desorden inflamatorio. Asimismo, el estrés oxidativo se ha propuesto como un potencial inductor de la inflamación y de la susceptibilidad a la obesidad y patología asociadas. Entre los biomarcadores relacionados con la obesidad, la resistencia insulínica, las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico se encuentran: el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 6 y 18, angiotensinógeno, factor de crecimiento TGF-beta, inhibidor de la activación del plasminógeno, leptina, resistina, proteína C reactiva, amiloide A, ácido siálico, marcadores de disfunción endotelial (factor von Willebrand, ICAMs, vCAMs) factor 3 del sistema del complemento, haptoglobina, glicoproteína zinc-alfa2, eotaxina, visfatina, apelina, alfa1-antitripsina, vaspina, omentina, proteína transportadora de retinol 4, ceruloplasmina, adiponectina y desnutrina. Algunos de estos biomarcadores son buenos predictores de riesgo cardiovascular (inhibidor de la activación de plasminógeno 1, angiotensinógeno, fibrinógeno, ácido siálico, factor 3 del complemento y proteína C reactiva), adiposidad (leptina, visfatina, resistina, haptoglobina) y/o resistencia insulínica (ácido siálico, proteína C reactiva, inhibidor de la activación de plasminógeno 1, factor von Willebrand). Sin embargo, todavía queda por dilucidar el papel de muchos de ellos en la etiología de la obesidad y comorbilidades asociadas en humanos, así como los factores implicados en su regulación.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:511-27)

Palabras clave: *Inflamación. Biomarcadores del estado inflamatorio. Obesidad. Resistencia insulínica. Enfermedad cardiovascular. Síndrome metabólico.*

Correspondencia: Dr. J. A. Martínez Hernández.
Dpto. Ciencia de la Alimentación, Fisiología y Toxicología.
Edificio de Investigación. Universidad de Navarra.
C/ Irunlarrea s/n. 31008 Pamplona-España.
E-mail: jalfmtz@unav.es

Recibido: 9-IV-2007.
Aceptado: 20-IV-2007.

INFLAMMATORY BIOMARKERS: THE LINK BETWEEN OBESITY AND ASSOCIATED PATHOLOGIES

Abstract

The objective of this article is to review biomarkers that have been suggested in recent years as the link between inflammation, obesity and associated co-morbidities, as well as some questions that yet remain unclear. Increasing evidence indicates the important role of inflammation in the etiology of major public health problems. In the last years, several studies have proposed that obesity might be a inflammatory disorder. In addition, oxidative stress has been suggested as a potential inductor of inflammatory status and susceptibility to obesity and related disorders. Several biomarkers are being suggested as the link between obesity, insulin resistance, cardiovascular disease and metabolic syndrome, such as tumor necrosis factor alfa, interleukin-6 and -18, angiotensinogen, transforming grow factor beta, plasminogen activator inhibitor-1, leptin, resistin, C-reactive protein, serum amyloid A, sialic acid, fibrinogen, markers of endothelial dysfunction (von Willebrand factor, ICAMs, VCAMs), complement factor 3, haptoglobin, Zinc-alpha2-glycoprotein, eotaxin, visfatin, apelin, alpha1-antitrypsin, vaspin, omentin, retinol binding protein 4, ceruloplasmin, adiponectin and desnutrin. Some of this biomarkers are good predictors of cardiovascular risk (plasminogen activator inhibitor-1, sialic acid, fibrinogen, complement factor 3, C-reactive protein), adiposity (leptin, visfatin, resistin, haptoglobin) and/or insulin resistance (sialic acid, C-reactive protein, plasminogen activator inhibitor-1, von Willebrand factor). However, it is currently unclear the role of many of them concerning inflammatory processes in humans, as well as the factors involved in their regulation.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:511-27)

Key words: *Inflammation. Biomarkers of inflammation. Obesity. Insulin resistance. Cardiovascular disease. Metabolic syndrome.*

Introducción

La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector, cuyo objetivo último es defender al organismo de la lesión celular iniciada por microorganismos, toxinas, alérgenos, etc., así como de las consecuencias de la misma y de las células y restos tisulares necróticos¹. Estos procesos inflamatorios y de reparación pueden llegar a ser lesivos y perjudiciales si adquieren carácter crónico^{1,2}.

Los mecanismos precisos que enlazan la inflamación con la obesidad y complicaciones asociadas permanecen todavía sin establecer completamente³. Durante los últimos años, diversos estudios han propuesto que la obesidad podría ser un desorden inflamatorio⁴. Además, éste estado inflamatorio, ha sido propuesto como el nexo de unión entre la obesidad y desórdenes asociados, como son la resistencia insulínica, los desórdenes cardiovasculares y el síndrome metabólico⁵. A este respecto, se ha asumido en general que la inflamación es una consecuencia de la obesidad, sin embargo algunos estudios recientes han sugerido que la inflamación podría ser realmente una posible causa de la obesidad^{4,6,7}. La respuesta inflamatoria iniciada en el tejido adiposo blanco,

produce una situación crónica a nivel sistémico, generando un círculo vicioso, el cual finalmente conduce a resistencia insulínica, aterosclerosis y alteraciones propias del síndrome metabólico⁷. Además, el estrés oxidativo se ha propuesto como un potencial inductor del estado inflamatorio y susceptibilidad a la obesidad y patologías asociadas⁸.

Entre los principales mediadores de la inflamación liberados por el tejido adiposo y más estudiados se encuentran la IL-6, el TNF-alfa, el angiotensinógeno (AGT) y el factor de crecimiento TGF-beta; y hormonas secretadas por los adipocitos como la leptina y la resistina⁹. Además, estos mediadores de la inflamación se han asociado con efectos negativos sobre la hipertensión, diabetes, dislipidemias, infecciones y cáncer^{7,9}. Junto con el tejido adiposo, las proteínas de fase aguda de origen hepático, la proteína C reactiva, el amiloide A, el fibrinógeno y el inhibidor de la activación de plasminógeno, también se han vinculado con el desarrollo de procesos inflamatorios¹⁰.

Actualmente otros biomarcadores están adquiriendo interés entre ellos el ácido siálico, marcadores de disfunción endotelial, factor 3 del complemento, IL-18, la haptoglobina, la ceruloplasmina, la visfatina, la ape-

Tabla I
Asociación entre biomarcadores del estado inflamatorio y medidas de adiposidad, resistencia insulínica y enfermedad cardiovascular basada en la literatura científica

Biomarcador	Adiposidad	Resistencia insulínica	ECV	Síndrome metabólico
TNF-alfa	16, 17	15, 16, 17	18	14
IL-6	9, 19	21, 22, 23	25, 26	
AGT	27	18	18	
TGF-beta	29, 32	29, 31	29	
PAI-1	5, 31, 32	5, 31, 33		34
IL-18	35, 36	35, 37		38
Leptina	41, 42, 43, 47			
Resistina	49, 54	49, 58	50, 53	51
PCR	19, 20, 60, 61, 62	61, 62	61, 62	
SAA	19, 63		65, 66	
Ácido siálico	67, 69	67, 69, 70, 71	67, 69, 70	67
Fibrinógeno	19, 74		32, 73	
Disfunción endotelial	61, 75, 76, 82, 83, 86, 87	61, 76, 77, 79, 82, 85, 87	81, 82, 84, 87, 88	86
C3 y ASP	6, 92, 96, 100, 101	6, 92, 94, 96, 99	91, 93, 96	95
Haptoglobina	6, 110, 111	110	110, 112	
ZAG	115, 116, 118			
Eotaxina	119			
Visfatina	120, 121, 122	121, 123, 124, 125		120
Apelina	129, 130	129, 131, 133	131	
AAT	6		138	
Vaspina	139, 141	139, 140, 141	139	
Omentina	142	142		
RBP4	146, 147	145, 146, 147	147	
Ceruloplasmina	152, 153	153	6, 152, 153	153

ECV = Enfermedad cardiovascular; TNF-alfa = Factor de necrosis tumoral alfa; IL = Interleuquina; AGT = Angiotensinógeno; TGF-beta = factor de crecimiento beta; PAI-1 = inhibidor de la activación del plasminógeno 1; PCR = Proteína C reactiva; SAA = amiloide A, C3 = factor 3 del sistema del complemento; ASP = proteína estimuladora de la acilación; ZAG = Glicoproteína zinc-alpha 2; AAT = alfa1-antitripsina; RBP4 = proteína transportadora de retinol 4.

Tabla II
Principales órganos de síntesis de biomarcadores del estado inflamatorio, según la bibliografía científica

Biomarcador	Hígado	Adipocitos	Células del sistema inmune	Otros
TNF-alfa		16		
IL-6	6	9		
AGT	6			
TGF-beta	28	28, 30	28	28
PAI-1	5	5, 31		5
IL-18		35		24
Leptina		39		39
Resistina		48		
PCR	60			
SAA	64	63, 64		
Ácido siálico	67, 68			
Fibrinógeno	72			
Disfunción endotelial	81	82		
C3 y ASP	89, 96	89, 104	89	
Haptoglobina	6, 106, 111	107, 108, 111		111
ZAG		106, 116, 117, 118		114
Eotaxina				119
Visfatina	121	120, 121, 123	121, 126	121
Apelina		128, 129		129
AAT	6, 135		135, 136, 137, 138	
Vaspina		139, 140, 141		
Omentina		142		142
RBP4		145, 146, 147		
Ceruloplasmina	6, 148		148	

TNF-alfa = Factor de necrosis tumoral alfa; IL = Interleuquina; AGT = Angiotensinógeno; TGF-beta = factor de crecimiento beta; PAI-1 = inhibidor de la activación del plasminógeno 1; PCR = Proteína C reactiva; SAA = amiloide A, C3 = factor 3 del sistema del complemento; ASP = proteína estimuladora de la acilación; ZAG = Glicoproteína zinc-alfa 2; AAT = alfa1-antitripsina; RBP4 = proteína transportadora de retinol 4.

lina, glicoproteína zinc-alfa 2, eotaxina, vaspina y la omentina, entre otros¹¹⁻¹³ (tablas I-III).

