

Las adipocinas como mediadoras en la inflamación y el sistema inmune

Carlos Alejandro Nava-Santana,*,**** Antonio de Jesús Guerra-Soto,***,***
 Guadalupe Mendoza-Vázquez,*** Alejandra Flores-Chávez,*** Arnulfo Nava***,***

RESUMEN. La obesidad es la protagonista de una epidemia a nivel mundial que cobra una gran cantidad de vidas a causa de sus complicaciones y enfermedades asociadas, como las patologías cardiovasculares, que son las mayores causas de mortalidad en el mundo. Hoy en día la obesidad es considerada un estado proinflamatorio. Las adipocinas incluyen una gran variedad de péptidos proinflamatorios que contribuyen notablemente a un estado de inflamación subclínica y promueven una serie de alteraciones metabólicas que comprenden complicaciones cardiovasculares y enfermedades inflamatorias autoinmunes. El presente artículo pretende realizar una actualización del tejido adiposo como órgano secretor de múltiples intermediarios metabólicos y describir los hallazgos más recientes relativos a la implicación de las adipocinas en la respuesta inflamatoria e inmune.

Palabras clave: Adipocinas, tejido adiposo, sistema inmune, inflamación.

ABSTRACT. *Obesity represents a pandemic that increases mortality mainly from cardiovascular sources, with inflammatory process playing a main role in the physiopathogenesis. Adipokines are first line mediators for this process; they include several proinflammatory peptides conditioning a subclinical inflammatory status associated with metabolic disorders that contribute to the cardiovascular outcomes. This paper describes how the adipose tissue is now considered as a secretory organ of these adipokines, and the most recent findings regarding the role of adipokines in the immune and inflammatory response.*

Key words: Adipokines, adipose tissue, immune system, inflammation.

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye una epidemia a nivel mundial que cobra una gran cantidad de vidas a causa de sus complicaciones y enfermedades asociadas, como las patologías cardiovascu-

res, que son las mayores causas de mortalidad en el mundo.¹ El indiscutible protagonista en el proceso fisiopatológico de estas enfermedades es el tejido adiposo² y, en particular, el adipocito, una célula extremadamente activa cuyo rol fisiológico implica, además de la regulación

* Médico Pasante de Servicio Social. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Programa de Servicio Social en Investigación en Salud, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

*** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

**** Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Carlos Alejandro Nava-Santana

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Recibido: 6 de junio del 2013. Aceptado con modificaciones: 19 de noviembre del 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

metabólica general, el crecimiento celular, la respuesta inmunológica, la termogénesis y las funciones reproductiva y cardiovascular.^{3,4}

Recientemente el tejido adiposo blanco (TAB) ha sido reconocido no sólo como un reservorio energético, sino también como un importante órgano secretor de numerosas moléculas bioactivas identificadas como importantes mensajeras químicas con acciones locales y sistémicas, denominadas adipocinas. En el mecanismo de acción de las mismas está involucrada una gran diversidad de receptores y cascadas intracelulares de señalización que actúan en una variedad de células –incluyendo al adipocito– a través de señales autocrinas bien definidas y en muchas células vecinas habitantes del mismo tejido adiposo estableciendo comunicaciones paracrinas muy complejas y participando en la homeostasis energética para mantener el metabolismo corporal en un equilibrio adecuado.^{5,6}

Las alteraciones en el adipocito inducidas por la sobrealimentación y el sedentarismo, y agravadas por todos los factores relacionados con el incremento del riesgo metabólico y cardiovascular, son el punto de partida para una cascada de eventos que llevan al desequilibrio metabólico. Además, la respuesta inflamatoria iniciada en el TAB produce una situación crónica a nivel sistémico que finalmente conduce a resistencia insulínica, ateroesclerosis y alteraciones propias del síndrome metabólico, causantes de una elevada morbimortalidad.^{7,8}

Hoy en día la obesidad es considerada un estado proinflamatorio. Las adipocinas incluyen una gran variedad de péptidos proinflamatorios que contribuyen notablemente al estado de inflamación subclínico y promueven una serie de alteraciones metabólicas, que incluyen complicaciones cardiovasculares y enfermedades inflamatorias autoinmunes.⁹

