

Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad

Héctor Javier Nava Reyes,* ✉ Pedro Zamudio Cortés,* Andrea García Cruz,* María Cecilia Noyola Ugalde,* Alberto Pizaña Venegas,[‡] Claudia Hernández Jiménez,[§] Rafael Reynoso Robles^{||}

*Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER); [‡]Oficina de Bioterio, INER; [§]Depto. Cirugía Experimental, INER; ^{||}Laboratorio de Morfología, INER.

Trabajo recibido: 18-IV-2011; aceptado: 29-IX-2011

RESUMEN. La obesidad es un problema muy importante a nivel mundial que ha aumentado rápidamente alcanzando características de pandemia. Es un problema fundamentalmente de balance de energía causado por la interacción de una serie de factores sociales, culturales, conductuales y genéticos. La etiología o causa de la obesidad, es un desequilibrio entre la energía ingerida en los alimentos y la energía gastada. El exceso de energía se almacena en las células grasas que se agrandan y/o aumentan en número. La hipertrofia e hiperplasia de las células grasas constituyen la lesión patológica de la obesidad. El desarrollo masivo del tejido adiposo conduce a la formación de áreas hipóxicas. El tejido adiposo se expande, y algunos adipocitos quedan demasiado distantes de la vasculatura y no pueden ser oxigenados correctamente. La hipoxia una deficiencia de oxígeno, es un estímulo importante que afecta a un gran número de funciones biológicas, tales como la angiogénesis, la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación y cambios en el metabolismo celular, de la respiración aeróbica a la glucólisis anaeróbica. La hipoxia en el tejido adiposo obeso media su efecto a través de la expresión del regulador clave de la hipoxia, el factor inducible por hipoxia (HIF) un factor de transcripción básico compuesto por dos subunidades HIF- α y HIF- β .

Palabras clave: Obesidad, tejido adiposo, hipoxia, adipocito, factor inducible por hipoxia.

ABSTRACT. Obesity is a major problem worldwide whose prevalence is increasing rapidly, with pandemic characteristics. Obesity is fundamentally a problem of energy balance caused by interaction of a series of social, cultural, behavioral and genetic determinants. The etiology or cause of obesity is an imbalance between the energy ingested in food and the energy expended. The excess energy is stored in fat cells that enlarge and/or increase in number. It is this hyperplasia and hypertrophy of fat cells that is the pathological lesion of obesity. Massive development of the adipose tissue leads to the formation of hypoxic areas. The adipose tissue expands and some adipocytes become too distant from the vasculature to be correctly oxygenated. Hypoxia, a deficiency in oxygen (O_2), is a major stimulus affecting a number of biological functions, such as angiogenesis, cell proliferation, apoptosis, and inflammation, and it switches cell metabolism from aerobic respiration to anaerobic glycolysis. Hypoxia in obese adipose tissue mediates its effect through the expression of the key hypoxia regulator, hypoxia-inducible factor (HIF), a basic transcription factor composed of two subunits, HIF- α and HIF- β .

Key words: Obesity, adipose tissue, hypoxia, adipocyte, hypoxia-inducible factor.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema importante de salud pública, y consiste en una excesiva acumulación de grasa corporal en el organismo producto de la interacción de una serie de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida.¹ El balance de energía, es el conjunto de mecanismos fisiológicos que contribuyen a mantener un equilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético.² Hasta hace poco, la investigación sobre el balance energético y la obesidad se enfocaba especialmente en las vías neuroendocrinas implicadas en el control hipotalámico de consumo de alimentos. Sin embargo, el tejido adiposo se

ha convertido en el centro de atención de la investigación en la última década, debido a la mejor comprensión de su función como un órgano endocrino y de señalización.³ Durante el balance energético positivo, el tejido adiposo absorbe el exceso de energía aumentando de tamaño y número dependiendo de los efectos vasculares. Al mismo tiempo, el aumento en el tamaño del adipocito requiere de mayor cantidad de oxígeno (O_2).⁴ La hipoxia afecta alguna de las funciones biológicas tales, como la angiogénesis, la apoptosis, la inflamación y un cambio en el metabolismo celular. Además, media su efecto a través de la activación del factor inducible por hipoxia (HIF) un factor de transcripción básico.⁵