Biomarcadores del estado inflamatorio y patologías asociadas

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)

El TNF-alfa es una de las principales citoquinas mediadoras en la respuesta inflamatoria e inmune⁹. Este mediador de la inflamación está elevado en la obesidad, habiéndose demostrado una asociación positiva del TNF-alfa sérico con el índice de masa corporal (IMC). Igualmente, los niveles de TNF-alfa aumentaron en pacientes obesos con síndrome metabólico, en comparación con pacientes obesos sin síndrome metabólico¹⁴. Este estudio reveló, aparentemente por primera vez, que los niveles de TNF-alfa se elevan con el número de componentes del síndrome metabólico presentes. Además, el análisis estadístico mostró una correlación positiva del TNF-alfa con medidas de adiposidad como la circunferencia de la cintura, con la triglicéridemia, insulínemia y con la resistencia insulínica medida a través del índice HOMA-IR. Por el contrario, la correlación

fue negativa con los niveles de colesterol-HDL¹⁴. Sin embargo, en este mismo estudio los niveles de TNF-alfa no se vieron modificados significativamente tras cuatro o seis semanas de tratamiento con dieta hipocalórica. No obstante, otros autores han encontrado una tendencia a su disminución en sujetos obesos con insulino resistencia, tras modificar el estilo de vida a base de dieta hipocalórica y ejercicio moderado¹⁵.

En relación al metabolismo de la glucosa, se ha publicado que el TNF-alfa está sobreexpresado en tejido adiposo blanco, en estados de obesidad y resistencia insulínica¹⁶. En este sentido, se ha demostrado que la dieta y el tratamiento farmacológico indicados en la mejora a la sensibilidad insulínica, conducen a una disminución en los niveles séricos de TNF-alfa con pérdida de peso¹⁷. Además de su implicación en la obesidad y resistencia insulínica, el TNF-alfa se ha asociado con patologías como la hipertensión arterial, las dislipemias, infecciones y cáncer¹⁸.

Interleuquina 6 (IL-6)

La IL-6 junto con el TNF-alfa son las dos citoquinas mejor estudiadas en relación con la obesidad⁹. Los

Tabla III
Funciones más relevantes de diversos biomarcadores inflamatorios

<i>Biomarcador</i>	<i>Funciones</i>
TNF-alfa	Citoquina mediadora de la respuesta inmune e inflamatoria ¹⁴ . Inductor de la síntesis de TGF-beta ³⁰ .
IL-6, IL-18	Citoquinas proinflamatorias ^{6,35} .
AGT	Activador del sistema renina-angiotensina ¹⁸ .
TGF-beta	Regulación de crecimiento y diferenciación de diversos tipos celulares ²⁸ . Inductor de la síntesis de PAI-1 en tejido adiposo humano ³⁰ .
PAI-1	Factor protrombótico ⁵ .
Leptina	Reduce el apetito, incrementa el gasto energético y disminuye la eficiencia metabólica ³⁹ .
Resistina	Citoquina proinflamatoria con propiedades aterogénicas ⁵⁰ . Estimula la síntesis y secreción de otras citoquinas proinflamatorias a través de NF-kB ⁵¹ .
PCR y SAA	Principales proteínas hepáticas producidas en respuesta a la inflamación ⁶⁰ .
Ácido siálico	Marcador integrado de diversas proteínas de fase aguda ⁶⁸ . Factor de riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2 ⁶⁹ .
Fibrinógeno	Reactante hepático de fase aguda ⁷² . Factor de riesgo cardiovascular ⁷³ .
Disfunción endotelial	Asociados a inflamación, obesidad, aterosclerosis, hipertensión y resistencia insulínica ⁷⁷ .
C3 y ASP	Activación de las tres vías del sistema del complemento ⁹⁰ . Reactante hepático de fase aguda ⁸⁹ . ASP incrementa la eficiencia de la síntesis de triglicéridos en los adipocitos e inhibe la actividad de la lipasa sensible a hormonas ⁹⁷ .
Haptoglobina	Proteína hepática de fase aguda ¹⁰⁶ .
ZAG	Marcador de cáncer ¹¹⁴ . Efecto lipolítico ^{115,116} .
Eotaxina	Agente quimiotáctico de eosinófilos ¹¹⁹ .
Visfatina	Efectos paradójicos: Adipoquina que mejora la sensibilidad a la insulina ¹²⁰ y favorece el depósito de grasa visceral ¹²² .
Apelina	Adipoquina implicada en la regulación de la función cardiovascular, sistema renina-angiotensina-aldosterona ¹²⁸ y en la ingesta ¹³⁰ .
AAT	Principal inhibidor endógeno de las proteasas con serina del plasma humano ¹³⁵ . Favorece la liberación de citoquinas antiinflamatorias ¹³⁵ .
Vaspina y Omentina	Adipoquina relacionada con aumento en la sensibilidad a la insulina ¹⁴⁰ .
RBP4	Adipoquina, induce insulino resistencia y aumenta la gluconeogénesis ^{145,146,147} .
Ceruloplasmina	Principal proteína plasmática transportadora de cobre ¹⁴⁸ . Efectos paradójicos: defensa frente al estrés oxidativo ¹⁵⁰ y efecto prooxidante ¹⁵¹ .

TNF-alfa = Factor de necrosis tumoral alfa; IL = Interleuquina; AGT = Angiotensinógeno; TGF-beta = factor de crecimiento beta; PAI-1 = inhibidor de la activación del plasminógeno 1; PCR = Proteína C reactiva; SAA = amiloide A, C3 = factor 3 del sistema del complemento; ASP = proteína estimuladora de la acilación; ZAG = Glicoproteína zinc-alpha 2; AAT = alfa I -antitripsina; RBP4 = proteína transportadora de retinol 4.

niveles de IL-6 se han encontrado elevados en sujetos obesos, tanto en suero como en tejido adiposo blanco. Los adipocitos contribuyen al 30% de los niveles circulantes de IL-6, siendo la aportación más alta en la grasa visceral que en la grasa subcutánea⁹. 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 IMC¹⁹. Sin embargo, los niveles descienden en suje-

tos obesos que participan en estudios de intervención basados en dieta y ejercicio²⁰.

La asociación entre medidas de sensibilidad a la insulina, diabetes tipo 2 y niveles de IL-6²¹ indicada por algunos autores, establece que niveles elevados de IL-6 pueden predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en algunos casos²². La presencia de diabetes tipo 2 en humanos se ha relacionado con polimorfismos en el promotor del gen de la IL-6²³. Sin embargo, el papel de la IL-6 en la resistencia insulínica ha sido cuestionado,

ya que algunos autores no han encontrado modificaciones en el metabolismo glucídico tras la administración aguda de IL-6, sugiriendo que la IL-6 *per se* es improbable que esté vinculada al desarrollo de la resistencia insulínica en humanos²⁴.

También, se han postulado que la IL-6 podría ser el nexo de unión entre inflamación, obesidad, estrés y enfermedad cardiovascular²⁵, proponiendo el papel de la IL-6 en la patogénesis de los trastornos coronarios²⁶. Por otra parte, la IL-6 es un potente inductor de la respuesta de fase aguda hepática, estimulando la producción de un gran número de proteínas como son el fibrinógeno, la proteína C reactiva, la haptoglobina y la proteína sérica del amiloide A, con las implicaciones que todas ellas tienen en los procesos inflamatorios⁶.

Angiotensinógeno (AGT)

La producción de AGT en respuesta a la inflamación o al estado de shock, es el motivo por lo que se reconoce como una proteína de fase aguda⁶. El AGT forma parte del primer eslabón en la activación del sistema renina-angiotensina¹⁸. La principal característica de este sistema es la regulación de la presión sanguínea y el shock hipovolémico.

En relación con la obesidad, se ha observado una sobreexpresión de AGT en tejido adiposo visceral, mostrando una correlación positiva con el IMC. También, se ha hallado una correlación directa entre los niveles plasmáticos de AGT y los niveles de leptina y el IMC²⁷. Al igual que el TNF-alfa, el AGT se asocia con efectos negativos sobre la hipertensión, diabetes, dislipemia, infecciones y cáncer¹⁸.

Factor de crecimiento TGF-beta

EL TGF-beta —en inglés “Transforming Growth Factor”— es una citoquina multifuncional producida por una variedad de células, entre ellas los adipocitos, que es capaz de regular el crecimiento y la diferenciación de numerosos tipos celulares²⁸. Los niveles de TGF-beta1 podrían explicar parte de la conexión molecular que existe entre trastornos tales como la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el tabaquismo y alteraciones asociadas a fibrosis²⁹.

Además de sus propios efectos, el TGF-beta guarda relación con otros biomarcadores del estado inflamatorio, mostrando ser un agente inductor de la síntesis de PAI-1 en tejido adiposo humano, y a su vez, el TNF-alfa un potente inductor de TGF-beta1 en tejido adiposo³⁰. Así, se ha propuesto que el TGF-beta1 es de especial relevancia en la elevación de la expresión de PAI-1 encontrada en sujetos con obesidad mórbida asociada a resistencia insulínica³¹. Por otro lado, se ha observado que con la pérdida de peso, los niveles de TGF-beta disminuyen significativamente³².

Inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI-1)

El PAI-1 es un factor protrombótico secretado entre otras células por los adipocitos⁵. La relación entre PAI-1 y trastornos cardiovasculares está firmemente establecida, pero también se ha vinculado a otras patologías. Así, diversas investigaciones llevadas a cabo en humanos muestran que el PAI-1 está aumentado en situaciones de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y estados proinflamatorios^{5,31}. Un estudio reciente propone que la medida de PAI-1 podría ser un predictor útil de diabetes tipo 2, independientemente de síndrome metabólico, permitiendo identificar individuos con riesgo de diabetes³³.

La síntesis de PAI-1 es inducible y se ha especulado que la obesidad y la resistencia insulínica representan una situación favorable para la expresión de inductores de su síntesis, entre ellos la insulina, el TNF-alfa y el TGF-beta^{28,30,31}. La expresión de PAI-1 y TGF-beta1, así como el BMI, están estrechamente relacionados en tejido adiposo de sujetos con obesidad mórbida³¹. Recientemente, se ha publicado que es un componente del síndrome metabólico, estando los niveles significativamente aumentados en estos sujetos³⁴. Por el contrario, los niveles de PAI-1 disminuyen significativamente cuando hay pérdida de peso³².

Interleuquina 18 (IL-18)

La IL-18 es una citoquina proinflamatoria secretada por adipocitos humanos con propiedades aterogénicas a través de efectos sobre la IL-6, TNF-alfa y el interferón-gamma, que se ha propuesto como un mediador clave en la inflamación subclínica asociada con obesidad abdominal y, en particular, como un nexo de unión entre la obesidad y complicaciones asociadas, principalmente las ECV, la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2³⁵.

