

## Obesidad e inflamación

M. Recasens, W. Ricart, JM. Fernández-Real

Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari de Girona. Doctor Josep Trueta

### Correspondencia:

José Manuel Fernández Real

Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta. Girona

(uden.jmfernandezreal@htrueta.scs.es)

### Resumen

El tejido adiposo lejos de ser un conjunto de células inertes, es capaz de producir un número elevado de moléculas, llamadas adipocitoquinas entre las que se encuentran la leptina, factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), interleuquinas y adiponectina. Las alteraciones metabólicas que tienen lugar en la obesidad y en el síndrome metabólico pueden verse influenciadas por el grado de producción de las adipocitoquinas. El tejido adiposo contribuye a la activación del sistema TNF $\alpha$  merced a su contribución a incrementar las fracciones solubles de su receptor, que se relaciona con el índice de masa corporal. La activación del sistema TNF $\alpha$  se ha relacionado con la resistencia insulínica a través de generar defectos en la fosforilación del receptor y de disminuir la expresión de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina. Adicionalmente, el TNF $\alpha$  parece jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a la obesidad y en la dislipemia que acompaña a la resistencia insulínica. La tercera parte de la concentración de Interleuquina-6 (IL-6) proviene del tejido adiposo. IL-6 parece relacionada con la dislipemia, alteraciones en la tolerancia hidrocarbonada e hipertensión arterial. En contraste con TNF $\alpha$  e IL-6, la adiponectina, producida también por el tejido adiposo, posee un papel favorecedor de la sensibilidad insulínica y protector de la arteriosclerosis además de tener propiedades antiinflamatorias. Al contrario que el resto de adipocitoquinas conocidas, la adiponectina está disminuida en la obesidad, diabetes y en la enfermedad cardiovascular, circunstancias todas ellas asociadas a resistencia insulínica. Su administración a animales de experimentación reduce la resistencia insulínica y los niveles de triglicéridos en músculo e hígado. También se ha demostrado que inhibe la adhesión celular al endotelio, exhibiendo un efecto antiarteriosclerótico.

En conjunto, las citoquinas segregadas por el tejido adiposo tienen un papel muy importante en la fisiopatología del síndrome metabólico actuando sobre la señalización de insulina, fibrinolisis y adhesión celular al endotelio.

**Palabras clave:** Obesidad. Inflamación. Interleuquina-6. TNF-alfa. Adiponectina.

La obesidad frecuentemente se asocia con resistencia a la insulina (RI) y ésta es la alteración central del síndrome metabólico (SM)<sup>1</sup>. La alteración de la función de la insulina parece ser consecuencia de un estado de inflamación sistémica de bajo grado<sup>2</sup>. Aunque muchos de los detalles por los que la

### Summary

The adipose tissue produces a vast number of molecules called adipokines such as leptin, tumoral necrosis factor (TNF $\alpha$ ), interleukins and adiponectin. Many of the metabolic disturbances associated with obesity and the metabolic syndrome may be due to cytokine production by adipocytes. The adipose tissue increases the soluble fractions of TNF $\alpha$  leading to a rise in its biological activity. The activation of TNF $\alpha$  system causes insulin resistance through different mechanisms such as defects in receptor fosforilation and reduction in insulin-sensitive glucose transporters. TNF $\alpha$  is also involved in the pathophysiology of hypertension and dyslipidaemia associated with obesity and insulin resistance. More than one third of interleukin-6(IL-6) concentrations come from the adipocytes. It has been demonstrated a role for IL-6 in the development of hyperlipidemia, diabetes and hypertension. In contrast to the rest of adipokines, adiponectin is reduced in obesity, diabetes or cardiovascular disease. Adiponectin improves insulin resistance, dyslipidaemia and adhesion to endothelial cells protecting from atherosclerosis development. Thus, adipokines have an important role in the pathophysiology of metabolic syndrome by different mechanisms involving metabolic and vascular effects.

**Key words:** Obesity. Inflammation. Interleukin-6. TNF-alpha. Adiponectin.

obesidad es capaz de generar RI no se conocen, parece que la clave está en la función del tejido adiposo (TAdip) "agrandado e inflamado" como órgano secretor<sup>3-5</sup>.