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

LA OBESIDAD

El cambio en el índice de masa corporal de la población ha tenido un impacto importante en la supervivencia y la productividad, jugando un papel central en el desarrollo económico de las sociedades industrializadas. Los registros de los países desarrollados indican que la altura y el peso se incrementaron progresivamente, sobre todo durante el siglo XIX.⁶ En la actualidad, el exceso en el peso corporal es reconocido como una de las amenazas de salud para la mayoría de los países, y como un factor de riesgo en el desarrollo de diabetes tipo 2, de enfermedades cardiovasculares y de hipertensión.⁷ Su prevalencia se ha ido incrementando de manera constante durante los últimos años y esta tendencia se observa especialmente en niños y adolescentes.⁸ La etiología de la obesidad es multifactorial (figura 1); sin embargo, la raíz causal en el desequilibrio energético es el mayor consumo de calorías que las gastadas.⁹

LA HIPERTROFIA E HIPERPLASIA DEL ADIPOCITO

La hipertrofia del adipocito (figura 2) es evidente en pacientes con sobrepeso y en personas con problemas de diabetes tipo 2¹⁰ y se considera como la única ruta por la cual, la masa del tejido adiposo aumenta en los adultos. Sin embargo, ahora se sabe que la hiperplasia

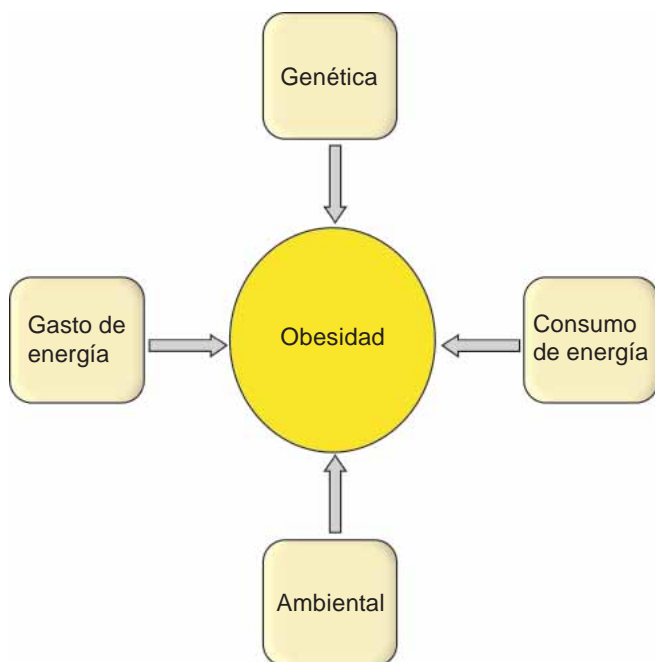


Figura 1. Interacción de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida en el desarrollo de la obesidad.

del adipocito también contribuye al incremento de la masa de tejido adiposo debido al aumento en el número de preadipocitos y por la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros.¹¹

Se ha encontrado que varios factores de transcripción influyen en la diferenciación de preadipocitos. Sin embargo, el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas es uno de los más importantes que estimula la hiperplasia del adipocito.⁹ Algunos experimentos en animales sugieren que la hiperplasia del adipocito se presenta después de la hipertrofia y está asociado con alteraciones metabólicas.¹² La hipertrofia, la hiperplasia o ambas ocurren en respuesta al desequilibrio energético variando 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.¹³

LA HIPOXIA

La vida multicelular en la tierra utiliza O₂ para la generación de compuestos de alta energía, pero el consumo de O₂ se incrementa con la masa y la actividad metabólica del organismo. Así que los sistemas fisiológicos de los mamíferos participan en mecanismos homeostáticos que regulan la oferta y la demanda de O₂ para mantener la adecuada oxigenación celular¹⁴ y evitar el riesgo de hiperoxia o hipoxia. Recién, se ha descrito una gran variedad de mecanismos moleculares que controlan la actividad de factores de transcripción en procariontes y levaduras, en respuesta a los cambios en la concentración de O₂ del medio ambiente.¹⁵ Además, se ha logrado un avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la oxigenación celular y cuyo control radica en el núcleo de la célula donde llegan los diferentes mensajes que se traducen en transcripción de genes. El factor inducible por hi-