Los niveles de IL-18 se han encontrado elevados en mujeres obesas, mostrando una asociación positiva con el peso corporal y con el depósito de grasa abdominal, reduciendo sus niveles tras un año de intervención con dieta hipocalórica³⁶. En relación a la glucemia, una situación aguda de hiperglucemia provoca un aumento en los niveles de IL-18 en humanos, mediado por el estrés oxidativo³⁶. Igualmente, la diabetes tipo 2 se asocia con niveles más elevados de esta citoquina³⁷.

La IL-18 también se ha relacionado positivamente con criterios clínicos de síndrome metabólico como IMC, circunferencia de la cintura, glucosa en ayuno y niveles de insulina y negativamente con los niveles de colesterol-HDL en sujetos obesos³⁸. En este sentido, la IL-18 se ha involucrado en la patogénesis del síndrome metabólico³⁸.

En relación con otras citoquinas, se ha publicado que en humanos el TNF-alfa induce la expresión de IL-18 en tejido muscular y no en tejido adiposo, mientras que

la IL-6 no afecta a la expresión en ninguno de los dos tejidos estudiados²⁴. Los niveles de IL-18 se han correlacionado con los de proteína C reactiva (PCR), una proteína de fase aguda de producción hepática, en pacientes con diabetes tipo 2³⁷.

Leptina

La leptina es una hormona sintetizada mayoritariamente en tejido adiposo, que cruza la barrera hematoencefálica hacia el hipotálamo estimulando neuronas anorexígenas y glucosensitivas y reduciendo la sensación de apetito³⁹. Además, la leptina incrementa el gasto energético, por lo que disminuye la eficiencia metabólica y su expresión génica está regulada entre otros factores por la ingesta y por la insulina, la cual estimula la secreción de leptina en periodos de sobrealimentación³⁹.

Los niveles circulantes de leptina se encuentran aumentados en sujetos obesos y son proporcionales a la masa grasa corporal, siendo considerada como una señal de reserva energética de nuestro organismo que se asocia a una situación de resistencia a la misma⁴⁰. Por el contrario, sus niveles disminuyen en sujetos con anorexia nerviosa, demostrando que la regulación fisiológica de la leptina se mantiene en relación al estado nutricional, incluso en situación extrema de pérdida de peso y grasa corporal⁴¹. El ayuno y la malnutrición son dos situaciones asociadas a bajos niveles circulantes de leptina⁴². También, se ha sugerido que la pérdida de peso presente en determinadas condiciones patológicas se debe al aumento encontrado en los niveles de leptina⁴³.

Actualmente se sabe que además de sus efectos centrales está implicada, *per se* o por sinergismo con otras citoquinas en la patogénesis de la inflamación y de trastornos autoinmunes⁴⁰. La leptina y su receptor muestran similitud estructural y funcional con la IL-6⁴². Aunque varios estudios han indicado que el tratamiento con TNF-alfa incrementa los niveles de leptina en humanos⁴⁴, otros no han encontrado correlación estadísticamente significativa⁴⁵.

También se ha publicado un aumento en su síntesis en respuesta a la infección aguda, sepsis y secreción de mediadores de la inflamación como IL-1⁴⁶. Varios estudios han implicado a la leptina en la patogénesis de trastornos inflamatorios autoinmunes como la diabetes tipo 1, artritis reumatoide, osteoartritis e inflamación intestinal⁴².

Así, desde su descubrimiento no sólo se cita su papel en la regulación del peso corporal, la leptina es un nexo de unión entre el sistema neuroendocrino y autoinmune, regula el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, maduración del sistema reproductivo, hematopoyesis, angiogénesis y el desarrollo fetal⁴².

Por otra parte, la pérdida de peso reduce los niveles circulantes de leptina y al mismo tiempo en esta situación son más bajos los niveles de marcadores de la

inflamación asociados a obesidad⁴⁷. Sin embargo, la administración de leptina exógena durante la pérdida de peso en población obesa no validó la hipótesis del papel proinflamatorio de la leptina en la obesidad humana¹⁷. Así, se necesitan nuevas investigaciones acerca del papel de la leptina actuando como adipocina proinflamatoria.

Resistina

La resistina es una hormona secretada por los adipocitos que pertenece a una familia de proteínas rica en cisteína⁴⁸. Inicialmente se demostró su presencia en adipocitos de ratón, aumentando su secreción en ratones obesos con resistencia a la insulina, aunque las expectativas generales no han podido cumplirse totalmente respecto a su vinculación insulina mecanística. Así, se postuló que la resistina era el nexo de unión entre la obesidad y la resistencia insulínica⁴⁹. Actualmente, se ha propuesto que la resistina es una citoquina proinflamatoria⁵⁰. Así, la resistina al igual que otras adipocinas podría contribuir a los trastornos metabólicos directamente o a través de los procesos inflamatorios⁵¹.

Sin embargo, los resultados en humanos son contradictorios y varias cuestiones permanecen todavía sin aclarar en esta área de investigación⁴⁸. En este sentido, se ha indicado en algunos trabajos que la resistina no está asociada con obesidad o con la resistencia a insulina en humanos, así no se observa disminución en los niveles séricos de resistina a pesar de la disminución en el peso y la mejora en la sensibilidad insulínica encontrada en sujetos con obesidad mórbida y síndrome metabólico⁵². Tampoco se obtuvo asociación entre la resistina y medidas de adiposidad, o de resistencia insulínica, ni con la glucosa plasmática en ayunas ni con la mayoría de parámetros del perfil lipídico analizados, salvo negativamente con los niveles de colesterol-HDL⁵³. En otro estudio, los niveles de resistina se asociaron con la obesidad, pero no con la resistencia insulínica⁵⁴. Igualmente, otros autores indican que la resistina no puede ser considerada como mediador importante en la resistencia insulínica o el síndrome metabólico en humanos⁵⁵. Sin embargo, recientemente se ha publicado que los niveles de resistina se correlacionan con determinantes de síndrome metabólico⁵⁶.

Respecto a la inflamación, los niveles de resistina se han correlacionado con marcadores como el TNF-alfa, la IL-6 y la PCR, en sujetos con trastorno inflamatorio severo, presentando los niveles de resistina más elevados⁵⁷. Sin embargo, no se obtuvo asociación entre resistina y estos marcadores en diabetes tipo 2 y tampoco los niveles de resistina estuvieron elevados en estos pacientes⁵⁷. Otros autores han encontrado asociación con marcadores de la inflamación en sujetos con diabetes tipo 2⁵⁸.

También, la resistina se ha relacionado con procesos inflamatorios como la aterosclerosis y artritis⁵⁰. Varios estudios han propuesto a esta hormona como un factor

de riesgo cardiovascular y potencial responsable en la disfunción endotelial y de lesiones ateroscleróticas. Así, se ha sugerido su papel en la inflamación vascular, dado que puede inducir la expresión de moléculas de adhesión tales como VCAM-I y ICAM-I sobre células endoteliales vasculares, efecto que puede ser inhibido por adiponectina. También se ha señalado⁵¹ que la resistina estimula la síntesis y secreción de otras citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, la IL-12, la IL-6 a través del factor nuclear KB (NF-kB). La inducción de citoquinas puede contribuir a la resistencia insulínica, obesidad y otras complicaciones asociadas⁵.

Al día de hoy, más información de la que se dispone se requiere para aclarar el posible papel de la resistina en la patogénesis de la obesidad y de la diabetes tipo 2 y comprobar la hipótesis postulada por algunos autores de que la resistina es liberada en respuesta a una inflamación crónica de bajo grado y tiene propiedades antioxidantes⁵⁹.

Proteína C reactiva (PCR)

Esta proteína de fase aguda es producida en el hígado, cuya elevación está mediada por citoquinas producidas en el tejido adiposo⁶⁰. En relación con la obesidad y complicaciones asociadas, se ha observado la presencia de una inflamación sistémica de bajo grado en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (ECV), caracterizado por altos niveles en suero de PCR, entre otros biomarcadores⁶¹. Así, la PCR se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente y se ha asociado positivamente con el peso, con el IMC, con otras medidas de adiposidad y con la resistencia insulínica^{61,62}.

Sin embargo, el ejercicio físico y la pérdida de peso provocan una disminución importante tanto en el peso total y grasa corporal como en los niveles de PCR²⁰. En otro estudio, la disminución encontrada en los niveles de PCR tras dieta y ejercicio se asoció con cambios favorables en la adiposidad abdominal y en el metabolismo lipídico, reflejado en los niveles de trigliceridemia y ácidos grasos libres⁶⁰. De este modo, el descenso en los niveles de PCR originado por el estilo de vida más saludable podría explicar en parte estos efectos cardiosaludables⁶².

En un estudio reciente, la adiposidad se ha relacionado estrechamente con bajo grado de inflamación sistémica en hombres y mujeres, pero la asociación ha sido más importante en mujeres, especialmente para la PCR, concluyendo que la reducción de peso como medida de prevención de un estado de inflamación subclínico podría ser particularmente efectiva en el sexo femenino¹⁹.

Amiloide A (SAA)

El SAA forma parte de una familia de apolipoproteínas, que hasta el momento se pensaba que estaban

expresadas sólo en hepatocitos, pero que ahora se conoce que también se secretan en tejido adiposo de humanos y cuya producción está regulada por factores nutricionales⁶³. El SAA junto con la PCR son las principales proteínas producidas en el hígado en respuesta a la inflamación, elevando su concentración en plasma rápidamente en una forma similar desde 100 a 1.000 veces al cabo de 1-2 días del inicio de la inflamación⁶⁴. Además se sugiere que podrían contribuir a las complicaciones sistémicas de la obesidad. En este sentido, se ha demostrado que existe una asociación positiva entre los niveles de SAA y medidas de adiposidad como el IMC, el índice cintura/cadera, los niveles de PCR y los niveles de leptina¹⁹.

En relación al metabolismo lipídico, en condiciones inflamatorias, como por ejemplo traumatismos, sepsis y artritis reumatoide, se ha comprobado que el SAA podría ser responsable de la disminución de los niveles de colesterol-HDL⁶⁵. Este efecto podría explicar los bajos niveles de colesterol-HDL observados en la obesidad y aclarar su significación en el proceso de aterosclerosis⁶⁶. Recientemente se ha postulado que la PCR y el SAA contribuyen al rápido reciclaje del colesterol y de los fosfolípidos para la síntesis de membranas de millones de nuevas células que se necesitan en la fase aguda de la inflamación y en el proceso de reparación⁶⁴.

Ácido siálico (AS)

El análisis de los niveles de ácido siálico o ácido N-actilneuramínico (AS) en suero se ha propuesto como una medida útil para determinar el estado inflamatorio de un individuo, encontrando su aplicación en estudios epidemiológicos a gran escala⁶⁷.

