

## ADIPOCINAS EN OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

*Jorly Mejia-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 54-63

### RESUMEN

La obesidad visceral y la resistencia a la insulina son características de un grupo de condiciones conocidas como síndrome metabólico. Esta condición aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad. La hipertensión arterial, los trastornos del metabolismo de carbohidratos, lípidos y purinas son otros rasgos que la distinguen. Mediante la producción de adipocinas y sustancias pro-inflamatorias, el tejido adiposo visceral participa activamente en las alteraciones metabólicas. La alta frecuencia de enfermedad cardiovascular en los sujetos con síndrome metabólico y su correlación con la obesidad visceral también parece estar relacionada con la alteración de la secreción de adipocinas. Estas sustancias (leptina, adiponectina, resistina y apelina) pueden contribuir al desarrollo de la insulinorresistencia, alteraciones del metabolismo de carbohidratos, dislipidemia y aterosclerosis, lo que contribuye al desarrollo de la hipertensión arterial y otras patologías cardiovasculares. Algunas tienen efectos metabólicos negativos y aumentan el riesgo de patologías cardiovasculares, mientras que otras tienen efectos protectores. El objetivo de esta revisión fue analizar los efectos de las adipocinas sobre la obesidad y el síndrome metabólico.

**Palabras clave:** Adipocinas; síndrome metabólico; obesidad; enfermedades cardiovasculares.

## ADIPOKINES ON OBESITY AND METABOLIC SYNDROME.

### ABSTRACT

Visceral obesity and insulin resistance are characteristic of a group of conditions known as metabolic syndrome. This condition increases the risk of cardiovascular disease and mortality. Arterial hypertension and disorders of carbohydrate, lipid, and purine metabolism are other distinguishing features. Through the production of adipokines and pro-inflammatory substances, visceral adipose tissue actively participates in metabolic disturbances. The high frequency of cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome and its correlation with visceral obesity also seem to be related to altered adipokine secretion. These substances (leptin, adiponectin, resistin, and apelin) can contribute to the development of insulin resistance, alterations in carbohydrate metabolism, dyslipidemia, and atherosclerosis, which contribute to the development of arterial hypertension and other cardiovascular pathologies. Some have negative metabolic effects and increase the risk of cardiovascular pathologies, while others have protective effects. The aim of this review was to analyze the effects of adipokines on obesity and metabolic syndrome.

**Keywords:** Adipokines; metabolic syndrome; obesity; cardiovascular diseases..

### INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) está caracterizado por la combinación de alteraciones del meta-

bolismo de carbohidratos, lípidos y purinas, así como la presencia de la hipertensión arterial sistémica (HTA)<sup>1</sup>. La conexión entre la obesidad, la HTA y la gota ha sido descrita desde princi-

---

Artículo recibido en: enero 2024. Aceptado para publicación en: mayo 2024.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

pios del siglo pasado, pero no fue hasta la segunda mitad del siglo XX que se demostró que los principales factores en el desarrollo de esta afección son la obesidad visceral abdominal y la insulinoresistencia (IR)<sup>2</sup>.

La incidencia del SM en la población es del 20 - 40% y es más común en personas de mediana edad, alcanzando 30 - 40% en este grupo etario<sup>3</sup>. El diagnóstico de SM aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) tipo 2 e HTA entre 3 y 6 veces comparada con la población sana<sup>4-6</sup>. En las últimas dos décadas, el SM ha estado en el foco de diferentes especialidades. Esto es debido a su alta prevalencia mundial, así como su impacto negativo en el desarrollo de DM tipo 2, enfermedades cardiovasculares y mortalidad asociada<sup>7</sup>.

El SM también está asociado a alteraciones de la función de filtración renal, microalbuminuria, rigidez arterial, hipertrofia miocárdica y disfunción diastólica, entre otras. Además, estos trastornos aparecen en forma independiente a la HTA<sup>3</sup>. En pacientes ancianos con SM e ictus isquémico existe aumento significativo en la frecuencia de prolongación del intervalo Q-T y valores de presión arterial menores, lo que aumenta el riesgo de hipoperfusión y el desarrollo de arritmias mortales<sup>8</sup>. Además, la obesidad y la DM tipo 2 empeoran el pronóstico de la insuficiencia cardíaca crónica<sup>9</sup> y el curso del período agudo de infarto de miocardio, aumentando el riesgo de arritmias<sup>10</sup>.