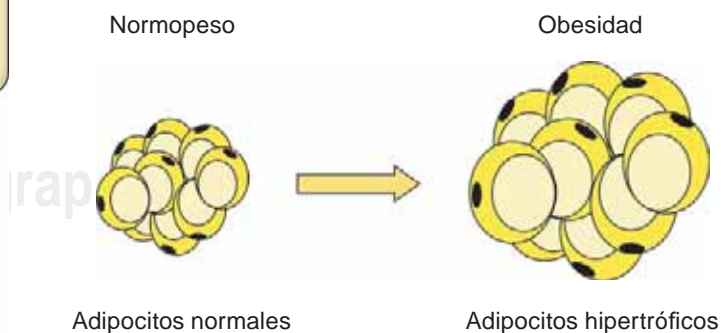


Figura 2. El tejido adiposo expuesto a un balance crónicamente positivo, modifica su tamaño y con ello su carácter secretorio.

poxia-1 (HIF-1), es un factor de transcripción que juega un papel esencial en los organismos multicelulares ya que mantiene la homeostasis del O_2 celular y regula la expresión de genes.¹⁶ La hipoxia se produce cuando la disponibilidad de O_2 no corresponde con la demanda de los tejidos, resultando en un descenso en la tensión de O_2 . De esta manera, el estrés hipóxico juega un papel fundamental en el desarrollo y fisiología humana, como en la embriogénesis y la reparación de heridas. Además, ha sido bien estudiado por su importancia en la patogenia de varias enfermedades humanas incluyendo enfermedades cardíacas, derrames cerebrales, diabetes y cáncer.¹⁷ Tradicionalmente, la hipoxia se consideraba en relación con la altitud o el buceo en alta mar. Hoy en día, cada vez se hace más evidente que la hipoxia es un reto fisiológico al que se exponen una serie de tejidos y tipos de células. También que es producido en procesos patológicos, como en daño isquémico, cicatrización de heridas y en tumores sólidos. En personas obesas, el tejido adiposo está mal oxigenado produciendo un daño hipóxico local.¹⁸ Las pruebas directas que demuestran la hipoxia han sido obtenidas de tres diferentes estudios.¹⁹ En modelos de animales genéticamente obesos ob/ob (ratones que carecen del gen de leptina), KKAY (ratones obesos con y sin diabetes) y los ratones obesos inducidos a través de la alimentación de una dieta alta en grasa. La hipoxia del tejido adiposo fue demostrada en estudios con microelectrodos de O_2 , reportando valores de 48 mmHg de presión parcial en tejido adiposo de ratones delgados y de 15 mmHg para ratones obesos. Otra técnica es usar el hidrocloreto de pimnidazol como marcador químico, el cual actúa donde existe baja tensión de O_2 . Este colorante es capaz de perfundir dentro del tejido y formar uniones a las proteínas en áreas en las cuales la tensión de O_2 es menor de 10 mmHg.²⁰

MECANISMO DE SEÑALIZACIÓN IMPLICADO EN HIPOXIA

La diferencia entre los tejidos y órganos no proviene de su dotación génica, sino de la manifestación particular de los genes en cada tipo celular. En este contexto, los factores de transcripción actúan para orientar y adaptar la expresión génica hacia patrones determinados de respuesta, como p. ej., la supervivencia, la migración, la proliferación o el crecimiento. La respuesta celular a la hipoxia requiere un alto nivel de coordinación. Por lo que su mecanismo incluye cambios que van desde variaciones en la expresión enzimática, que adaptan la producción de energía frente a una menor disponibilidad de O_2 , hasta la puesta en marcha de fenómenos de autoeliminación de la célula ante la imposibilidad de sobrevivir en circunstancias adversas extremas.²¹

