

Revisión

Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico

E. Rodríguez-Rodríguez, J. M. Perea, A. M. López-Sobaler y R. M. Ortega

Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Resumen

Con el padecimiento de obesidad el tejido adiposo aumenta la cantidad de adipocinas pro y anti inflamatorias liberadas, sustancias que están implicadas en muchas de las manifestaciones clínicas de esta patología, como la diabetes, hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular. En una primera etapa el tejido adiposo del paciente obeso se vuelve resistente a la acción de la insulina debido a la acción de alguna de estas adipocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o la interleucina-6 (IL-6). En una segunda etapa aparece dicha resistencia en otros tejidos y se produce un aumento tanto en los niveles de glucosa como de insulina. Dicho aumento, junto con los altos niveles de adipocinas que se producen en la obesidad, conducen a la aparición diferentes efectos adversos, entre los que se encuentran: aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, aumento de la presión arterial y alteraciones del metabolismo lipoproteico, todos ellos perjudiciales para la salud. La realización de ejercicio físico, junto con el seguimiento de una dieta equilibrada, aproximada al patrón mediterráneo, con bajo consumo de grasa y sal, serían de ayuda para mejorar la resistencia a la insulina y los niveles de adipocinas en las personas con obesidad, ayudando así a mejorar su estado de salud a largo plazo.

(*Nutr Hosp.* 2009;24:415-421)

Palabras clave: *Obesidad. Dieta. Ejercicio físico. Insulina.*

OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND INCREASE IN ADIPOKINES LEVELS: IMPORTANCE OF THE DIET AND PHYSICAL ACTIVITY

Abstract

With obesity the amount of pro- and anti-inflammatory adipokines released is increased within the fat tissue. These molecules are implicated in many clinical manifestations of this pathology such as diabetes, arterial hypertension, or cardiovascular disease. At the first stage, the fat tissue of the obese patient becomes resistant to the action of insulin due to the effect of some of these adipokines such as tumour necrosis alpha (TNF- α) or interleukine-6 (IL-6). At a second stage, this resistance occurs at other tissues and glucose and insulin levels are increased. This increase, together with high adipokines levels that occur in diabetes, lead to the occurrence of different adverse events, such as the following: increase in oxidative stress, endothelial dysfunction, increase in blood pressure, and impairments in lipoprotein metabolism, all of which are harmful for health. Practising physical activity and following a balanced diet, similar to the Mediterranean pattern with low fat and salt consumption, would be helpful for improving insulin resistance and adipokines levels in obese people, thus helping improving their health status in the long run.

(*Nutr Hosp.* 2009;24:415-421)

Key words: *Obesity. Diet. Physical activity. Insulin.*

Introducción

En la actualidad el tejido adiposo se considera como un órgano endocrino muy importante. Se han identificado múltiples sustancias producidas en él, con actividad tanto paracrina como autocrina¹.

Entre estas sustancias se han identificado las adipocinas, que son citoquinas liberadas por el tejido adi-

poso, con influencia sobre las cascadas inflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas, lo que sugiere una influencia directa sobre la inflamación^{2,4}.

Se ha demostrado que 1) en ratas, cuando se produce inactividad física durante un periodo de 173 horas (aproximadamente 7 días), después de un periodo de actividad de 21 días, sin que se restrinja la ingesta energética, aumenta el tejido adiposo abdominal y el tejido adiposo se vuelve hiperplásico, aunque no hipertrófico, lo que podría ser debido a un mecanismo de supervivencia como respuesta a un exceso de calorías en el organismo⁵, y que 2) cuando el porcentaje de grasa en la dieta es elevado se produce un desequilibrio entre la ingesta y la oxidación de la grasa que conduce a un aumento en el tamaño del tejido adiposo hasta que los

Correspondencia: Rosa M. Ortega.
Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense.
28040 Madrid.
E-mail: rortega@farm.ucm.es

Recibido: 20-V-2008.
Aceptado: 4-X-2008.

adipocitos se vuelven hipertróficos e hiperplásicos. Esto hace que la lipólisis en el tejido adiposo aumente y se liberen ácidos grasos libres (AGL)^{6,7}. Además, cuando existe obesidad, debido al exceso de grasa, y en particular a nivel visceral, el tejido adiposo segrega cantidades mucho más elevadas de adipoquinas, con lo que se crea un “ambiente inflamatorio”, con incremento en especial en las concentraciones de factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), resistina, activador del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1), leptina, fibrinógeno y componentes del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)⁸⁻¹⁰. Además, algunas de estas adipoquinas, sobre todo la leptina, activan células endoteliales y la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo, los cuales liberan moléculas proinflamatorias, entre ellas el TNF- α , lo que hace perpetuar el estado de inflamación descrito en la obesidad^{11,12}.

