



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

---

# Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular

## *Adipocytes, visceral obesity, inflammation and cardiovascular disease*

Fernando Manzur, MD., FACC.<sup>(1)</sup>; Ciro Alvear, QF., MSc.<sup>(2)</sup>; Alicia Norma Alayón, Bact., MSc.<sup>(3)</sup>

Cartagena, Colombia.

---

La obesidad es un importante problema de salud a nivel mundial. Se considera el resultado de la combinación de factores genéticos, alimentación inadecuada y falta de actividad física regular. La ingestión de una dieta de alta densidad energética, es la principal causa de obesidad visceral o central, ya que el exceso de energía se almacena en los adipocitos, que aumentan en tamaño y en número, o ambos, en especial los viscerales, produciendo un incremento en la tasa de lipólisis, que a su vez, estimula la secreción de citoquinas por leucocitos, macrófagos y adipocitos, y conduce a estado proinflamatorio, resistencia a la insulina y disfunción endotelial. Esta última, favorecida por el proceso inflamatorio, puede ser el vínculo de unión entre la obesidad y la enfermedad cardiovascular. Así, la disfunción del tejido adiposo representa el mecanismo etiopatogénico en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, iniciado por la obesidad visceral.

**PALABRAS CLAVE:** adipocitos, grasa intra-abdominal, adipocinas, inflamación, enfermedades cardiovasculares.

---

Worldwide obesity is an important health problem that results from the combination of genetic factors, inadequate food intake and lack of regular physical activity. Intake of a high energy-dense diet is the main cause of visceral and central obesity, since energy excess is stored in adipocytes that increase in size and/or number, especially visceral adipocytes, causing an increment in lipolysis rate that in turn stimulates the cytokines secretion from leucocytes, macrophages and adipocytes, leading to a pro-inflammatory state, insulin resistance and endothelial dysfunction. This endothelial dysfunction favored by the inflammatory process can be the connecting bond between obesity and cardiovascular disease. Thus, adipose tissue dysfunction constitutes the ethio-pathogenic mechanism in the development of cardiovascular disease, initiated by visceral obesity.

**KEY WORDS:** adipocytes, intra-abdominal fat, adipokines, inflammation, cardiovascular diseases.

(Rev Colomb Cardiol 2010; 17: 207-213)

---

(1) Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Grupo CIB (Centro de Diagnóstico Cardiológico para la Investigación Biomédica). Cartagena, Colombia.

(2) Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia.

(3) Grupo Investigaciones Biomédicas (GIB). Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Bacteriología, Universidad de San Buenaventura. Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Dr. Fernando Manzur. Centro de Diagnóstico Cardiológico. Calle 5 No. 6-47 Cons. 108. Cartagena, Colombia. Teléfono: (095) 6652290. Correo electrónico: fmanzur1954@hotmail.com

Recibido: 24/02/2010. Aceptado: 06/07/2010.

## Introducción

La obesidad es un importante problema de salud a nivel mundial, ya que su prevalencia aumenta de manera apresurada. Aunque el porcentaje de población afectada varía de unos países a otros, en general, es elevado, y se considera que en los próximos años la mayor parte de la población será obesa o, al menos, presentará sobrepeso.

En América Latina, la obesidad es una condición con características epidémicas y se asocia con cambios en la función vascular, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular (1, 2).

Así mismo, es una enfermedad crónica que se produce por un desequilibrio entre la energía ingerida y la energía gastada. Se considera el resultado de la combinación de factores genéticos con una alimentación inadecuada y falta de actividad física regular. Este exceso de energía se almacena en los adipocitos, que aumentan en tamaño y en número o ambos. Estos cambios irán asociados a diversas situaciones patológicas o comorbilidades, especialmente, a un incremento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular (3) (Figura 1).

En años recientes se ha reconocido que el tejido adiposo secreta varias moléculas bioactivas llamadas adipocitoquinas o adipocinas, que provienen principalmente del tejido adiposo blanco y tienen un papel primordial en la homeostasis de varios procesos fisiológicos. Puesto que no todos son citoquinas, sino que además hay enzimas, factores de crecimiento, hormonas implicadas en la homeostasis energética, entre otras, es más adecuado el uso del término adipocinas o adipocinas.

