

La tormenta perfecta: obesidad, disfunción del adipocito
y consecuencias metabólicas[§]Sarah de Ferranti,* Dariush Mozaffarian**
Traducción: Martha A. Sánchez Rodríguez

RESUMEN

Antecedentes: La apreciación de la cercanía entre la obesidad y la enfermedad se ha incrementado dada la elevación de la prevalencia de obesidad en países desarrollados y en vías de desarrollo. La fuerte relación entre el exceso de tejido adiposo y pobres resultados en la salud, incluyendo enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer, demandan la elucidación de la fisiopatología celular compleja, hormonal y molecular según la cual la adiposidad inicia y mantiene los efectos adversos a la salud. **Contenido:** En este reporte revisamos el metabolismo del adipocito y su función en el contexto del desequilibrio energético y el exceso de nutrientes postprandiales, incluyendo la hipertrofia e hiperplasia del adipocito, la disfunción del adipocito y otras consecuencias sistémicas. Discutimos también las implicaciones para la evaluación del laboratorio y el cuidado clínico, incluyendo el papel de las modificaciones del estilo de vida. El desequilibrio energético crónico produce hipertrofia e hiperplasia del adipocito, estrés del retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial. Este proceso deja una liberación intracelular y sistémica incrementada de adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios que causan disfunción del adipocito e inducen efectos adversos en las células hepáticas, pancreáticas y del músculo esquelético, además de los lechos cardíaco y vascular. Varias pruebas especializadas de laboratorio pueden cuantificar estos procesos y predecir un riesgo clínico, pero la traducción a la clínica es prematura. Intervenciones farmacológicas actuales y a futuro pueden tener como blanco estas vías; probablemente modestos cambios en la dieta, actividad física, peso y tabaquismo tienen

ABSTRACT

Background: As the prevalence of adiposity soars in both developed and developing nations, appreciation of the close links between obesity and disease increases. The strong relationships between excess adipose tissue and poor health outcomes, including cardiovascular disease, diabetes, and cancer, mandate elucidation of the complex cellular, hormonal, and molecular pathophysiology whereby adiposity initiates and maintains adverse health effects. **Content:** In this report we review adipocyte metabolism and function in the context of energy imbalance and postprandial nutrient excess, including adipocyte hypertrophy and hyperplasia, adipocyte dysfunction, and other systemic consequences. We also discuss implications for laboratory evaluation and clinical care, including the role of lifestyle modifications. Chronic energy imbalance produces adipocyte hypertrophy and hyperplasia, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial dysfunction. These processes lead to increased intracellular and systemic release of adipokines, free fatty acids, and inflammatory mediators that cause adipocyte dysfunction and induce adverse effects in the liver, pancreatic-cells, and skeletal muscle as well as the heart and vascular beds. Several specialized laboratory tests can quantify these processes and predict clinical risk, but translation to the clinical setting is premature. Current and future pharmacologic interventions may target these pathways; modest changes in diet, physical activity, weight, and smoking are likely to have the greatest impact. **Summary:** Adipocyte endoplasmic reticulum and mitochondrial stress, and associated changes in circula-

* Department of Cardiology, Children's Hospital Boston, Boston, MA.

** Division of Cardiovascular Medicine, Harvard Medical School, and Departments of Epidemiology and Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, MA.

Correspondencia:

Sarah de Ferranti

Department of Cardiology, Children's Hospital Boston, 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115. Fax 617 730-0600; E-mail: sarah.deferranti@cardio.chboston.org.

§ Artículo publicado en: Clin Chem. 2008; 54: 945-55, con autorización de *Clinical Chemistry* para traducción y republicación.Apoyo financiero: S de Ferrari recibe apoyo de *Eleanor and Miles Shore Scholar* y del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (*National Heart, Lung, and Blood Institute*), Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health*) [K23 HL085308-01A1]; D. Mozaffarian recibe apoyo del *National Heart, Lung, and Blood Institute*, *National Institutes of Health* [K08-HL-075628].

gran impacto. **Resumen:** El estrés del retículo endoplásmico y mitocondrial del adipocito, y los cambios asociados en la circulación de adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios son el centro de los efectos adversos a la salud de la adiposidad. Investigaciones futuras pueden enfocarse en estas vías y en revertir los comportamientos adversos del estilo de vida que son la causa fundamental de la adiposidad.

Palabras clave: Adipocito, obesidad, adiposidad, disfunción, adipocinas.

ting adipokines, free fatty acids, and inflammatory mediators, are central to adverse health effects of adiposity. Future investigation should focus on these pathways and on reversing the adverse lifestyle behaviors that are the fundamental causes of adiposity.

Key words: Adipocyte, adiposity, dysfunction, adipokines.

OBESIDAD

Aunque el entendimiento del papel de la genética en la obesidad se ha incrementado,¹ el rápido aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en el mundo ha demostrado que los cambios ambientales son el principal determinante de esta epidemia, con factores genéticos que probablemente modifican la susceptibilidad individual a estos factores ambientales. La etiología de la obesidad es multifactorial. Sin embargo, la raíz causal en el desequilibrio energético es: más calorías consumidas que las gastadas. Determinantes de comportamiento y ambientales causantes del desequilibrio de energía, incluyen factores que incrementan el consumo calórico como el aumento en el tamaño de las porciones, el consumo de bebidas azucaradas, hidratos de carbono refinados, y alimentos fuera de la casa, advirtiendo que el sobreconsumo de tales alimentos, y factores que promueven un estilo de vida con un reducido gasto energético diario, como demasiadas horas viendo televisión y ambientes en casa, escuela y trabajo que fomentan menos caminata, menos educación o actividad física, y más tareas sedentarias. Otros determinantes del desequilibrio energético pueden incluir la disminución en las horas de sueño,² agentes infecciosos como el adenovirus-36,³ consumo de grasas trans,⁴ exposición perinatal,⁵ y diferencias en la calidad de los macronutrientes (ej. hidratos de carbono con baja *vs* alta carga glicémica) que pueden alterar el metabolismo o el apetito.⁶ El desequilibrio energético permite almacenar el exceso de energía en los adipocitos, los cuales exhiben hipertrofia e hiperplasia. Los procesos de hipertrofia e hiperplasia adiposa están asociados con anormalidades intracelulares de la función del adipocito, particularmente el estrés del retículo endoplásmico y mitocondrial, resultando consecuencias intracelulares y sistémicas que incluyen resisten-

cia a la insulina en el adipocito, producción de adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios, y promoción de la disfunción sistémica que produce manifestaciones clínicas y secuelas de obesidad. Hay investigaciones en curso dirigidas hacia las implicaciones del laboratorio y los potenciales efectos de las intervenciones farmacológicas y del estilo de vida para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades asociadas con la obesidad.