El AS, tiene menor variabilidad intraindividual en el tiempo que otros marcadores potenciales de inflamación, proporcionando información más significativa de un estado inflamatorio habitual⁶⁷. Además de ser el marcador más estable, puede también ser un indicador útil de la respuesta total de fase aguda⁶⁷.

Los niveles de ácido siálico, como la PCR, están asociados positivamente con el peso, el IMC, el índice HOMA-IR, la dislipidemia y la hipertensión; pero mientras que el ácido siálico muestra una asociación significativa e independiente del IMC, no ocurre lo mismo con la PCR⁶⁷. Además, el AS actúa como un marcador integrado de un número de proteínas de fase aguda y es representativo de la respuesta total, mientras que la PCR es simplemente una de las diversas proteínas de fase aguda, que pueden ser liberadas por el hígado como parte del proceso inflamatorio⁶⁸.

También son importantes las diferencias entre la PCR y el AS con relación a los signos clínicos individuales del síndrome metabólico. Así, por ejemplo, el AS muestra una relación más importante con los factores relacionados con la hipertensión y la dislipemia que la PCR. Así, estos autores concluyen que la PCR puede no reflejar la verdadera interrelación entre la inflama-

ción y el riesgo metabólico, mientras que el ácido siálico, un marcador más estable y más representativo de toda la respuesta de fase aguda, puede ser más apropiado para estudiar las enfermedades relacionadas con la obesidad⁶⁷.

Además, el ácido siálico se considera un factor de riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2⁶⁹. Así, se han descrito niveles elevados de ácido siálico en sujetos con dislipidemia, resistencia insulínica, diabetes mellitus y enfermedades coronarias⁷⁰. También, se ha propuesto que la resistencia insulínica pudiese ser el resultado de un aumento en los niveles de ácido siálico en suero⁶⁹. En otro estudio se concluyó que la medida de ácido siálico como un marcador de inflamación podría ser valorado como un parámetro independiente en la identificación de sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y, en estos casos, se podrían beneficiar con un tratamiento antiinflamatorio⁷¹.

Además, se ha observado una correlación significativa entre los niveles séricos de ácido siálico y los niveles de leptina, sugiriendo de este modo, que niveles elevados de ácido siálico están relacionados con los marcadores de la obesidad y del metabolismo del tejido adiposo, lo que podría ayudar a explicar su papel como posible indicador de riesgo cardiovascular y justificar el hecho de que elevadas concentraciones de ácido siálico preceden al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, en determinadas circunstancias⁶⁹.

Fibrinógeno.

El fibrinógeno, al igual que la PCR y el SAA, es una proteína reactante de fase aguda de origen hepático, cuya producción está controlada por la IL-6, aparentemente⁷². Estando bien establecido que el fibrinógeno es un factor muy importante de riesgo cardiovascular⁷³. Dado que la obesidad está asociada a aterosclerosis, varias investigaciones se han encaminado al estudio de posibles asociaciones entre el fibrinógeno y la obesidad.

Los niveles de fibrinógeno se han correlacionado de forma positiva con medidas de adiposidad tales como el IMC, la circunferencia de la cintura, el índice cintura-cadera y el porcentaje de grasa corporal¹⁹. Por otra parte, los niveles de fibrinógeno se han visto disminuidos con la pérdida de peso⁷⁴. También se ha observado que niveles elevados de fibrinógeno predisponen a los pacientes obesos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas³².

Marcadores de disfunción endotelial

En la obesidad está presente un bajo grado de inflamación y, dado que la inflamación contribuye a disfunción endotelial, son varias las investigaciones que estudian la influencia de marcadores de disfunción endotelial en la obesidad y patologías asociadas⁷⁵. La disfunción endotelial y la inflamación podrían mediar

la relación entre obesidad central, resistencia insulínica e incidencia de diabetes presente en mujeres obesas⁷⁶.

Algunos marcadores de disfunción endotelial y predictores de aterosclerosis como el factor von Willebrand (FvW) y el *PAI-1*, son también predictores independientes de diabetes y riesgos asociados a diabetes⁷⁷. Varios estudios han publicado una elevación en los niveles de FvW en sujetos obesos^{61,75}, encontrando una asociación con los niveles de TNF-alfa en plasma⁷⁸. La resistencia insulínica y la diabetes tipo 2 guardan relación con la activación endotelial⁷⁹. Así, una correlación positiva entre el FvW y el índice HOMA-IR se obtuvo en niños obesos y adolescentes después de ajustar los datos para la edad, sexo, IMC y la masa corporal⁶¹. También, la obesidad y la resistencia insulínica se han asociado con niveles elevados de otros biomarcadores de disfunción endotelial tales como las moléculas solubles de adhesión (*sCAM*) y las selectinas^{61,75,79}.

La molécula de adhesión intracelular soluble de tipo 1 (*sICAM-1*) es un residuo peptídico glicosilado que comprende una parte extracelular de la ICAM-1, miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas con un papel crítico en muchos procesos inflamatorios⁸⁰. La expresión de CAM's está regulada por el factor de transcripción NF-κB, cuya liberación es inducida por varios mediadores de la inflamación como IL-1, TNF-alfa y angiotensina⁸¹. Una elevación de los niveles de *sICAM-1* es frecuente en distintas situaciones patológicas relacionadas con la inflamación, incluyendo obesidad, diabetes tipo 2 y trastornos cardiovasculares⁸². Así, *sICAM-1* se ha correlacionado positivamente con obesidad central⁸³ y trigliceridemia e inversamente con los niveles de colesterol-HDL⁸⁴. La elevación en sujetos obesos podría ser debida a un aumento en la expresión de esta proteína por los adipocitos⁸². Otros autores relacionan los niveles elevados de *sICAM-1* en la obesidad con el TNF-alfa y la resistencia insulínica⁸⁵.

Una investigación reciente cuyo objetivo ha consistido en estudiar la asociación entre medidas convencionales de obesidad y síndrome metabólico con cuatro diferentes moléculas de adhesión celular (selectina-sP, selectina-sE, *sICAM-1*, *sVCAM-1*) en hombres y mujeres de diferente origen étnico, ha concluido que la asociación depende del tipo de molécula de adhesión y que la relación más fuerte se encontró entre la sE-selectina y el índice cintura/cadera⁸⁶. Estos autores postulan que niveles de selectina-sE un 2% más altos aproximadamente, estarían asociados con 1 unidad más de IMC y con 0,01 unidades más de índice cintura/cadera⁸⁶. En esta misma línea, la selectina-E mostró una correlación positiva con el IMC, colesterol y triglicéridos en niños y adolescentes con obesidad, hipertensión y diabetes⁸⁷.

En una revisión acerca de la influencia del estilo de vida sobre estos marcadores, concretamente la práctica del ejercicio físico, el tabaquismo, la ingesta de alcohol y el efecto de distintos nutrientes sobre *sICAM-1*⁸¹, se ha concluido que la determinación de la concentración de *sICAM-1* podría ser de utilidad para comprobar la eficacia de la intervención dietética y la práctica de

ejercicio físico en el tratamiento de la aterosclerosis, una complicación asociada a la obesidad, aunque nuevas investigaciones al respecto son necesarias. El patrón de dieta mediterránea también se ha asociado de forma inversa con los niveles séricos de TNF-alfa y de VCAM-1⁸⁸.

Factor 3 del complemento y la proteína estimuladora de la acilación (ASP)

El sistema del complemento es esencial en los mecanismos de inmunidad innata⁸⁹. El tercer componente del complemento (C3) es una proteína reactante de fase aguda de producción hepática, además de ser una citoquina que puede ser secretada por adipocitos y macrófagos activados por inflamación⁸⁹. El C3 juega un papel central, ya que participa en las tres vías de activación del complemento: clásica, alternativa y vía de la lectina⁹⁰. Así, una elevación de la concentración de C3 se ha asociado, entre otros factores, con la ECV⁹¹, el índice HOMA-IR, la ganancia de peso^{6,92}, la circunferencia de la cintura y con niveles elevados de triglicéridos en ayunas y en situación postprandial, proponiéndolo como un factor de riesgo coronario⁹³, de desarrollo de diabetes⁹⁴, de obesidad⁹² así como un marcador útil para la identificación de sujetos con el síndrome metabólico⁹⁵.

La ASP es una de las hormonas producidas por los adipocitos como resultado de la interacción de los factores del complemento C3, factor B y adipsina (factor D), dando lugar a la formación de un derivado de C3, C3adesArg, denominado ASP. Al igual que C3, los niveles de ASP aumentan en situación de obesidad, diabetes y ECV⁹⁶.

La ASP incrementa la eficiencia de la síntesis de triglicéridos en los adipocitos vía acciones paracrin/autocrin, estimula la absorción de glucosa, activa la diacilglicerol acil transferasa (DGAT) e inhibe la actividad de la lipasa sensible a hormonas⁹⁷. El resultado de la acción de la ASP es un rápido aclaramiento lipídico postprandial⁹⁸. Por ello, el sistema C3/ASP ha sido propuesto como un regulador del metabolismo de los ácidos grasos en tejido adiposo.

En este sentido, los ratones genéticamente deficientes en C3 y, por tanto, incapaces de sintetizar ASP presentaron hiperfagia con reducción en el peso corporal, en la masa grasa y en los niveles de leptina, así como un aumento en el gasto energético y una mejora en la sensibilidad a la insulina mostrando resistencia a la ganancia de peso a pesar de ingerir una dieta alta en grasa⁹⁹. Por ello, la deficiencia en ASP se ha propuesto como una protección para el desarrollo de obesidad⁹⁶. También se ha señalado que un aumento en los niveles de C3 y ASP en niños obesos puede predisponer hacia un aumento en los depósitos grasos, contribuyendo a la aparición de obesidad en el futuro¹⁰⁰. Por el contrario, el ayuno y la pérdida de peso disminuyen los niveles de C3 y ASP¹⁰¹.

Entre los principales reguladores de la secreción de ASP se encuentran la insulina, los quilomicrones y el

ácido retinoico¹⁰². La insulina podría mediar la disminución en la secreción de ASP durante la restricción energética, así como el incremento encontrado a las 4-5 horas después de las comidas¹⁰³. Los lípidos circulantes también desempeñan un papel importante en la regulación de ASP, dado que está indicado que los quilomicrones incrementan su secreción de forma importante en cultivos de adipocitos humanos *in vitro*¹⁰⁴. Otro mediador es el ácido retinoico, transportado por los quilomicrones, el cual se ha asociado con un aumento en la síntesis de ASP¹⁰⁵. Además de los componentes postprandiales, la síntesis hepática de C3 es estimulada por varias citoquinas como la IL-6 y el TNF-alfa⁹⁶.