Varios estudios han planteado la posibilidad de que las adipocinas (leptina, resistina, adiponectina y otras) sean el posible vínculo entre obesidad y SM, contribuyendo a alteraciones como dislipidemia, IR y aterosclerosis. La elevada incidencia de enfermedad cardiovascular en los sujetos con SM y su asociación con la obesidad visceral también puede estar asociada a la alteración de la secreción de adipocinas. Además, estas alteraciones contribuyen a la aparición de un estado pro-inflamatorio<sup>7-10</sup>. El objetivo de esta revisión fue analizar los efectos de las adipocinas en la obesidad y el síndrome metabólico.

## OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

La incidencia del SM suele coincidir con el porcentaje de diagnóstico de obesidad y DM tipo 2<sup>11</sup>. Sin embargo, la obesidad no siempre es sinónimo de SM. Existen sujetos obesos que son sanos desde el punto de vista metabólico, con sensibilidad a la insulina normal, sin HTA y/o dislipidemia. Estudios epidemiológicos sugieren que estos sujetos pueden representar una proporción importante entre pacientes obesos<sup>12</sup>. Sin embargo, no existen criterios uniformes para clasificar a los pacientes que tienen obesidad metabólicamente saludable, y su incidencia varía entre los diferentes estudios. Algunos autores sugieren que la incidencia de obesidad metabólicamente saludable puede oscilar entre 12 y 35% dependiendo de los criterios diagnósticos. Al mismo tiempo, existe correlación negativa entre el aumento del índice de masa corporal y la proporción de individuos con el fenotipo. Esto sugiere que esta condición es más común en personas con menor obesidad<sup>13</sup>. Por lo tanto, la evaluación aislada del índice de masa corporal no es suficientemente informativa en función de pronóstico de trastornos metabólicos y riesgo de enfermedad cardiovascular.

La circunferencia de la cintura es otra variable utilizada como parámetro antropométrico adicional para establecer el tipo de obesidad. El aumento de sus valores indica la distribución del tejido adiposo visceral (abdominal), el cual es el principal componente del SM. Además, este indicador está asociado con eventos cardiovasculares adversos. En pacientes con fibrilación auricular, el aumento en el valor de la circunferencia de la cintura está acompañado de aumento del tamaño de la aurícula izquierda y la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda<sup>14</sup>.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO.

La dificultad de integrar las diversas definiciones de SM es uno de los problemas más importantes para su diagnóstico e identificación de su prevalencia. Las de la Organización Mundial de

la Salud, el National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel y la Federación Internacional de Diabetes han sido las más utilizadas (tabla 1)<sup>15</sup>. A pesar de que cada definición tiene características similares, los factores que diferencian las definiciones hacen que los parámetros para integrar la información sean complicados en términos de aplicabilidad, uniformidad y valores predictivos positivos.

La relación entre todos estos criterios es la IR, la cual aumenta el tono vascular, estimula la proliferación de células musculares lisas de los vasos sanguíneos y contribuye a la dislipidemia, lo cual conduce al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La obesidad visceral es el principal criterio para el diagnóstico del SM. Este es un potente factor de riesgo para varios trastornos metabólicos y lleva al desarrollo de IR e hiperinsulinemia compensatoria<sup>16-18</sup>.

