

ADIPOSIDAD, ESTADO PRO-INFLAMATORIO Y RESISTENCIA A LA INSULINA DURANTE LA MENOPAUSIA.

Yubire Barrios ^{1,2}, Diamela Carías ³

¹Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). ²Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Bioanálisis-sede Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud Universidad de Carabobo. Carabobo, Venezuela. ³Departamento de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(2): 51-64

RESUMEN

La obesidad se ha convertido en un verdadero problema de salud pública, debido a la alta prevalencia y a las complicaciones metabólicas asociadas. Existen evidencias epidemiológicas que muestran asociación entre la adiposidad y el estado pro-inflamatorio. Entre los grupos poblacionales más vulnerables en la edad adulta, se encuentran las mujeres posmenopáusicas. Durante la menopausia, se producen cambios metabólicos, que favorecen la ganancia de peso y la obesidad abdominal, facilitando el desarrollo de insulino resistencia y sus consecuencias clínicas como la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Existen numerosos estudios clínicos y experimentales, que soportan la teoría de que el riesgo de sufrir estas patologías, está fuertemente asociado al aumento de la actividad pro-inflamatoria, desempeñando los estrógenos un papel fundamental en dicho proceso. Los cambios que se producen en las adipocinas como la leptina, la adiponectina, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 6, y en la proteína C reactiva, condicionan de manera significativa el estado pro-inflamatorio en la obesidad. La evaluación de estos indicadores, junto con los de adiposidad y de resistencia a la insulina, pudiera ayudar a identificar el riesgo de experimentar enfermedades metabólicas en la posmenopausia temprana y la comprensión de los mecanismos puede suministrar nuevas alternativas en la profilaxis y en el tratamiento de estos trastornos.

Palabras clave: Adiposidad, estado pro-inflamatorio, resistencia a la insulina, menopausia.

ABSTRACT

Obesity has become a real public health problem because of its high prevalence and associated metabolic complications. There is epidemiological evidence showing association between adiposity and pro-inflammatory state. Among the most vulnerable population groups in adulthood, are postmenopausal women. During menopause, the metabolic changes that favor weight gain and abdominal obesity, facilitating the development of insulin resistance and its clinical consequences such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Numerous experimental and clinical studies that support the theory that the risk of developing these diseases are strongly associated with increased pro-inflammatory activity, and estrogens play a key role in this process. The changes that occur in adipokines such as leptin, adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and C-reactive protein, influence significantly the pro-inflammatory state in obesity. The evaluation of these indicators, along with adiposity and insulin resistance, could help identify the risk for metabolic diseases in early postmenopausal and understanding of the mechanisms may provide new alternatives in the prophylaxis and treatment of these disorders.

Key Words: Adiposity, pro-inflammatory state, insulin resistance, postmenopausal women.

El impacto psicológico y social causado por la obesidad, debido a la elevada prevalencia y a las complicaciones metabólicas asociadas, convierte a esta enfermedad en un importante problema de salud pública¹. Según la OMS para el año 2008, más de 1.500 millones de

adultos mostraban sobrepeso¹, de los cuales 300 millones correspondían a mujeres obesas, siendo esta prevalencia mayor a la presentada en hombres para casi todos los grupos etarios, aumentando según avanza la edad y obteniéndose valores máximos

Artículo recibido en: Diciembre 2011. **Aceptado para publicación en:** Febrero 2012.

Dirigir correspondencia a: Yubire B. Barrios O. e-mail: ybarrios1@gmail.com.

aproximadamente a los 60 años².

Existen evidencias epidemiológicas que muestran una asociación entre la obesidad y el estado pro-inflamatorio³. Sin embargo, hasta hace algunos años no se había establecido una vinculación fisiopatológica que demostrara que el exceso del tejido adiposo (TA), desencadena una situación de inflamación crónica^{4,7}. La obesidad se acompaña frecuentemente de un cierto grado de inflamación, que se denomina inflamación crónica de bajo grado, la cual difiere de la clásica, pero se asemeja en cuanto a que comparte las alteraciones en los mediadores de inflamación típicos y de las rutas de señalización⁸. Un aspecto que juega un papel determinante en el estado pro-inflamatorio asociado con la obesidad, corresponde a la expansión del TA. A medida que aumenta éste, se modifica la producción de adipocinas y se desencadenan una serie de procesos fisiopatológicos relacionados con la inflamación, que conducen a un incremento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y cáncer, entre otras comorbilidades. Estos efectos perjudiciales del TA son de mayor importancia cuando se incrementa la grasa visceral, en comparación con la subcutánea⁹.

La elevación de las citocinas pro-inflamatorias que tiene lugar en la obesidad, origina un aumento de la lipólisis y una disminución de la capacidad del TA para acumular triglicéridos (TG). Esto se traduce en un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes y de su depósito en forma de TG en el músculo, lo que agrava el estado pro-inflamatorio y contribuye significativamente al aumento de la resistencia a la insulina (RI)¹⁰.

En la menopausia, etapa fisiológica y natural del proceso de envejecimiento de la vida de la mujer, es muy frecuente el aumento de peso, con cambios en la composición corporal como resultado del incremento de la masa grasa, con especial predilección de la visceral, siendo esto significativo por su asociación con RI e intolerancia a la glucosa. En este sentido, surge la necesidad de estudiar la actividad de las citocinas pro-inflamatorias en esta etapa. El propósito de esta revisión bibliográfica, consiste en mostrar de manera sistemática y actualizada, la relación entre adiposidad, el estado pro-inflamatorio y la resistencia a la insulina en mujeres durante la menopausia.

MENOPAUSIA

Derivada de la palabra griega *mens* cuyo significado es mensualmente y *pausis* que significa cese, la menopausia es una etapa fisiológica y natural del proceso de envejecimiento en la vida de la mujer, que suele presentarse entre los 45 y 50 años, donde se producen cambios significativos a nivel orgánico, psicológico y social; además de alteraciones relevantes en la función endocrina, tales como aumento de los niveles plasmáticos de la hormona folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH) y disminución de los estrógenos y la progesterona¹¹.

La menopausia se ha clasificado en diferentes etapas: perimenopausia, que corresponde al período comprendido desde el inicio de los eventos biológicos, endocrinológicos, clínicos y psicológicos que preceden a la menopausia, hasta la terminación del primer año de la misma; premenopausia, que se refiere a la fase precedente a la perimenopausia, que generalmente ocurre alrededor de los 40 a 45 años de edad, y posmenopausia, que es la etapa que se inicia a partir de la ausencia de la menstruación desde al menos doce meses, ya sea por menopausia inducida o natural¹².