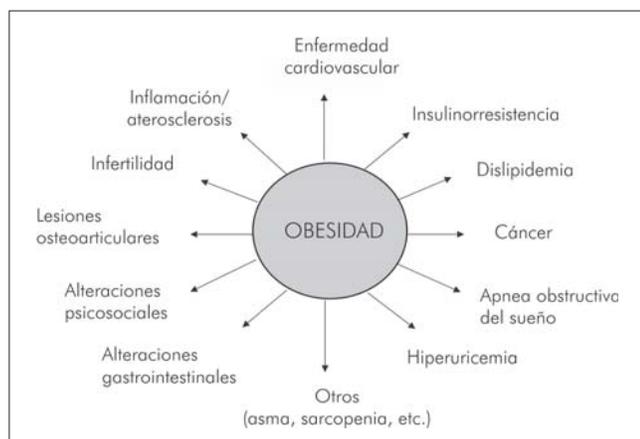


Figura 1. Comorbilidades asociadas con la obesidad.

Hoy se conoce que además de la tradicional función de depósito de energía como triacilglicéridos, el adipocito posee actividad de célula secretora y endocrina, con producción de numerosas sustancias hormonales y no hormonales de naturaleza peptídica/proteica y no peptídica/proteica, como leptina, adiponectina, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), angiotensinógeno, angiotensina II, enzima convertidora de angiotensina (ECA), proteína C reactiva, amiloide sérico A (SSA), proteína unidora de retinol 4 (RBP4), prostaglandinas, lipoproteína lipasa (LPL), Apo E, estrógenos, cortisol, citoquinas clásicas, factores de crecimiento y quimiotácticos, y factores del complemento, las cuales están comprometidas en la regulación de la presión arterial, la homeostasis vascular y de glucosa, el metabolismo lipídico e intermediario, la angiogénesis, la reproducción y la osteogénesis (4). Además, en este tejido se observan numerosos receptores que le permiten responder a diversas señales aferentes desde varios sistemas hormonales y el sistema nervioso central (Tabla 1, figura 2).

A través de estas sustancias, puede influir sobre la propia biología adipocitaria y en el metabolismo sistémico, en lugares como músculo, cerebro, células beta-pancreáticas, órganos linfoides, hígado, gónadas, tiroides, masa ósea y sistema vascular (5).

Estudios epidemiológicos confirman que el contenido de grasa visceral (central o intra-abdominal) es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y diabetes tipo 2 y de muerte por cualesquiera de las dos causas (6).

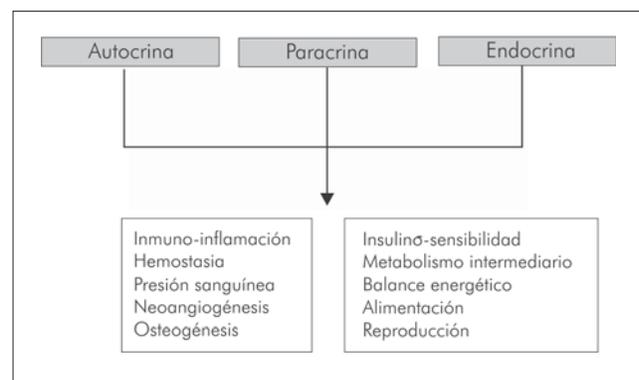


Figura 2. Efecto de las adipocinas sobre diversas funciones y sistemas corporales.

En los últimos años se ha estudiado el rol de algunos marcadores de inflamación en la predicción de eventos coronarios tanto en mujeres como en hombres sanos, así como en pacientes con angina inestable o síndrome coronario agudo.

El objetivo de esta revisión es describir el vínculo fisiopatológico entre obesidad visceral e inflamación, como una pieza clave en el desarrollo de la aterosclerosis y su principal complicación: la enfermedad cardiovascular.