Cabe mencionar que la producción de las adipocinas que realiza el TAB está fuertemente influenciada por la presencia de macrófagos infiltrados, los cuales representan una fuente adicional de mediadores solubles que pueden contribuir y perpetuar tanto la inflamación sistémica como la local.¹⁰ El TAB también produ-

ce, como respuesta adaptativa, factores antiinflamatorios que sugieren un efecto antagónico, realizando importantes funciones tanto a nivel central como periférico.¹¹

La cascada de inflamación crónica que es originada cuando la homeostasis se rompe desencadena resistencia a la insulina y se inicia el desarrollo del síndrome metabólico a partir de la obesidad, que además genera alteraciones de la respuesta del adipocito a diferentes estímulos. Esto, sumado a los efectos de otros elementos, configura un complejo cuadro de factores que es necesario tener en cuenta para el abordaje correcto de la obesidad y sus patologías asociadas.¹²

El presente artículo pretende realizar una actualización del tejido adiposo como órgano secretor de múltiples intermediarios metabólicos y describir los hallazgos más recientes relativos a la implicación de las adipocinas en la respuesta inflamatoria e inmune.¹²

ADIPOCINAS

Leptina

La leptina es una proteína producida principalmente por el TAB, específicamente por los adipocitos (en más cantidad por adipocitos de mayor tamaño)¹³ y preadipocitos; sin embargo, se ha demostrado su expresión en otros tejidos como la placenta, el ovario, el corazón, el músculo esquelético y el hígado.¹⁴⁻¹⁶ La leptina se secreta en pulsos y es similar a la prolactina, la hormona tiroestimulante (TSH), los ácidos grasos libres y la melatonina, e inversamente con los pulsos de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol.¹⁷ Sus niveles decrecen rápidamente durante el ayuno, y sus valores se incrementan con la insulina (lo que explica la hipoleptinemia presentada en los pacientes diabéticos al inicio de la enfermedad), los glucocorticoides y el factor de necrosis tumoral alfa (que induce directamente la liberación de leptina preformada por parte del adipocito).^{18,19} Existe, de igual forma, un ritmo de secreción durante el día para ambos sexos, el cual tiene su acmé por la mañana y su nadir por la tarde.²⁰⁻²²

La leptina pertenece a la superfamilia de las citocinas clase 1; al ser secretada se une al receptor (Ob-Re) y a la alfa-2-macroglobulina para su transporte en el plasma.²² Actúa uniéndose a su receptor transmembrana de cadena simple que existe en seis isoformas, con un dominio extracelular común a todos los tipos y una porción citoplasmática variable, dependiendo del tejido que la exprese.²³ Estas isoformas se clasifican como Ob-Ra a Ob-Rf, siendo el Ob-Re, como ya se mencionó, la forma soluble del receptor. El receptor Ob-Rb, que está altamente expresado a nivel hipotalámico, es putativamente el responsable de la mayoría de sus efectos en cuanto a la regulación de la ingesta y el gasto energético, pues se ha vinculado con un decremento del neuropéptido Y (un potente orexigénico) y un incremento en el contenido de proopiomelanocortina (POMC) dentro del núcleo arcuato en el hipotálamo, siendo la hormona estimulante de los melanocitos una hormona que disminuye la ingesta de alimentos.^{23,24}

Resulta interesante observar que aun cuando la mayor parte de la incidencia de la leptina es para disminuir la ingesta y aumentar el gasto energético por sus acciones en el sistema nervioso central a nivel hipotalámico, los individuos obesos pierden muchos de los efectos normales de esta hormona, y los recuperan cuando se les instala leptina directamente dentro del líquido cefalorraquídeo.¹⁴ Esto habla muy probablemente de un mecanismo de transporte deficiente, sobre todo a nivel del receptor en los plexos coroides Ob-Ra y Ob-Rc, lo que da como resultado un verdadero síndrome de resistencia a la insulina.