Por lo tanto, se ha considerado a la obesidad como un estado inflamatorio crónico de bajo grado que provee una relación directa con otros componentes del síndrome metabólico. La vía final común es la aterosclerosis, causante de enfermedad vascular generalizada, conduciendo a hipertensión arterial, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica⁸.

Obesidad y resistencia a la insulina

En presencia de obesidad, el tejido adiposo segrega cantidades mucho más elevadas de adipoquinas, en concreto de TNF- α , interleucina 6 (IL-6) y resistina, que hacen que dicho tejido se vuelva resistente a la acción de la insulina¹³. De todas estas sustancias, una de las más importantes es el TNF- α , que se cree que produce resistencia a la insulina al inducir un defecto en la capacidad de fosforilación de residuos de tirosina en el primer sustrato del receptor de insulina (IRS-1), necesaria para la progresión de la señal intracelular de la hormona^{14,15}, y al disminuir la expresión génica de los transportadores de glucosa insulín sensibles GLUT-4¹⁶.

Por otra parte, debido a la acción del TNF- α , de la IL-6, la propia expansión del tejido adiposo y a la aparición de resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se estimula la lipasa sensible a hormonas (LSH) y se favorece la lipólisis de los triglicéridos almacenados en dicho tejido, lo que aumenta la liberación de AGL a partir del adipocito (sobre todo por el tejido adiposo visceral)^{17,18}. Los AGL se encuentran fuertemente relacionados (como causa y consecuencia) con resistencia a insulina y Diabetes Mellitus tipo 2¹⁹.

En una primera etapa, el paciente obeso tiene problemas de resistencia insulínica en el tejido adiposo, pero no en el sistema muscular, en el hígado o en el corazón. En una segunda etapa, los AGL se depositan en esos órganos, sensibles a la acción de la insulina, y producen lipotoxicidad. La lipotoxicidad produce diferentes efectos en los mismos: induce resistencia a la insulina

en el músculo y el hígado al interferir con el transportador de glucosa y la captación de la misma, lo que obstruye el metabolismo de la glucosa y, en última instancia, impide la secreción de insulina por las células β pancreáticas^{20,21}.

El mecanismo por el que se produce la disminución de la captación de glucosa por el músculo es el siguiente: cuando el músculo esquelético recibe un exceso de lípidos desde la circulación (altos niveles de AGL o triglicéridos plasmáticos) se produce un incremento en las concentraciones musculares de acil-CoA de cadena larga que pueden alterar el efecto de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa, posiblemente vía su conversión en diacilglicerol (DAG). El DAG activaría isoformas de las protein quinasa C (PKCs), dando como resultado una alteración en la fosforilación del IRS-1 y de la actividad PI3 quinasa, lo cual afectaría el transporte de la glucosa a través del mecanismo de translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana celular y la fosforilación de enzimas tales como glucógeno sintetasa²²⁻²⁴.

Los AGL producen el aumento de la producción de glucosa por el hígado debido, en primer lugar, a que inhiben la captación de la glucosa en la célula hepática por el mismo mecanismo que se produce en el músculo²³ y, en segundo lugar, a que estimulan la gluconeogénesis hepática a través de la activación de la acetil-CoA y su función estimulante de la enzima piruvato carboxilasa, la enzima responsable de la gluconeogénesis hepática^{25,26}.

Por lo tanto, en el paciente obeso primero aparece resistencia a la acción de la insulina en el tejido adiposo y luego en el resto de tejidos, por lo que se produce un cuadro de intolerancia a la glucosa. Para intentar normalizar la glucemia, el páncreas segrega más insulina las personas obesas son hiperinsulinémicas), sin embargo no consigue su normalización y sigue habiendo intolerancia a la glucosa, que puede derivar a largo plazo en diabetes tipo 2 si se produce disfunción de las células β del páncreas, por su hiperactividad para intentar mantener normales los niveles de glucosa y por el efecto lipotóxico de los AGL, que conduce a la acumulación de cadenas largas de acil-CoA en las células beta y a la muerte de las mismas por apoptosis²⁷⁻²⁹.