Todos los organismos, desde las bacterias hasta los humanos poseen mecanismos para el mantenimiento de la homeostasis del O_2 , que son esenciales para la producción energética y, por lo tanto, para la supervivencia. En los mamíferos superiores, la respuesta a la hipoxia es compleja e incluye entre otras adaptaciones de la función respiratoria, hemodinámica, del metabolismo intermedio y de la función renal. Estas adaptaciones se manifiestan en cambios hormonales, de mediadores y de actividad enzimática e implican variaciones en la expresión de una serie de genes, entre ellos, el factor de crecimiento del endotelio vascular y la eritropoyetina.²² Los mecanismos moleculares por los cuales las células detectan y responden a la hipoxia han sido ampliamente investigados y hay una serie de revisiones publicadas sobre este tema.²³⁻²⁸ Existen varios factores de transcripción que están implicados en la respuesta molecular a la hipoxia, incluyendo el factor de transcripción nuclear kappa beta y el adenosín monofosfato cíclico. Sin embargo, un papel fundamental en la respuesta a la hipoxia se juega por el HIF-1 que es considerado como regulador maestro de la homeostasis del O_2 .²⁹ El HIF-1 α es un factor de transcripción que actúa como un regulador clave en la homeostasis del O_2 celular y regula la expresión de cientos de genes.³⁰ Es un heterodímero que consiste en dos subunidades α y β ; ambas subunidades se expresan constitutivamente, pero la subunidad α es constantemente degradada en presencia de O_2 .³¹ Para ser funcionales las dos subunidades de HIF-1 deben translocarse dentro del núcleo, dimerizarse y unirse a las secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta a hipoxia ubicadas dentro del promotor de genes diana. En condiciones de oxigenación normal, HIF-1 α es continuamente sintetizado y degradado por hidroxilación de dos residuos de prolina mediante las enzimas prolin hidroxilasas 1-3. Estas enzimas utilizan O_2 , hierro y α -cetoglutarato como sustratos. Luego de que el HIF-1 α se hidroxila, las proteínas de von Hippel Lindau lo reconocen y es marcado para su degradación.³² También la acción del factor inhibidor de HIF puede degradar al HIF-1 α . Este factor hidroxila un residuo de asparagina en una reacción que requiere O_2 como sustrato. Esta hidroxilación bloquea la unión del HIF a sus coactivadores de transcripción p300 y adenosín monofosfato.³³ Durante períodos de hipoxia, la baja concentración de O_2 impide ambas reacciones y el HIF-1 α no se degrada, es acumulada rápidamente. Por otro lado, concentraciones fisiológicas de especies reactivas de O_2 que actúan como segundos mensajeros, generados mayoritariamente en el complejo III de la cadena de fosforilación oxidativa en condiciones de hipoxia, pueden también oxidar las prolin hidroxilasas y favorecer la acumulación de HIF-1 α (figura 3).³⁴