Posterior a la unión de la leptina con su receptor, se inicia una cascada para la cual se ha propuesto el sistema Jak/STAT, mecanismo también utilizado por los interferones y ciertas interleucinas, que culmina con la fosforilación de las proteínas intercelulares y, por ende, la activación de la célula blanco.²⁵

La leptina es una citocina proinflamatoria con diversas funciones, entre las que destacan el incremento en la activación de las células T, *natural killer* y macrófagos, así como el aumento en la proliferación de otras citocinas, la res-

puesta de los Th1 en comparación con los Th2,²⁶ y la producción de la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (FNT).¹⁴

Diversas enfermedades autoinmunes se han vinculado con esta citocina en niveles altos y sus efectos proinflamatorios. Al correlacionar, estos pacientes, como era de esperarse, presentan un mayor índice de masa corporal (IMC), pero también marcadores de inflamación de la proteína C reactiva (PCR); por lo tanto, confiere un riesgo cardiovascular mayor para los pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes.²⁷

Adiponectina

También es conocida como GBP28, apM1, Acrp30 o AdipoQ. Es producida, de igual manera, por el TAB. Incrementa la oxidación de ácidos grasos y reduce la gluconeogénesis.²⁸

Sus niveles se encuentran bajos en sujetos con obesidad mórbida y se incrementan con la pérdida de peso y el uso de tiazolidinedionas, las cuales aumentan la sensibilidad a la insulina preferencialmente en el músculo esquelético.^{28,29}

Sus efectos son mediados por uno de tres receptores de adiponectina, AdipoR1, AdipoR2 y T-cadherina. El receptor tipo 1 es ubicuo pero se expresa de manera más importante en el músculo esquelético; el tipo 2 se asocia con los receptores PPAR α , lo que podría explicar su relación con el uso de las tiazolidinedionas;³⁰⁻³² el receptor tipo 3 –descrito recientemente– es el receptor T-cadherina, que se expresa en las células endoteliales y el músculo liso, y probablemente proteja al endotelio de la apoptosis derivada del estrés oxidativo.³⁰

La adiponectina interfiere con la función de los macrófagos inhibiendo su actividad fagocítica y su adherencia al endotelio vascular.³³ De igual forma, impide la producción de IL-6 y FNT- α , reduce la linfopoyesis de las células B y la respuesta de las células T, induce la producción de factores antiinflamatorios potentes (como interleucina 10 y el antagonista del receptor de interleuquina I –IL-RA–), e inhibe la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1).³⁴

Diversos estudios han observado que la adiponectina podría tener un papel proinflamatorio y estar implicada en la degradación de la matriz extracelular en las enfermedades inflamatorias autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.^{28,34,35}

Resistina

Es también una hormona secretada por el TAB. Durante el ayuno su expresión es muy baja en el tejido adiposo, pero esta expresión aumenta sustancialmente tras la ingesta o luego de la administración de insulina.

Esta adipocina pertenece a una familia de proteínas de secreción ricas en cisteína ahora conocida como RETN, que ya había sido descrita anteriormente por Holcomb y su grupo en el año 2000 con el nombre de FIZZ. La FIZZ1 se asociaba con las inflamaciones pulmonares y esta proteína correspondía a RELMa; la FIZZ2 equivale a la RELMb, y la FIZZ3 es la resistina.³⁶ El ARNm de la resistina codifica para un polipéptido de 114 aminoácidos, con 20 de ellos como péptido señal, que es secretado en forma de dímero.^{37,38} Esta hormona se ha identificado en otros tejidos periféricos como el hipotálamo, la hipófisis, las cortezas suprarrenales, el páncreas, el tubo gastrointestinal, los miocitos, el bazo y los leucocitos.³⁹

Respecto a la inflamación, los niveles de resistina se han correlacionado con marcadores como el FNT- α , la IL-6 y la PCR en sujetos con trastorno inflamatorio severo, quienes presentan los niveles de resistina más elevados; también se ha vinculado con procesos inflamatorios como la aterosclerosis y la artritis reumatoide, por lo que se considera como un factor de riesgo cardiovascular y potencial responsable en la disfunción endotelial y de las lesiones ateroescleróticas.³⁹

ADIPOCINAS RECIENTES

Proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP-4)

La RBP-4 (por sus siglas en inglés, *retinol binding protein-4*) es una proteína de 21 kDa, en-

cargada de transportar la vitamina A o retinol; pertenece a la familia de la lipocalina y acarrea pequeñas moléculas hidrófobas. Esta enzima se produce principalmente en el hígado y en adipocitos maduros; sin embargo, está presente en la superficie de diversas células, como en los riñones, el páncreas y los adipocitos; también se encuentra de forma soluble dentro de la circulación. Al igual que la leptina, sus niveles circulantes en los seres humanos se encuentran elevados en estados de obesidad, y en disminución después de una restricción calórica, induciendo así la pérdida de peso.⁴⁰⁻⁴³