OBESIDAD Y MENOPAUSIA

La prevalencia de obesidad es mayor en mujeres que en hombres para casi todos los grupos etarios, y aumenta según avanza la edad, obteniéndose valores máximos aproximadamente a los 60 años².

Durante la menopausia es muy frecuente el aumento de peso. Algunos estudios revelan que esto se debe a la edad¹³, mientras que otros afirman que está relacionado con la disminución de los estrógenos endógenos¹⁴. Sin embargo, otros factores etiológicos pueden estar involucrados, tales como la predisposición genética, el estado socioeconómico, el comportamiento alimentario y la actividad física. Algunos estudios indican que la genética puede explicar el 60% de la variación en el depósito de grasa total y abdominal respectivamente en este grupo etario¹⁵. Por otra parte, la historia menstrual y reproductiva de las mujeres favorece el desarrollo de sobrepeso y obesidad durante la menopausia, estando relacionado con un primer embarazo a temprana edad, periodos de lactancia cortos o ganancia de peso excesiva durante las gestaciones¹⁶.

TEJIDO ADIPOSO Y ESTRÓGENOS

El TA es un órgano complejo y activo, capaz de almacenar y metabolizar hormonas esteroideas. Este órgano produce enzimas que metabolizan tanto hormonas sexuales, como glucocorticoides, y posee además receptores para estrógenos, andrógenos y glucocorticoides^{2, 16, 17}.

Los estrógenos endógenos desempeñan un importante papel en la adipogénesis, en la deposición adiposa, en la lipogénesis, en la lipólisis y en la proliferación del adipocito¹⁷. Promueven la acumulación de grasa de tipo glúteo-femoral¹⁸, y su depleción provoca la acumulación de la grasa intra-abdominal¹⁹, lo que se debe a que esta hormona inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) abdominal y favorece la LPL glúteo femoral. Por otra parte, el estradiol (E2) afecta indirectamente la lipólisis mediante la inducción de la enzima lipasa sensible a hormonas²⁰ o por el aumento del efecto lipolítico de la epinefrina²¹. La acción de esta hormona, aumenta la beta oxidación de los ácidos grasos, contribuyendo así a la disminución de la deposición del TA visceral. Los estrógenos atenúan además el efecto de los receptores α 2A-adrenérgicos en las células grasas subcutáneas en humanos y disminuyen la lipólisis, esto justifica el aumento del TA subcutáneo en mujeres, con respecto a lo encontrado en hombres²².

En el TA están presentes dos² enzimas con relevancia en el metabolismo de los esteroides sexuales, la 17- β -hidroxiesteroide oxidoreductasa y la aromatasa dependiente del citocromo P-450. Mediante la primera, la androstenediona producida en la corteza adrenal se convierte en testosterona y la estrona en estradiol. Por otro lado, en este tejido se produce además la aromatización de los andrógenos a estrógenos, por medio de la aromatasa, la cual es responsable de transformar testosterona a estradiol y androstenediona a estrona, conversión de suma importancia en la mujer posmenopáusica, incrementándose con la edad y con el aumento de la grasa corporal (obesidad)²³.

Debido a este mecanismo de producción extragonadal de estrógenos, es frecuente observar hiperestrogenismo en la mujer fértil obesa, pudiendo manifestarse por trastornos menstruales y un incremento del riesgo de cánceres hormonodependientes, como endometrial y mamario. La producción de

estas hormonas a partir de andrógenos en el TA adquiere relevancia durante la menopausia, al transformarse este tejido en su principal fuente, especialmente representados por la estrona²³, cuya producción no está regulada por mecanismos de retroalimentación²⁴. Esta es la razón, por lo que se ha reportado una asociación directa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de estrógenos en mujeres posmenopáusicas^{25, 26}. Este tejido presenta además receptores estrogénicos (RE), siendo el alfa (RE α) el más importante¹⁶; sin embargo, algunos estudios^{27, 28} han demostrado que el ARNm tanto del RE α , como del RE β , se expresan en el TA, siendo la isoforma del RE α la de mayor expresión en adipocitos maduros humanos, mientras que el RE β se expresa más en mujeres, que en hombres²⁸.

Ahora bien, para entender completamente la señalización de los estrógenos en el TA, es importante destacar que la expresión de los RE en el adipocito varía según la edad, el ciclo vital de la mujer y el grado de adiposidad²⁹. En la infancia los niveles de E2 son bajos, con ligero aumento durante la pubertad, con altas concentraciones en la vida reproductiva y finalmente una declinación de estos valores en la menopausia y en la vejez¹⁶. Se ha conocido por muchos años, que los estrógenos son importantes reguladores de la deposición adiposa en mujeres y su depleción incrementa la masa grasa especialmente la de tipo visceral, siendo esto significativo ya que ésta se correlaciona fuertemente con RI e intolerancia a la glucosa, con el consecuente incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y DM2¹⁶.

En adición, los estrógenos son capaces de producir efectos sobre el TA por acción indirecta a través de otros tejidos que regulan el apetito, el gasto de energía y el metabolismo². La sensación de saciedad estimulada por la colecistoquinina (CCK) se ve aumentada por estas hormonas. Se ha demostrado una correlación positiva entre CCK y los niveles de estrógenos, y un aumento de la concentración de CCK luego de tratamiento sustitutivo con los mismos. El descenso de los niveles estrogénicos también se ha asociado con una disminución de la actividad de péptidos opioides endógenos como la β endorfina. Estas relaciones parecen indicar que la depleción estrogénica pudiera provocar un efecto importante sobre el control de la ingesta de

alimentos en mujeres posmenopáusicas². Otros neuropéptidos implicados en el comportamiento alimentario en estas mujeres, se han relacionado con la preferencias por alimentos grasos; así los niveles de galanina, que estimula la ingesta de grasas, se encuentran aumentados y los del neuropéptido Y, que estimula la ingesta de hidratos de carbono, disminuyen con respecto al comportamiento de aquellas mujeres en edad fértil².