Haptoglobina (Hp)

La haptoglobina es una proteína de fase aguda, cuya síntesis en el hígado aumenta durante la inflamación¹⁰⁶. Además de su síntesis hepática, se ha demostrado su presencia en tejido adiposo de ratón¹⁰⁷ y su liberación por cultivos primarios de adipocitos humanos, siendo mayor la cantidad aportada por el tejido visceral que subcutáneo, pero en cualquier caso muy inferior a los niveles circulantes¹⁰⁸. Además, estos investigadores concluyen que las células no grasas son aparentemente más responsables que los adipocitos de la liberación de Hp. Entre los factores que regulan su secreción en el hígado y tejido adiposo se encuentran el TNF-alfa y la IL-6, entre otros¹⁰⁹.

Los niveles de Hp mostraron correlación con los niveles de insulina, colesterol total, IMC, porcentaje de grasa corporal y oxidación lipídica en sujetos sanos¹¹⁰. Otros autores han encontrado asociación con el IMC, la leptina, la PCR y la edad, proponiéndolo como un marcador de adiposidad en humanos¹¹¹. La Hp, junto con otras proteínas plasmáticas sensibles a inflamación (ISPs) se ha relacionado con la ganancia de peso a largo plazo⁶, así como con el aumento en el riesgo cardiovascular de los sujetos obesos¹¹².

A pesar de la asociación encontrada entre los niveles de Hp y el IMC¹¹³, su aplicación como marcador de adiposidad en estudios epidemiológicos se debería realizar con cautela debido al diferente comportamiento presentado por los 3 principales fenotipos (Hp 1-1; 2-1; 2-2) de la Hp¹⁰⁹.

Glicoproteína zinc-alfa 2 (ZAG)

Una sobreexpresión de ZAG se presenta en una gran variedad de tumores de tipo maligno y por ello es utilizada como marcador de cáncer¹¹⁴. *In vivo*, la administración de ZAG a ratones indujo pérdida de peso y de masa grasa¹¹⁵. Estos resultados fueron atribuidos a un efecto lipolítico junto con un incremento en el gasto energético, debido a un aumento dependiente de la dosis en la expresión de UCP-1 en tejido adiposo marrón¹¹⁵. *In vitro*, la incubación con ZAG de adipocitos aislados de ratón esti-

muló la lipólisis de manera dosis-dependiente¹¹⁵. La ZAG también se ha asociado, a través de su acción lipolítica en tejido adiposo, con la pérdida de peso y masa grasa en la caquexia presentada por ratones con cáncer¹¹⁶.

En esta línea se ha publicado que ZAG es un factor implicado en la movilización de lípidos, expresado y secretado por adipocitos humanos, resultando ser una nueva adipoquina^{106,117}. La expresión génica de ZAG en adipocitos humanos es estimulada por agonistas PPAR-gamma y suprimida por TNF-alfa, como la adiponectina¹¹⁷. La sobreexpresión de ZAG condujo a un aumento en la expresión de adiponectina, sugiriendo la conexión entre ambas adipoquinas¹¹⁸. Estos autores proponen este gen ZAG como gen candidato en la regulación del peso corporal¹¹⁸.

Eotaxina

La eotaxina es un potente agente quimiotáctico de eosinófilos asociada con patologías respiratorias¹¹⁹. Dado que el asma se incluye entre las complicaciones asociadas a la obesidad, y que otras quimioquinas han sido implicadas en la obesidad, la posible asociación entre eotaxina y obesidad resulta de interés, sin embargo existe poca información todavía en esta área.

Recientemente se ha publicado que los niveles circulantes de eotaxina y su expresión en tejido adiposo aumentaron en situación de obesidad tanto en ratones como en sujetos con obesidad mórbida, siendo la principal fuente el estroma vascular¹¹⁹. En ese mismo estudio se observó que la pérdida de peso inducida por la dieta conduce a una reducción en los niveles plasmáticos de eotaxina en sujetos obesos.

Visfatina

La visfatina, inicialmente conocida como un factor mejorador de colonias de células pre-linfoцитos B (PBEF), es una adipoquina secretada principalmente por la grasa visceral que mimetiza los efectos de la insulina y cuya expresión y niveles plasmáticos se incrementan durante el desarrollo de la obesidad¹²⁰. Aunque su producción se atribuye al tejido adiposo visceral, también está presente en músculo esquelético, hígado, hueso, médula, linfocitos; su expresión está regulada por citoquinas que promueven la resistencia insulínica, como IL-1beta, TNF-alfa y IL-6¹²¹. Aunque la afinidad de la visfatina por el receptor de la insulina parece similar a la insulina, su concentración es mucho más baja en condiciones fisiológicas. Además, ésta adipoquina no parece estar regulada por factores nutricionales¹²¹.

Entre los efectos fisiológicos de la visfatina se citan su capacidad simultánea para facilitar la adipogénesis y mimetizar los efectos de la insulina, proponiendo que la visfatina podría tener una doble función una autocrina/paracrina sobre tejido adiposo visceral, facili-

tando la diferenciación y el depósito de grasa, y otra endocrina modulando la sensibilidad a la insulina en órganos periféricos¹²¹. En este sentido, sus efectos resultan paradójicos, mientras que mejora la sensibilidad a la insulina, siendo beneficiosa para la diabetes, por el contrario favorece el depósito de grasa visceral contribuyendo a la obesidad¹²¹.

El hecho de que sus niveles aumenten conforme lo hace la grasa visceral y que estén correlacionados con la grasa visceral pero no subcutánea, establece una posible relación entre esta adipoquina y el síndrome metabólico¹²⁰. Sin embargo y, a pesar de su nombre (Visceral fat, Visfatina), por el momento no puede ser considerada como un marcador de acumulación de grasa visceral¹²².

También se ha planteado si la visfatina podría ser el nexo entre la obesidad intra-abdominal (visceral) y la diabetes¹²¹. En este sentido, se trata de una adipoquina, cuya expresión en tejido adiposo y sus niveles en sangre, se encuentran elevados en sujetos con diabetes tipo 2 y obesos¹²³. Sin embargo, la pérdida de peso tras una reducción quirúrgica del estómago supuso una disminución en los niveles plasmáticos de visfatina en sujetos con obesidad mórbida, hecho que fue relacionado con cambios en la resistencia insulínica¹²⁴.

Otros autores implican a la visfatina en la patogénesis de la diabetes tipo 2, tras encontrar una asociación independiente y significativa en pacientes diabéticos¹²⁵. Estos sujetos presentaron además una asociación entre los niveles de visfatina plasmáticos y el índice cintura/cadera. También se ha publicado que la visfatina y la insulina se unen por diferentes regiones al receptor y que la visfatina, a diferencia de la insulina, podría jugar un papel en la homeostasis de la glucosa, a través de una alteración del proceso de síntesis de insulina o de los mecanismos intracelulares por lo que podría contribuir a la patogénesis de la diabetes tipo 2¹²⁵.

Recientemente se ha publicado que el incremento en la población de macrófagos encontrado en la grasa visceral de sujetos obesos podría ser responsable del aumento observado en la producción de quimioquinas, así como de resistina y la visfatina¹²⁶. Estos resultados han llevado a proponer que la visfatina junto con la adiponectina podrían ser consideradas como marcadores del estado inflamatorio¹²⁶. Con los resultados obtenidos hasta el momento, hay que indicar que son necesarias más investigaciones para conocer la actividad biológica de la visfatina y poder establecer su papel biológico y clínico.

Apelina

La apelina es un ligando endógeno del receptor acoplado a la proteína G (APJ), sintetizada como una preproteína de 77 aminoácidos que da lugar a varias formas activas, principalmente la apelina-36, apelina-13, apelina-12 y apelina-17¹²⁷. Entre sus funciones fisiológicas se citan la regulación de la función cardio-

vascular, homeostasis de los fluidos, regulación de la sed, destacando su implicación en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, su participación en la función inmune (inhibición de la infección con HIV) y su papel como adipocina¹²⁸.

La expresión de éste péptido ocurre en varios tejidos tanto de rata como humanos y entre ellos se encuentra el tejido adiposo¹²⁹. En humanos, sus niveles se encuentran aumentados en situación de obesidad¹²⁹, habiéndose hallado una correlación positiva con los valores de IMC en obesos mórbidos¹³⁰. El sistema cardiovascular parece ser una fuente mayoritaria de apelina, ejerciendo una mejora de la función cardíaca y una disminución en la presión sanguínea lo que ha contribuido al planteamiento de su utilidad en el tratamiento de la enfermedad coronaria y en la hipertensión¹³¹.

Otra función asociada con la apelina es la regulación de la ingesta. La expresión de apelina en áreas hipotálamicas relacionadas con la regulación del apetito ha llevado a la asociación de la apelina con la leptina. Así, hay autores que han postulado un papel de la apelina junto con la leptina y la orexina-A en la saciedad¹³⁰. Los resultados, tras la inyección intracerebroventricular de apelina-13, muestran una reducción de la ingesta en ratas¹³², sin embargo algunos autores indican que depende del tipo de péptido bioactivo administrado, siendo necesarios más estudios al respecto¹³⁰.

También la apelina se ha relacionado con la insulínemia, de forma que en ratones obesos con hiperinsulinemia se encuentra un incremento en su expresión en tejido adiposo, así como un aumento en sus niveles plasmáticos, mientras que se observa una reducción en su expresión tras el ayuno y un posterior reestablecimiento de los niveles tras la ingesta de comida¹²⁹. En este mismo estudio, sujetos obesos presentaron niveles elevados de apelina y de insulina, sugiriendo la influencia de la insulina sobre los niveles de apelina. Los resultados de algunas investigaciones con adipocitos humanos y de ratón parecen concluir que la insulina ejerce un control directo sobre la expresión génica de apelina en los adipocitos¹²⁹. Por otra parte, se ha publicado que el receptor APJ se expresa en los islotes pancreáticos y que su ligando la apelina, concretamente la apelina-26, inhibe la secreción de insulina estimulada por la glucemia en ratones tanto *in vivo* como *in vitro*¹³³.

Teniendo en cuenta el papel fisiológico de la apelina en el sistema cardiovascular y en el control de la homeostasis de la glucosa, algunos autores hipotetizan que la sobreproducción de apelina en la obesidad podría ser un mecanismo protector antes de que emerjan las patologías asociadas a la obesidad, tales como diabetes tipo 2 y alteraciones cardiovasculares¹³¹. Por otro lado, estos autores también han publicado una correlación entre la expresión de apelina y de TNF-alfa en tejido adiposo, sugiriendo un papel sinérgico entre ambos en las patologías asociadas a la obesidad, como inflamación crónica del tejido adiposo y la subsiguiente resistencia insulínica, siendo necesario profundizar en esta inves-

tigación¹³¹, de hecho estos autores cuestionan si la apelina es una adipocina *amiga o enemiga*.