### Generalidades y propiedades del adipocito y del tejido adiposo

La célula adiposa (adipocito), es una célula con una capacidad de generar y recibir información de su medio ambiente de una forma extraordinariamente eficiente, e intervenir en el proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, producto de la obesidad. Son células redondeadas que contienen una vacuola lipídica que representa el 95% de su peso celular y que desplaza

al resto de las organelas hacia la periferia. El adipocito ha sido reconsiderado, y es estudiado como algo más que una célula almacén, y es así como se le reconoce su capacidad enzimática, para sintetizar ácidos grasos, proceso conocido como lipogénesis, y almacenarlos en forma de triacilglicéridos durante períodos de abundancia energética, para luego movilizarlos vía lipólisis y suplir períodos de déficit calórico. En la actualidad, además, se le ha dado status de célula capaz de sintetizar y liberar gran número de moléculas de naturaleza lipídica y proteica.

En el aumento de la cantidad de tejido adiposo, se hallan implicados dos procesos; por un lado está el aumento de tamaño de los adipocitos (hipertrofia) y por otro, el incremento en el número de adipocitos (hiperplasia), este último se realiza a partir de los preadipocitos mesenquimáticos (células adiposas indiferenciadas). El proceso de diferenciación de los adipocitos es muy complejo y en él intervienen numerosos genes. Algunos se expresan como característicos de los adipocitos y otros son reprimidos por inhibir la adipogénesis, lo que conduce finalmente al fenotipo característico del adipocito. En este momento, se le da gran valor a la expresión de la lipasa de lipoproteína (LPL), considerada como un signo temprano de diferenciación adipocitaria y refleja la etapa en que se detiene el crecimiento. Para la diferenciación de adipocitos se necesitan factores de transcripción. Se han descrito varias familias proteicas de este tipo, las C/EBP (CCAAT/enhancer binding proteins), constituida por varias isoformas, SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c), el PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) con varios subtipos. En la regulación de este proceso también son importantes las señales hormonales y nutricionales que afectan de manera positiva o negativa la diferenciación adipocitaria, así como los componentes involucrados en la interacción célula-célula o en la matriz celular (7). Intervienen otros factores igualmente importantes en su fase final como los receptores adrenérgicos, proteínas fijadoras de ácidos grasos y perilipina. La evidencia actual indica que existe un mayor número de agentes inductores que de inhibidores y que el más potente inductor es el PPAR- $\gamma_2$  así como que el mayor inhibidor resulta ser el TNF- $\alpha$ .

El tejido adiposo, además de adipocitos, contiene una matriz de tejido conectivo (colágeno y fibras reticulares), nervios, estroma vascular, nódulos linfáticos, células inmunes (leucocitos, macrófagos), fibroblastos y preadipocitos (8).

Tabla 1.

ALGUNAS DE LAS ADIPOCINAS PRODUCIDAS POR EL TEJIDO ADIPOSOSBLANCO, Y LOS DIFERENTES TIPOS DE RECEPTORES.

Adipocinas	Receptores
Adiponectina	Insulina
Leptina	Glucagón
Resistina	GHTSH
Visfatina	Gastrina-CCK
TNF- $\alpha$	GLP-1
MCP-1 (Proteína quimioatrayente de los monocitos)	Angiotensina-II tipo 1 y 2
MIP (Proteína inflamatoria de macrófagos)	Glucocorticoides
	RBP-4
Adipsina	PPAR- $\gamma$
PCR (Proteína C reactiva)	Hormonas tiroideas
Estrógenos	Andrógenos
Haptoglobina	Estrógenos
ASP (Proteína estimulante de la acilación)	Progesterona
PAI-1 (Inhibidor del activador del plasminógeno)	Leptina
Factor tisular	IL-6
Angiotensinógeno	FNT- $\alpha$
LPL (lipoproteína lipasa)	
CETP (Proteína transferidora de ésteres de colesterol)	
VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular)	
TGF- $\beta$ (Factor de crecimiento transformante)	
Prostaglandinas	
Estrógenos	
Glucocorticoides	
Aromatasa	
Hidroesteroides deshidrogenasas	

En condiciones normales 80% del tejido adiposo está localizado en el tejido celular subcutáneo (o hipodermis), mientras que el tejido adiposo visceral representa menos del 20% del total de grasa corporal en el hombre y aproximadamente el 6% en la mujer (9).

Los depósitos subcutáneos de grasa abdominal están ubicados inmediatamente por debajo de la piel regional. En el segmento inferior corporal todos los depósitos grasos son subcutáneos; los dos principales sitios de acumulación son las regiones femorales y glúteas. La grasa visceral está contenida en la parte interna de las cavidades corporales, envolviendo órganos, sobre todo abdominales y está compuesta por la grasa mesentérica y la grasa de los epiplones (10).