Por otra parte, la acción de estas hormonas femeninas sobre el hipotálamo, puede regular también la producción de leptina, afectando tanto el consumo de alimento, como el metabolismo energético. La leptina secretada por el TA, informa al cerebro de la magnitud de las reservas energéticas del organismo. Algunos estudios indican que el incremento de los depósitos de grasa luego de la depleción estrogénica, provoca un aumento de la concentración de la leptina circulante, indicando que el aumento de ésta es secundario al incremento de la deposición adiposa, más que una consecuencia directa de la disminución de los estrógenos³⁰. Sin embargo, otros estudios indican que los estrógenos pueden regular la secreción de leptina^{31,32}. En mujeres en edad fértil los niveles circulantes de leptina son significativamente más elevados durante la fase lútea y su concentración declina después de la menopausia³³.

La leptina se produce principalmente en el adipocito y actúa en el hipotálamo a través de sus receptores (Ob-R), provocando cambios en el consumo y en el gasto energético, afectando por tanto el control homeostático del TA; a su vez, los receptores Ob-R son modulados por los niveles de estrógenos. La pérdida de estas hormonas durante al menos cinco meses, ocasiona una disminución de dichos receptores, lo que puede explicar el desarrollo de obesidad después de la declinación de los estrógenos, a pesar del aumento de los valores de leptina circulante como consecuencia de la menopausia inducida³⁴.

Se ha publicado además el efecto de los estrógenos en la esteatosis hepática, alteración metabólica asociada a la obesidad y a la RI. La deficiencia estrogénica puede provocar alteraciones en la homeostasis de los triglicéridos y de los ácidos grasos libres, que conlleva finalmente a la condición patológica conocida como hígado graso, situación que pudiera deberse además a mutaciones

espontáneas del gen que codifica a la enzima aromataasa, la cual es responsable a su vez de la síntesis de estrógenos³⁵.

INFLAMACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSITO

La infiltración de células del sistema inmune tales como los neutrófilos, eosinófilos y macrófagos en los tejidos inflamados, corresponde a uno de los procesos que están presentes en la inflamación. La hipertrofia de los adipocitos que tiene lugar en la obesidad, conlleva a un aumento en la producción de adipocinas y citocinas pro-inflamatorias tales como el FNT- α , la interleucina (IL-6), el amiloide sérico A (SAA), la resistina, la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), entre otros^{8,36-38}. El aumento en la producción de estas moléculas desencadena efectos locales a nivel del endotelio que conducen a un incremento en la expresión de moléculas de adhesión y en la permeabilidad vascular que, en última instancia, se traducen en un aumento en la infiltración de monocitos y en la acumulación de macrófagos. A su vez, dichos macrófagos producen más factores quimiotácticos atrayentes de otros macrófagos, lo que se convierte en un auténtico círculo vicioso que perpetuará el estado pro-inflamatorio³⁹⁻⁴². Algunos autores sostienen la teoría de que es la muerte de los adipocitos, la que atrae a los macrófagos como parte del proceso de remodelado del TA, eliminando las células muertas y “retirando” su contenido lipídico potencialmente citotóxico^{43,44}. La muerte de los adipocitos, es bastante frecuente en la obesidad y ha sido relacionada con la hipoxia que tiene lugar cuando el TA se expande en un periodo breve de tiempo⁴⁵. En este sentido, se ha demostrado recientemente que la hipoxia podría participar activamente en el desarrollo de la inflamación asociada a la obesidad, con un papel notable en la alteración de la secreción de adipocinas, el aumento en la expresión de genes pro-inflamatorios y la muerte de los adipocitos^{46, 47}.

La elevación de las citocinas pro-inflamatorias que tiene lugar en la obesidad, origina un aumento de la lipólisis y una disminución de la capacidad del TA para acumular TG. Esto se traduce en un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes y su depósito en forma de TG en el músculo, lo que agrava el estado pro-

inflamatorio y contribuye significativamente al aumento de la RI⁴⁸.

El aumento en la acumulación de macrófagos en el TA desempeña un papel determinante en el incremento de los mediadores de inflamación, provocando una alteración en el perfil secretor de adipocinas, que junto con el mayor grado de estrés oxidativo, hipoxia, lipólisis y RI, tendrá como posible consecuencia la aparición de las enfermedades metabólicamente asociadas, tales como las ECV y la DM2^{48,49}.

ADIPOCINAS, INFLAMACIÓN Y RESISTENCIA A LA INSULINA DURANTE LA MENOPAUSIA

Las adipocinas son sustancias producidas por el TA con actividad hormonal activa. Entre ellas se encuentran: la leptina, la adiponeptina, el FNT- α y la IL-6. La obesidad facilita la infiltración de macrófagos en el TA y la producción de factores tales como IL-6 y FNT- α que secundariamente incrementan la proteína C reactiva (PCR) a nivel hepático y contribuye con la RI⁵⁰, siendo el FNT- α , la proteína más importante. Por otra parte, debido a la acción del FNT- α , de la IL-6 y de la propia expansión del TA, se estimula la enzima lipasa sensible a hormonas (LSH), la cual favorece la lipólisis de los TG almacenados en dicho tejido, con la liberación de los ácidos grasos libres (AGL), a partir del TA visceral^{51,52}, condición que se encuentra fuertemente asociados con RI y DM2⁵³.

A continuación, se describe brevemente la estructura y la participación de algunas de estas adipocinas en la obesidad, su relación con la RI y el estado menopáusico, aunado a la participación de un reactante de fase aguda, la proteína C reactiva (PCR).

LEPTINA

La leptina producto del gen *ob*, es una proteína de 16 kDa, cuya principal función corresponde a la regulación de la homeostasis energética. Es sintetizada principalmente por el TA, que es responsable del 80% de su producción, especialmente por el tejido adiposo subcutáneo (TAS). Se produce de manera proporcional a la cantidad de grasa corporal y funciona como un factor de saciedad, actuando como un lipostato, es decir, como una señal que informa al hipotálamo sobre el tamaño de los depósitos de grasa del organismo⁵⁴. Esta adipocina

incrementa el gasto energético, disminuye la eficiencia metabólica y su expresión génica se encuentra regulada entre otros factores por la ingesta y por la insulina, lo que estimula su secreción en periodos de sobrealimentación⁵⁵. Por el contrario, sus niveles disminuyen en sujetos con anorexia nerviosa, demostrando que la síntesis de la misma se encuentra regulada por el estado nutricional, incluyendo situaciones en las que se presenta una importante pérdida de peso y de grasa corporal⁵⁶. El ayuno y la malnutrición por déficit son dos situaciones asociadas a bajos niveles circulantes de leptina⁵⁷ y se ha sugerido que la pérdida de peso presente en determinadas condiciones patológicas, se debe al aumento que se produce en los niveles de leptina⁵⁸.