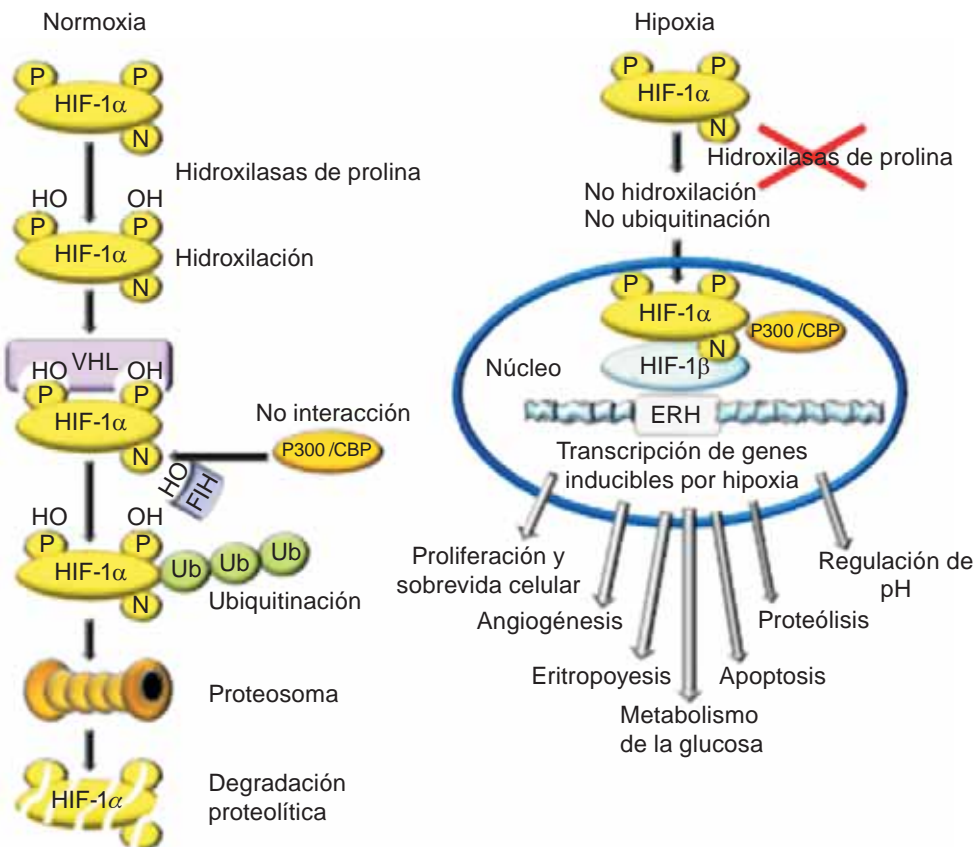


Figura 3. Papel de HIF en la transcripción de genes durante normoxia e hipoxia.

EXPRESIÓN DEL HIF EN LA OBESIDAD

La respuesta a la hipoxia puede esquematizarse en tres sistemas: a) de detección o sensor de oxígeno, b) de regulación mediante el control de la expresión de una amplia serie de genes, y c) efector múltiple que incluye no sólo expresión de genes, sino múltiples cambios funcionales que van desde la estimulación de moléculas vasodilatadoras, hasta las variaciones en la afinidad de la hemoglobina por O₂.^{35,36} El sistema regulador está modulado directamente por el sensor y el elemento organizador principal un factor de transcripción específico.¹² El HIF-1α es el mediador principal de la señal de hipoxia, el cual se incrementa en el tejido adiposo del paciente obeso (figura 4) y su expresión disminuye después de la pérdida de peso inducida por cirugía.³⁷ En el 2006, con el uso de la técnica de microensayo e inmunohistotinción se confirmó el aumento en la expresión de HIF-1α en el tejido adiposo, así como en cultivos primarios de células en condiciones de hipoxia.³⁸ Varios estudios fueron realizados con ratones genéticamente obesos ob/ob y con ratones obesos inducidos con dieta alta en grasas y se encontró un aumento de los niveles de la proteína HIF-1α, indicativo de la presencia de hipoxia.³⁹

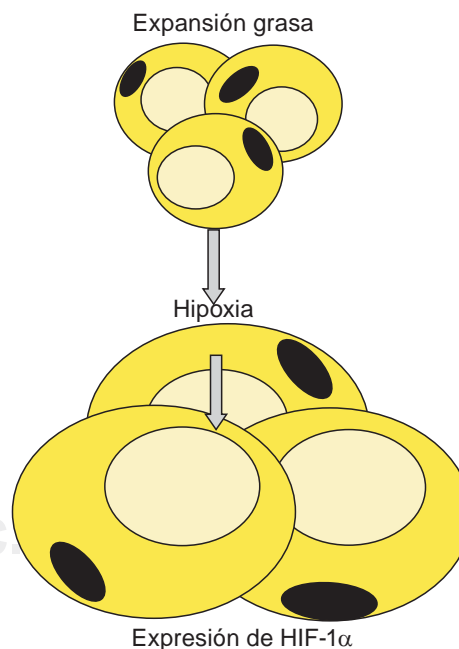


Figura 4. Representación esquemática de la expansión del tejido adiposo durante un balance energético positivo. Como consecuencia, el tejido adiposo deviene hipóxico y activa la transcripción del HIF-1α.