Hipertrofia e hiperplasia adiposa

El desequilibrio crónico de calorías consumidas *vs* gastadas causan un aumento en el almacenaje del exceso de energía en forma de depósitos intracelulares de triglicéridos en el adipocito. El incremento en la masa grasa se manifiesta como el aumento de lípidos intracelulares y gran tamaño del adipocito (hipertrofia) y en el número de adipocitos (hiperplasia) (*Figura 1*). La hipertrofia del adipocito, evidente en pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2,⁷ fue originalmente considerada como la única ruta por la cual la masa del tejido adiposo aumenta en los adultos; sin embargo, ahora se sabe que la hiperplasia del adipocito (adipogénesis) contribuye al incremento de la masa de tejido adiposo en la obesidad. Estudios en animales sugieren que la hiperplasia ocurre en dos pasos: un aumento en el número de preadipocitos y la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros (secreción de adipocinas). Los factores reguladores de la hipertrofia e hiperplasia adiposa no están claramente entendidos, pero las concentraciones de insulina circulante y glucocorticoides parecen estimular la diferenciación del preadipocito⁸. Estudios *in vitro* sugieren que factores liberados localmente por los adipocitos hipertrofiados, como el factor de necrosis tumo-

ral (FNT)[‡]- α y el factor de crecimiento insulinoide (IGF)-1, estimulan la hiperplasia de manera paracrina.⁸ La hormona de crecimiento y la tiroxina aparentemente también tienen un papel en este proceso, aunque la hormona de crecimiento parece tener efectos contradictorios *in vitro vs in vivo*, tal vez debido a diferentes sitios de deposición adiposa.⁸ Varios factores de transcripción influyen en la diferenciación de preadipocitos; el receptor- γ proliferador de peroxisoma activado (PPAR- γ) es uno de los receptores nucleares más importantes⁹ que estimula la hiperplasia del adipocito¹⁰ y puede dejar una redistribución (disminución) del tamaño del adipocito.¹¹ Algunos experimentos en animales sugieren que la hipertrofia del adipocito puede ocurrir después de la hipertrofia y ser asociada con una gran severidad y menos reversibilidad de las consecuencias metabólicas,^{12,13} pero esas diferencias de potencial no están bien establecidas, siendo necesarias investigaciones adicionales para elucidar la importancia relativa de la hipertrofia *vs* hiperplasia del adipocito en humanos.

La hipertrofia, la hiperplasia o ambas, ocurren en respuesta al desequilibrio energético, pudiendo variar con la localización del tejido adiposo. Por ejemplo, las mujeres con mucha masa grasa subcutánea exhiben tanto hipertrofia como hiperplasia del adipocito, mientras que el aumento de la grasa omental es principalmente debido a la hipertrofia.⁹ Drolet et al. sugieren que la deposición subcutánea de grasa ocurre tempranamente en la obesidad, con deposición visceral que sucede sólo después de que la capacidad subcutánea se ha alcanzado.⁹ Algunas evidencias sugieren que el exceso de grasa subcutánea puede tener menos efectos adversos a la salud que el exceso de grasa visceral.¹⁴ En humanos, en la grasa omental se observaron más frecuentemente macrófagos y la expresión del factor inflamatorio proteína monocito quimioatrayente-1 (MCP-1) que en la grasa subcutánea, y la expresión de MCP-1 correlacionó con la circunferencia de la cintura y posiblemente con la resistencia

a insulina.¹⁵ Cambios asociados con la hipertrofia del adipocito parecen ser los primeros pasos hacia su disfunción celular por medio de procesos que serán descritos en las siguientes secciones.

Disfunción del adipocito y el retículo endoplásmico

El exceso de almacenamiento de lípidos parece causar alteraciones funcionales del retículo endoplásmico (RE) y la mitocondria, que son fundamentales para los efectos fisiopatológicos de la obesidad. El RE es responsable de la síntesis de proteínas, la formación de gotas de lípidos y la detección y regulación de colesterol; las tres vías responden a cambios en la oferta nutricional. Siguiendo la translación de proteínas de ARNm en el RE, cada proteína naciente debe ser plegada en su correcta configuración funcional y empaquetada en el aparato de Golgi para su uso en procesos celulares metabólicos y de regulación. Las proteínas "chaperonas" guían a las nuevas proteínas sintetizadas y son esenciales para la correcta síntesis, plegamiento y empaquetado. El RE también regula activamente el almacenamiento de lípidos, incluyendo la modulación de la absorción de ácidos grasos, almacenaje de ácidos grasos como triglicéridos, y la agrupación de triglicéridos en gotas de lípidos que sirven como almacén de energía para la síntesis de fosfolípidos. El RE está también relacionado con la detección de colesterol. Por ejemplo, el RE libera las proteínas enlazantes de elementos de regulación de esterol (SREBPs) en respuesta a las concentraciones de insulina y bajo esterol;¹⁶ las SREBPs activan la síntesis de colesterol y lípidos, y reducen la actividad en estados de resistencia a la insulina.

En modelos animales de exceso de oferta de nutrientes e hipertrofia del adipocito, se ha descrito una situación de "estrés" del RE. El estrés del RE se refiere a una condición celular presente cuando la función del organelo es perturbada, de manera que el correcto plegamiento y modificación de proteínas, creación de gotas de lípidos y/o detección de colesterol, está inhibido. Así, en estados de desequilibrio energético y adiposidad, hay una excesiva demanda en el RE que provoca disfunción del plegamiento de proteínas, creación de gotas de lípidos y detección de colesterol. Las manifestaciones de estrés del RE en el adipocito incluyen el incremento en las concentraciones de lactato y la producción de la proteína homóloga C/EBP (CHOP). En modelos de ratón, CHOP disminuye la producción de adiponectina e interfiere con el ARNm de CHOP que contrarresta este descenso en

‡ Abreviaturas no estándar: FNT: factor de necrosis tumoral; IGF: factor de crecimiento insulinoide; PPAR- γ : receptor-gamma proliferador de peroxisoma activado; MCP: proteína monocito quimioatrayente; RE: retículo endoplásmico; SREBP: proteínas enlazantes de elementos regulatorios de esterol; CHOP: proteína homóloga C/EBP; UPR: respuesta de proteínas desplegadas; JNK: cinasas N-terminal de c-Jun; eIF: factor de iniciación eucariótico; MDA: malondialdehído; sRBP-4: proteína sérica enlazante de retinol-4; PCR: proteína C reactiva.

adiponectina,¹⁷ proporcionando conocimientos en cómo la disfunción intraorganelo puede ser comunicada sistemáticamente vía circulación de adipocinas (ver adelante). Otra manifestación celular de estrés del RE es la "respuesta de proteínas desplegadas" (UPR). En el sentido del exceso de nutrientes y/o inadecuadas proteínas chaperonas, las proteínas plegadas anormalmente se agregan en el citosol y pueden interferir con las funciones celulares normales. La célula responde por alteración de las vías de regulación para inhibir la síntesis de proteínas e incrementa la depuración de las proteínas plegadas anormalmente, proceso caracterizado como UPR (Figura 2). Por ejemplo, el factor de iniciación eucariótico (eIF)2- α es importante para la iniciación y control de la translación ribosomal de proteínas del ARNm, y la fosforilación de eIF2- α inhibe la translación de proteínas. El exceso de proteínas desplegadas activa la cinasa del retículo endoplásmico pancreático (PERK), la cual

fosforila eIF2- α y, por lo tanto, disminuye la translación de proteínas.¹⁸ Finalmente, si el RE y la homeostasis celular no son suficientemente restauradas para dirigir el exceso de proteínas anormales, UPR puede inducir apoptosis (muerte celular programada).¹⁶ Este estado de estrés de RE, manifiesto por el incremento de lactato, producción de CHOP y activación de UPR, también puede resultar en una liberación sistémica de ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios,¹⁶ como se describe posteriormente.