Aunque el principal efecto de la leptina en el sistema nervioso central (SNC), se corresponde con el control de la ingesta alimentaria y del gasto energético, las concentraciones séricas de leptina se han relacionado con el estado sub-inflamatorio crónico en obesos⁵⁹, lo cual sugiere otro posible efecto biológico asociado con su similitud estructural a la de una citocina. Aún cuando los mecanismos explicativos de esta relación no están del todo claros, la leptina es capaz de controlar la producción del FNT- α y la activación del macrófago⁶⁰. Por otra parte, se cree que el FNT- α y la IL-6 son capaces de estimular la producción de leptina en el adipocito⁶¹. Esta proteína participa además en la regulación de la función neuroendocrina, la hematopoyesis, la angiogénesis, la reproducción y en el desarrollo fetal⁶². La leptina activa la síntesis de la endotelina-1 y de la óxido nítrico sintasa (NO), así como la producción de algunas especies moleculares derivadas del oxígeno, la MCP-1 y la proliferación y migración de las células endoteliales. Adicionalmente, promueve la agregación plaquetaria^{63,64} y la acumulación de colesterol en el macrófago bajo condiciones de hiperglicemia⁶⁵.

En relación a la sensibilidad insulínica, la leptina mejora esta condición a través de la activación de la proteína cinasa del AMP, la cual controla a su vez las concentraciones del malonil-CoA, inhibiendo la enzima acetil-CoA carboxilasa⁶⁶. Como resultado de esto, se produce una disminución del malonil-CoA intracelular y un descenso de la lipogénesis asociada con el incremento de la beta oxidación

de los ácidos grasos. Sin embargo, aún no está claro el papel de la leptina en la RI ya que por un lado, su disminución contribuye a la RI, y por el otro, la misma se encuentra elevada en obesos⁶⁷.

Ahora bien, las concentraciones de leptina exhiben dimorfismo sexual, siendo más altas en mujeres que en hombres⁶⁸. Para igual grado de adiposidad, las mujeres presentan concentraciones de leptina más altas que los hombres, lo cual se asocia a los niveles circulantes de estrógenos que parecen intervenir en la regulación de esta hormona^{69,70}. No obstante, algunos estudios refieren que esto no se debe a los estrógenos, sino al efecto supresor que pudieran tener los altos niveles de andrógenos en hombres^{71,72}, ya que se ha demostrado, que los mismos desempeñan un importante papel en la regulación de la secreción de la leptina⁷³. Además, otras investigaciones soportan esta última teoría, ya que han encontrado una relación inversa entre los andrógenos y la leptina^{74,75}. Como consecuencia de la declinación de los estrógenos endógenos y de la disminución del gasto energético basal durante la menopausia, la mujer tiende a ganar grasa corporal. Aunque la influencia de los cambios hormonales en las concentraciones de leptina, aún no está del todo clara, se encuentra ampliamente documentado el hecho de que las mismas se correlacionan positivamente con la masa grasa y con el IMC⁷³, considerándose al porcentaje de grasa corporal total, el mejor predictor de dichas concentraciones⁷⁶.

Los estudios que han evaluado la relación entre el índice cintura/cadera (ICC) y los niveles séricos de esta adipocina, han arrojado resultados contradictorios. Algunos autores han reportado altos niveles séricos de leptina en mujeres con obesidad androide, con respecto a aquellas donde la distribución de grasa es de tipo ginecoide⁷⁷; sin embargo, otros estudios han mostrado baja correlación entre las concentraciones de leptina en el suero y el tipo de obesidad. En este sentido, Martínez-Carpio y cols.⁷⁸ no encontraron correlación significativa entre la leptina y el ICC, pero si entre el peso y ésta, resultados que coinciden con los reportados por otros autores^{75,79}, quienes sugieren además, que la grasa subcutánea abdominal es la determinante de las concentraciones de leptina, independiente de la

cantidad de masa grasa, siendo no significativa la contribución de la grasa visceral.

Por otra parte, diversos estudios han demostrado diferencias significativas en los valores de leptina entre mujeres pre y posmenopáusicas. Los resultados de algunas investigaciones sugieren que las concentraciones de leptina sérica disminuyen en la etapa posmenopáusica. Rosenbaum y cols.⁸⁰ y Shimizu y cols.⁸¹, reportaron niveles más altos de leptina en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, existen otras publicaciones que indican que el estado menopáusico no influye en la producción de leptina a partir del TA o en sus concentraciones séricas^{73,75,82}. Finalmente, son pocos los estudios en mujeres con menopausia inducida que comparan las concentraciones de leptina antes y después de la ovariectomía. Se ha encontrado una disminución de las concentraciones de esta proteína en mujeres sometidas a una ovariectomía bilateral y una correlación significativa de estos niveles con estradiol y progesterona, pre y postoperatorio⁸³.

ADIPONECTINA

La adiponectina, también denominada ACRP-30 o adipoQ en ratones y GBP28 o APM1 en humanos, es una proteína de 244 aminoácidos sintetizada específicamente y en gran cantidad por el TA^{84,85}, la expresión del ARNm depende de su localización en este tejido, siendo más baja en el TA visceral con respecto al subcutáneo. Las concentraciones de esta molécula, la cual constituye el 0,01% de las proteínas plasmáticas, oscilan entre 5-30 mg/L en sujetos de peso normal⁸⁶. Esta proteína presenta ciertas particularidades que la distinguen de las otras adipocinas ya mencionadas, en primer lugar sus concentraciones disminuyen en obesos, en pacientes diabéticos tipo 2 y con ECV; además, sus niveles séricos muestran una fuerte correlación positiva con la sensibilidad a la insulina, y una correlación inversa con la obesidad, particularmente la abdominal. Finalmente, desempeña un papel protector contra la aterosclerosis y la RI⁸⁷.

Con respecto a la acción insulino sensible de la adiponectina, esta implica la activación de la proteína cinasa (AMPK) por efecto del AMP, la cual regula las concentraciones del malonil-CoA, inhibiendo la enzima acetil-CoA carboxilasa⁸⁷. Esta inhibición, provoca una disminución de las concentraciones del malonil-CoA y un posterior descenso de la lipogénesis,

con el aumento de la beta oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria. La adiponectina es capaz de regular la producción de la glucosa hepática, ya que disminuye la expresión del ARNm de dos enzimas neoglucogénicas: la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y la glucosa-6 fosfatasa⁸⁸. Además de los efectos insulino sensibles ya mencionados, se ha referido la acción temprana protectora de esta citocina en la pared vascular en la aterogénesis. Esta proteína reduce la respuesta inflamatoria inducida por el FNT- α . Esta acción puede estar relacionada con el efecto anti-inflamatorio y anti-aterogénico de la adiponectina. Por el contrario, el FNT- α y la IL-6 disminuyen la expresión del ARNm de la adiponectina en el adipocito humano, lo que podría explicar la asociación de estas dos citocinas con la RI⁸⁹.