Más información acerca de su implicación en la obesidad y la resistencia insulínica, así como sobre el papel fisiológico de los diferentes fragmentos a los que da lugar es necesaria para poder plantear su utilización como molécula terapéutica, tal y como han indicado algunos autores¹³⁴. También, debido a la relación entre la apelina y el sistema angiotensina y dada la implicación de éste sistema en gran variedad de acciones: presión arterial, estrés, regulación hipotalámica de hormonas adrenales, apetito, balance hídrico, termoregulación, regulación del eje adipoinular, se ha propuesto que investigar en esta área proporcionaría el desarrollo de nuevas moléculas con acciones terapéuticas¹³⁴.

Alfa1-antitripsina

La alfa1-antitripsina (AAT) es el principal inhibidor endógeno de las proteasas con serina del plasma humano y desempeña un papel importante en minimizar el daño proteolítico a los tejidos en los sitios de infección e inflamación¹³⁵. Como reactante de fase aguda, sus niveles circulantes incrementan rápidamente en respuesta a la inflamación o infección. Aunque su producción es principalmente hepática, los neutrófilos, los monocitos, y los macrófagos también expresan AAT en respuesta a una variedad de mediadores inflamatorios¹³⁵.

La AAT puede ejercer actividad biológica independiente de su función inhibidora de proteasas. La AAT inhibió la síntesis y liberación de TNF-alfa y de IL-1 inducida por el lipopolisacárido (LPS), mientras que favoreció la liberación de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 en monocitos humanos *in vitro* antiinflamatorios¹³⁵. Así, el aumento en los niveles de AAT se ha asociado con un efecto protector no sólo mediante el bloqueo de una excesiva actividad proteínica serina sino también mediante la regulación de la expresión de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios¹³⁵.

Por otra parte, la AAT da lugar a moléculas con actividad biológica distinta a la de su origen, ya que el fragmento carboxiterminal C-36, un producto de la degradación de la AAT, se ha detectado en placas de ateroma y relacionado con factores de transcripción inflamatorios, como la activación de NF-kB, PPAR alfa y gamma, en cultivos primarios de monocitos humanos¹³⁶. Recientemente se ha publicado que el C-36 modula la activación de monocitos humanos, mimetizando los efectos del lipopolisacárido, activando TNF-alfa, IL-1 beta, IL-8 y el factor nuclear NF-kB¹³⁷.

También la AAT se ha vinculado con la aterogénesis a través de su unión a receptores LDL y a receptores "basureros" como el CD36 que reconocen LDL oxidadas y median la acumulación de lípidos y la formación de células espumosas¹³⁸. El resultado de esta interacción es la producción de moléculas proinflamatorias por los monocitos activados. Así, los efectos del CD-36

pueden no sólo ser de importancia en la aterogénesis, sino también en otros procesos inflamatorios. A día de hoy, se carece aparentemente de información acerca de la implicación del C-36 en patologías como la obesidad. Sin embargo, se ha publicado que niveles elevados de proteínas sensibles a la inflamación, entre las que se citan la alfa1-antitripsina, pueden predecir la futura ganancia de peso⁶.

Vaspina

La vaspina fue identificada como un miembro de la familia de inhibidores de proteasa de serina y aislada de tejido adiposo visceral de ratas OLETF, un modelo animal de diabetes tipo 2 caracterizado por resistencia insulínica, obesidad abdominal, hipertensión y dislipemia¹³⁹. La expresión de vaspina en este tejido era muy elevada a la edad en que las ratas alcanzaron sobrepeso e insulinemia. Sin embargo, los niveles disminuyen tras el empeoramiento de la diabetes y la pérdida de peso. Igualmente, la administración de vaspina a 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, TNF-alfa, GLUT-4 y adiponectina¹⁴⁰. Estos resultados indican que la vaspina favorece la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo visceral en situación de obesidad¹⁴⁰.

En humanos, un estudio reciente también muestra a la vaspina como una adipocina asociada a la diabetes tipo 2 y a la obesidad¹⁴¹. En este trabajo la expresión de vaspina no se detectó en sujetos delgados (IMC < 25) y con tolerancia normal a la glucosa; sin embargo, su presencia fue más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El análisis estadístico reveló que el porcentaje de grasa corporal fue el predictor más importante de la expresión de vaspina visceral, mientras que la sensibilidad a la insulina lo fue de la expresión de vaspina subcutánea¹⁴¹.

Los autores concluyen que la regulación de la expresión génica de vaspina depende del depósito de grasa y que podría asociarse con parámetros de obesidad, resistencia insulínica y con el metabolismo de la glucosa¹⁴¹. También postulan que la expresión de vaspina en grasa humana podría ser un mecanismo compensatorio intrínseco en respuesta a la disminución de la sensibilidad a la insulina y a la descompensación en el metabolismo de la glucosa, tal y como ocurre en la obesidad, resistencia insulínica y diabetes tipo 2.

A pesar de los resultados indicados, no todos los pacientes diabéticos, obesos, con intolerancia a la glucosa presentaron expresión de vaspina detectable¹⁴¹. Además, trabajos *in vitro* muestran que la vaspina modula la acción de la insulina sólo en presencia de sus proteasas diana en el tejido adiposo¹⁴⁰. Así, más investigaciones acerca de los posibles mecanismos bajo los cuales se induce la expresión de vaspina son necesarias.

Omentina

La omentina, previamente conocida por su expresión en intestino y células endoteliales, es una adipocina expresada principalmente en tejido adiposo omental y apenas en tejido subcutáneo de primates, siendo las células vasculares estromales las responsables de su expresión, no las células grasas¹⁴². Este péptido de 313 aminoácidos contiene un dominio que está relacionado con el fibrinógeno. También se ha detectado en suero humano, aunque apenas se expresa en tejido adiposo de ratón^{142,143}.

Respecto a su papel biológico en humanos, se ha publicado que la omentina mejora la acción de la insulina, favoreciendo la absorción de glucosa en adipocitos de grasa omental y subcutánea, pudiendo estar implicada en la patogénesis de la obesidad y comorbilidades asociadas¹⁴². También se postula su participación en el metabolismo energético y en la distribución de grasa corporal¹⁴².

La omentina puede actuar como un factor paracrino mejorando la sensibilidad a la insulina y el metabolismo glucídico en grasa visceral, y adicionalmente, puesto que la omentina circula en sangre, puede actuar en otros órganos como el músculo, hígado y grasa subcutánea para mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo glucídico¹⁴². La omentina junto con la visfatina y la adiponectina son adipocinas con acción sensibilizadora a insulina frente a la resistina, TNF-alfa y la IL-6 que inducen resistencia insulínica¹⁴⁴.

La correlación de las acciones biológicas y la medida de su expresión en tejido adiposo omental, así como sus niveles circulantes en sujetos con o sin obesidad y morbilidades ayudará a definir su papel en estas patologías. Igualmente, la omentina podría permitir comprender mejor las diferencias fisiológicas entre grasa omental y subcutánea¹⁴². Por otro lado, la omentina se ha relacionado con trastornos inflamatorios intestinales como la enfermedad de Crohn, pudiendo estar relacionada con otros procesos inflamatorios¹⁴³.

Proteína transportadora de retinol (RBP4)

La proteína que transporta retinol 4 (RBP4) ha sido descrita recientemente como una adipocina que reduce la sensibilidad periférica y hepática a la insulina e incrementa la gluconeogénesis hepática a través de la activación de la fosfoenol piruvato carboxikinasa¹⁴⁵. Así, se ha propuesto¹⁴⁶ como un nuevo nexo de unión entre la obesidad y la resistencia a la insulina, presentando niveles séricos elevados de RBP4 sujetos obesos con insulino resistencia y diabetes tipo 2.

La RBP4 también tiene implicaciones clínicas en el metabolismo de los ácidos grasos, sugiriéndose que podría afectar a la acción de la insulina a través de la afectación del metabolismo lipídico¹⁴⁷. La asociación positiva de los niveles séricos de RBP4 con la sensibilidad a la insulina o con el metabolismo lipídico también se ha demostrado en sujetos no obesos y sin diabetes¹⁴⁷. Por ello, es necesario profundizar sobre el papel fisiológico y

las consecuencias derivadas de un aumento en los niveles de RBP4, ya que algunos autores han propuesto una reducción en su niveles como estrategia para el tratamiento de la diabetes no dependiente de insulina¹⁴⁶.

Ceruloplasmina

La ceruloplasmina (Cp) es la principal proteína plasmática transportadora de cobre (95%) sintetizada principalmente en el hígado, aunque otras células como los monocitos, astrocitos y células Sertoli también la expresan¹⁴⁸. Esta proteína reactante de fase aguda, incrementa su síntesis durante la inflamación, la infección, y en patologías asociadas¹⁴⁹. La Cp es un miembro de la familia de proteínas sensibles a la inflamación que incluye la alfa1-antitripsina, haptoglobina, orosomucoide, y fibrinógeno y cuyos niveles se han visto asociados a factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipercolesterolemia, la hipertensión y el aumento del peso corporal⁶.

Además de su función transportadora, se ha descrito una actividad ferroxidasa, y una acción moduladora de la coagulación, de la angiogénesis, inactivadora de aminas biogénicas y de defensa frente al estrés oxidativo¹⁵⁰. Debido a su actividad ferroxidasa, la Cp se ha relacionado con el metabolismo del hierro catalizando la oxidación de hierro ferroso a férrico. Esta actividad se ha propuesto como un mecanismo por el cual la Cp tiene efectos antioxidantes, reduciendo el estrés oxidativo a través de la inhibición de la reacción de Fenton la cual utiliza hierro ferroso para generar ROS, especies reactivas de oxígeno^{150,151}. Por el contrario, varias investigaciones han propuesto un efecto prooxidante para la Cp¹⁵¹.

La obesidad central también se ha relacionado con niveles elevados de Cp, postulándose que la determinación de esta proteína en pacientes con obesidad central

podría ser útil para identificar pacientes con alto riesgo de infarto de miocardio¹⁵². Igualmente, niveles elevados de Cp y cobre se han asociado con la tolerancia a la glucosa y la diabetes¹⁵³, así como con los niveles de homocisteína, importante factor de riesgo cardiovascular¹⁵⁴.