El TAdip, clásicamente considerado como un reservorio de energía, además de sus funciones metabólicas, constituye un

órgano con una gran capacidad de recibir y generar y información de su medio ambiente. Se ha demostrado que los adipocitos poseen funciones similares a diversas células inmunitarias, como la activación del complemento y producción de citoquinas. Los precursores de adipocitos tienen capacidad de fagocitar y pueden transformarse en células parecidas a los macrófagos en respuesta a diferentes estímulos<sup>6</sup>. La fisiopatología de la generación de señales por el TAdip tiene una importancia capital en el impacto deletéreo que un exceso de grasa puede ejercer sobre el organismo humano. El SM es un paradigma del papel central que puede ejercer el TAdip en la generación de enfermedad.

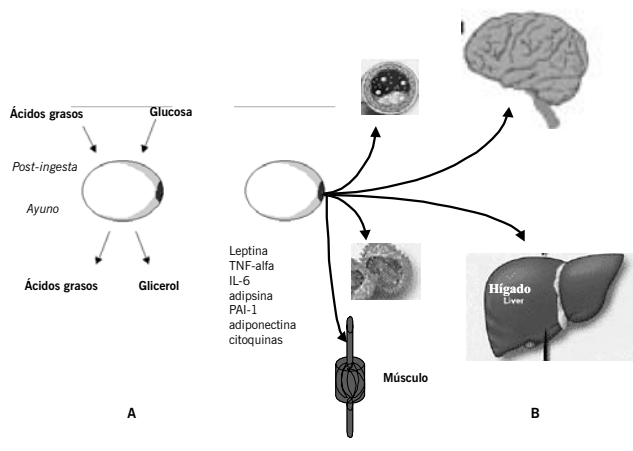
El TAdip es un órgano secretor activo que elabora una gran variedad de moléculas, conocidas como adipocitoquinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleuquina-6 (IL-6), leptina, adiponectina y resistina que pueden mediar muchos de los cambios metabólicos del SM<sup>7</sup>. Mediante la producción de estas moléculas, el TAdip posee la capacidad de influenciar la biología local del adipocito y la del organismo. De esta forma, parece que la relación del adipocito con la resistencia a la insulina es independiente de la función del TAdip como depósito de energía (Figura 1).

La obesidad tiene una correlación positiva con la RI y el aumento de concentración de marcadores inflamatorios vasculares<sup>8</sup>.

Unas concentraciones elevadas de varias citoquinas pro-inflamatorias, como las IL-6, IL-18 y TNF- $\alpha$ , así como de Proteína C reactiva (PCR) se han asociado con indicadores de aumento de masa grasa: peso, índice de masa corporal (IMC) y con factores de riesgo cardiovascular, sugiriendo que el TAdip contribuye a la producción de estas citoquinas<sup>9-12</sup>. También se ha propuesto que el TAdip como modulador de sustancias anti-inflamatorias<sup>13</sup>.

De todos los productos que el TAdip es capaz de producir, fundamentaremos esta revisión en dos productos básicamente pro-inflamatorios: TNF- $\alpha$  e IL-6 y una sustancia específica del TAdip con propiedades anti-inflamatorias: la adiponectina.

**Figura 1.** El adipocito como reservorio y como órgano secretor



## TNF-alfa

El TNF- $\alpha$  es una citoquina producida principalmente por monocitos, linfocitos, TAdip y músculo. El TNF- $\alpha$  señala a través de dos receptores de membrana bien conocidos (TNFR): TNFR1 (p60) y TNFR2 (p80)<sup>14,15</sup>. Las fracciones solubles de estos receptores sTNFR1 y sTNFR2<sup>16,17</sup>, resultan de la proteólisis de la porción extracelular del receptor cuando el TNF- $\alpha$  se une a él. La cuantificación de estas fracciones solubles es un indicador sensible<sup>18</sup> y reproducible en un mismo individuo<sup>19</sup> de la activación del sistema TNF- $\alpha$ .

El TAdip humano tiene unos niveles de mRNA y expresión proteica de TNF- $\alpha$  bajos y en un estudio basado en las diferencias arterio-venosas en lecho adiposo subcutáneo se demostró que éste no contribuye de forma significativa a las concentraciones circulantes de TNF- $\alpha$ <sup>20</sup>. Sin embargo, el TAdip sí contribuye en la concentración circulante de las fracciones solubles de su receptor<sup>21</sup>. De hecho, el mRNA del receptor-2 del TNF- $\alpha$  se halla sobreexpresado en TAdip de sujetos obesos y esta expresión está correlacionado con el IMC y el índice cintura cadera (ICC)<sup>22,23</sup>.