Se han clonado recientemente, dos receptores de la adiponeptina (adipoR1 y adipoR2), los cuales se encuentran localizados en el cromosoma 1q32 y 12p13 respectivamente⁹⁰. El adipoR1 se expresa en músculo esquelético y el adipoR2 en hígado. La sobreexpresión de estos receptores en animales de experimentación, ha indicado que ambos receptores, desempeñan un importante papel en la regulación del metabolismo lipídico, de la glucosa, en la inflamación y en el estrés oxidativo^{90,91}. Aunque este claro que el receptor AdipoR1, a través de la activación del AMPK, promueve la sensibilidad insulínica, hay resultados contradictorios en términos de la influencia exacta de la AdipoR2 en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos y de los carbohidratos⁹².

En general, las concentraciones de adiponectina son mayores en mujeres que en hombres, y puede variar según el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia⁹³. Durante la posmenopausia disminuyen las concentraciones circulantes de esta citocina, hecho que se relaciona con el hipoestrogenismo y el aumento del IMC que conlleva a la RI^{94,95}. Ryan y cols.⁹⁶, no encontraron diferencias en los valores de adiponectina en la mujer adulta, según la edad y el grado de adiposidad. No obstante, el estado menopáusico puede influir en las concentraciones de esta hormona, como consecuencia de que esta etapa se asocia con el descenso de la masa libre de grasa y con el aumento de la masa grasa corporal, especialmente aquella que corresponde a la visceral⁹⁷. Sin

embargo, algunas investigaciones llevadas a cabo en mujeres pre y posmenopáusicas, no han reportado diferencias significativas en los niveles de adiponectina⁹⁸. Por otra parte, al evaluar mujeres durante la etapa de transición menopáusica en un estudio longitudinal, Lee y cols.⁹⁹, reportaron correlación negativa y significativa entre los niveles séricos de adiponectina y los del contenido de grasa intra-abdominal, específicamente la visceral.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (FNT- α) E INTERLEUCINA-6 (IL-6)

El FNT- α es una citocina pro-inflamatoria producida por el adipocito y por otros tipos de células, primordialmente por macrófagos y linfocitos¹⁰⁰. Es considerada una de las principales mediadoras de la respuesta inflamatoria e inmune¹⁰¹, y aunque su producción es baja en el TA de humanos¹⁰⁰, se cree que desempeña un importante papel en la fisiopatología de la RI en roedores¹⁰². Los posibles mecanismos por los cuales esta citocina interfiere con la sensibilidad insulínica, están relacionados por un lado, con la anormal fosforilación del sustrato del receptor de la insulina, y por el otro con la disminución de la expresión génica de los transportadores de glucosa (GLUT-4) insulino sensibles^{103,104}.

La expresión del ARNm del FNT- α es similar tanto en TA visceral, como en el subcutáneo^{105,106}, sin embargo investigaciones realizadas in vivo, han demostrado escasa secreción de esta citocina por el TA subcutáneo en obesos, lo que indica que este tejido no se encuentra directamente asociado con el aumento de las concentraciones circulantes del FNT- α en sujetos con obesidad¹⁰⁷. Todo esto ha conllevado a considerar que la leptina y otras adipocinas con efecto sistémico, pueden inducir la secreción del FNT- α por otros tipos de células, como es el caso de los macrófagos¹⁰⁰. En relación a la IL-6, es una citocina producida por diversos tipos de células, como los fibroblastos, las células endoteliales y los monocitos, inclusive, puede ser sintetizada en varios tejidos como el TA, desempeñando funciones importantes asociadas con la adiposidad, la inflamación, la RI y las ECV¹⁰⁸. Se ha reportado que entre 15 y 30% de sus niveles circulantes se derivan del TA¹⁰⁷, además, en ausencia de inflamación aguda, la expresión del ARNm es superior en TA visceral, en

comparación con el subcutáneo¹⁰⁹. Sin embargo, la mayor proporción de esta interleucina no es producida por los adipocitos maduros, sino más bien por las células del estroma vascular, preadipocitos, células endoteliales, monocitos y macrófagos¹¹⁰. Esta proteína es multifuncional, ya que actúa en diversas células y tejidos. Uno de los principales efectos es la potente inducción de la respuesta de fase aguda hepática, estimulando la producción del fibrinógeno, PCR, haptoglobina y proteína sérica del amiloide A, con las implicaciones que todas ellas tienen en los procesos inflamatorios¹¹¹. Curiosamente, existe además una fuerte relación entre el contenido proteico de IL-6 en TA con sus niveles circulantes, y con las concentraciones de PCR¹¹². El TA visceral produce tres veces más IL-6 que el subcutáneo, hecho que permite explicar en parte, la relación entre los depósitos de grasa central y las complicaciones de riesgo cardiovascular en humanos. Por otra parte, la producción de IL-6 por el TA, pudiera afectar directamente el metabolismo hepático, ya que induce la secreción de VLDL e hipertrigliceridemia, debido a la conexión que tiene este tejido con el hígado, por el sistema venoso portal¹¹³.

Estudios recientes han sugerido que la IL-6, pudiera estar involucrada en la RI y sus complicaciones¹⁰⁰. El receptor de la IL-6, pertenece a la familia de receptores de la clase I conocida como JAK/STATs, de la vía de transducción de señales. El JAK induce la fosforilación, dimerización y translocación del núcleo del STATs, que regula la transcripción del gen diana¹¹⁴. Está claramente establecido que existe una fuerte interacción entre las citocinas y las vías de señalización de la insulina, lo cual conduce al deterioro biológico de dicha hormona. Aunque el mecanismo exacto aún no está del todo claro, en esto pudiera estar involucrada la tirosin fosfatasa¹¹⁵ o una interacción entre el supresor de la señalización de citocinas (SOCS), de proteínas y del receptor de la insulina^{116,117}. Cualquiera que sea el mecanismo, lo que sí está claro, es que tanto la IL-6 como el FNT- α son capaces de disminuir la acción de la insulina¹¹⁸. La elevación crónica de los niveles plasmáticos de IL-6 y el riesgo aumentado a ECV relacionados con el estado inflamatorio, puede contribuir además con la RI¹⁰⁰. Finalmente, algunos autores indican que la determinación de los niveles séricos de IL-6 pudiera ser un indicador predictivo de DM2

en algunos de los casos, debido a que se ha demostrado su relación con los marcadores de sensibilidad insulínica^{119,120}.