La elevación de la RBP-4 en suero en los humanos se asocia con inflamación, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y alteraciones metabólicas como la obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión; por lo tanto es considerada un marcador positivo del estado nutricional y un reactante de fase aguda negativa.⁴⁴⁻⁴⁶

Los pacientes con obesidad tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis. En recientes investigaciones se ha mostrado que el aumento de las citocinas secretadas por el tejido adiposo puede ser el responsable de un estado proinflamatorio que se relaciona con el desarrollo de la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. En particular las citocinas como la IL-6 o el FNT- α , las moléculas de adhesión solubles y los reactantes de fase aguda como la PCR y el amiloide A sérico han demostrado su utilidad para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares.⁴⁵ Cuando hay obesidad, los macrófagos que se encuentran presentes en el tejido adiposo contribuyen a la inflamación crónica y a la resistencia a la insulina; la RBP-4 activa a los macrófagos y éstos secretan las citocinas proinflamatorias que debilitan la señalización de la insulina en los adipocitos. Los efectos proinflamatorios de la RBP-4 en los macrófagos están mediados en parte por la activación de los receptores tipo Toll 4 (TLR4), proteína de señalización quinasa c-Jun N-terminal (JNK). Cabe mencionar que la apo-RBP-4 (retinol libre) y holo-RBP-4 (retinol consolidado) tienen los mismos efectos

proinflamatorios. El hallazgo del estímulo de la RBP-4 en las vías proinflamatorias de los macrófagos –en conjunto con los estudios previos donde se encontró que los niveles séricos de RBP-4 se correlacionan significativamente con la presencia de inflamación subclínica, la hipertensión, el derrame cerebral, la aterosclerosis y la retinopatía diabética– sugiere que la elevación en suero de la RBP-4 puede contribuir a la enfermedad vascular mediante la inducción de la inflamación endotelial; sin embargo, el efecto de la RBP-4 sobre ésta no se ha estudiado.⁴⁷

Se ha observado una expresión significativamente mayor de RBP-4 en los sujetos obesos con normoglucemia y DM2 que en personas delgadas; también se ha observado la correlación entre la RBP-4, la concentración de la glucosa y el IMC en varios estudios. La relación entre la RBP-4 y la obesidad no ha sido confirmada todavía en las poblaciones estudiadas. Por otra parte, en las personas obesas, el nivel de RBP-4 se puede reducir por la pérdida de peso, una dieta equilibrada y ejercicio, lo que lleva a un aumento de la sensibilidad a la insulina.^{42,43}

Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21)

El FGF21 (por sus siglas en inglés, *fibroblast growth factor 21*) se produce principalmente en el hígado; también se genera en otros tejidos, como el TAB, musculoesquelético, timo y páncreas. El FGF21 desempeña un papel en la glucosa y en la regulación del metabolismo lipídico. A través de su unión al complejo b-Klotho-FGFR, estimula la captación de la glucosa en adipocitos a través de la inducción del transportador de glucosa-1 (GLUT1); por lo tanto puede reducir los niveles de glucosa en la sangre. Sin embargo, la captación de la glucosa inducida por FGF21 es independiente de la insulina. La glucosa en los adipocitos se almacena en forma de triglicéridos. Varios estudios han demostrado una elevada expresión de FGF21 después de una dieta muy baja en calorías a corto plazo, por lo que su producción parece estar regulada de manera independien-

te tanto por el hambre como por la sobrealimentación. Estudios recientes sugieren una correlación significativa entre el FGF21 y el IMC, triglicéridos, insulina, niveles bajos de HDL-colesterol y glucosa alterada, por lo que podría ser un factor de riesgo autónomo para la insulinorresistencia, DM2 y síndrome metabólico.^{42,48} Por otra parte, los pacientes críticos representan una población que sufre de resistencia a la insulina e hiperglucemia de manera similar a aquellos pacientes que con DM2. A pesar de que la causa de la resistencia insulínica en pacientes críticos difiere de la causa en individuos con DM2, muestran mecanismos comunes, como el desarrollo de insulinorresistencia hepática y la sobreproducción de factores proinflamatorios por el tejido adiposo. Estudios recientes indican la presencia de un efecto beneficioso en el control de la glucosa después de un abordaje continuo e intravenoso de insulina; sin embargo, el intervalo de la glucosa sigue siendo poco claro y varía dependiendo del tipo de paciente. Debido a que se ha sugerido que el FGF21 es un posible regulador de la resistencia a la insulina y del metabolismo de la glucosa en pacientes con DM2, se piensa que podría tener una respuesta en el estado del paciente crítico.⁴⁹