El TNF- $\alpha$  ha sido implicado como un regulador importante de la sensibilidad a la insulina. Estudios *in vivo* han demostrado que el TAdip de roedores obesos con RI<sup>24</sup> y de humanos obesos<sup>25,26</sup> produce significativamente mayor cantidad de TNF- $\alpha$  y la neutralización de éste en roedores con RI produce un aumento de la captación de glucosa en respuesta a la insulina<sup>24</sup>. A la inversa, también se ha podido ver que una mayor cantidad de TNF- $\alpha$ , en sujetos con un polimorfismo en la posición 308 de su promotor, se asocia a un incremento de la masa grasa y de la RI<sup>27</sup>. Los sujetos obesos al perder peso presentan una disminución de los niveles de TNF- $\alpha$ <sup>28,29</sup>. Sin embargo, no parecen existir diferencias entre los niveles de TNF- $\alpha$  entre los pacientes con y sin RI, cuando se corrige por el IMC<sup>30</sup>.

Se han sugerido varios mecanismos por los que TNF- $\alpha$  puede inducir RI como: defecto en la capacidad del receptor de la insulina para la fosforilación<sup>31-33</sup> y disminución de la expresión génica de los transportadores de glucosa insulín sensibles: GLUT-4<sup>34,35</sup>.

Por otro lado, también se ha visto que en la obesidad se halla aumentado el TNF- $\alpha$  asociado a la membrana, por un defecto en el procesamiento a su forma soluble<sup>36</sup>. El TNF- $\alpha$  transmembrana parece que es capaz de generar RI local y así alterar de forma autocrina la biología del adipocito<sup>37</sup>. Un dato interesante es que los ratones transgénicos que sólo expresan la forma transmembrana tienen menor masa grasa que los controles, es decir, la producción de TNF- $\alpha$  por el adipocito y la generación de RI podría corresponder a un mecanismo de defensa del propio TAdip para no seguir aumentando de tamaño<sup>37</sup>.

El TNF- $\alpha$  parece jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión (HTA) asociada a la obesidad. El TNF- $\alpha$  estimula la producción de endotelina 1<sup>38</sup> y angiotensinógeno<sup>39</sup> *in vitro*. En el modelo de rata espontáneamente hipertensa, la síntesis y secreción de TNF- $\alpha$  en respuesta al lipopolisacárido (LPS) se halla significativamente aumentada en relación al control no hipertenso<sup>40</sup>. También se ha encontrado una asociación entre la concentración circulante de TNF- $\alpha$  y la tensión arterial sistólica en sujetos con un rango de adiposidad corporal amplio<sup>41</sup>. La ratio sTNFR2/sTNFR1 se asoció a HTA y esta ratio descendió con un programa de ejercicio que consiguió una disminución de la HTA<sup>42</sup>.

El TNF- $\alpha$  también parece tener un papel en las alteraciones lipídicas asociadas a la resistencia a la insulina. El TNF- $\alpha$  en situación de infección/inflamación, incrementa la concentración de triglicéridos (TG) mediante la estimulación de la producción de lipoproteínas VLDL<sup>43</sup>. En sujetos aparentemente sanos se ha descrito una correlación positiva entre la concentración de sTNFR2 y triglicéridos y entre ambas fracciones solubles y el colesterol total y LDL-colesterol<sup>44</sup>.