El aumento espontáneo de la expresión y secreción del FNT- α y de la IL-6, como consecuencia de la menopausia, se reportó por primera vez en cultivos de monocitos *in vitro*^{121,122}, en macrófagos de médula ósea y en osteoblastos¹²³; sin embargo, dicho aumento es menor al encontrado por daños tisulares e infecciones¹²⁴. Por otra parte, otras investigaciones no han mostrado el mismo efecto en muestras de tejidos in vivo o en circulación¹²⁵, salvo en aquellos estudios donde se ha utilizado técnicas ultrasensibles¹²⁶ y a los publicados en mujeres luego de una menopausia natural o inducida¹²⁷.

Con la disminución de los niveles de estrógenos, la capacidad de respuesta de las células con respecto a algunas citocinas se incrementa, debido a que aumenta el número de receptores y la acción de cofactores que permiten amplificar su producción. Se ha reportado aumento de la expresión tanto del ligando unido a la subunidad del receptor (gp 80), como la transducción de la señal (gp130) de la IL-6, en cultivos *in vitro* de médula ósea de ratones ovariectomizados¹²⁸. En humanos, concentraciones elevadas de estos receptores solubles se han encontrado luego de una menopausia natural o inducida¹²⁹, los cuales se derivan del dominio extracelular del receptor de 80 kDa, siendo capaces de presentar la IL-6 al transductor de la señal gp130, aumentando así la capacidad de respuesta de la célula frente a esta interleucina. No obstante, aún no se conoce con exactitud, si los cambios de la respuesta celular se deban a la deficiencia de estrógenos o si es secundario al aumento de las concentraciones de la IL-6, ya que se sabe que la misma estimula la transcripción del gen gp130¹³⁰. Existe evidencia preliminar que la deficiencia de estas hormonas femeninas, pueden también aumentar esta capacidad de respuesta, a través de la modulación de sus vías de señalización¹³¹.

PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

La PCR, es un reactante de fase aguda que se produce en el hígado y activa las vías clásicas de complemento a través del sistema inmune. En relación con la obesidad y complicaciones asociadas, se ha observado la presencia de una inflamación sistémica de bajo grado en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2

y ECV, caracterizado por altos niveles en suero de PCR, entre otros biomarcadores¹³². Así, la PCR se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente y se ha asociado positivamente con el peso, con el IMC, con otras medidas de adiposidad y con la RI^{133,134}. Esta proteína juega un importante papel en la patogénesis de los eventos cardiovasculares, síndrome metabólico (SM) y DM2¹³⁵, siendo la determinación de la PCR de alta sensibilidad (PCRus) la recomendada por la American Heart Association and the Centers for Disease Control (AHA/CDC), por su potencial predicción en dichos eventos¹³⁶.

Estudios realizados en mujeres, han reportado que la (PCRus) se considera el método de mejor pronóstico, conjuntamente con la determinación del perfil lipídico para evaluar riesgo cardiovascular¹³⁷. Se ha encontrado además asociación significativa de PCRus con tejido adiposo visceral y subcutáneo, triglicéridos (TG) y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) en mujeres posmenopáusicas, sin terapia de reemplazo hormonal¹³⁸. Sin embargo, otras investigaciones han mostrado altos porcentajes de mujeres posmenopáusicas con bajos niveles del c-HDL y altos niveles de PCRus, sin asociación significativa entre ambas variables, lo cual indica que la PCR y el c-HDL contribuyen independientemente al desarrollo de ECV, en este grupo etario¹³⁹.

CONCLUSIONES

Diversas adipocinas se han propuesto como puente de unión entre la obesidad y sus comorbilidades, considerándose algunas de ellas como buenos predictores de adiposidad, RI, riesgo cardiovascular y/o síndrome metabólico. No obstante, explicar la patogénesis de las enfermedades producto de los cambios metabólicos que experimenta la mujer durante la menopausia, sería bastante complejo, sin embargo existe una diversidad de estudios clínicos y experimentales que soportan la teoría de que estos trastornos están fuertemente unidos al aumento de la actividad pro-inflamatoria, desempeñando los estrógenos un papel fundamental en dicho proceso. Aunque se ha demostrado que los estrógenos modulan esta actividad, son necesarias otras investigaciones que permitan afirmar que las mujeres posmenopáusicas por razones ambientales o genéticas puedan experimentar desequilibrios en el estado

pro-inflamatorio, que conlleva al desarrollo de dichas enfermedades. La evaluación de ciertos indicadores pro-inflamatorios pudiera ayudar a identificar el riesgo de experimentar enfermedades metabólicas en la posmenopausia temprana. La comprensión de estos mecanismos puede suministrar nuevas alternativas en la profilaxis y en el tratamiento de alguno de los más frecuentes trastornos que están presentes en la mujer en edad avanzada. Es necesario seguir investigando en esta área ya que esto permitirá finalmente determinar el impacto de estas interacciones en la salud de la mujer posmenopáusica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva, 2003.
2. Pavón de Paz I, Alameda Hernando C, Olivar Roldán J. Obesity and menopause. *Nutr Hosp*. 2006; 21: 633-637.
3. Ogston D, McAndrew GM. Fibrinolysis in obesity. *Lancet* 1964; 2: 1205-1207.
4. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
5. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-2415.
6. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.
7. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-1788.
8. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
9. Rodríguez A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: Are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome? *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2169-2175.
10. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 367-377.
11. Greenspan F, Gardner D. (2003). Endocrinología básica y clínica. México: El Manual Moderno.
12. Jones N, Judd H. (2003). Menopausia y postmenopausia. En: A. DeCherney (Edits.), Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos (pp. 1135). México, D.F.: El Manual Moderno.

13. Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obese women with similar BMI. *Endocr J*. 2002; 49: 503-9.
14. Chang CJ, Wu CH, Yao WJ, Yang YC, Wu JS, Lu FH. Relationships of age, menopause and central obesity on cardiovascular disease risk factors in Chinese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24:1699-1704.
15. Samaras K, Spector TD, Nguyen TV. Independent factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:781-785.
16. Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004; 229: 1127-1135.
17. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006; 116:561-70.
18. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72:1150-1162.
19. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes*. 2000; 24: 226-231.
20. Palin SL, McTernan PG, Anderson LA, Sturdee DW, Barnett AH, Kumar S. 17 Beta-estradiol and anti-estrogen ICI: compound 182,780 regulate expression of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in isolated subcutaneous abdominal adipocytes. *Metabolism* 2003; 52: 383-388.
21. Ackerman GE, MacDonald PC, Gudelsky G, Mendelson CR, Simpson ER. Potentiation of epinephrine-induced lipolysis by catechol estrogens and their methoxy derivatives. *Endocrinology* 1981; 109:2084-2088.
22. Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA, Katzenellenbogen JA, Richelsen B. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha2Aadrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for the female fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1869-1878.
23. Valenzuela A. Tejido adiposo: algo más que grasa corporal. *Rev Esp Obes* 2004; 2: 327-350.
24. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987; 45: 277-282.
25. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, Dossus L, Micheli A, Arslan A, Lenner P, Shore RE, Krogh V, Koenig KL, Riboli E, Berrino F, Hallmans G, Stattin P, Toniolo P, Kaaks R. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: 161-171.
26. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology*. 2009; 150:2537-2542.
27. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, Schrag D, Jamison PM, Jemal A, Wu XC, Friedman C, Harlan L, Warren J, Anderson RN, Pickle LW. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:1407-1427.
28. Xu, J., and Li, Q. Review of the in vivo functions of the p160 steroid receptor coactivator family. *Mol Endocrinol* 2003; 17:1681-1692.
29. Pedersen SB, Borglum JD, Eriksen EF, Richelsen B. Nuclear estradiol binding in rat adipocytes. Regional variations and regulatory influences of hormones. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1093:80-86.
30. Meli R, Pacilio M, Raso GM, Esposito E, Coppola A, Nasti A, Di Carlo C, Nappi C, Di Carlo R. Estrogen and raloxifene modulate leptin and its receptor in hypothalamus and adipose tissue from ovariectomized rats. *Endocrinology* 2004; 145:3115-3121.
31. Casabiell X, Pineiro V, Peino R, Lage M, Camina J, Gallego R, Vallejo LG, Dieguez C, Casanueva FF. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2149-2155.
32. Tanaka M, Nakaya S, Kumai T, Watanabe M, Tateishi T, Shimizu H, Kobayashi S. Effects of estrogen on serum leptin levels and leptin mRNA expression in adipose tissue in rats. *Horm Res* 2001; 56: 98-104.
33. Tommaselli GA, Di Carlo C, Pellicano M, Nasti A, Ferrara C, Di Spiezio Sardo A, Nola B, Nappi C. Modificazioni dei livelli sierici di leptina in menopausa. *Minerva Ginecol* 2001; 53: 193-198.
34. Meli R, Pacilio M, Raso GM, Esposito E, Coppola A, Nasti A, Di Carlo C, Nappi C, Di Carlo R. Estrogen and raloxifene modulate leptin and its receptor in hypothalamus and adipose tissue from ovariectomized rats. *Endocrinology* 2004; 145:3115-3121.
35. Hewitt KN, Pratis K, Jones ME, Simpson ER. Estrogen replacement reverses the hepatic steatosis phenotype in the male aromatase knockout mouse. *Endocrinology* 2004; 145:1842-1848.
36. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Ramirez B, Rotellar F, Pastor C, Silva C, Rodríguez A, Gil MJ, Cienfuegos JA, Frühbeck G. Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. *Obes Surg* 2007; 17: 1464-1474.
37. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-2180.
38. Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive

- factors. *Curr Med Chem- Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2: 197-208.
39. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132: 2169-2180.
40. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-1788.
41. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
42. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest* 2008; 118: 710-721.
43. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46: 2347-2355.
44. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW 2nd, DeFuria J, Jick Z, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 2007; 56: 2910-2918.
45. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol* 2008; 3: 545-556.
46. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007; 56: 901-911.
47. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 2008; 100: 227-235.
48. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 367-377.
49. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagau M, McDonnell M, Hess D, Joseph L, Gokce N. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1654-1659.
50. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 447-452.
51. Van Harmelen V, Lönnqvist F, Thörne A, Wenlund A, Large V, Reynisdottir S, Arner P. Noradrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric, omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 972-979.
52. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 471-482.
53. Frayn KN. Obesity and metabolic disease: is adipose tissue the culprit? *Proc Nutr Soc* 2005; 64: 7-13.
54. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-847.
55. Solomon A, Martínez JA. Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética. *Rev Med Univ Navarra* 2006; 50: 27-37.
56. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignati L, Bowsheer R, Herzog D, Klibanski A. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3861-3863.
57. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68:437-446.
58. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:847-850.
59. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:413-437.
60. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
61. Abdel-Hafez M, Yan H, Kermouni A, Lau DC. Adipose-tissue derived cytokines modulate preadipocyte differentiation and leptin production. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:S66.
62. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006; 393: 7-20.
63. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 119-125.
64. Hotamisligil GS. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999; 245: 621-625.
65. O'Rourke L, Gronning LM, Yeaman SJ, Shepherd PR. Glucosedependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin. *J Biol Chem* 2002; 277: 4257-4262.
66. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LGD, Müller C, Carling D. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415:339-343.

67. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 2-11.
68. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, Cicuttini FM. Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Med Hypotheses* 2005; 65:312–315.
69. Wauters M, Considine M, Van L. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.
70. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996; 2: 949–950.
71. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3424–3427.
72. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Frolich M, Meinders AE, Gooren LJ. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3267–3270.
73. Hadji P, Gorke K, Hars O, Bauer T, Emons G, Schulz KD. The influence of hormone replacement therapy (HRT) on serum leptin concentrations in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 37: 105–111.
74. Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Panoulis C, Botsis D, Rizos D, Augoulea A, Creatsas G. Determinants of serum leptin levels in healthy postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1225–1230.
75. Tupikowka G, Filus A, Kuliczowska J, Tupikowski K, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A. Serum leptin concentrations in pre- and postmenopausal women on sex hormone therapy. *Gynecological Endocrinology.* 2006; 22: 207–212.
76. Mahabir S, Baer D, Johnson LL, Roth M, Campbell W, Clevidence B, Taylor PR. Body Mass Index, percent body fat, and regional body fat distribution in relation to leptin concentrations in healthy, nonsmoking postmenopausal women in a feeding study. *Nutr J.* 2007; 6:3.
77. Garaulet M, Perex-Llamas F, Fuente T, Zamora S. Anthropometric, computed tomography and fat cell data obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor- α , sex hormone-binding globulin and hormones. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 657–666.
78. Martínez-Carpio PA, Fiol C, Hurtado I, Arias C, Ruiz E, Orozco P, Corominas A. Relation between leptin and body fat distribution in menopausal status. *J Physiol Biochem* 2003; 59: 301–307.
79. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calò G, Petroni ML, de Medici C, Viberti GC, Liuzzi A. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:1139–1144.
80. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3424–3427.
81. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285–92.
82. Douchi T, Iwamoto I, Yoshimitsu N, Kosha S, Nagata Y. Leptin production in pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 42: 219–223.
83. Messinis IE, Milingos SD, Alexandris E, Kariotis I, Kollios G, Seferiadis K. Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Hum Reprod* 1999; 14: 913–918.
84. 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: 26746-267469.
85. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin. *Nature Medicine* 2002; 8:731-737.
86. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 219: 219.
87. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8:1288-1295.
88. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439.
89. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527.
90. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762.