El tejido adiposo es sumamente heterogéneo en términos de sus capacidades metabólicas, de acuerdo con su localización visceral o subcutánea (11).

El tejido adiposo visceral está constituido por adipocitos de un tamaño más reducido, con menor capacidad de almacenamiento, es más vascularizado, y tiene mayor inervación simpática y gran número de receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos, lo que facilita una mayor actividad metabólica. Los adipocitos viscerales hipertróficos-hiperplásicos tienen menor densidad de receptores para insulina y mayor densidad de receptores  $\beta_3$  lo que condiciona el aumento de las tasas de lipólisis, que facilita la diapedesis de monocitos hacia el estroma adiposo visceral, que inicia un ciclo proinflamatorio con repercusión local y sistémica (12).

Conocer el tejido adiposo como órgano secretor y endocrino, permite comprender la relación entre éste y la inflamación, la resistencia a la insulina y la enfermedad aterosclerótica cardiovascular.

## El tejido adiposo como órgano secretor y endocrino

Existen dos tipos de tejido adiposo, y por lo tanto dos tipos de adipocitos diferentes que los forman:

El tejido adiposo pardo o marrón, es el encargado de la termogénesis; su color se debe a la gran cantidad de hemoproteína citocromo oxidasa, y las mitocondrias que posee expresan altas cantidades de UCP (uncoupling protein), proteínas desacoplantes que producen una fosforilación oxidativa desacoplada con la consecuente disipación de energía en forma de calor (12).

El tejido adiposo blanco es el más abundante del organismo humano adulto y por lo tanto el mayor reservorio energético (alrededor de 200.000-300.000 Kcal en el adulto no obeso), como ya se mencionó, en forma de triacilglicéridos, provenientes de los quilomicrones y VLDL circulantes. Debido a su amplia distribución, es un excelente aislante térmico y desempeña un papel relevante en la conservación de la temperatura corporal considerándose como el principal sistema amortiguador del balance energético.

Con el descubrimiento de su capacidad para secretar varias sustancias llamadas adipocinas de forma general, se ha revolucionado el concepto de su función biológica, consolidándose la idea de que no es sólo un órgano que almacena y moviliza energía, sino que es un tejido dinámico y regulador central del metabolismo.

Es en este tejido adiposo blanco donde se manifiesta como órgano productor de sustancias con acción endocrina, paracrina y autocrina. Este tejido adiposo blanco libera productos de secreción que intervienen en la regulación de la ingestión-gasto energético y homeostasis glucídica, o ambos (leptina, adiponectina, resistina, visfatina, proteína estimulante de la acilación o ASP), respuesta inmune-inflamatoria (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, proteína C reactiva, amiloide sérico A, haptoglobina, proteína 1 quimioatrayente de los monocitos), función vascular (angiotensinógeno, angiotensina, resistina), coagulación sanguínea (PAI-1, factor tisular), vía del complemento (adipsina), factores de crecimiento (TGF- $\beta$ ), en la angiogénesis (VEFG), función reproductiva (estrógenos) y muchas otras (13, 14) (Tabla 1).

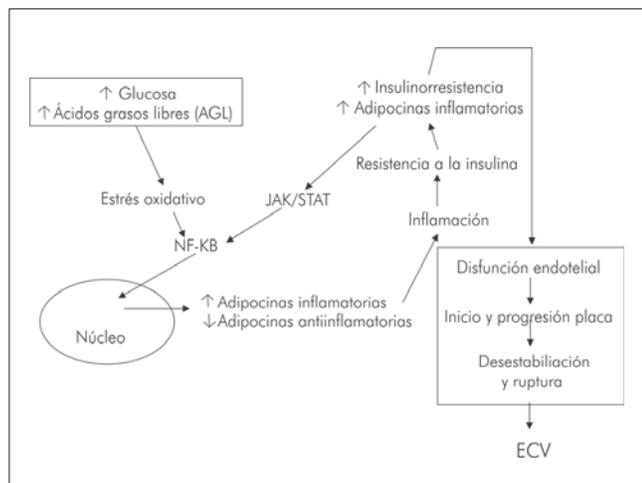


Figura 3. Vínculos entre adipocinas, inflamación, insulinoresistencia y enfermedad cardiovascular.