**Tabla I.** Criterios diagnósticos de síndrome metabólico más comunes.

Criterio diagnóstico.	Obesidad abdominal. (Centímetros).	Triglicéridos (mg/dL).	Lipoproteínas de alta densidad (mg/dL).	Presión arterial. (mm de Hg)	GLUCEMIA mg/dl
Federación Internacional de Diabetes, 2005 Diagnóstico obesidad abdominal + ≥ 2 componentes	Hombres ≥ 90 Mujeres ≥ 80	≥ 150	Hombres < 40 Mujeres < 50 ó tratamiento para dislipidemia	≥ 130/85 ó tratamiento antihipertensivo	≥ 100 ó diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
(Valores para sujetos asiáticos).					
National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel, 2005 Diagnóstico ≥ 3 componentes	Hombres >102 Mujeres > 88	≥ 150	Hombres < 40 Mujeres < 50 ó tratamiento para dislipidemia	≥ 130/85 ó tratamiento antihipertensivo	Glucosa en ayunas ≥ 110 inicial o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2007 Diagnóstico obesidad abdominal + ≥ 2 componentes	Hombres ≥ 94 Mujeres ≥ 88	≥ 150 ó tratamiento para dislipidemia	Hombres < 40 Mujeres < 50 ó tratamiento para dislipidemia	≥ 130/85 ó tratamiento antihipertensivo	Glucosa en ayuno alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.
(Valores para sujetos latinoamericanos).					
Criterios armonizados, 2009 Diagnóstico ≥ 3 componentes	Hombres ≥ 94 Mujeres ≥ 88	≥ 150 ó tratamiento para dislipidemia	Hombres < 40 Mujeres < 50	≥ 130/85 ó tratamiento antihipertensivo	≥ 100 o diagnóstico de diabetes mellitus 2 o tratamiento diabetes mellitus tipo 2.
(Valores para sujetos latinoamericanos).					

Tomado de González-Chávez y col<sup>15</sup>.

Existen dos tipos de depósito de tejido adiposo blanco en el cuerpo: visceral (abdominal) y subcutáneo. Los adipocitos, dentro de cualquiera de los depósitos, pueden tener naturaleza heterogénea tanto del punto de vista genético como metabólico. La grasa abdominal tiene propiedades que conducen a IR, mientras que la grasa subcutánea no produce trastornos metabólicos e incluso, en algunos casos, puede ser protectora contra la aparición del SM<sup>19,20</sup>. En los sujetos obesos los depósitos abdominales presentan

hipertrofia de los adipocitos acompañada de infiltración por macrófagos y linfocitos, aumento en la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias, sustancias vasoconstrictoras y pro-coagulantes que contribuyen a la disfunción endotelial y remodelación del sistema cardiovascular. Además, los adipocitos hipertróficos experimentan aumento de la lipólisis, conduciendo a la liberación masiva de ácidos grasos libres a la circulación sanguínea, formación de depósitos de grasa ectópica, inflamación crónica e IR<sup>21</sup>.

## ADIPOCINAS

La grasa abdominal es activa desde el punto de vista hormonal, produciendo sustancias biológicamente activas, denominadas adipocinas, las cuales tienen un papel central en el desarrollo de IR. El cambio patológico en las concentraciones séricas, funciones y señalización de estas sustancias en pacientes con SM es causado por la obesidad. Existe evidencia que demuestra anomalías en las concentraciones de leptina, resistina y adiponectina en pacientes obesos comparados con pacientes con peso normal<sup>22,23</sup>.

### Leptina

Es la adipocina más estudiada. Es conocido que la hiperleptinemia está fuertemente asociada a la obesidad. Varios estudios han demostrado que los sujetos obesos tienen concentraciones más elevadas comparadas con individuos no obesos. Además, las concentraciones séricas presentan correlación positiva y significativa con la severidad de la obesidad, tanto en hombres como en mujeres<sup>24-26</sup>, así como con el grado de hipertrofia de los adipocitos subcutáneos<sup>27</sup>.

La función principal de la leptina es controlar la ingesta de alimentos. Las concentraciones séricas dependen del tipo de dieta: cuando se consumen alimentos ricos en grasas, sus concentraciones aumentan y disminuyen durante el ayuno y con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3<sup>28-30</sup>. Estudios experimentales en animales y observacionales en humanos con mutaciones tanto en la leptina como en sus receptores, han demostrado la presencia de hiperfagia y obesidad severa. El tratamiento con leptina recombinante lleva a la mejoría del cuadro clínico. Sin embargo, en otras causas de obesidad, el efecto es menor, lo que indicaría una posible resistencia a la leptina en pacientes obesos<sup>31,32</sup>. Una de las razones de la resistencia es la autosupresión, por la cual la leptina estimula la expresión del supresor de señalización de la citoquina-3, que inhibe su señalización y lleva a disminución de la sensibilidad<sup>28</sup>.