Proteína ligadora de ácidos grasos de adipocitos (A-FABP)

La A-FABP (por sus siglas en inglés, *adipocyte fatty-acid binding protein*), también conocida como aP2 o FABP4, pertenece a una de las isoformas de la proteína ligadora de ácidos grasos de adipocitos. Se encuentra altamente expresada en los macrófagos (donde regula la acumulación de ésteres de colesterol y las respuestas inflamatorias), el tejido adiposo, los linfocitos y el torrente sanguíneo. Por otra parte es una de las proteínas celulares más abundantes en los adipocitos maduros: representa el 6% de su contenido total. Las concentraciones plasmáticas de A-FABP en los seres humanos oscilan de 10 a 100 ng/m; estos niveles son más altos que los de aquellas adipocinas secretadas por

el tejido adiposo, como la leptina, la resistina y el FNT- α .^{42,50,51} A nivel molecular, la deficiencia de A-FABP en los macrófagos resulta en una disminución de la producción de citocinas proinflamatorias como el FNT, la IL-6, proteínas quimiotácticas de monocitos 1 (MCP-1) e interleucina 1 beta (IL-1b). El principal rol de la A-FABP en la inflamación se destacó por hallazgos en ratones que presentaban una deficiencia de A-FABP y eran resistentes a desarrollar otras enfermedades inflamatorias, como encefalomielitis autoinmune experimental y esclerosis múltiple.⁵¹

En humanos la concentración circulante de A-FABP se correlaciona significativamente con características del síndrome metabólico como la obesidad central, dislipidemia, resistencia a la insulina y marcadores de la inflamación. Por otra parte, estudios epidemiológicos en diferentes grupos étnicos han demostrado una asociación temprana entre los niveles en suero de A-FABP y factores de riesgo cardiometabólicos relacionados con la obesidad, disfunción endotelial y complicaciones de diabetes. También se han encontrado niveles elevados de A-FABP en suero en una serie de enfermedades inflamatorias relacionadas con la obesidad, como la DM2, la aterosclerosis y la enfermedad cardiaca coronaria.^{42,50}

Dipeptidilpeptidasa IV (DPP-4)

La DPP-4 (por sus siglas en inglés, *dipeptidyl peptidase-4*) es una peptidasa conocida por separar la incretina, péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), en el extremo NH², reduciendo así su vida media a varios minutos. Una de las actividades biológicas más importantes de la DPP-4 es llevar a cabo la hidrólisis e inactivación de las hormonas gastrointestinales: péptido similar al glucagón tipo 1 y péptido insulínótrópico dependiente de la glucosa (GIP), que se liberan de la mucosa intestinal y son responsables de aproximadamente el 60% de la secreción de insulina postprandial. La GLP-1 es una hormona con función hipoglucemiante potente; los inhibidores de DPP-4 son prometedores fármacos orales hipoglucemiantes y sensibilizantes a la insulina

utilizados en la DM2. La evidencia también sugiere que la GLP-1 también puede estimular la proliferación de las células β del páncreas y, por lo tanto, regular positivamente su masa.^{42,52}

APELINA

La apelina es un péptido producido y secretado por los adipocitos, la fracción de estroma vascular y los tejidos cardiovasculares. Funciona como una adipocina, con efectos sobre el comportamiento de la alimentación y la utilización de la glucosa. En suero, los niveles normales son 0.2 a 1.5 ng/mL. Por otra parte, factores como la obesidad o la insulina elevan significativamente los niveles plasmáticos de apelina, de manera que este péptido parece conducirse como una hormona paracrina y circulante.^{44,51-53}

El receptor de la apelina es el receptor APJ, el cual se expresa en los islotes pancreáticos. La activación de la apelina en su receptor inhibe la secreción de la insulina. Recientes investigaciones sugieren que la apelina se expresa en los islotes pancreáticos, en particular en las células α y β , aumentando la posibilidad de los efectos autocrinos-paracrinos. La secreción de la apelina está regulada por la insulina y estudios clínicos han demostrado niveles elevados de concentraciones plasmáticas de apelina en individuos con resistencia a la insulina. Por otra parte, se ha probado que la administración directa de la apelina aumenta la sensibilidad a la insulina, la captación de glucosa periférica y los niveles de adiponectina, y disminuye la adiposidad, la hiperinsulinemia y los niveles de ácidos grasos libres.^{52,53}