## Vínculo fisiopatológico entre obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular

La obesidad, entre otros problemas médicos, está estrechamente asociada con mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Ésta puede afectar no sólo a las grandes arterias y favorecer el desarrollo de infarto del miocardio y de accidente cerebrovascular, sino que además puede favorecer las alteraciones microvasculares que participan en el desarrollo de retinopatía, nefropatía e insuficiencia cardiaca (15-20).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la obesidad se asocia con un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, ya que existe un aumento de los niveles circulantes no sólo de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL6, sino también de proteínas de la fase aguda como la proteína C reactiva y la haptoglobina en sujetos obesos sanos. De hecho, se ha observado una relación directa entre el índice de masa corporal y los niveles de proteína C reactiva IL-6, inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1), moléculas de adhesión (P-selectina, ICAM, VCAM-1) y factores quimiotácticos (MCP-1), los que favorecen la adhesión, migración y acumulación de monocitos y linfocitos T en el espacio subendotelial a consecuencia de la alteración de la permeabilidad vascular (21-24).

El proceso de aterosclerosis se reconoce como un proceso inflamatorio en el que los monocitos se adhieren al endotelio y migran al espacio subendotelial para convertirse en células espumosas, con lipoproteínas asociadas. La producción de metaloproteinasas por las células espumosas lleva a la ruptura de la capa fibrosa de la placa y a la ruptura de la placa en sí (25).

El tejido adiposo de los pacientes obesos se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos y por cambios en sus funciones metabólicas, y está demostrado que el adipocito es el mayor productor de adipoquinas inflamatorias en estas condiciones (26-29).

Son varios los mecanismos capaces de inducir las vías inflamatorias:

- Por mediadores extracelulares como citoquinas y lípidos.
- Por estrés intracelular, como estrés del sistema retículo endoplasmático, entendido como un aumento de sus demandas de funcionamiento inducido por la obesidad, lo que ocasiona cambios en la arquitectura, aumento en la síntesis de proteínas y de lípidos y perturbaciones en los flujos de energía y de nutrientes intracelulares en el tejido adiposo (30).

- Por exceso de producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) por las mitocondrias, que se produce como consecuencia del incremento en el aporte de glucosa y ácidos grasos al tejido adiposo: al aumentar la captación de estos sustratos por las células endoteliales, se genera un incremento en la producción de radicales superóxido a nivel mitocondrial que ocasiona daño oxidativo, incremento en la producción de citoquinas inflamatorias y activación de las cascadas de señalización inflamatoria dentro de la célula endotelial.

Altas concentraciones de glucosa y ácidos grasos estimulan el estrés oxidativo y activan factores de transcripción que, a su vez, regulan la expresión de citoquinas pro y antiinflamatorias. En estas condiciones de daño vascular e inflamación se favorecerá el desarrollo del proceso aterosclerótico y de sus complicaciones, lo que determina la aparición de la enfermedad cardiovascular. Por tanto, la disfunción endotelial, favorecida por el proceso inflamatorio, puede ser el vínculo de unión entre la obesidad y la enfermedad cardiovascular (31, 32) (Figura 3).

Aunque la idea general es que la inflamación es consecuencia de la obesidad, se sugiere también que la obesidad se puede producir como consecuencia de un proceso inflamatorio. Hay que recordar que los adipocitos y los macrófagos comparten varias características, dentro de ellas los productos de expresión de sus genes y su capacidad funcional, ya que los macrófagos pueden almacenar lípidos y los preadipocitos exhibir propiedades fagocíticas y antimicrobianas, llegando a poder diferenciarse en macrófagos.

Por tanto, en el tejido adiposo, no sólo los macrófagos que lo forman, sino los propios adipocitos, tienen capacidad de producir factores proinflamatorios. Los adipocitos, al igual que los macrófagos, a través de la estimulación de receptores sensibles a agentes patógenos o de mediadores de inflamación, estimulan múltiples cascadas de señalización que llevan, finalmente, a la secreción tanto de citoquinas como de proteínas de fase aguda.