## IL-6

La IL-6 es una citoquina multifuncional producida por diferentes tipos celulares, incluyendo las células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y TAdip, intermediando en la respuesta inflamatoria y de estrés. Dado que la concentración plasmática de IL-6 es proporcional a la masa grasa<sup>46</sup> el tejido graso puede ser una fuente muy importante de esta citoquina. Se ha calculado que la tercera parte de la concentración circulante de IL-6 proviene del TAdip<sup>19</sup>. La producción y concentración circulante de IL-6 se asocia significativamente con el IMC y otras medidas de adiposidad corporal en varones y mujeres post-menopáusicas<sup>47-49</sup>. Se ha otorgado a la IL-6 un papel preponderante en la aparición de dislipemia en sujetos con el SM<sup>50</sup>. De hecho, la concentración de IL-6 se asocia a la de marcadores de respuesta de fase aguda, incluyendo la PCR, en paralelo a la dislipemia (aumento de TG y HDL-colesterol disminuido)<sup>50</sup>. La concentración de TG totales, de la fracción VLDL y la de ácidos grasos libres (AGL) post-prandial también se asocian positivamente a la concentración de IL-6<sup>51</sup>. Tanto la IL-6 como el TNF- $\alpha$  reducen la expresión de LPL y podrían tener un papel importante en la regulación de la captación de AGL por el TAdip<sup>52</sup>. Es posible que el TNF- $\alpha$  producido por el adipocito y cuya expresión aumenta en la obesidad induzca la expresión de IL-6 en TAdip y no adiposo. De hecho el TNF- $\alpha$  produce un aumento de 60 veces la producción de IL-6 en cultivo de adipocitos diferenciados 3T-L1<sup>53</sup>. Se ha demostrado el TAdip omental, libera de 2-3 veces más IL-6 que el TAdip abdominal subcutáneo. Parece ser que los adipocitos aislados del TAdip omental ya producen más IL-6 que los del TAdip abdominal subcutáneo, pero otras células del depósito omental también contribuyen de forma importante al aumento de la producción de esta citoquina<sup>53</sup>.

De acuerdo con observaciones recientes, la concentración circulante de IL-6 se relaciona con la acción de la insulina en el hombre<sup>54-57</sup> e incluso tiene capacidad predictiva del desarrollo de DM 2<sup>58</sup>.

También existen datos de la relación entre IL-6 e HTA. En estudios recientes, la concentración circulante de IL-6 se asoció de forma significativa a la tensión arterial de mujeres aparentemente sanas<sup>48,49</sup>, de la misma forma un polimorfismo del promotor de la IL-6 también se ha relacionado con la HTA<sup>59</sup>, pero no todos los estudios muestran estos datos<sup>60</sup>. De hecho la IL-6 estimula el sistema nervioso central y simpático, pudiendo abocar a la HTA<sup>61,62</sup>. La IL-6 también podría contribuir a un aumento del colágeno de la pared vascular<sup>63</sup>, así como a la inducción de la síntesis de fibrinógeno, un determinante mayor de la viscosidad sanguínea<sup>64</sup>. Otro mecanismo mediante el que la IL-6 puede inducir HTA es mediante el aumento de la concentración de angiotensinógeno<sup>65</sup>, que posteriormente

dará lugar a angiotensina II, molécula con gran poder vasoconstrictor.

## Adiponectina

La adiponectina, también denominada Acrp-30 o adipoQ en ratones, es una proteína de 244 aminoácidos sintetizada específicamente y en gran cantidad por el TAdip<sup>66,67</sup>. Constituye el 0,01% de las proteínas plasmáticas. Aunque su papel fisiológico exacto está aún por definir, parece que podría desempeñar un papel en la prevención de la RI y arteriosclerosis y tener propiedades anti-inflamatorias. Esta primera función ha sido motivo de múltiples publicaciones. Los ratones con delección del gen de la adiponectina desarrollan RI inducida por la dieta, con independencia de la ganancia de peso<sup>69</sup>. En humanos la adiponectina circula en relación inversa al grado de RI<sup>70,71</sup>. Aunque en roedores existe una regulación positiva directa del gen de la adiponectina (conocido como ApM1) por la insulina<sup>69</sup>, en humanos es improbable que exista este efecto directo porque la concentración de adiponectina no varía en el período post-prandial<sup>72</sup>. Sin embargo, una reducción del 21% del IMC fue seguida de un aumento del 42% de la concentración de adiponectina, sugiriendo que los cambios en la sensibilidad a la insulina puedan regular las concentraciones de adiponectina<sup>72</sup>. En contraste con el resto de adipocitoquinas hasta hoy conocidas, la adiponectina está disminuida en la obesidad, DM 2 y enfermedad cardiovascular, condiciones comúnmente asociadas a RI. En un estudio publicado en indios Pima y Caucásicos se ve como la adiponectina está más asociada a medidas de sensibilidad a la insulina que a la adiposidad y a la glucemia, lo que sugiere que la hipoadiponectinemia en personas con obesidad y DM2 es en gran medida debida a la RI y/o hiperinsulinemia<sup>73</sup>. Por otro lado, se ha evidenciado que la administración de dosis fisiológicas de adiponectina a dos modelos murinos de DM2 con obesidad, RI e hiperlipemia: ratones db/db y KKAY (que sobreexpresan agouti protein), mejora la RI, siendo las propiedades antidiabéticas de la adiponectina independientes de la leptina<sup>74</sup>. En un modelo de ratón lipoatrófico, la RI se revierte con la administración combinada de dosis fisiológicas de adiponectina y leptina, pero no por éstas administradas de forma aislada<sup>74</sup>. Parece ser que la responsable de las acciones metabólicas de la adiponectina es su región globular (gAd), ya que la administración de ésta se asoció a una mejoría mucho más potente de la glucemia e insulinemia que la administración de la molécula completa. La administración de gAd, consiguió disminuir los niveles de TG en músculo e hígado, aunque los mecanismos por los que se consigue son diferentes en ambos tejidos. Parecería que la adiponectina, actúa principalmente sobre el músculo aumentando el flujo y oxidación de AG y así reduciendo el contenido de TG en músculo. Como consecuencia de la reducción de AGL y TG el contenido de TG en hígado también se reduce<sup>74</sup>.