Consecuencias de la elevación de la glucosa, insulina y adipoquinas

La elevación crónica de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, junto con el de adipoquinas, tiene diferentes efectos adversos (tabla I), entre los que se encuentran:

- a) Aumento del estrés oxidativo.
- b) Disfunción endotelial.
- c) Aumento de la tensión arterial.
- d) Alteraciones en el metabolismo lipoproteico.

Tabla I
Resumen de las características principales de las adipocinas relacionadas con la inflamación

Adipoquina	Segregada por	Relación con obesidad	Relación con insulina	Nivel molecular	Patologías relacionadas	Regulación de otras adipocinas
TNF- α	Tejido adiposo (MCF's mayoritariamente)	Aumenta con OB (disminuye al perder peso)	Aumenta la R a la insulina: defecto del α 1 para la fosforilación y disminuye la expresión de GLUT4	Induce lipolisis	HTA: estimula la producción de endotelina 1 y AGE Dislipemias: estimula la producción de VLDL y TG	Aumenta: PAI-1 y C3 Disminuye: adiponectina
IL-6	Tejido adiposo visceral	Aumenta con OB	Aumenta la R a la insulina: en el hígado estimula la secreción de TG y gluconeogénesis, inhibe la autofosforilación del α 1, disminuye la activación de IRS-1 y la IP3-quinasa		HTA: aumenta colágeno en pared vascular, induce síntesis de glucógeno y aumenta AGE	Aumenta: fibrinógeno, PCR y haptoglobina
Resistina	Adipocitos	Aumenta con OB	Controvertida, pero parece que aumenta la R a la insulina		Aterosclerosis: induce expresión de VCAM-1, ICAM-1	Aumenta: TNF- α , IL-6
Leptina	Tejido adiposo	Aumenta con OB (resistencia a la leptina) (disminuye al perder peso)	Aumenta sensibilidad a la insulina: aumenta oxidación de ácidos grasos en músculo y disminuye acumulación de grasa en tejidos no adiposos		Aterosclerosis: aumenta actividad fagocítica de MCFs	Similitud con IL-6
Adiponectina	Adipocitos	Disminuye con OB	Aumenta sensibilidad a la insulina: aumenta oxidación de ácidos grasos en músculo y disminuye síntesis de glucosa en hígado		Antiaterogénica: inhibe adhesión de monocitos y la transformación de MCFs a células espumosas	
PAI-1	Tejido adiposo	Aumenta con OB			Aterogénesis: inhibe la fibrinólisis y se deposita fibrina (coágulos)	
AGE	Hígado	Aumenta con OB			HTA: precursor de la ANG II	

α 1: receptor de la insulina; R: resistencia; OB: obesidad; MCFs: macrófagos.

TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; GLUT 4: transportador de glucosa tipo 4; HTA: hipertensión arterial; AGE: angiotensinógeno; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; TG: triglicéridos; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; C3: componente 3 del complemento; IRS-1: sustrato 1 del receptor de la insulina; IP-3: fosfatidil inositol 3; PCR: proteína C reactiva; TNF: interleucina 6; ANG II: angiotensina II.

a) *Estrés oxidativo*

Cuando aumentan los niveles de glucosa y AGL en sangre se produce un incremento en la concentración de acetil-CoA que, a su vez, incrementa la producción de donantes de electrones (NADH) en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos^{30,31}. Cuando el exceso de NADH no puede ser disipado por la fosforilación oxidativa (u otros mecanismos) aumenta el gradiente de protones mitocondrial y aumenta la transferencia de electrones al oxígeno, formándose así radicales libres (anión superóxido en particular) y se produce estrés oxidativo³².