El mecanismo por el cual la Cp puede contribuir al desarrollo de patologías permanece en estudio, pero se acepta que situaciones que favorezcan el estrés oxidativo pueden ocasionar la liberación del cobre de la molécula de Cp y, de este modo, el cobre libre reaccionar con factores prooxidantes favoreciendo la formación de ROS. Además, la actividad de enzimas para las cuales el cobre es un buen cofactor, por ejemplo la superóxido dismutasa (SOD), se verían perjudicadas y, de igual modo, la actividad ferroxidasa que depende de la integridad de la molécula, creando alteración en el metabolismo del hierro y favoreciendo su acumulación. Así, resulta que niveles elevados de Cp pueden no ser necesariamente patológicos sino más bien el estado oxidativo es el que puede determinar si la Cp es o no patológica¹⁵⁰.

Teniendo en cuenta los resultados mostrados hasta la fecha, la Cp puede tener efecto prooxidante o antioxidante, dependiendo de la integridad de su estructura. El papel de la Cp en situaciones de estrés oxidativo y como marcador del estado inflamatorio requiere nuevas investigaciones.

Otros marcadores

La adiponectina y la desnutrina son otros marcadores que también se han relacionado con el estado inflamatorio, sin embargo a diferencia de los expuestos en esta revisión, muestran una asociación negativa con factores de adiposidad y resistencia insulínica, así como con otros biomarcadores^{14,144}.

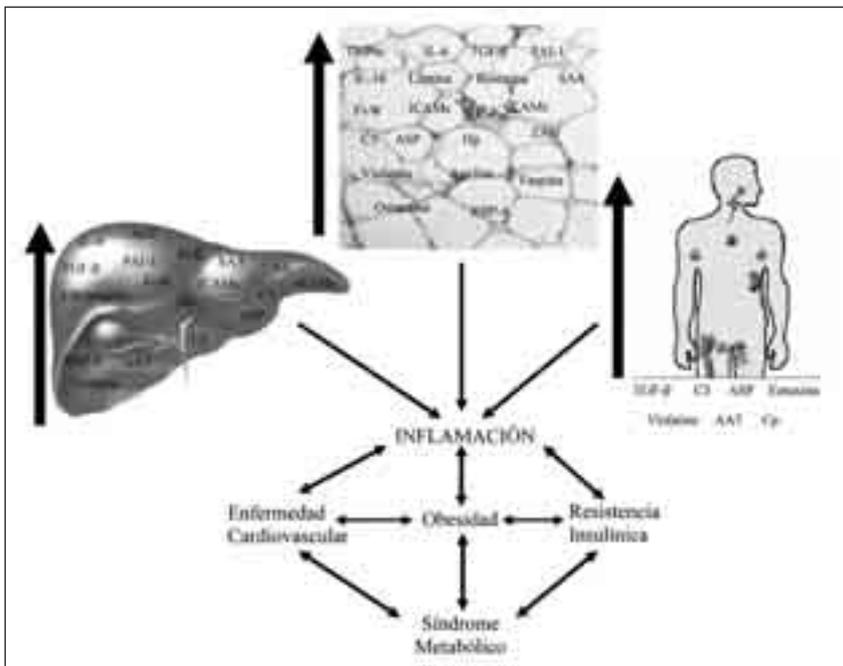


Fig. 1.—Biomarcadores del estado inflamatorio (AAT = alfa1-antitripsina; AGT = Angiotensinógeno; AS = Ácido siálico; ASP = proteína estimuladora de la acilación; C3 = factor 3 del sistema del complemento; Cp = Ceruloplasmina; FvW = factor von Willebrand; Hp = Haptoglobina; IL = Interleuquina; PAI-1 = inhibidor de la activación del plasminógeno 1; PCR = Proteína C reactiva; RBP4 = proteína que une retinol 4; SAA = amiloide A; TGF-beta = factor de crecimiento beta; TNF-alfa = Factor de necrosis tumoral alfa; ZAG = Glicoproteína zinc-alpha 2); nexos de unión con la obesidad y complicaciones asociadas.

Los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan de forma negativa con los niveles de triglicéridos, glucosa, insulina y HOMA-IR, con medidas de adiposidad como la circunferencia de la cintura y con biomarcadores del estado inflamatorio como la PCR y la IL-6^{14,155}. Además de su asociación con una mejora en la sensibilidad a la insulina, la adiponectina actúa como factor protector para ECV, proponiendo la hipoadiponectinemia como el mejor predictor de síndrome metabólico y de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos¹⁵⁶.

La desnutrina/ATGL forma parte de la familia de proteínas implicadas en la regulación de la lipólisis en tejido adiposo y está regulada por factores como la alimentación, así es inducida en periodos de ayuno proporcionando ácidos grasos a otros tejidos para su oxidación y disminuye tras la alimentación^{157,158}. La expresión de ésta lipasa decrece en distintos modelos de obesidad pudiendo contribuir a los desórdenes metabólicos asociados como la hiperlipidemia y la resistencia insulínica^{144,159}. También, se ha indicado que el TNF-alfa y la insulina podrían contribuir a disminuir la expresión y función de esta lipasa en la obesidad, hiperlipidemia y en la resistencia insulínica¹⁴⁴.

Conclusión

Diferentes biomarcadores —de origen hepático, procedentes del endotelio vascular, del sistema inmune y/o secretados por el propio tejido adiposo— se están proponiendo como nexo de unión entre la obesidad y comorbilidades. Así, algunos de ellos son buenos predictores de adiposidad, resistencia insulínica, riesgo cardiovascular y/o síndrome metabólico. Sin embargo, todavía queda por dilucidar el papel de muchos de ellos en la etiología de la obesidad y enfermedades asociadas en humanos así como los mecanismos implicados. En efecto, en algunos casos se postula que estos factores pueden ser causa y en otros consecuencia de los procesos implicados: inflamación, obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular (fig. 1).

Referencias

- Gil A. Papel de los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en los procesos inflamatorios (Libro blanco de los omega-3). Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2005.
- Fernández-Real J. [Insulin resistance and evolution]. *Nutr Hosp* 2002; 17:60-6.
- 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.
- Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17:953-66.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25:4-7.
- Engstrom G, Stavenow L, Hedblad B y cols. Inflammation-sensitive plasma proteins and incidence of myocardial infarction in men with low cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:2247-51.

- Moreno-Aliaga MJ, Campión J, Milagro FI, Berjón A, Martínez JA. Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes* 2005; 1:1-16.
- Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2006; 30:400-18.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:911-9.
- Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtra E, Palosuo T. The association of c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease —baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis* 2001; 156:451-6.
- Browning LM, Jebb SA, Mishra GD y cols. Elevated sialic acid, but not CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1004-10.
- Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33:1078-81.
- Van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker TW, Sniderman AD, Cabezas MC. The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2007; 190:167-73.
- 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.
- Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES y cols. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003; 11:1048-54.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q y cols. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112:1821-30.
- 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.
- 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.
- Thorand B, Baumert J, Chambless L y cols. Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:398-405.
- 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; 290:961-7.
- 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; 86:1154-9.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001; 286:327-34.
- Vozarova B, Fernández-Real JM, Knowler WC y cols. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Hum Genet* 2003; 112:409-13.
- Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Moller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:108-14.
- Goyenechea E, Parra MD, Martínez JA. Implicación de la IL-6 y su polimorfismo -174G > C en el control del peso corporal y en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad [Role of IL-6 and its -174G > C polymorphism in weight management and in the metabolic comorbidities associated with obesity]. *An Sist Sanit Navar* 2005; 28:357-66.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209-14.

27. Schorr U, Blaschke K, Turan S, Distler A, Sharma AM. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. *J Hypertens* 1998; 16:1475-80.
28. Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:827-47.
29. Peterson MC: Circulating transforming growth factor beta-1: a partial molecular explanation for associations between hypertension, diabetes, obesity, smoking and human disease involving fibrosis. *Med Sci Monit* 2005; 11:229-32.
30. Birgel M, Gottschling-Zeller H, Rohrig K, Hauner H. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1682-7.
31. Alessi MC, Bastelica D, Morange P y cols. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 2000; 49:209-14.
32. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002; 3:85-101.
33. Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E y cols. Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med* 2006; 166:350-6.
34. Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, Van der Planken M, Ruijge JB, Van Gaal LF. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. *Int J Obes* 2006; 30:1308-14.
35. 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; 152:863-8.
36. Esposito K, Nappo F, Marfella R y cols. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106:2067-72.
37. Aso Y, Okumura K, Takebayashi K, Wakabayashi S, Inukai T. Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intimal-media wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2622-7.
38. 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; 25:1268-73.
39. Solomon A, Martínez JA. Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética. *Rev Med Univ Navarra* 2006; 50:27-37.
40. Otero M, Nogueiras R, Lago F, Diéguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology* 2004; 43:306-10.
41. Grinspoon S, Gulick T, Askari H y cols. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3861-3.
42. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68:437-46.
43. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW y cols. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:847-50.
44. Calikoglu M, Sahin G, Unlu A y cols. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 2004; 71:45-50.
45. Yang YM, Sun TY, Liu XM. The role of serum leptin and tumor necrosis factor-alpha in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chin Med J* 2006; 119:628-33.
46. Gualillo O, Eiras S, Lago F, Diéguez C, Casanueva FF. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci* 2000; 67:2433-41.
47. Rosenbaum M, Leibel RL. The role of leptin in human physiology. *N Engl J Med* 1999; 341:913-5.
48. Arner P. Resistin: yet another adipokine tells us that men are not mice. *Diabetologia* 2005; 48:2203-5.
49. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S y cols. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-12.
50. Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006; 3:29-34.
51. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:170-5.
52. Iqbal N, Seshadri P, Stern L y cols. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9:161-5.
53. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism* 2005; 54:471-5.
54. Pagano C, Marin O, Calcagno A y cols. Increased serum resistin in adults with prader-willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4335-40.
55. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J y cols. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005; 48:2330-3.
56. 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.
57. 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.
58. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004; 1:45.
59. Bo S, Gambino R, Pagani A y cols. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes* 2005; 29:1315-20.
60. Dvorakova-Lorenzova A, Suchanek P, Havel PJ y cols. The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity induced weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism* 2006; 55:359-65.
61. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26:473-9.
62. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105:564-9.
63. Poitou C, Viguier N, Cancellou R y cols. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005; 48:519-28.
64. Manley PN, Ancsin JB, Kisilevsky R. Rapid recycling of cholesterol: the joint biologic role of C-reactive protein and serum amyloid A. *Med Hypotheses* 2006; 66:784-92.
65. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000; 7:64-9.
66. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52:465-77.
67. Browning LM, Krebs JD, Jebb SA. Discrimination ratio analysis of inflammatory markers: implications for the study of inflammation in chronic disease. *Metabolism* 2004; 53:899-903.
68. Wildman RP, Muntner P, Chen J, Sutton-Tyrrell K, He J. Relation of inflammation to peripheral arterial disease in the national health and nutrition examination survey, 1999-2002. *Am J Cardiol* 2005; 96:1579-83.
69. Crook MA, Miell J, Ameerally P y cols. Serum sialic acid, a reputed cardiovascular risk factor, is related to serum leptin concentrations in Fijians. *Clin Chim Acta* 2003; 331:1-5.
70. Gavella M, Lipovac V, Car A, Vucic M. Baseline diene conjugation in LDL lipids from newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2002; 28:391-6.
71. Gavella M, Lipovac V, Car A, Vucic M, Sokolic L, Rakos R. Serum sialic acid in subjects with impaired glucose tolerance and in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2003; 40:95-100.

72. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001; 115:3-12.
73. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1368-77.
74. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obes Res* 1995; 3:43-8.
75. Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR y cols. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:316-22.
76. Wexler DJ, Hu FB, Manson JE, Rifai N, Meigs JB. Mediating effects of inflammatory biomarkers on insulin resistance associated with obesity. *Obes Res* 2005; 13:1772-83.
77. Meigs JB, O'Donnell C J, Tofler GH y cols. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2006; 55:530-7.
78. Mousa SA. Elevation of plasma von Willebrand factor and tumor necrosis factor- α in obese subjects and their reduction by the low molecular weight heparin tinzaparin. *Int Angiol* 2005; 24:278-81.
79. Couillard C, Ruel G, Archer WR y cols. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6454-9.
80. Wang HW, Babic AM, Mitchell HA, Liu K, Wagner DD. Elevated soluble ICAM-1 levels induce immune deficiency and increase adiposity in mice. *Faseb J* 2005; 19:1018-20.
81. Witkowska AM. Soluble ICAM-1: a marker of vascular inflammation and lifestyle. *Cytokine* 2005; 31:127-34.
82. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and *in vivo* insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161:233-42.
83. Ito H, Ohshima A, Inoue M y cols. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29:399-404.
84. Calabresi L, Gomasrachi M, Villa B, Omoboni L, Dmitrieff C, Franceschini G. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:656-61.
85. Straczkowski M, Lewczuk P, Dzienis-Straczkowska S, Kowalska I, Stepień A, Kinalska I. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in obesity: relationship to insulin resistance and tumor necrosis factor- α system activity. *Metabolism* 2002; 51:75-8.
86. Miller MA, Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. *Int J Obes* 2006; 30:1176-82.
87. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism* 2005; 54:1020-6.
88. Serrano-Martínez M, Palacios M, Martínez-Losa E y cols. A Mediterranean dietary style influences TNF- α and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr* 2005; 44:348-54.
89. Choy LN, Rosen BS, Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem* 1992; 267:12736-41.
90. Sahu A, Lambris JD. Structure and biology of complement protein C3, a connecting link between innate and acquired immunity. *Immunol Rev* 2001; 180:35-48.
91. Muscari A, Sbrano D, Bastagli L y cols. Effects of weight loss and risk factor treatment in subjects with elevated serum C3, an inflammatory predictor of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 100:217-23.
92. Engstrom G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgarde F. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes* 2005; 54:570-5.
93. Onat A, Uzunlar B, Hergenc G y cols. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women. *Clin Sci* 2005; 108:129-35.
94. Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Lindgarde F. Weight gain in relation to plasma levels of complement factor 3: results from a population-based cohort study. *Diabetologia* 2005; 48:2525-31.
95. Van Oostrom AJ, Plokker HW, Van Asbeck BS y cols. Effects of rosuvastatin on postprandial leukocytes in mildly hyperlipidemic patients with premature coronary sclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 185:331-9.
96. Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1609:127-43.
97. Sniderman AD, Maslowska M, Cianflone K. Of mice and men (and women) and the acylation-stimulating protein pathway. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:291-6.
98. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:51-9.
99. Xia Z, Sniderman AD, Cianflone K. Acylation-stimulating protein (ASP) deficiency induces obesity resistance and increased energy expenditure in ob/ob mice. *J Biol Chem* 2002; 277:45874-9.
100. Cianflone K, Lu H, Smith J, Yu W, Wang H. Adiponectin, acylation stimulating protein and complement C3 are altered in obesity in very young children. *Clin Endocrinol* 2005; 62:567-72.
101. Hanusch-Enserer U, Cauza E, Spak M y cols. Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:355-61.
102. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 2004; 82:935-41.
103. Saleh J, Summers LK, Cianflone K, Fielding BA, Sniderman AD, Frayn KN. Coordinated release of acylation stimulating protein (ASP) and triacylglycerol clearance by human adipose tissue *in vivo* in the postprandial period. *J Lipid Res* 1998; 39:884-91.
104. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53:143-51.
105. Scantlebury T, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation by retinoic acid of acylation-stimulating protein and complement C3 in human adipocytes. *Biochem J* 2001; 356:445-52.
106. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005; 184:285-93.
107. Friedrichs WE, Navarajo-Ashbaugh AL, Bowman BH, Yang F. Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209:250-6.
108. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Haptoglobin release by human adipose tissue in primary culture. *J Lipid Res* 2004; 45:536-42.
109. Taes YE, De Bacquer D, De Backer G, Delanghe JR. Haptoglobin and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:594.
110. Heliövaara MK, Teppo AM, Karonen SL, Tuominen JA, Ebeling P. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute-phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:729-36.
111. Chiellini C, Santini F, Marsili A y cols. Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2678-83.
112. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L y cols. Incidence of obesity-associated cardiovascular disease is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1498-502.
113. Delanghe JR, Langlois MR, De Bacquer D y cols. Discriminative value of serum amyloid A and other acute-phase proteins for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 160:471-6.
114. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, Ueyama H, Ohkubo I, Tisdale MJ. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 1998; 58:2353-8.
115. Russell ST, Zimmerman TP, Domin BA, Tisdale MJ. Induction of lipolysis *in vitro* and loss of body fat *in vivo* by zinc- α 2-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1636:59-68.

116. Bing C, Bao Y, Jenkins J y cols. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:2500-5.
117. Bao Y, Bing C, Hunter L, Jenkins JR, Wabitsch M, Trayhurn P. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes. *FEBS Lett* 2005; 579:41-7.
118. Gohda T, Makita Y, Shike T y cols. Identification of epistatic interaction involved in obesity using the KK/Ta mouse as a Type 2 diabetes model: is Zn-alpha2 glycoprotein-1 a candidate gene for obesity? *Diabetes* 2003; 52:2175-81.
119. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM y cols. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:256-61.
120. 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.
121. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005; 11:344-7.
122. Arner P. Visfatin—a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:28-30.
123. Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter Sopasakis V y cols. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1181-4.
124. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1578-81.
125. Chen MP, Chung FM, Chang DM y cols. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:295-9.
126. Curat CA, Wegner V, Sengenès C y cols. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49:744-7.
127. 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; 251:471-6.
128. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107:198-211.
129. Boucher J, Masri B, Daviaud D y cols. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146:1764-71.
130. 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; 130:7-13.
131. Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, Daviaud D, Guigne C, Valet P. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *Mol Cell Endocrinol* 2005; 245:7-9.
132. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003; 353:1-4.
133. Sorhede Winzell M, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131:12-7.
134. Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27:190-4.
135. Janciauskiene S, Larsson S, Larsson P, Virtala R, Jansson L, Stevens T. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, *in vitro*, by alpha1-antitrypsin. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321:592-600.
136. Moraga F, Janciauskiene S. Activation of primary human monocytes by the oxidized form of alpha1-antitrypsin. *J Biol Chem* 2000; 275:7693-700.
137. Subramaniam D, Glader P, Von Wachenfeldt K, Burneckiene J, Stevens T, Janciauskiene S. C-36 peptide, a degradation product of alpha1-antitrypsin, modulates human monocyte activation through LPS signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38:563-75.
138. Janciauskiene S, Moraga F, Lindgren S. C-terminal fragment of alpha1-antitrypsin activates human monocytes to a pro-inflammatory state through interactions with the CD36 scavenger receptor and LDL receptor. *Atherosclerosis* 2001; 158:41-51.
139. 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; 41:1615-22.
140. 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; 102:10610-5.
141. Klöting N, Berndt J, Kralisch S y cols. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339:430-6.
142. Yang RZ, Lee MJ, Hu H y cols. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:1253-61.
143. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1732:96-102.
144. Kralisch S, Klein J, Blüher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:863-72.
145. Craig RL, Chu WS, Elbein SC. Retinol binding protein 4 as a candidate gene for type 2 diabetes and prediabetic intermediate traits. *Mol Genet Metab* 2007; 90:338-44.
146. Yang Q, Graham TE, Mody N y cols. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436:356-62.
147. Lee DC, Lee JW, Im JA. Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents. *Metab Clin Exp* 2007; 56:327-31.
148. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:1735-44.
149. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med* 2005; 26:268-98.
150. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis* 2006; 187:238-50.
151. Gerugea N, Constantinescu MI, Stanciu R, Suciú S, Muresan A. Ceruloplasmin—acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. *Med Sci Monit* 2005; 11:48-51.
152. Cignarelli M, DePergola G, Picca G y cols. Relationship of obesity and body fat distribution with ceruloplasmin serum levels. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:809-13.
153. Kim CH, Park JY, Kim JY y cols. Elevated serum ceruloplasmin levels in subjects with metabolic syndrome: a population-based study. *Metabolism* 2002; 51:838-42.
154. Exner M, Hermann M, Hofbauer R, Hartmann B, Kapiotis S, Gmeiner B. Homocysteine promotes the LDL oxidase activity of ceruloplasmin. *FEBS Lett* 2002; 531:402-6.
155. Kopp HP, Krzyzanowska K, Mohlig M, Spranger J, Pfeiffer AF, Schernthaner G. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:766-71.
156. Gilardini L, McTernan PG, Girola A y cols. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006; 189:401-7.
157. Haemmerle G, Zimmermann R, Hayn M y cols. Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis. *J Biol Chem* 2002; 277:4806-15.
158. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G y cols. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 2004; 306:1383-6.
159. Villena JA, Roy S, Sarkadi-Nagy E, Kim KH, Sul HS. Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem* 2004; 279:47066-75.