En cuanto a la segunda función, como protectora de la arteriosclerosis, hallazgos experimentales muestran que la adiponectina se acumula en las paredes de los vasos dañados y de forma dosis-dependiente inhibe la inducción por TNF- $\alpha$  de la adhesión de las células al endotelio arterial<sup>75</sup>. Los modelos de ratones transgénicos deficitarios en adiponectina, muestran mayor formación de neointima ante una presión externa del

manguito (estímulo dañino para el vaso) que los ratones wild-type<sup>75</sup>. De forma similar en humanos, las concentraciones de adiponectina se asocian de forma inversa a la reactividad vascular<sup>76</sup>. Se ha demostrado también, que la adiponectina inhibe la proliferación de progenitores mielomonocíticos e inhibe la fagocitosis y producción de TNF- $\alpha$  de los macrófagos<sup>77</sup>, hallazgos compatibles con la actividad anti-inflamatoria de la adiponectina<sup>78</sup>.

Como conclusión, podemos decir que el TAdip posee un importante papel en la fisiopatología del SM, en gran parte por su capacidad como órgano secretor de gran cantidad de sustancias con efectos directos sobre la cascada de señalización de la insulina, sistema fibrinolítico y adhesión de células endoteliales a la pared vascular.

## Bibliografía

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Festa A, D'Agostino RJ, Howard G, Mykkanen L, Russell PT, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
3. Wellen K, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785-8.
4. Weisberg SP, Mc Cann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AWJ. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
5. 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-relates insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
6. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre E, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003;278:9850-5.
7. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21:697-738.
8. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-9.
9. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases IL-6, but not TNF- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
10. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
11. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. A randomised trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
12. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Science* 1993;259:87-91.
13. Maeda K, Okubbo K, Shimomuro I, Funahashi T, Matsuzawa J, Matsubara K. CDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
14. Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992;13:151-3.
15. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF- $\alpha$  superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation and death. *Cell* 1994;76:959-62.
16. Nophar Y, Kemper O, Brakebusch C, Engelmann H, Zwang R, Adreka D, et al. Soluble forms of tumor necrosis factors (TNF-Rs). The cDNA for the type 1 TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *EMBO* 1990; J:3269-3278.
17. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 1992;175:323-9.
18. Aderka D, Sorkine P, Abu-Abid Lev D, Setton A, Cope AP, Wallach D, et al. Shedding kinetics of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors after systemic TNF leaking during isolated limb perfusion. Relevance to the pathophysiology of septic shock. *J Clin Invest* 1998;101:650-9.
19. Aderka D, Engelmann H, Shemer-Avni Y, Hornik V, Galil A, Sarov B, et al. Variation in serum levels of the soluble TNF- $\alpha$  receptors among healthy individuals. *Lymphokine Cytokine Res* 1992; 11:157-9.
20. 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.
21. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999;277:E971-E975.
22. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 Tumor Necrosis Factor Receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997;46:451-5.
23. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, Gutiérrez R, Casamitjana R, Vendrell J, et al. Plasma levels of the soluble fraction of Tumor Necrosis Factor Receptor -2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998;47:1752-62.
24. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
25. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
26. 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.
27. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Casamitjana R, Vendrell J, Fernández-Castañer M, et al. The TNF- $\alpha$  polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997;46:1468-72.
28. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin-resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E745-E751.
29. 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.
30. Blüher M, Kratsch J, Pruschke R. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$ , angiotensin-II, growth hormone, and IGF-1 are not elevated in insulin-resistant obese individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001;24:328-334.
31. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994;94:1543-9.