Estrés del RE y resistencia a la insulina en el adipocito

Parece ser que la causa del estrés del RE son los estados de desequilibrio energético, exceso de tejido adiposo e incremento de la concentración de lípidos circulantes (e intracelulares) y de glucosa, como los observados en la obesidad y la diabetes tipo 2 (Figura

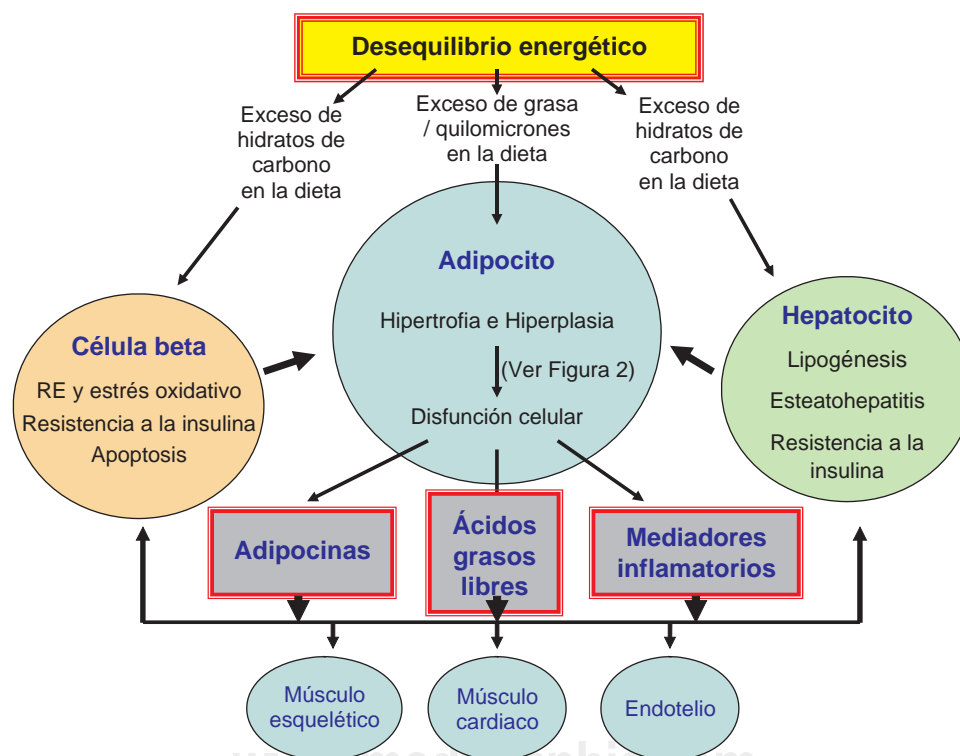


Figura 1. La consecuencia del desequilibrio energético. El exceso de lípidos postprandiales y glucosa circulante en el flujo sanguíneo son tomados por el páncreas, hígado y tejido adiposo. Los adipocitos almacenan triglicéridos en gotas de grasa y producen hipertrofia de esta célula. Estas exposiciones en exceso provocan disfunción celular manifestada como anomalías en adipocinas, aumento en la circulación de ácidos grasos libres y un estado proinflamatorio. Éstas a su vez afectan el músculo esquelético (acumulación de lípidos, resistencia periférica a la insulina), músculo cardíaco (deposición de lípidos) y disfunción endotelial. La exposición de las células β al exceso de nutrientes promueve la resistencia a la insulina; la exposición de los hepatocitos al exceso de grasas e hidratos de carbono provoca esteatohepatitis y resistencia a la insulina. RE: retículo endoplásmico.

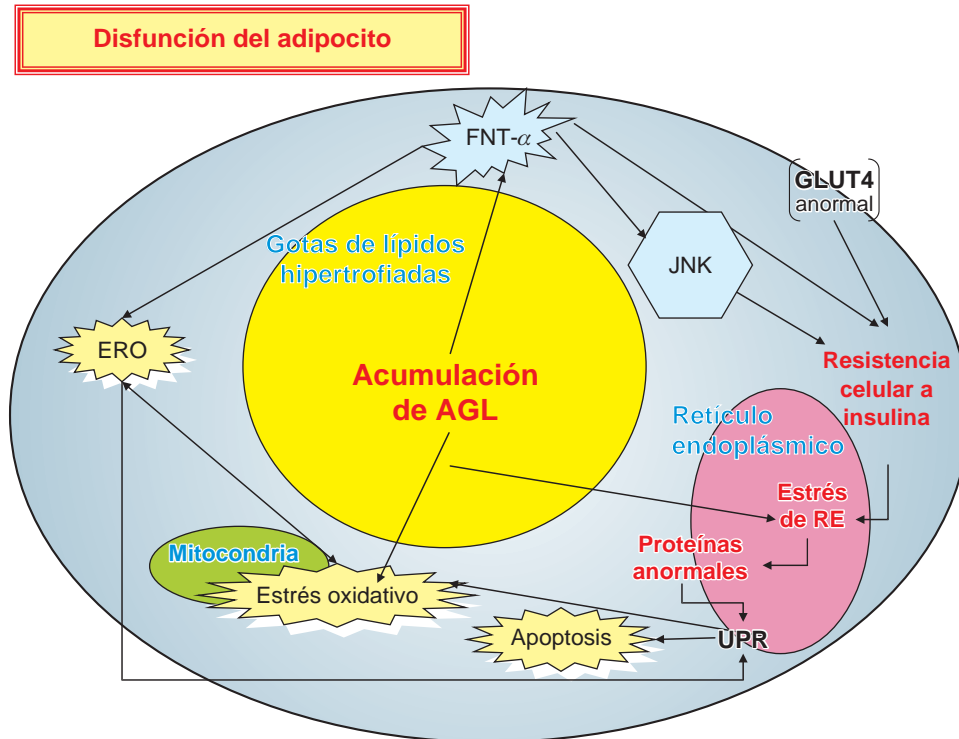


Figura 2. Aspectos de la disfunción del adipocito debida al exceso de nutrientes. La acumulación de exceso de lípidos lleva a un aumento en la actividad de RE, que en última instancia, puede desbordar la capacidad de RE para plegar apropiadamente las proteínas nacientes. La UPR puede compensar esta situación en cierta medida. Sin embargo, el proceso avanza si no se controla, pudiendo provocar apoptosis. El estrés de RE puede producir estrés oxidativo en la mitocondria, así como la presencia del exceso de ácidos grasos libres (AGL). El estrés oxidativo produce especies reactivas de oxígeno (ERO). La producción de FNT- α es estimulada por AGL, que a su vez actúan sobre JNK para contribuir a la resistencia a la insulina celular. AGL: ácidos grasos libres; ERO: especies reactivas de oxígeno; FNT- α : factor de necrosis tumoral- α ; Glut-4: receptor de insulina; JNK: cinasas N-terminal de c-Jun; RE: retículo endoplásmico; UPR: respuesta de proteínas desplegadas.

ras 1 y 2). El estrés del RE, a su vez, resulta en la UPR que puede inducir la resistencia a la insulina, por lo que contribuye además al incremento en las concentraciones de lípidos y glucosa, y el estrés de RE, generando un círculo vicioso de empeoramiento de resistencia a la insulina.¹⁶ Los mediadores intracelulares principales de este efecto parecen ser las cinasas N-terminal de c-Jun (JNK). En ratones tipo salvajes, el exceso de ácidos grasos libres y citocinas inflamatorias, que son liberadas en estados de estrés de RE, activan JNK en músculo, hígado y células adiposas.¹⁹ Dentro del adipocito, JNK activada reduce la sensibilidad a insulina por disminución de la acción de sustratos receptores de insulina (IRS) que son importantes en la señalización de esta hormona. Por ejemplo, la activación de JNK1 por FNT- α produce fosforilación en IRS-1, la cual reduce la respuesta celular a la circulación de insulina y produce manifestaciones características de resistencia a la

insulina.²⁰ Interesante resulta que algunas mutaciones de JNK son protectoras contra la resistencia a insulina y obesidad en ratones,¹⁹ y están asociadas con bajas concentraciones de citocinas inflamatorias como FNT- α , interleucina (IL)-6, y MCP-1. Además, una mutación en el gen de la proteína cinasa 8 mitógeno-activada que interactúa con la proteína 1 (*MAPK8IP1*)[†] deja alteraciones en una proteína enlazante de JNK, produciendo un incremento en la actividad de JNK, y *MAPK8IP1* fue propuesto como gen candidato asociado con características típicas de diabetes tipo 2 en humanos.²¹