El estrés oxidativo induce, en primer lugar, disfunción endotelial. Esto es debido a que el óxido nítrico (NO) regula el tono vascular mediante la activación de la guanilato ciclasa y el aumento del 3'5'-guanosín monofosfato e inhibe la actividad plaquetaria, la adhesión de los leucocitos y la proliferación de las células de músculo liso en el endotelio^{33,34}. Cuando existe una producción excesiva de anión superóxido, la biodisponibilidad del NO disminuye debido a que se produce una inactivación oxidativa del mismo en la pared vascular³⁵. De esta forma, se pierden las funciones homeostáticas de las células endoteliales, fenómeno que contribuye a la formación de trombos, espasmo vascular, crecimiento de la íntima, inflamación y ruptura de las placas de ateroma, estado fisiopatológico conocido como disfunción endotelial^{36,37}.

Por otra parte, el estrés oxidativo produce un aumento de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y disminución de la expresión de citoquinas anti-inflamatorias en los tejidos³⁸⁻⁴⁰ (tabla II).

b) *Disfunción endotelial*

Se produce por diferentes motivos, el primero de ellos, como ya se ha mencionado, aparece como consecuencia del aumento del estrés oxidativo, al disminuir la biodisponibilidad del NO^{36,37}.

Tabla II <i>Citoquinas pro- y anti-inflamatorias liberadas por el tejido adiposo e hígado como consecuencia del aumento del estrés oxidativo</i>		
	<i>Pro-inflamatorias</i>	<i>Anti-inflamatorias</i>
Tejido adiposo	IL-6 TNF- α Angiotensinógeno (AGE) Factor de crecimiento TGF- β Leptina Resistina	Adiponectina
Hígado	Proteína C Reactiva (PCR) Proteína sérica amiloide A Fibrinógeno PAI-1	

La aparición de la disfunción endotelial también se debe al aumento de los AGL, que favorecen esta disfunción debido a que dificultan la vasodilatación inducida por la insulina en el músculo esquelético^{41,42} y que además, junto con la IL-6, aumentan la producción de fibrinógeno, un determinante mayor de la viscosidad sanguínea⁴³.

También el aumento de algunas adipocinas que se observa en la obesidad es en parte responsable del aumento de la disfunción endotelial observada en esta patología. En este sentido, el aumento de la producción de angiotensinógeno (AGE) por los adipocitos¹ hace aumentar la angiotensina II (ANG II), molécula que favorece la disfunción endotelial al: 1) estimular la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y MCP-1 en las células del endotelio vascular a través de la activación de genes que regulan la molécula NF- κ B⁴⁴, 2) promover la formación de radicales libres de oxígeno a partir del NO, disminuyendo así la disponibilidad del NO y favoreciendo el daño sobre el tejido vascular⁴⁵ y 3) favorecer la angiogénesis⁴⁶ y el desarrollo de hipertensión¹, factores que se relacionan con la disfunción endotelial.

Otra de las adipocinas que aumenta en la obesidad es la resistina, que parece ser un potencial responsable de la disfunción endotelial y de lesiones ateroscleróticas al inducir la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-I, ICAM-I) sobre células endoteliales vasculares⁴⁷ y estimular la síntesis y secreción de otras citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-6 e IL-12, lo que puede contribuir a la resistencia insulínica, obesidad y otras complicaciones asociadas⁴⁸.

c) *Hipertensión arterial (HTA)*

La HTA se produce debido, entre otras causas, a la disminución de la producción de NO en la obesidad, como ya se ha comentado, molécula que es un potente vasodilatador de las arterias³⁴.

Por otra parte, también aparece HTA como consecuencia del aumento de algunas adipocinas, entre las que se encuentran el AGE, PAI-1, IL-6, TNF- α y leptina.

El aumento de la producción de AGE implica un aumento de la cantidad de ANG II en el organismo, que a su vez induce un incremento de la aldosterona, sustancia con efectos hipertensores debido a que hace aumentar la reabsorción renal de sodio^{49,50}. Además, la ANG II, junto con el TNF- α , glucosa y los AGL, aumentan la producción de PAI-1 en el hígado, que se suma a la superproducción de PAI-1 por parte del tejido adiposo⁵¹. El PAI-1 impide que se produzca la fibrinólisis y, como consecuencia, conduce a una acumulación excesiva de fibrina, con lo que pueden aparecer lesiones ateroscleróticas⁵².

La IL-6 también se ha relacionado con la HTA al estimular el sistema nervioso central y simpático^{53,54}, contribuir al aumento de colágeno en la pared vascular⁵⁵, inducir la síntesis de fibrinógeno⁴³ y aumentar la

concentración de AGE, que posteriormente dará lugar a ANG II, molécula con gran poder vasoconstrictor⁵⁶.