32. Hotamisligil GS, Murray D, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4854-8.
33. Hotamisligil GS, Peraldi, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-8.
34. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1991;266:21839-45.
35. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997;272:971-6.
36. Xu H, Uysal T, Becherer D, Arner P, Gökhan S, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes* 2002;51:1876-83.
37. Xu H, Hirosumi J, Uysal T, Guler AD, Hotamisligil GS. Exclusive action of transmembrane TNF-alpha in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology* 2002;143:1502-11.
38. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:163-7.
39. Brasier AR, Li J, Wimbish KA. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. *Hypertension* 1996;27:1009-17.
40. Nyui N, Tamura K, Yamaguchi S, Nakamaru M, Ishigami T, Yabana M, et al. Tissue angiotensinogen gene expression induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30:859-67.
41. Zinman B, Hanley AJG, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:272-8.
42. Fernández-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Peñarroja G, et al. Shedding of tumor necrosis factor-alpha receptors, blood pressure and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 2002;282: E952-E959.
43. Grunfeld C, Feingold KR. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41:97-101.
44. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Castiñeira MJ, Vendrell J, Richart C. Plasma levels of soluble fraction of tumor necrosis factor-alpha receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1999;146:321-7.
45. Vgontzas NA, Papanicolaou Da, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-6.
46. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
47. Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating IL-6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
48. Straub RH, Hense HW, Andus J, Schölmerich J, Riegger AJ, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1340-4.
49. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of the acute-phase reactants and interleukin 6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.
50. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1334-9.
51. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T-L1 adipocytes: a possible role for interleukin-6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52: 4113-6.
52. Páth G, Bornstein SR, Ehrart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expresión and effects on steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2343-9.
53. Makin T, Noguchi Y, Yoshikawa T, Doi C, Nomura K. Circulating interleukin-6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. *Br J Surg* 1998;85:1658-62.
54. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tatarani Pa, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin actino, and insulin secretion. *Obes Res* 2001;9:414-7.
55. Kern Pa, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and IL-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E745-E751.
56. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
57. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
58. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, Hawe E, Miller GJ. The interleukin-6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001;22:2243-52.
59. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;39:403.
60. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeris KT, Wilder R et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996;271:E601-E605.
61. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions. *Endocr Rev* 1996; 17:64-102.
62. Greenwel P, Iraburu MJ, Reyes-Romero M, Meraz-Cruz N, Casado E, Solis-Herruzo JA. Induction of an acute phase response in rats stimulates the expression of alpha 1 (I) procollagen messenger ribonucleic acid in their livers. Possible role of interleukin-6. *Lab Invest* 1995;72:83-91.
63. Lowe GDO, Rumley A. Coagulation, fibrinolysis and cardiovascular disease. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1999;13:91-8.
64. Takano M, Itoh N, Yayama K, Yamano M, Otag R, Okamoto H. Interleukin-6 as a mediator responsible for inflammation-induced increase in plasma angiotensinogen. *Biochem Pharmacol* 2000;45:201-6.
65. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;84:7-50.
66. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
67. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin. *Nature Medicine* 2002;8:731-7.
68. 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.

69. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa, Weyer C, Lindsay RS, *et al.* plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
70. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Matsuzawa Y, Chao L, *et al.* Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
71. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, *et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Diabetes* 2001;86:1930-5.
72. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Med* 2001; 7:941-6.
73. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, *et al.* An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm metab Res* 2000;32:47-50.
74. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama K, *et al.* Novel modulator of endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473-6.
75. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, *et al.* Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6.
76. JM Fernández-Real, A Castro, G Vazquez, R Casamitjana, A López-Bermejo, G Peñarroja, Ricart W. Adiponectin is associated with vascular function independently of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004;(in press).
77. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, *et al.* Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the function of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
78. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, *et al.* Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits NF-kb signalling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.



Alumni Navarrens  
Universidad de Navarra

*“En la Alumni nos falta algo... nos faltas TÚ”*

Hazte miembro-Alumni

Edificio Central. 31080 Pamplona. España. Tel. 948 425 600. Fax. 948 425 619. [alumni@unav.es](mailto:alumni@unav.es). [www.unav.es/alumni](http://www.unav.es/alumni)