La apelina puede regular la resistencia a la insulina al facilitar la expresión de las proteínas de desacoplamiento del tejido adiposo marrón y alterar los niveles de la adiponectina. Sin embargo, es necesario aclarar el papel de la apelina en la regulación de los ácidos grasos, así como su importancia relativa a la sensibilidad de la insulina. A pesar de ello, los marcadores apelina/APJ tienden a representar una nueva línea terapéutica en el diseño de terapias para la resistencia a la insulina.^{45,51-53}

CONCLUSIONES

Las adipocinas juegan un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y están íntimamente relacionadas con los procesos inflamatorios crónicos de diversas enfermedades.

Las adipocinas son importantes en la homeostasis de la glucosa, pues modulan la sensibilidad a la insulina. La regulación de las adipocinas se encuentra alterada en enfermedades como la obesidad, la aterosclerosis y el síndrome metabólico, que actualmente van en aumento y contribuyen al deterioro de la calidad de vida moderna, incrementando de manera alarmante la morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El reto actual es encontrar alternativas terapéuticas que modifiquen la expresión y secreción de las adipocinas para detener el avance de estas enfermedades cronicodegenerativas asociadas con la inflamación y la alteración en la cantidad y composición del tejido adiposo.

Las recientes investigaciones sobre nuevas adipocinas secretadas por el tejido adiposo las han convertido en biomarcadores prometedores de ser factores pronósticos útiles para las enfermedades cronicodegenerativas y sus complicaciones, especialmente en individuos sin la sintomatología típica del síndrome metabólico. Sin embargo, es importante contemplar el rol de las nuevas adipocinas en la inflamación. Una mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos en la obesidad, el desarrollo de la resistencia a la insulina y la reacción inflamatoria crónica responsable de la perpetuación de estas alteraciones conducirá a una visión más integral y fundamentada de los pacientes que padecen estas condiciones, para que la ciencia médica pueda ser más asertiva en la ayuda que les presta. Ésta es además, una excelente oportunidad para trabajar por la integración efectiva de la investigación básica con la práctica clínica en beneficio de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Obesity: the new worldwide epidemic threat to general health and our complete lack of effective treatment. *Endocrinology*. 2004; 145 (4): 1501-1502.
2. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16 (4): 639-651.
3. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14 (3): 137-45.
4. Spiegelman BM, Enerback S. The adipocyte: a multi-functional cell. *Cell Metab*. 2006; 4 (6): 425-427.
5. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006; 55: 1537-1545.
6. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal 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 (6): E827-E847.
7. Moreno-Aliaga MJ, Campiόn J, Milagro FI, Berjón A, Martínez JA. Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes*. 2005; 1: 1-16.
8. Sjoholm A, Nystrom T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22 (1): 4-10.
9. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259: 87-91.
10. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 772-783.
11. Gómez R, Conde J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adipocytokines: emerging mediators of the immune response and inflammation. *Reumatol Clin*. 2009; (Suppl. 1): 6-12.
12. Sánchez JC, López D, Pinzón A, Sepúlveda JC. Adipocytokines and metabolic syndrome: multiple aspects of a complex pathophysiological process. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2010; 17 (4): 167-176.
13. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest*. 2011; 121 (6): 2087.
14. Parul Singla, Animesh Bardoloi, Anuj A Parkash. Metabolic effects of obesity: a review. *World J Diabetes*. 2010; 1 (3): 76-88.
15. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372 (6505): 425.
16. Nawrot-Porabka K, Jaworek J, Leja-Szpak A, Palonek M, Szklarczyk J, Konturek SJ et al. Leptin is able to stimulate pancreatic enzyme secretion via activation of duodeno-pancreatic reflex and CCK release. *J Physiol Pharmacol*. 2004; 55 (Suppl. 2): 47-57.