Posteriormente, las señales de estos mediadores convergen con las vías de las señales inflamatorias, que llevan a la activación de diferentes vías de señalización, entre ellas, las del sistema Janus-N-terminal quinasas/transductores de señales y activadores de la transcripción (JNK/STAT), el inhibidor kappa B kinasa beta (IKK- $\beta$ ) y la proteína quinasa C (PKC). Estas a su vez inducen por regulación post transcripcional, la producción adicional

de mediadores inflamatorios, especialmente de TNF- $\alpha$  y de IL-6, e inhibiendo directamente la acción de la insulina a través de la transfosforilación de serina del substrato 1 del receptor de insulina (IRS-1). De hecho, obesidad e insulinoresistencia a menudo ocurren en concierto, aparejadas a un significativo incremento de los mediadores inflamatorios. Como consecuencia de lo anterior se establece un ciclo en el que las adipocinas y la inflamación estimulan la expresión de las primeras, aumentando la resistencia a la insulina y conduciendo finalmente al desarrollo de enfermedad cardiovascular (33-39) (Figura 3).

Los niveles aumentados de TNF- $\alpha$ , como consecuencia de la comunicación entre adipocito y monocito, inducen la producción de otros factores inflamatorios que aumentan la lipólisis e inhiben la síntesis de adiponectina, importante activador de PPAR $\gamma_2$  y por ende inhibidor de citocinas proinflamatorias, e importante regulador de la expresión de varias citocinas antiinflamatorias (40). Por tanto, puede decirse que la adiponectina, a diferencia de la leptina y otras adipoquinas, ejerce efectos protectores sobre la función vascular. De hecho, la estimulación simpática que desencadena la leptina favorece el incremento de la tensión arterial, mientras que el ambiente inflamatorio que generan las citoquinas y quimioquinas de la pared vascular y la síntesis de factores procoagulantes como el inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1), principalmente por la grasa visceral, incrementan el riesgo de patología coronaria. Como en humanos los niveles de PAI-1 se correlacionan con eventos arteroscleróticos y con mortalidad, se lo ha sugerido como un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria. El angiotensinógeno también ejerce su papel en la patología cardiovascular, pues al estimular la molécula de adhesión intracelular (ICAM), la molécula de superficie de adhesión celular (VCAM-1), la proteína quimiotáctica para monocitos (MCP-1) y el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF) en las paredes vasculares, reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico, con pérdida en la capacidad vasodilatadora e incremento de la adhesión plaquetaria a la pared vascular (41).

Este patrón de secreción, junto con el producido por adipocitos y otros tipos celulares, puede perpetuar un círculo vicioso de reclutamiento de macrófagos y producción de citoquinas inflamatorias, llevando a una inflamación primaria local en el tejido adiposo. Posteriormente, estas citoquinas secretadas por el tejido adiposo podrían

desencadenar el aumento de la producción de proteínas inflamatorias en el hígado y conducir así a la inflamación sistémica de bajo grado que se observa en la obesidad.

Finalmente, es importante señalar que la cercanía entre la regulación de las funciones metabólicas e inmunológicas, parece ser ventajosa debido a que el organismo necesita organizar y redistribuir sus reservas metabólicas durante el desarrollo de una respuesta inmune o inflamatoria. De hecho, las respuestas más primitivas integran tanto las vías sensibles a patógenos como a nutrientes. Es así que los nutrientes pueden evocar respuestas inmunes y los patógenos pueden regular respuestas metabólicas durante el desarrollo de una respuesta inmune o inflamatoria. Sin embargo, la célula debe mantener un balance entre metabolismo e inflamación. Ello es un desafío particularmente en condiciones de sobrenutrición, dado que el proceso requerido para responder a los nutrientes y para su utilización, como el metabolismo oxidativo mitocondrial y el aumento de síntesis del retículo endoplasmático, puede inducir una respuesta inflamatoria (42).

## Conclusiones

En el escenario planteado, es posible deducir qué moléculas y vías en común pueden regular tanto las funciones metabólicas como las inmunológicas. Aunado a esto, el factor de transcripción NF-kB y el sistema JAK/STAT en humanos regulan la expresión de citocinas, primero bajo el estímulo de nutrientes (por ejemplo glucosa y ácidos grasos) y después por la retroalimentación de las adipocinas producidas en los diferentes tipos celulares que componen al tejido adiposo blanco (adipocitos, preadipocitos, macrófagos y células reticuloendoteliales) y en la resistencia a la insulina.