El papel del estrés de RE en la inducción de resistencia a la insulina parece extenderse más allá del adipocito. JNK son activadas en células de músculo e

[†] Genes humanos: MAPK8IP1 proteína cinasa 8 mitógeno-activada que interactúa con la proteína 1.

hígado en la obesidad y parecen promover resistencia a la insulina en esos tejidos.^{16,19} Ratones obesos con deleciones de JNK no muestran resistencia a insulina en hepatocitos a pesar de la estimulación con FNT- α .¹⁹ Evidencia experimental de estudios en animales sugieren que la lipotoxicidad y glucotoxicidad reducen la masa de células β pancreáticas,²² un proceso mediado al menos en parte por estrés de RE no compensado en células β llevando a apoptosis, además contribuyendo a la homeostasis anormal de glucosa-insulina. En las células de los islotes pancreáticos, el estrés de RE y la activación asociada a JNK disminuyen la producción de insulina y la sensibilidad de la misma en las células β .²³

Mitocondria y estrés oxidativo en el adipocito

Además de los efectos en el RE, la obesidad se ha asociado con el estrés oxidativo a nivel de la mitocondria (*Figura 2*). El estrés oxidativo se define como el desequilibrio en los niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) *vs* la reducción de sustancias que protegen contra el daño de los radicales libres y peróxidos. En estados de adiposidad, el procesamiento del exceso de ácidos grasos libres por la mitocondria produce desacoplamiento mitocondrial y liberación de ERO,²⁴ aunque el mecanismo exacto de este proceso aún permanece en debate.²⁵ El aumento de ERO, incluyendo malondialdehído (MDA) y dienos conjugados, es evidente en el tejido adiposo de individuos obesos.²⁶ ERO también parecen tener efectos adversos a la producción de insulina por el páncreas y pueden generar apoptosis de células β ,²⁷ además de exacerbar la homeostasis glucosa-insulina. Adicionalmente, una vez que la homeostasis de la glucosa periférica está comprometida por la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, la hiperglicemia puede dejar una producción mayor de ERO mitocondrial en células β pancreáticas y de endotelio vascular.²⁸ El exceso crónico de la producción de ERO puede producir disfunción mitocondrial en hígado y músculo esquelético, lo cual causa acumulación de lípidos en esos tejidos y contribuye al círculo vicioso de resistencia a la insulina.^{29,30} Es interesante que la infusión de ácidos grasos libres conduce a resistencia a la insulina y estrés oxidativo, mientras que proporcionando glutatión se bloquea este efecto, presumiblemente por la alteración de la actividad de los radicales libres.³¹ Las citocinas inflamatorias pueden también inducir y empeorar el estrés oxidativo. Por ejemplo, el FNT- α estimula la producción de ERO en células hepáticas humanas.³² Revertir estos procesos puede mejorar

algunas de estas anomalías. Por ejemplo, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa disminuye la producción de ERO en animales y modifica favorablemente la sensibilidad a la insulina.³³

Adipocinas

Las consecuencias intracelulares adversas de la toxicidad de nutrientes en el adipocito, incluyendo el estrés (oxidativo) en el RE y la mitocondria, también tienen consecuencias sistémicas. Los mediadores sistémicos de la disfunción del adipocito incluyen las adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios (*Figura 1*). Las adipocinas, incluyendo la adiponectina, leptina, resistina y grelina, son moléculas circulantes producidas por los adipocitos que afectan el uso y producción de energía y parecen centrales en la fisiopatología de la obesidad y sus efectos sistémicos en la salud, incluyendo el hígado graso no alcohólico, resistencia a la insulina, aterosclerosis y diabetes tipo 2.³⁴⁻³⁶ Además de sus efectos en el uso de la energía, las adipocinas tienen influencia en la producción de mediadores inflamatorios. Por ejemplo, la adiponectina inhibe la síntesis y acción de FNT- α , y a su vez, el FNT- α afecta negativamente la transcripción de adiponectina. La leptina aumenta la síntesis de IL-6 y FNT- α en los macrófagos y también los activa. La resistina incrementa la síntesis de FNT- α e IL-6, y la expresión de resistina es a su vez aumentada por estas citocinas.³⁴

Ácidos grasos circulantes

La obesidad está asociada con el aumento en la liberación de ácidos grasos no esterificados y triglicéridos a la circulación.³⁷ La mayoría de los ácidos grasos no esterificados, comúnmente llamados ácidos grasos "libres", circulan en el flujo sanguíneo unidos a albúmina. Se han asociado grandes concentraciones de estos ácidos y triglicéridos circulantes con la acumulación de lípidos en múltiples tejidos, incluyendo hígado, músculo esquelético, corazón y células β pancreáticas. Experimentos en animales sugieren que estos tejidos no adiposos, cuando son expuestos al exceso de ácidos grasos libres e hipertrigliceridemia, son menos capaces del almacenamiento de lípidos que los adipocitos y más adversamente afectados. Por ejemplo, la acumulación de lípidos intracelulares está asociada con esteatohepatitis, resistencia a la insulina en músculo esquelético y disfunción de células β .³⁸ En cardiomiopatía de ratón, la acumulación de lípidos produce daño celular y disfunción ventricular.³⁸ En

adultos mayores, la resistencia periférica (de músculo esquelético) a la insulina correlaciona con la acumulación intracelular de lípidos y la disminución de la disfunción mitocondrial, evaluadas por espectroscopía de resonancia magnética nuclear.³⁰ Los ácidos grasos pueden también inducir directamente la resistencia periférica a la insulina en músculo esquelético y posiblemente en el hígado; no se ha aclarado en humanos si este efecto es secundario, concomitante o una causa de la acumulación intracelular asociada a almacenes de grasa en músculo esquelético e hígado.³⁹ En músculo esquelético, la acumulación intracelular de ácidos grasos libres reduce los sustratos del receptor de insulina, con la consecuente resistencia a la insulina.³⁸ Estos procesos conducen a un ciclo de disfunción incrementada: mayor circulación de ácidos grasos libres induce acumulación intracelular de lípidos y resistencia periférica a la insulina, impulsando el aumento en la secreción de insulina,³⁷ mientras que la resistencia periférica a la insulina resulta en una lipólisis atenuada de quilomicrones y triglicéridos circulantes, incrementado las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes.⁴⁰

Además, para aumentar la resistencia periférica a la insulina y la consecuente secreción de insulina pancreática, el exceso de ácidos grasos libres circulantes, en última instancia, pueden conducir a la disminución de la función, e incluso la apoptosis, de células β pancreáticas en modelos de ratón *in vivo* y células de islotes humanos *in vitro*,⁴¹ un proceso denominado lipotoxicidad pancreática. Así, el exceso de ácidos grasos libres circulantes puede actuar disminuyendo la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina y, a largo plazo, con un decremento en el suministro de insulina.

En adición a los efectos sistémicos, el tejido adiposo probablemente induce acción local en los tejidos vecinos. Por ejemplo, el retorno venoso de la grasa visceral drena directamente al hígado a través del sistema portal, y por tanto, los ácidos grasos libres y los mediadores inflamatorios secretados por los adipocitos hipertrofiados pueden tener más efectos sobre el hígado. Además, depósitos grasos periarteriolares pueden modular la reactividad vascular a la insulina en la arteriola y bajarla: un proceso denominado efecto vasocrino.⁴²

Mediadores inflamatorios

Alteraciones en las vías inflamatorias son importantes mediadores locales y sistémicos de los efectos en la salud de la adiposidad (*Figura 1*). La investigación

relacionada con las moléculas inflamatorias circulantes y de los tejidos implicados en la obesidad y sus manifestaciones en la salud, ha dado lugar a sugerencias de la presencia de macrófagos en las placas ateroscleróticas. Importantes marcadores inflamatorios en la obesidad incluyen el FNT- α , la proteína sérica enlazante de retinol (sRBO)-4 y proteína C reactiva (PCR).