El TNF- α también se ha asociado con patologías como la hipertensión arterial al estimular la producción de endotelina 1⁵⁷, molécula que aumenta el tono vascular⁵⁸.

La leptina juega un papel importante en el desarrollo de la hipertensión arterial, al influir sobre la producción de NO y la natriuresis, y en la activación del sistema nervioso simpático, específicamente a nivel renal, lo que podría conducir a la retención de sodio, vasoconstricción sistémica y elevación de la presión arterial⁵⁹.

Por último, se ha postulado que la hiperinsulinemia podría producir un aumento de la reabsorción del sodio⁶⁰ y de la actividad del sistema nervioso simpático^{61,62} y, por lo tanto, podría contribuir al aumento de la tensión arterial.

d) Alteraciones del metabolismo lipoproteico

Los AGL hacen aumentar la gluconeogénesis hepática y la sobreproducción de lipoproteínas VLDL a nivel hepático, lo que deriva en un aumento de lipoproteínas LDL pequeñas y aterogénicas, y en una disminución de las de alta densidad (HDL colesterol)⁶³. El metabolismo anormal de las lipoproteínas influye negativamente sobre la función endotelial y el proceso aterogénico⁶⁴.

También se ha observado que el aumento de TNF- α incrementa la concentración de triglicéridos⁶⁵ mediante la estimulación de la producción de apolipoproteína B (Apo-B) 100 y, por lo tanto, de lipoproteínas VLDL^{66,67}.

Por otra parte, el aumento de la glucosa induce la formación de radicales libres y activa al NF- κ B y a la proteína quinasa C, lo que conduce a la oxidación no enzimática de lipoproteínas, que contribuye de forma independiente a la aparición de aterogénesis⁶⁸.

Importancia de la dieta y el ejercicio físico

A pesar de que un incremento del porcentaje de grasa en la dieta se asocia con un aumento en el tamaño del tejido adiposo, existen diferencias según el tipo de ácido graso que predomine en la dieta. Las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) previenen la distribución central de grasa y la disminución postprandial en la expresión genética periférica de adiponectina y la resistencia de insulina inducida por una dieta rica en hidratos de carbono⁶⁹. Las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) suprimen la transcripción de genes que codifican para enzimas lipogénicas (ácido graso sintasa, acetil-CoA carboxilasa y esteril-CoA desaturasa) en el tejido adiposo y el hígado. Simultáneamente inducen la transcripción de genes que codifican para proteínas que intervienen en la oxidación de lípidos (carnitina-palmitoil transferasa y acil CoA oxidasa), transporte de lípidos y ácidos grasos y adipocinas (adi-

ponectina y TNF- α) en el tejido adiposo⁷⁰⁻⁷². Por último, las dietas ricas tanto en PUFA como en MUFA podrían modificar la leptina en plasma al disminuir la expresión del gen que codifica para la misma⁷.

Aparte de la grasa, se han encontrado efectos de otros nutrientes sobre el tejido adiposo. Por ejemplo, las dietas ricas en sodio inducen una adiposidad que se caracteriza por la aparición de hipertrofia en los adipocitos y aumento de la concentración de leptina en plasma⁷³. Un aporte adecuado de calcio en la dieta se ha relacionado con la inhibición de la $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, lo que conduce a una inhibición de la inflamación asociada con la obesidad al disminuir la expresión de TNF- α e IL-6 por los adipocitos⁷⁴ y el ácido retinoico y la vitamina D inhiben la secreción de leptina por el tejido adiposo^{75,76}.

Por otra parte, algunos autores han encontrado efectos beneficiosos del seguimiento de una dieta de tipo mediterránea sobre el estado inflamatorio que aparece en la obesidad. En un ensayo efectuado a 180 pacientes (99 hombres y 81 mujeres) con síndrome metabólico, donde la mitad de ellos siguieron una dieta estilo mediterránea y la otra mitad una dieta habitual (50 a 60% de carbohidratos, 15 a 20% de proteínas y \approx 30% de grasas), se demostró, después de dos años de intervención, que los pacientes que consumían la dieta estilo mediterránea, comparado con el grupo control, habían reducido significativamente las concentraciones plasmáticas de PCR, IL-6, IL-7, IL-8, la resistencia a la insulina y mejoraron la función endotelial⁷⁷.