Además, la hipoxia también se manifiesta por el aumento en el nivel de lactato en el tejido adiposo.²¹ Estudios *in vitro* muestran que en condiciones de hipoxia, el HIF-1 aumenta su estabilidad proteica y potencia transcripcional, ya que las enzimas responsables de su metabolización la prolil-hidroxilasa y asparaginil-hidroxilasa se encuentran inactivas. Algunos autores proponen a estas enzimas como los sensores celulares de la hipoxia.⁴⁰ En estas circunstancias, HIF-1 se acumula en el núcleo y es responsable de la activación de los genes de eritropoyetina, factor de crecimiento del endotelio vascular, enzimas glucolíticas y transportadores de glucosa que controlan el ajuste metabólico durante la generación de energía en el ambiente hipóxico.⁴¹

Los trastornos metabólicos más importantes asociados a la obesidad incluyen, la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 y un alto riesgo a enfermedades cardiovasculares.⁴² Entre los trastornos metabólicos, la resistencia a la insulina es un estado caracterizado por disminución de la acción de la insulina y está asociada con alteraciones en la homeostasis de la glucosa y lípidos. Estudios realizados en adipocitos han demostrado que la hipoxia inhibe el proceso de señalización de la insulina a través del HIF y que, además, provoca cambios en la expresión de algunas adipocinas y citocinas inflamatorias.⁵ Estudios recientes han proporcionado pruebas convincentes de las funciones biológicas de la respuesta a la hipoxia en el control del desarrollo, el crecimiento y la remodelación del tejido adiposo. Por lo tanto, la hipoxia influye en la función del adipocito, tanto en términos de su función en señalización como de procesos metabólicos, y es la base en el desarrollo de la respuesta inflamatoria en la obesidad.

CONCLUSIONES

La incidencia de la obesidad a nivel mundial continúa creciendo a niveles alarmantes, sin síntomas de desaceleración. Constituye un importante problema sanitario debido a la elevada frecuencia y su papel como factor de riesgo de múltiples patologías. La obesidad se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus* tipo 2, cáncer, hipertensión arterial, síndrome de apnea del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el que podría influir la hipoxia asociada con el exceso de adiposidad. Uno de los hallazgos más relevantes a este respecto ha sido la confirmación, desde los años noventa, de que el tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía, sino un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica. En este sentido, se ha avanzado mucho en el conocimiento de los cambios que tienen lugar a nivel celular y molecular en la expansión del tejido adiposo.

Además, la hipoxia durante la obesidad tiene influencia sobre los adipocitos en términos del señalamiento molecular, así como de procesos metabólicos.

Finalmente, el HIF que se expresa en la obesidad proporciona nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de enfermedades asociadas a obesidad, particularmente cuando son dirigidas al adipocito. Los esfuerzos encaminados a profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes al desarrollo de la obesidad y el impacto en las comorbilidades asociadas en particular a las enfermedades cardiovasculares, la diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la hipoxia deben ser objetivos prioritarios en la investigación clínica básica referente a la obesidad.

REFERENCIAS

1. Caballero C, Hernández B, Moreno H, et ál. *Obesidad, actividad e inactividad física en adolescentes de Morelos, México: un estudio longitudinal*. Arch Latinoam Nutr 2007;57:231-237.
2. Obregón MJ. *Obesidad, termogénesis y hormonas tiroideas*. Rev Esp Obes 2007;5:27-38.
3. Trayhurn P. *Adipocyte biology*. Obes Rev 2007;8(Suppl1):41-44.
4. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et ál. *Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue*. Mol Cell Biol 2009;29: 4467-4483.
5. Regazzetti C, Peraldi P, Grémeaux T, et ál. *Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes*. Diabetes 2009;58:95-103.
6. Fogel RW, Costa DL. *A theory of technophysio evolution, with some implications for forecasting population, health care costs, and pension costs*. Demography 1997;34:49-66.
7. Caballero B. *The global epidemic of obesity: an overview*. Epidemiol Rev 2007;29:1-5.
8. Hofbauer KG. *Molecular pathways to obesity*. Int J Obes Metab Disord 2002; 26(Suppl 2):S18-S27.
9. de Ferranti S, Mozaffarian D. *The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequence*. Clin Chem 2008;54:945-955.
10. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikian 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;30:210-214.
11. 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;56:472-492.
12. Bailey JW, Barker RL, Beauchene RE. *Age-related changes in rat adipose tissue cellularity are altered by dietary restriction and exercise*. J Nutr 1993;123:52-58.
13. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et ál. *Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: as-*