Factor de necrosis tumoral- α

El FNT- α es un marcador inflamatorio asociado con adiposidad y factores de riesgo cardiovascular. Es producido por los macrófagos dentro del tejido adiposo y por los mismos adipocitos⁴³ y estimulado por el estrés del RE y UPR,¹⁶ inhibe la actividad de la lipasa lipoproteica e incrementa la lipólisis.⁴⁴ Entre los humanos que pierden peso, la expresión de FNT- α en los macrófagos disminuye y es inversamente proporcional a la actividad de lipasa lipoproteica.⁴⁵ Porque una de las actividades principales de esta enzima es la ruptura de los triglicéridos y la VLDL circulantes; la disminución de su actividad debida al incremento de la concentración FNT- α en el tejido adiposo puede contar parcialmente para la hipertrigliceridemia de la obesidad.⁴⁵ Las concentraciones de FNT- α son altas en los pacientes con diabetes tipo 2 y correlacionan con la glucosa en ayuno y la insulina en individuos obesos.⁴⁶ El FNT- α inhibe la acción de la insulina en los adipocitos, posiblemente a través de inhibidores de IRS-1 por JNK,²⁹ llevando al adipocito a resistencia a la insulina.⁴⁷ Esta citocina también parece estar relacionada en la resistencia periférica (de músculo esquelético) a la insulina; en ratones obesos, el bloqueo de FNT- α aumenta la captación de glucosa.⁴⁸ También es probable que esta citocina participe en la disfunción vascular relacionada con la adiposidad. En modelos animales con síndrome metabólico, la expresión de FNT- α en las células endoteliales y la disfunción endotelial asociada se incrementó; el bloqueo de la citocina restauró la vasodilatación mediada por el endotelio.⁴⁹ Este efecto de FNT- α en la función vascular puede referirse a su importancia como estimulante de ERO e inhibidor de la liberación de óxido nítrico.⁵⁰

Proteína sérica enlazante de retinol 4

La sRBP-4 fue identificada primero en su papel de enlazante y transportadora de retinol en el suero; es una proteína circulante de la familia de la lipocalina que está asociada a la adiposidad visceral y la resistencia a insulina. Es secretada por el hígado y los

adipocitos,⁴⁷ aunque principalmente por el hígado, en donde se une a transtiretina; la concentración de transtiretina disminuye en una infección aguda y estrés, y la concentración de sRBP-4 es alta en estados de inflamación crónica de bajo grado. En modelos de ratón, sRBP-4 liberada de los adipocitos induce resistencia a insulina en hígado y músculo esquelético.⁵¹ En modelos de ratón con gen *knockout*, se han asociado concentraciones bajas de sRBP-4 con la mejora de la respuesta al desafío de glucosa oral.⁴⁷ En humanos, algunos estudios han mostrado asociaciones entre sRBP-4 y obesidad,⁵² específicamente adiposidad visceral,⁵³ así como con la resistencia a insulina y diabetes tipo 2.⁵⁴ Por el contrario, en otros estudios que comparan la concentración de sRBP-4 en mujeres delgadas, con sobrepeso y obesas, no observaron diferencia; y la pérdida del 5% de peso no induce cambios significativos en esta proteína a nivel sérico, aunque la expresión de sRBP-4 en el tejido adiposo declina.⁵⁵ En adultos japoneses con tolerancia a la glucosa anormal, las concentraciones de sRBP-4 no correlacionaron con el índice de masa corporal (IMC) pero se asociaron con bajas concentraciones de HDL y altas de triglicéridos,⁵⁶ incitando a algunos a sugerir que las concentraciones de sRBP-4 están más estrechamente relacionadas con las concentraciones anormales de lípidos presentes en la obesidad y condiciones relacionadas, que con la adiposidad *per se*.⁵⁷ Por otro lado, estudios en niños han encontrado asociaciones entre la concentración de sRBP-4 y la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico,^{58,59} independiente de las concentraciones de retinol.⁵⁹

Proteína C reactiva

La PCR es un marcador de inflamación producido predominantemente por el hígado en respuesta a IL-6. Se han observado concentraciones muy altas de PCR en infecciones agudas y estados inflamatorios sistémicos, pero elevaciones más modestas, medidas como PCR de alta sensibilidad, pueden ocurrir crónicamente, proporcionando un indicador relativamente estable de inflamación de bajo grado durante meses o años. El exceso de adiposidad está asociado con el incremento sérico de IL-6 y PCR,⁶⁰ y altas concentraciones correlacionan con hipertrofia del adipocito.⁷ Adicionalmente a la producción en el hígado, un tercio de la IL-6 circulante es liberada por el tejido adiposo,⁴⁴ y la producción de IL-6 está más fuertemente asociada con la adiposidad visceral que con la grasa subcutánea.⁶¹ Las concentraciones de PCR circulantes también son altas en adultos con síndrome meta-

bólico y el incremento es un factor de riesgo independiente para diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV).⁶² También se ha observado una asociación entre la adiposidad y la PCR en niños de 10 a 11 años,⁶³ sugiriendo que esta relación es uno de los pasos iniciales en el camino a la enfermedad crónica. El proceso inflamatorio en la obesidad es complejo, y probablemente hay múltiples vías de interacción entre marcadores inflamatorios. Por ejemplo, aunque se han observado correlaciones entre las concentraciones IL-6 y PCR y entre IL-6 y FNT- α , las concentraciones de PCR no necesariamente correlacionan con FNT- α .⁶⁴

Repercusiones en el laboratorio

Aunque el esclarecimiento de las consecuencias intracelulares de la adiposidad ha promovido la comprensión de la fisiopatología de la obesidad relacionada con los efectos en la salud, estos hallazgos aún no se han traducido en avances definitivos para la evaluación clínica o tratamiento de pacientes con sobrepeso. Sin embargo, varios ensayos actualmente disponibles como pruebas de investigación son susceptibles de entrar al ámbito clínico en un futuro próximo.

La medición de la concentración de PCR es la prueba de laboratorio quizá con más cercanía para influir en el cuidado clínico de la obesidad, porque su medición está generalmente estandarizada y disponible, y las concentraciones parecen correlacionar estrechamente con la disfunción del adipocito y sus consecuencias sistémicas. Es más, en ausencia de infección u otro proceso inflamatorio sistémico, la concentración de PCR puede interpretarse como biomarcador circulante de disfunción del adipocito. No obstante, los efectos potenciales de la información de la concentración de PCR en la práctica clínica y, más importante, en los resultados de la salud, una vez que otros marcadores de adiposidad tales como IMC, circunferencia de la cintura y concentraciones de triglicéridos y HDL han sido tomados en cuenta, no se han establecido aún. Hay recomendaciones para el uso de la medición de PCR en la evaluación de la ECV;⁶² pero su uso para la evaluación de las consecuencias metabólicas en la adiposidad, que puede ser importante, requiere de más investigación.

Otros marcadores inflamatorios tales como IL-6 y FNT- α pueden ser medidos utilizando reactivos comerciales pero no están rutinariamente disponibles en la práctica clínica. Las concentraciones de IL-6 correlacionan con PCR, pero tienen variaciones diurnas y son menos estables a largo plazo; por lo tanto,

hay poca justificación clínica actual para la medición de IL-6 en lugar de la PCR. Similarmente, dada la vida media relativamente corta de FNT- α en el suero, las concentraciones circulantes no son un indicador confiable de la actividad tisular;^{42,48} más aún, el FNT- α no es fácilmente liberado de los lechos del tejido adiposo,⁶¹ y así las concentraciones circulantes dan sólo débiles asociaciones con las concentraciones en el tejido adiposo. Los receptores solubles de FNT- α 1 y 2 son mediciones más estables del sistema de activación de FNT- α ;⁶⁵ pero es necesario el entendimiento de su utilidad en la práctica clínica.