17. Botella C, Barbancho LL, González V, Varela D. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *An Med Interna*. 2001; 18 (3): 152-160.
18. Toussirot E, Gaugler B, Bouhaddi M, Nguyen N, Saas P, Dumoulin G. Elevated adiponectin serum levels in women with systemic autoimmune diseases. 2010; 2010: [6 p.]. pii: 938408. doi:10.1155/2010/938408.
19. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetología*. 1973; 9 (4): 294.
20. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334 (5): 292.
21. Sinha MK et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1344-1347.
22. San Miguel A, Calvo B, Alonso N, Iglesias R, Mazón M. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. Asociación Española de Farmacéuticos Analistas. 2005; 3: 28010.
23. Tesauro M, Mascali A, Franzese O, Cipriani S, Cardillo C, Di Daniele N. Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin. *Int J Hypertens*. 2012; 2012: [7 p.]. pii: 943605. doi:10.1155/2012/943605.
24. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol*. 2007; 583 (Pt 2): 437-443.
25. Procaccini C, Lourenco EV, Matarese G, La Cava A. Leptin signaling: a key pathway in immune responses. *Curr Signal Transduct Ther*. 2009; 4 (1): 22-30.
26. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002; 110 (8): 1093.
27. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, Grossman J, Fitzgerald J, Ragavendra N et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidisedlipids. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1619-1624.
28. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino M. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *Scientific World Journal*. 2011; 11: 1932-1947.
29. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50 (9): pp. 2094-2099.
30. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*. 2011; 15: 221.
31. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003; 423: 762-769.
32. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007; 13: 332-339.
33. Domínguez C. Adiponectina: el tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2007; 15 (3): 149-155.
34. Gómez R, Conde J, Gómez JJ. Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *J Reuma*. 2008; 5: 6-12.
35. Rovin BH, Song H, Hebert LA et al. Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. *Kidney International*. 2005; 68 (4): 1825-1833.
36. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Méd Méx*. 2005; 141 (6): 505-512.
37. Nogueiras R, González RC, Mendieta H, Lage R, Diéguez C. Resistina: una nueva hormona expresada en el tejido adiposo. *Revista Esp Obes*. 2005; 3 (4): 194-211.
38. Santana PS. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del síndrome metabólico. *Rev Cubana Aliment Nutr*. 2010; 20 (2): 304-317.
39. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp*. 2007; 22 (5): 511-527. ISSN 0212-1611.
40. Mohapatra J, Sharma M, Acharya A, Pandya G, Chatterjee A, Balaraman R et al. Retinol-binding protein 4: a possible role in cardiovascular complications. *Br J Pharmacol*. 2011; 164 (8): 1939-1948.
41. Kotnik P, Fischer-Pozovszky P, Wabitsch M. RBP-4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165 (5): 703-711.
42. Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Hang NT, Sakurada S et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-a and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e38703.
43. Koch A, Weiskirchen R, Sanson E, Zimmermann HW, Voigt S, Dückers H et al. Circulating retinol-binding protein 4 in critically ill patients before specific treatment: prognostic impact and correlation with organ function, metabolism and inflammation. *Crit Care*. 2010; 14 (5): R179.
44. Bergmann K, Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers? *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51 (1): 177-185.
45. Barazzoni R, Zanetti M, Semolic A, Pirulli A, Cattin MR, Biolo G et al. High plasma RBP-4 is associated with systemic inflammation independently of low RBP-4 adipose expression and is normalized by transplantation in non-obese, non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Endocrinol*. 2011; 75: 56-63. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.03990.x
46. Farjo KM, Farjo RA, Halsey S, Moiseyev G, Ma JX. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase-and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol Cell Biol*. 2012; 32 (24): 5103-5115.

47. Iglesias P, Selgas R, Romero S, Díez JJ. Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblast growth factor 21. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167 (3): 301-309.
48. Kotulák T, Drápalová J, Kopecký P, Lacinová Z, Kramář P, Říha H et al. Increased circulating and epicardial adipose tissue mRNA expression of fibroblast growth factor-21 after cardiac surgery: possible role in postoperative inflammatory response and insulin resistance. *Physiol Res.* 2011; 60 (5): 757-767.
49. Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302 (6): H1231-H1240.
50. Hui X, Li H, Zhou Z, Lam KS, Xiao Y, Wu D et al. Adipocyte fatty acid-binding protein modulates inflammatory responses in macrophages through a positive feedback loop involving c-Jun NH₂-terminal kinases and activator protein-1. *J Biol Chem.* 2010; 285 (14): 10273-10280.
51. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in β-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2013; 216 (1): T37-T45.
52. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009; 54 (9): 1847-1856.
53. Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? *J Diabetes.* 2011; 3 (3): 225-231.