91. Bjursell M, Ahnmark A, Bohlooly YM, William-Olsson L, Rhedin M, Peng XR, et al. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes* 2007; 56: 583-593.
92. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 2-11.
93. Hernández Valencia M, Zárate A, Galván RE. Concentración de la adiponectina en perimenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76: 450-453.
94. Siemińska L, Wojciechowska C, Foltyn W, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B, Marek B, Nasiek M, Nowak M, Strzelczyk J, Zemczak A. The relation of serum adiponectin and leptin levels to metabolic syndrome in women before and after menopause. *Endokrynol Pol* 2006; 57:15-22.
95. Chu MC, Cospser P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 100-104.
96. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ, Sinha M, Gingerich RL, Meneilly GS, Egan JM, Elahi D. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. *Diabetes Care* 2003; 26: 2383–2388.
97. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, Shimamoto K. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 91–98.
98. Sowers MR, Wildman RP, Mancuso P, Eyvazzadeh AD, Karvonen-Gutierrez CA, Rillamas-Sun E, Jannausch ML 2008 Change in adipocytokines and ghrelin with menopause. *Maturitas* 59:149–157.
99. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1104-1110.
100. 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 Mar; 17: 4-12.
101. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:911-919.
102. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
103. Xu H, Uysal T, Becherer D, Arner P, Gökhan S, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor- α processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- α in obesity. *Diabetes* 2002; 51: 1876-1883.
104. Xu H, Hirosumi J, Uysal T, Guler AD, Hotamisligil GS. Exclusive action of transmembrane TNF- α in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology* 2002; 143:1502-1511.
105. 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: 88-96.
106. Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Andreelli F, et al. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or intype-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 302-310.
107. 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: 4196-4200.
108. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
109. 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: 847-850.
110. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145: 2273-2282.
111. Engström G, Stavenow L, Hedblad B, Lind P, Tydén P, Janzon L, et al. Inflammationsensitive plasma proteins and incidence of myocardial infarction in men with low cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2247-2251.
112. Maachi M, Piéroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B, et al. Systemic low grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF- α , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes* 2004; 28: 993-997.
113. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995; 136: 2143-2149.
114. Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Silvennoinen O. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 369-398.
115. Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Mühlhölfer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Häring H. Tumor necrosis factor-alpha- and

- hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signalling. *J Clin Invest* 1996; 97: 1471-1477.
116. Mooney RA, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y, Furlanetto RW. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem* 2001; 276: 25889-25893.
 117. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, Laville M, Vidal H. SOCS (Suppressor Of Cytokine Signaling)-3 Expression and Insulin Resistance in Skeletal Muscle of Obese and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2004; 53: 2232-2241.
 118. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 551-559.
 119. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1154-1159.
 120. 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; 286:327-334.
 121. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257:88-91.
 122. Bismar H, Diel I, Ziegler R, Pfeilschifter J. Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3351-3355.
 123. Passeri G, Girasole G, Jilka RL, Manolagas SC. Increased interleukin-6 production by murine bone marrow and bone cells after estrogen withdrawal. *Endocrinology* 1993; 133:822-828.
 124. McKane WR, Khosla S, Peterson JM, Egan K, Riggs BL. Circulating levels of cytokines that modulate bone resorption: effects of age and menopause in women. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1313-1318.
 125. O'Brien CA, Gubrij I, Roberson PK, Jilka RL, Manolagas SC. In vivo demonstration of the negative transcriptional control of the IL-6 gene by estrogen using IL-6 promoter-luciferase transgenic mice. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl 1):S179.
 126. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. 2001. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 103:2055-2059.
 127. Lin SC, Yamate T, Taguchi Y, Borba VZC, Girasole G, O'Brien CA, Bellido T, Abe E, Manolagas SC. 1997. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *J Clin Invest* 100:1980-1990.
 128. Keller ET, Zhang J, Yao Z, Qi Y. The impact of chronic estrogen deprivation on immunologic parameters in the ovariectomized rhesus monkey (*Macaca mulatta*) model of menopause. *J Reprod Immunol* 2001; 50:41-55.
 129. O'Brien CA, Manolagas SC. Isolation and characterization of the human gp130 promoter-regulation by STATS. *J Biol Chem* 1997; 272:15003-15010.
 130. Yamamoto T, Matsuda T, Junicho A, Kishi H, Saatcioglu F, Muraguchi A. Cross-talk between signal transducer and activator of transcription 3 and ER signaling. *FEBS Lett* 2000; 486:143-148.
 131. Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters* 2008; 582: 97-105.
 132. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Walczak M. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26:473-479.
 131. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105:564-569.
 134. Ridker P., Hennekens C, Buring J y Rifai, N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(12), 836-843.
 135. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28; 107(3): 499-511.
 136. Ridker P, Hennekens C, Buring J y Rifai, N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(12), 836-43.
 137. Piche M, Lemieux S, Weisnagel S, Comeau L, Nadeau A, Bergeron J. Relation of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-Alpha, and Fibrinogen to Abdominal Adipose Tissue, Blood Pressure, and Cholesterol and Triglyceride Levels in Healthy Postmenopausal Women. *American Journal of Cardiology* 2005; 96: 92-7.
 138. Wasir J, Misra A, Vikram N, Mohan R y Luthra K. C-Reactive Protein, obesity, and insulin resistance in postmenopausal women in Urban Slums of North India. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews* 2007; 1: 83-9.