Otros candidatos para la evaluación por el laboratorio de pacientes con sobrepeso incluyen la medición de adiponectina, leptina y ácidos grasos libres. Es posible cuantificar varios oligómeros de adiponectina, incluyendo oligómeros de bajo, medio y alto peso molecular, pero existe controversia sobre la utilidad de la medición de las subfracciones.³⁴ Puede utilizarse clínicamente la medición de la leptina por laboratorios especializados en pacientes que han sido obesos desde temprana infancia para excluir una deficiencia congénita de leptina y diagnosticar síndrome de Prader-Willi (altas concentraciones de leptina).⁶⁶ También se puede medir la concentración de ácidos grasos libres no esterificados en laboratorios especializados utilizando pruebas comercialmente disponibles y no costosas.⁶⁷ Pero aunque las concentraciones de ácidos grasos libres se asociaron independientemente con la resistencia a insulina³⁹ y la predicción de la incidencia de la mortalidad total, cardiovascular y muerte súbita cardíaca,⁶⁸ el reconocimiento de su utilidad pronóstica en la práctica clínica aún no está generalizado.

El estrés oxidativo es un proceso multifacético y difícil de cuantificar. Los isoprostanos F2- α urinarios (o, menos estables, séricos) son considerados frecuentemente como el estándar de oro para la evaluación de la lipoperoxidación lipídica, pero su medición es difícil y relativamente costosa. La medición del MDA sanguíneo y la capacidad de absorción del radical oxígeno son alternativas más sencillas. Un resumen de la medición del estrés oxidativo celular se puede obtener valorando 8-hidroxidesoxiguanosina en sangre u orina, un biomarcador de daño oxidativo al ADN que correlaciona con algunas mediciones de severidad de diabetes,⁶⁹ pero cuya medición es laboriosa. Puede determinarse en plasma la razón del glutatión antioxidante-glutatión disulfuro oxidado como una medición del estado reducido/oxidado (teniendo el cuidado de evitar la hemólisis en la muestra sanguínea); en un estudio esta medición correlacionó dé-

bilmente con el grosor de la íntima-media de la carótida.⁷⁰ Éstos y otros nuevos métodos para medir el estrés oxidativo pueden utilizarse en el futuro para valorar el estrés mitocondrial antes de las manifestaciones de la enfermedad, pero el estrés oxidativo aún no está listo para su uso clínico generalizado.

Implicaciones clínicas

Dada la complejidad de las interacciones que participan en los efectos a la salud de la obesidad, no es sorprendente que, al menos a la fecha, la farmacoterapia haya sido ineficaz para hacer frente a las múltiples anormalidades asociadas con el exceso de adiposidad. Por citar un ejemplo, alteraciones farmacológicas de una de las vías pueden tener una respuesta compensatoria de otras vías, y efectos sobre los objetivos (como en la resistencia a la insulina del músculo esquelético), siendo poco probable que mejoren la mayor parte de las consecuencias mencionadas (como la disfunción del adipocito). Por ejemplo, las terapias farmacológicas que disminuyen la concentración de glucosa circulante para mejorar la sensibilidad periférica a insulina o la captación de glucosa por el músculo esquelético, han tenido efectos desalentadores en la incidencia de enfermedad coronaria. Sobre la base de la cascada fisiopatológica de la obesidad, las intervenciones más prometedoras tendrían como objetivo el estrés celular y la disfunción a nivel de adipocito para mitigar o revertir los efectos adversos de la adiposidad.

Intervenciones farmacológicas

La afectación directa del metabolismo del adipocito, por ejemplo por la disminución del estrés del RE, puede ser un mecanismo poderoso para alterar la salud, porque tales intervenciones pueden ser menos sujetas a cambios contrarregulatorios sistémicos.¹⁶ El estrés del RE puede ser mitigado por múltiples mecanismos. Por ejemplo, aumentando la actividad de proteínas chaperonas que facilitan el plegamiento de proteínas pudiendo disminuir la producción de proteínas anormales que inducen UPR y efectos adversos en la función del RE. La administración exógena de 2 de tales chaperonas candidatas disminuye UPR en el tejido adiposo y muestra prometedoramente la reducción de resistencia a la insulina.¹⁶ Otra aproximación puede ser la atenuación de la síntesis de proteínas del RE: un inhibidor de la desfosforilación de eIF2- α (salubri-*nal*) disminuye la translación de proteínas en RE y

reduce la apoptosis debida al estrés del RE en un modelo de rata.¹⁶ Medicamentos comúnmente utilizados han mostrado efecto en la síntesis de proteínas del RE. Los salicilatos son agentes antiinflamatorios que mejoran la fosforilación de eIF2- α por activación de PERK [proteína-quinasa ARN activada (PKR) como quinasa RE], el mecanismo nativo para la fosforilación de eIF2- α y disminución en la producción de proteínas.¹⁶ Las tiazolidinedionas, que activan PPAR- γ , decrecen el tamaño del adipocito¹¹ y mejoran la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético,⁷¹ han mostrado disminuir la síntesis de proteínas en RE por incremento en la fosforilación de eIF2- α .¹⁶

Los esfuerzos para desarrollar medios farmacéuticos para disminuir el estrés mitocondrial se han centrado en la terapia antioxidante basada en vitaminas, y aunque el resultados de ensayos clínicos pequeños han sido favorables, grandes estudios como el ensayo de la Evaluación para la Prevención de Eventos Cardíacos (*Heart Outcomes Prevention Evaluation trial*), el Proyecto de Prevención Primaria no han tenido, hasta la fecha, éxito para demostrar los beneficios.⁷² Algunos investigadores han sugerido que el uso de la terapia antioxidante puede ser ineficaz debido a la naturaleza intracelular del proceso de estrés mitocondrial. La Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*) indica que, en la actualidad, la evidencia no es suficiente para soportar el uso de la terapia antioxidante en la atención clínica.⁷³

En contraste, hay datos que sugieren que otras terapias farmacológicas con indicaciones establecidas de prevención cardiovascular pueden tener efectos favorables en la inflamación, ácidos grasos libres circulantes y adipocinas. Es conocido que las estatinas disminuyen la PCR, el marcador de inflamación más comúnmente medido. Las tiazolidinedionas (agonistas de PPAR γ), estatinas e inhibidores de la enzima angiotensina convertasa han mostrado algún efecto antioxidante en modelos animales.⁷² En un estudio de pacientes con diabetes tipo 2, la terapia con rosiglitazona disminuye las concentraciones de sRBP-4 y mejora la sensibilidad a insulina.⁵³ Los agonistas de PPAR γ , incluidos los fibratos, bajan las concentraciones de triglicéridos e incrementan HDL. Las tiazolidinedionas aumentan la absorción de ácidos grasos libres en las células grasas y promueven su diferenciación,⁷¹ también disminuyen algunos marcadores de inflamación (PCR, FNT- α , IL-6) e incrementan la expresión de adiponectina.⁷¹ La metformina, un agente sensibilizante de insulina, reduce la producción

de ERO en adultos resistentes a insulina⁷⁴ y baja las concentraciones de PCR.⁷⁵

Modificación del estilo de vida

Dado que la causa fundamental de la adiposidad en la mayoría de los individuos es el desequilibrio de energía, el enfoque óptimo para restablecer el balance calórico es la modificación del estilo de vida. De hecho, cambios relativamente modestos en los hábitos de los estilos de vida (favorables y desfavorables) poderosamente afectan las múltiples vías relacionadas con la obesidad.