En cuanto a la realización de ejercicio físico, éste favorece la metabolización de los AGL en las mitocondrias, evitando su almacenamiento y reduciendo la lipotoxicidad que éstos producen^{78,79}.

Por lo tanto, la realización de ejercicio físico, junto con el seguimiento de una dieta equilibrada, aproximada al patrón mediterráneo, evitando el excesivo consumo de grasa, aumentando la ingesta de grasas ricas en PUFA (ya que, aunque tanto los MUFA como los PUFA tienen efectos beneficiosos, la ingesta actual de MUFA es elevada y la de PUFA algo baja, por lo que es necesario hacer especial énfasis en el aumento de PUFA)⁸⁰, y disminuyendo el consumo de sal, sería de ayuda para prevenir la lipotoxicidad, mejorar la resistencia a la insulina y los niveles de adipocinas en las personas con obesidad.

Referencias

1. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11 (8): 327-332.
2. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60 (3): 329-339.
3. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92 (3): 347-355.
4. Bulcão C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2 (1): 19-28.

5. Laye MJ, Thyfault JP, Stump CS, Booth FW. Inactivity induces increases in abdominal fat. *J Appl Physiol* 2007; 102 (4): 1341-1347.
6. Brake DK, Smith EO, Mersmann H, Smith CW, Robker RL. ICAM-1 expression in adipose tissue: effects of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291 (6): C1232-1239.
7. Fernández-Quintela A, Churruga I, Portillo MP. The role of dietary fat in adipose tissue metabolism. *Public Health Nutr* 2007; 10 (10A): 1126-1131.
8. Lastra G, Manrique C y Lastra G. Síndrome cardiometabólico: Inflamación, tejido adiposo, resistencia a la insulina y aterogénesis se expande el rompecabezas. *Acta Med Colomb* 2005; 30 (3): 100-111.
9. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I y cols. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; 38 (2): 202-206.
10. Redinger RN. The physiology of adiposity. *J Ky Med Assoc* 2008; 106 (2): 53-62.
11. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112 (12): 1785-1788.
12. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6 (10): 772-783.
13. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 447-452.
14. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (2): 119-125.
15. Hotamisligil GS. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999; 245 (6): 621-625.
16. Long SD, Pekala PH. Regulation of GLUT4 mRNA stability by tumor necrosis factor-alpha: alterations in both protein binding to the 3' untranslated region and initiation of translation. *Chem Biophys Res Commun* 1996; 220 (3): 949-953.
17. Van Harmelen V, Lönqvist F, Thöne A, Wennlund A, Large V, Reynisdottir S, Arner P. Noradrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric, omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21 (11): 972-979.
18. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19 (4): 471-482.
19. Frayn KN. Obesity and metabolic disease: is adipose tissue the culprit? *Proc Nutr Soc* 2005; 64 (1): 7-13.
20. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995; 44: 863-870.
21. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
22. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97 (12): 2859-2865.
23. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10 (2): 142-148.
24. Timmers S, Schrauwen P, de Vogel J. Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. *Physiol Behav* 2008; 94 (2): 242-251.
25. Galgani J, Díaz E. [Obesity and fatty acids in the etiology of insulin resistance]. *Rev Med Chil* 2000; 128 (12): 1354-1360.
26. Lam TK, Yoshii H, Haber CA y cols. Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance: a potential role for protein kinase C-delta. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283 (4): E682-691.
27. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (Supl. 3):14-23.
28. Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6 (6): 402-413.
29. Girard J. [Contribution of free fatty acids to impairment of insulin secretion and action. mechanism of beta-cell lipotoxicity]. *Med Sci (Paris)* 2005; 21: 19-25.
30. Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes* 2001; 50 (2): 404-410.
31. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001; 108 (4): 635-636.
32. Maechler P, Jornot L, Wollheim CB. Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 1999; 274 (39): 27905-27913.
33. Desjardins F, Balligand JL. Nitric oxide-dependent endothelial function and cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 2006; 61 (6): 326-334.
34. Raji L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8 (12 Supl. 4): 30-39.
35. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mecanismos de Estrés Oxidativo y Disfunción Vascular. *Postgraduate Medical Journal* 2003; 79 (930): 195-200.
36. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2006; 13 (3): 129-142.
37. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol* 2008; 23 (3): 381-390.
38. Suzuki K, Ito Y, Ochiai J y cols. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003; 4 (3): 259-266.
39. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC y cols. Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73 (3): 310-314.
40. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1 (4): 248-252.
41. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R y cols. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100 (5): 1230-1239.
42. Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes* 2000; 49 (7): 1231-1238.
43. Takano M, Itoh N, Yayama K, Yamano M, Ohtani R, Okamoto H. Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 201-206.
44. Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX y cols. Angiotensin II is associated with activation of NF-kappaB-mediated genes and downregulation of PPARs. *Physiol Genomics* 2002; 11 (1): 21-30.
45. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105 (5): 546-549.
46. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (14): 1799-1804.
47. Kawanami D, Maemura K, Takeda N y cols. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314 (2): 415-419.
48. Stejskal D, Adamovská S, Bartek J, Juráková R, Prosková 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 (1): 63-69.
49. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7 (1): 3-14.
50. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22 (4): 311-315.

51. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342 (24): 1792-1801.
52. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci* 2007; 12: 2957-2966.
53. Greenwel P, Iraburu MJ, Reyes-Romero M, Meraz-Cruz N, Casado E, Solis-Herruzo JA, Rojkind M. Induction of an acute phase response in rats stimulates the expression of alpha 1(I) procollagen messenger ribonucleic acid in their livers. Possible role of interleukin-6. *Lab Invest* 1995; 72 (1): 83-91.
54. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17 (1): 64-102.
55. Lowe GDO, Rumley A. Coagulation, fibrinolysis and cardiovascular disease. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1999; 13: 91-98.
56. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (3): 847-850.
57. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15 (2): 163-167.
58. Kohan DE. Endothelin-1 and hypertension: from bench to bedside. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10 (1): 65-69.
59. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (2): 163-169.
60. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007; 27 (1): 44-54.
61. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (3): 247-254.
62. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL y cols. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25 (5): 909-920.
63. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23 (2): 201-229.
64. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (5): H2031-2041.
65. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992; 41 (Supl. 2): 97-101.
66. Bartolomé N, Rodríguez L, Martínez MJ, Ochoa B, Chico Y. Upregulation of apolipoprotein B secretion, but not lipid, by tumor necrosis factor-alpha in rat hepatocyte cultures in the absence of extracellular fatty acids. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1096: 55-69.
67. Qin B, Anderson RA, Adeli K. Tumor necrosis factor- α directly stimulates the overproduction of hepatic apolipoprotein B100-containing VLDL via impairment of hepatic insulin signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294 (5): G1120-1129.
68. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414 (6865): 813-820.
69. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I y cols. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care* 2007; 30 (7): 1717-1723.
70. Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440 (2-3): 223-234.
71. Khan SA, Vanden Heuvel JP. Role of nuclear receptors in the regulation of gene expression by dietary fatty acids (review). *J Nutr Biochem* 2003; 14 (10): 554-567.
72. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 317-340.
73. Fonseca-Alaniz MH, Brito LC, Borges-Silva CN, Takada J, Andreotti S, Lima FB. High dietary sodium intake increases white adipose tissue mass and plasma leptin in rats. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15 (9): 2200-2208.
74. Sun X, Zemel MB. Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of adipokine expression. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15 (2): 340-348.
75. Menéndez C, Lage M, Peino R y cols. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. *J Endocrinol* 2001; 170 (2): 425-431.
76. Felipe F, Mercader J, Ribot J, Palou A, Bonet ML. Effects of retinoic acid administration and dietary vitamin A supplementation on leptin expression in mice: lack of correlation with changes of adipose tissue mass and food intake. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740 (2): 258-265.
77. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C y cols. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-1446.
78. Brouns F, Van der Vusse GJ. Utilization of lipids during exercise in human subjects: metabolic and dietary constraints. *Br J Nutr* 1998; 79 (2): 117-128.
79. Lechleitner M. [Mitochondrial function role in insulin resistance and lipid metabolism]. *Acta Med Austriaca* 2004; 31 (4): 115-119.
80. Garaulet M, Marín C, Pérez-Llamas F, Canteras M, Tebar FJ, Zamora S. Adiposity and dietary intake in cardiovascular risk in an obese population from a Mediterranean area. *J Physiol Biochem* 2004; 60 (1): 39-49.