Durante el desarrollo de la obesidad se pone de manifiesto la asociación que existe entre las células del sistema inmune y las del tejido adiposo blanco, cuyo origen tiene una explicación evolutiva. En el humano, esta asociación es consecuencia de los mecanismos de adaptación metabólica desarrollados para su supervivencia. Estas adaptaciones evolutivas bajo las condiciones de vida modernas, han contribuido al deterioro de la calidad de vida y junto con otros factores participan en el desarrollo de muchas enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. El reto actual es encontrar alternativas terapéuticas que modifiquen la expresión y secreción de adipocinas para detener el avance de estas enfermeda-

des crónico-degenerativas asociadas con la inflamación, producto de las alteraciones en el tamaño, la distribución, la ubicación y la composición del tejido adiposo.

## Bibliografía

1. Rueda-Clausen C, Silva F, López-Jaramillo P. Epidemic of obesity and overweight in Latin America and the Caribbean. *Int J Cardiol* 2008; 125 (1): 111-112.
2. Rueda-Clausen CF, Lahera V, Calderón J, Bolívar IC, Castilloc VR, Gutiérrez M, et al. The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol* 2010; 139 (1): 32-41. Epub 2008 Oct 14.
3. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2583-2589.
4. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92 (3): 347-355.
5. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives of fat. *Acta Physiol Scand* 2005; 184 (4): 285-293.
6. Olimpo C, Sierra I. Avances en obesidad. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2004; 52 (4): 270-287.
7. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (5 Suppl): S192-203.
8. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11 (8): 327-332.
9. Godínez S et al. La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Rev Endocrinol Nutr* 2002; 10 (3): 121-127.
10. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1500 (1): 88-96.
11. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004; 53 (5): 1285-1292.
12. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84 (1): 277-359.
13. Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzabal J, Burrel MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280 (6): E827-47.
14. Fonseca-Alaniz MH et al. Adipose tissue: an endocrine organ. *J Pediatr* 2007; 83 (5 Suppl): S192-S203.
15. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003; 11 (11): 1278-1289.
16. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2002; 25 (8): 1320-5.
17. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 305-313.
18. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (5): H2031-41.
19. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Int Med* 2000; 247 (3): 349-358.
20. Yamagishi S, Nakamura K, Jinnouchi Y, Takenaka K, Imaizumi T. Molecular mechanisms for vascular injury in metabolic syndrome. *Drugs Exptl Clin Res* 2005; 31 (3): 123-129.
21. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (5): 911-919.
22. Martínez-González J, Llorent-Cortés V, Badimón L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (2): 218-231.
23. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108 (15): 1772-1778.
24. Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *JACC* 2004; 44 (11): 2099-110.
25. Weisberg SP, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112 (12): 1796-1808.
26. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112 (12): 1821-1830.
27. Blüher M, Wilson-Fritch L, Leszyk J, Laustsen PG, Corvera S, Kahn. Role of insulin action and cell size on protein expression patterns in adipocytes. *J Biol Chem* 2004; 279 (30): 31902-31909.
28. Skurk C, Alberti-Huber CH. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (3): 1023-1033.
29. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443-477.
30. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J. Clin Invest* 2005; 115 (5): 1111-1119.
31. Després JP. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes* 2003; 27 (Suppl 3): S22-4.
32. Calabro P, Golia E, Maddaloni V, Malvezzi M, Casillo B, Calabro R, et al. Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med* 2009; 4 (1): 25-34.
33. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116 (7): 1793-1801.
34. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (1): 84-91.
35. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17 (1): 4-12.
36. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444 (7121): 860-867.
37. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96 (9): 939-949.
38. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6 (10): 772-783.
39. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11 (2): 191-198.
40. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288 (5): R1220-R1225.
41. Moreno-Aliaga MJ, Campion J, Milagro F, Berjon A, Martinez JA. Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes* 2005; 1: 1-13.
42. Piñero, DJ. Adipocito e inflamación. *Rev Argent Cardiol* 2007; 75 (1): 84-87.