Ingesta nutricional

Aunque una revisión completa de los efectos de los factores nutricionales está más allá del alcance de este reporte, es claro que los hábitos dietéticos son centrales para la inducción y mantenimiento del estrés del adipocito. La reducción en la ingesta calórica, si se mantiene, es efectiva para la prevención y reversión de la adiposidad y sus consecuencias asociadas a la salud.⁷⁶ Diferentes dietas pueden ser efectivas en la reducción del consumo calórico total, incluyendo dietas enfocadas en ingesta de macronutrientes en particular (como de dietas de muy poca grasa hasta dietas de muy alta grasa/bajos hidratos de carbono) y dietas basadas en el aumento o disminución del consumo de alimentos específicos.⁷⁶ En ensayos aleatorizados, factores dietéticos específicos impactan en numerosos factores, nuevos y ya establecidos, relacionados con el riesgo cardiovascular y de obesidad; algunos de estos factores dietéticos pueden estar involucrados en la mitigación o reversión de los cambios en el adipocito. En modelos de obesidad en roedores, una dieta alta en ácidos grasos marinos ω -3 reduce la hipertrofia del adipocito;⁷⁷ contrariamente, el consumo de ácidos grasos trans puede incrementar el tamaño o número de adipocitos viscerales.⁴ Otros ácidos grasos pueden estimular la hiperplasia del adipocito por alteración de la expresión génica para aumentar la proliferación de preadipocitos⁷⁷. El consumo de hidratos de carbono con alto índice glicémico⁷⁸ y grasas trans⁷⁹ puede particularmente ser perjudicial para el aumento de peso y el estrés del adipocito. Los hábitos dietéticos pueden también interactuar directamente con las adipocinas. Animales genéticamente deficientes de adiponectina alimentados con dietas altas en azúcar, altas en grasas, desarrollan resistencia a la insulina y reaccionan menos a agonistas de PPAR γ , mientras que la in-

yección intravenosa de adiponectina en estos animales mejora la sensibilidad a insulina y baja las concentraciones de glucosa,⁸⁰ sugiriendo otra posible oportunidad de intervención. En análisis transversales, adultos que consumen dietas con bajo índice glicémico tienen más altas concentraciones de adiponectina.⁸¹ Cambios en los hábitos dietéticos también tienen influencia en los mediadores inflamatorios: una dieta extremadamente baja en hidratos de carbono (13% de las calorías totales) y alta en grasa (60%) induce pérdida de peso y reducción en FNT- α y PCR.⁸²

Ejercicio

La actividad física es críticamente importante para la prevención y el tratamiento de la obesidad. Los efectos favorables de la actividad física incluyen el aumento de HDL-c, disminución de triglicéridos, disminución de la presión sanguínea, mejora en la homeostasis glucosa-insulina en ayuno y postprandial, inducción y mantenimiento de la pérdida de peso y, probablemente, la disminución de la inflamación y mejora en la función endotelial, incluso con una actividad moderada como 30 min de caminata a buen ritmo en la mayoría de los días.⁸³ Evidencias preliminares sugieren que al menos algunos de los beneficios del ejercicio pueden relacionarse con reducciones en el estrés de RE y oxidativo intracelular. Por ejemplo, el entrenamiento físico disminuye las concentraciones de sRBP-4 en adultos y niños con sobrepeso, correlacionando con la mejora en la sensibilidad a insulina y baja en PCR e IL-6.⁸⁴ La modificación del estilo de vida en el niño obeso reduce las concentraciones de PCR y MDA, correlacionando con la mejora en la función endotelial.⁸⁴ Entre los adultos mayores, 6 meses de entrenamiento de resistencia mejora el estrés oxidativo, valorado por la medición de hidroperóxidos lipídicos inducidos por el ejercicio.⁸⁵

Pérdida de peso

La ganancia y pérdida de peso son fundamentales en la etiopatogenia de la adiposidad y sus efectos en la salud, aunque los efectos independientes del cambio de peso pueden ser difíciles de cuantificar debido a su asociación con los cambios necesarios en la ingesta calórica y/o la actividad física. En el Programa de Prevención de Diabetes, una intervención modesta en el estilo de vida disminuyó la mediana de las concentraciones de PCR en aproximadamente el 30% en 12 meses, correlacionando grandemente con la pérdida de peso.⁷⁵ En un meta-análisis de estudios de pérdida

de peso, la PCR disminuyó 0.13 mg/L por cada kg de peso perdido.⁸⁶ En un ensayo dietético de 1 mes, las concentraciones de adiponectina aumentaron con la reducción de peso.⁸⁷ Un estudio mostró que las mediciones indicativas de estrés oxidativo declinan con la pérdida de peso.⁸⁸

Tabaquismo

El tabaquismo afecta numerosas vías relacionadas con el estrés del adipocito, incluyendo el empeoramiento de la inflamación y el estrés oxidativo, disfunción endotelial,⁸⁹ y resistencia a insulina e intolerancia a la glucosa.⁹⁰ El tabaquismo también perjudica directamente la función de las células β pancreáticas.⁹¹ Aunque el tabaquismo reduce modestamente el peso corporal, este efecto está asociado con el incremento de la adiposidad central (visceral),⁹² y por lo tanto, probablemente aumenta el riesgo de diabetes. En un metaanálisis de estudios observacionales, el tabaquismo fue asociado con un riesgo relativo, ajustado en multivariado, 44% más alto para inicio de diabetes (IC95%: 31-58%), con evidencia de dosis-respuesta.⁹³

CONCLUSIONES

La obesidad es un factor de riesgo metabólico y cardiovascular bien establecido. Avances recientes han incrementado nuestro entendimiento sobre los mecanismos celulares por los que la adiposidad induce efectos adversos locales y sistémicos. Éstos incluyen acumulación intracelular de lípidos en el adipocito, estrés de RE y mitocondrial y resistencia a insulina, con cambios asociados en la circulación de adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios. Aunque el cuerpo humano posee numerosos mecanismos para protegerse de perturbaciones, la unidad evolutiva para preservar y almacenar el exceso de calorías (las cuales fueron esenciales en raros períodos de abundante suministro de alimentos), junto con el moderno desequilibrio de energía derivados de la ubicuidad y el exceso de ingesta calórica y actividad física inadecuada, ha creado la tormenta perfecta para la actual epidemia de obesidad y sus consecuencias relacionadas con la salud. Con el tiempo, alteraciones relativamente pequeñas en el balance de energía producen cambios significativos en el peso y así, modestas modificaciones en el estilo de vida para dirigir el desequilibrio de energía, representan intervenciones altamente efectivas para revertir la adiposidad y sus efectos adversos a la salud.^{94,95} Desafortunadamente,

no están bien entendidos los métodos óptimos para implementar cambios efectivos en el estilo de vida para reducir la obesidad en la población. Son necesarias investigaciones adicionales para clarificar los mecanismos intracelulares de la adiposidad y las consecuencias relacionadas con la salud y, tal vez más importante, los medios más efectivos y generalizables para implementar hábitos saludables en niños y adultos.

Conflicto de intereses: S de Ferrari recibe apoyo para la investigación de *Reliant Pharmaceuticals*.