- sociation with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study.* Circulation 2007;116:39-48.
14. Semenza GL. *Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level.* Physiology 2004;19:176-182.
 15. Semenza GL. *HIF-1, O₂, and the 3 PHDs: how animal cells signal hypoxia to the nucleus.* Cell 2001;107:1-3.
 16. Semenza GL. *Life with oxygen.* Science 2007;318:62-64.
 17. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. *Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation.* Diabetes 2007;56:901-911.
 18. Semenza GL. *Targeting HIF-1 for cancer therapy.* Nat Rev Cancer 2003;3:721-732.
 19. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. *Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;293:E1118-E1128.
 20. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. *Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue.* Arch Physiol Biochem. 2008;114:267-276.
 21. Arvelo F, Cotte C. *Hipoxia en la malignidad del cáncer.* Invest Clin 2009; 50:529-546.
 22. Caramelo C, Peña DJ, Castilla A, et al. *Respuesta a la hipoxia. Un mecanismo sistémico basado en el control de la expresión génica.* Medicina 2006;66:155-164.
 23. Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. *Oxygen, a source of life and stress.* FEBS Lett 2007; 581:3582-3591.
 24. Semenza GL. *HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing.* Curr Opin Cell Biol 2001;13:167-171.
 25. Höpfel G, Ogunshola O, Gassmann M. *HIFs and tumors—causes and consequences.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004;286:R608-R623.
 26. López-Barneo J, del Toro R, Levitsky KL, Chiara MD, Ortega-Sáenz P. *Regulation of oxygen sensing by ion channels.* J Appl Physiol 2004;96:1187-1195.
 27. Cummins EP, Taylor CT. *Hypoxia-responsive transcription factors.* Pflugers Arch 2005;450:363-371.
 28. Rocha S. *Gene regulation under low oxygen: holding your breath for transcription.* Trends Biochem Sci 2007;32:389-397.
 29. Trayhurn P, Bohan W, Wood IS. *Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity?* Br J Nutr 2008;100:227-235.
 30. Semenza GL. *Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1.* Biochem J 2007;405:1-9.
 31. Wang GL, Semenza GL. *Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1.* J Biol Chem 1995;270:1230-1237.
 32. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. *HIF alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing.* Science 2001;292:464-468.
 33. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, Gorman JJ, White Law ML. *Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch.* Science 2002;295:858-861.
 34. Mansfield KD, Guzy RD, Pan Y, et al. *Mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome c impairs cellular oxygen sensing and hypoxic HIF-1 alpha activation.* Cell Metab 2005;1:393-399.
 35. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. *Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein.* Science 1988;242:1412-1415.
 36. Baay GGJ, Hernández CMA, Huerta YS. *Contribución de la hipoxia en la remodelación del tejido pulmonar en procesos asmáticos.* Rev Alerg Mex 2008;55:18-32.
 37. Canello R, Henegar C, Viguerie N, et al. *Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss.* Diabetes 2005;54:2277-2286.
 38. Ye J. *Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance.* Int J Obes (Lond) 2009;33:54-66.
 39. Rausch M, Weisberg S, Vardhana P, Tortorello DV. *Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration.* Int J Obes 2008;32:451-463.
 40. Ten VS, Pinsky DJ. *Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction.* Curr Opin Crit Care 2002;8:242-250.
 41. Tomicic FJ, Guerrero PJ. *Endotelio y sepsis.* Med Intensiva 2005;29:142-150.
 42. Pajuelo J, Pando R, Leyva M, Hernández K, Infantes R. *Resistencia a la insulina en adolescentes con sobrepeso y obesidad.* An Fac Med Lima 2006; 67:23-29.

✉ **Correspondencia:**

QFB. Héctor Javier Nava Reyes,
Laboratorio de Farmacología,
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI.
México, D.F., 14080.
Correo electrónico: hectornavamx@yahoo.com.mx

Los autores declaran no tener conflictos de interés