REFERENCIAS

1. Lyon HN, Hirschhorn JN. Genetics of common forms of obesity: a brief overview. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 215S-7S.
2. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004; 1: e62.
3. Cheskin LJ. The pathogens are speaking: are we listening? *J Nutr*. 2001; 131: 2809S-10S.
4. Kavanagh K, Jones KL, Sawyer J, Kelley K, Carr JJ, Wagner JD, Rudel LL. Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity*. (Silver Spring) 2007; 15: 1675-84.
5. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003; 11: 496-506.
6. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD005105.
7. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest*. 2007; 30: 210-4.
8. Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states 3. Adipogenesis: from stem cell to fat cell. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 472-92.
9. Drolet R, Richard C, Sniderman AD, Mailloux J, Fortier M, Huot C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *Int J Obes*. (Lond) 2008; 32: 283-91.
10. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994; 79: 1147-56.
11. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: is increased fatness commensurate with long-term efficacy? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 147-61.
12. Hirsch J, Fried SK, Edens NK, Leibel RL. The fat cell. *Med Clin North Am*. 1989; 73: 83-96.
13. Bjorntorp P, Karlsson M, Pettersson P. Expansion of adipose tissue storage capacity at different ages in rats. *Metabolism*. 1982; 31: 366-73.
14. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116: 39-48.
15. Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovardia S, Avinoach E, et al. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2240-7.
16. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*. 2007; 48: 1905-14.
17. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007; 56: 901-11.
18. Su Q, Wang S, Gao HQ, Kazemi S, Harding HP, Ron D, Koromilas AE. Modulation of the eukaryotic initiation factor 2 {alpha}-subunit kinase PERK by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*. 2008; 283: 469-75.
19. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. (Lond) 2002; 420: 333-6.
20. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem*. 2000; 275: 9047-54.
21. Waeber G, Delplanque J, Bonny C, Mooser V, Steinmann M, Widmann C, et al. The gene MAPK8IP1, encoding islet-brain-1, is a candidate for type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2000; 24: 291-95.
22. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52: 102-10.
23. Kaneto H, Nakatani Y, Kawamori D, Miyatsuka T, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Yamasaki Y. Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38: 782-93.
24. Wojtczak L, Schonfeld P. Effect of fatty acids on energy coupling processes in mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1183: 41-57.
25. Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8: 136-45.
26. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114: 1752-61.
27. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 42-61.
28. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002; 23: 599-622.
29. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev*. 2007; 21: 1443-55.
30. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. (Wash DC) 2003; 300: 1140-42.
31. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, La Marca C, Giunta R, Lucarelli C, et al. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes induced by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol*. 1995; 268: E1167-E1173.
32. Imoto K, Kukidome D, Nishikawa T, Matsuhisa T, Sonoda K, Fujisawa K, et al. Impact of mitochondrial reactive oxy-

- gen species and apoptosis signal-regulating kinase 1 on insulin signaling. *Diabetes*. 2006; 55: 1197-204.
33. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. (Lond) 2006; 440: 944-8.
 34. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 772-83.
 35. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257: 79-83.
 36. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1595-9.
 37. Campbell PJ, Carlson MG, Nurjhan N. Fat metabolism in human obesity. *Am J Physiol*. 1994; 266: E600-E605.
 38. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14: 281-7.
 39. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep*. 2006; 6: 177-81.
 40. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res*. 2005; 96: 1042-52.
 41. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes*. 2002; 51: 1437-42.
 42. Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2007; 39: 707-9.
 43. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshima J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol*. 2003; 74: 97-102.
 44. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4196-200.
 45. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-9.
 46. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 88-94.
 47. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. (Lond) 2005; 436: 356-62.
 48. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. (Wash DC) 1993; 259: 87-91.
 49. Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM, Zhang C. Tumor necrosis factor alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res*. 2006; 99: 69-77.
 50. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines: novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57: 505-28.
 51. Wolf G. Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2007; 65: 251-6.
 52. Lee JW, Im JA, Lee HR, Shim JY, Youn BS, Lee DC. Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women. *Obesity*. (Silver Spring) 2007; 15: 2225-32.
 53. Jia W, Wu H, Bao Y, Wang C, Lu J, Zhu J, Xiang K. Association of serum retinol-binding protein 4 and visceral adiposity in Chinese subjects with and without type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3224-9.
 54. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2552-63.
 55. Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Bohnke J, Luft FC, et al. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes*. 2006; 55: 2805-10.
 56. Takashima N, Tomoike H, Iwai N. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1392-5.
 57. Erikstrup C, Mortensen OH, Pedersen BK. Retinol binding protein 4 and insulin resistance. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1393-4.
 58. Balagopal P, Graham TE, Kahn BB, Altomare A, Funanage V, George D. Reduction of elevated serum retinol binding protein in obese children by lifestyle intervention: association with subclinical inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1971-4.
 59. Aeberli I, Biebinger R, Lehmann R, L'allemand D, Spinass GA, Zimmermann MB. Serum retinol-binding protein 4 concentration and its ratio to serumretinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4359-65.
 60. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 69: 29-35.
 61. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 1145-58.
 62. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, III, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.
 63. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149: 139-50.
 64. Haddy N, Sass C, Droesch S, Zaiou M, Siest G, Ponthieux A, et al. IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. *Atherosclerosis*. 2003; 170: 277-83.
 65. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol*. 1995; 54: 1-8.
 66. #176270 Prader-Willi syndrome. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id_176270. Accessed: April 17, 2008.
 67. Hansen JS, Villadsen JK, Gaster M, Faergeman NJ, Knudsen J. Micro method for determination of nonesterified fatty acid in whole blood obtained by fingertip puncture. *Anal Biochem*. 2006; 355: 29-38.
 68. Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm BO, et al. Free fatty acids are independently asso-

- ciated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2542-7.
69. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta.* 2004; 339: 1-9.
 70. Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, Rhodes SD, Weintraub WS, Hooper WC, et al. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1005-11.
 71. Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome proliferator activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Hypertension.* 2004; 43: 297-305.
 72. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol.* 2005; 4: 5.
 73. Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, Steinberg D, Witztum JL. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004; 110: 637-41.
 74. Kukidome D, Nishikawa T, Sonoda K, Imoto K, Fujisawa K, Yano M, et al. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Diabetes.* 2006; 55: 120-7.
 75. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2005; 54: 1566-72.
 76. Thompson WG, Cook DA, Clark MM, Bardia A, Levine JA. Treatment of obesity. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82: 93-101.
 77. Azain MJ. Role of fatty acids in adipocyte growth and development. *J Anim Sci.* 2004; 82: 916-24.
 78. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA.* 2002; 287: 2414-23.
 79. Mozaffarian D, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular risk: A unique cardiometabolic imprint? *Curr Atheroscler Rep.* 2007; 9: 486-93.
 80. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001; 7: 947-53.
 81. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 780-6.
 82. Wood RJ, Volek JS, Davis SR, Dell'Ova C, Fernandez ML. Effects of a carbohydrate-restricted diet on emerging plasma markers for cardiovascular disease. *Nutr Metab. (Lond)* 2006; 3: 19.
 83. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* 2003; 107: 3109-16.
 84. Kelishadi R, Hashemi M, Mohammadifard N, Asgary S, Khavarian N. Association of changes in oxidative and pro-inflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clin Chem.* 2008; 54: 147-53.
 85. Vincent HK, Bourguignon C, Vincent KR. Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. *Obesity. (Silver Spring)* 2006; 14: 1921-30.
 86. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 31-9.
 87. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert MO, et al. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes.* 2005; 54: 2712-9.
 88. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 355-62.
 89. Noma K, Goto C, Nishioka K, Hara K, Kimura M, Umemura T, et al. Smoking, endothelial function, and Rho-kinase in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2630-5.
 90. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet.* 1992; 339: 1128-30.
 91. Spector TD, Blake DR. Effect of cigarette smoking on Langerhans' cells. *Lancet.* 1988; 2: 1028.
 92. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, Khaw KT. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 Br men and women: a population-based study. *Obes Res.* 2005; 13: 1466-75.
 93. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298: 2654-64.
 94. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403.
 95. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343-50.