El estrés también afecta la secreción de leptina. Según una serie de estudios recientes, la obesidad

está asociada al desarrollo de estrés del retículo endoplásmico y a la activación de sus respuestas al estrés (respuesta a proteínas no plegadas) en tejidos metabólicamente activos, lo que contribuye al desarrollo de resistencia tanto a la insulina como a la leptina, inflamación y desequilibrio energético relacionados con la obesidad. Este parece ser el mecanismo central que subyace al desarrollo de la resistencia a la leptina asociada a la obesidad y a la alteración de la homeostasis energética<sup>33</sup>.

La hiperleptinemia también ha sido asociada a la IR e hiperinsulinemia<sup>25,34</sup>, lo que sugiere que las altas concentraciones séricas pueden ser predictoras del desarrollo de IR y otros trastornos metabólicos en sujetos obesos<sup>25</sup>. Esta condición también es común en pacientes con DM tipo 2, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad<sup>35,36</sup>. Algunos investigadores han propuesto su uso como diana terapéutica para el tratamiento. Por otra parte, existe evidencia de disminución de las concentraciones séricas en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2<sup>37</sup>.

La leptina también contribuye en forma parcial al desarrollo de la HTA. Varios estudios han demostrado altas concentraciones en pacientes hipertensos comparados con individuos normotensos<sup>34,38</sup>. Esto puede deberse a inducción del aumento de la rigidez vascular, contribuyendo a la patogénesis de la HTA y al daño de los diferentes órganos diana<sup>38</sup>. En mujeres hipertensas y obesas, las concentraciones de leptina aumentaron en relación positiva con el grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo<sup>40</sup>. Además, la hiperleptinemia en pacientes jóvenes obesos tiene efectos sobre la remodelación miocárdica<sup>24</sup>.

La leptina también ha estado relacionada con otras condiciones cardiovasculares. Las concentraciones elevadas aumentan la frecuencia y el riesgo de recurrencias de fibrilación auricular. En pacientes con infarto agudo de miocardio, las concentraciones presentan correlaciones significativas con las concentraciones de troponina, por lo que puede ser considerado un elemento adicional de la remodelación miocárdica post-infarto<sup>41</sup>.

## Adiponectina

Este péptido es secretado por los adipocitos y es un vínculo importante entre la obesidad, IR e inflamación<sup>42</sup>. Los principales receptores de adiponectina son AdipoR-1 y AdipoR-2. El AdipoR-1 está en tejido muscular, cutáneo y adiposo subcutáneo. Tiene mayor afinidad por el dominio globular de la adiponectina. El AdipoR-2 está presente en el tejido hepático y puede unirse a todas las formas moleculares de adiponectina o a la molécula descompuesta<sup>42-44</sup>. Las mutaciones y variantes polimórficas del gen de la adiponectina están asociadas a diversas anomalías metabólicas y mayor riesgo de patología cardiovascular. La evidencia demuestra asociaciones significativas de 6 polimorfismos del gen con el desarrollo de DM tipo 2<sup>45</sup>.

La adiponectina es una de las pocas adipocinas que tienen efectos positivos tanto anti-aterogénicos como cardioprotectores, ya que aumenta la sensibilidad a la insulina y la funcionalidad de las células beta pancreáticas. En el músculo, la adiponectina actúa a través de AdipoR1, activando la proteína quinasa activada por 5'AMP, mientras que el tejido hepático actúa sobre ambos receptores para suprimir la producción hepática de glucosa<sup>46,47</sup>. También tiene efectos positivos directos sobre el tejido adiposo: aumenta la densidad mitocondrial y la transcripción de factores asociados a la esterificación de los ácidos grasos libres, a la vez que disminuye el tamaño de los adipocitos. También tiene un efecto protector sobre el desarrollo del SM<sup>48</sup>.

El efecto protector de la adiponectina es atribuido a sus propiedades anti-inflamatorias, lo cual es opuesto a la leptina. Esta última aumenta la concentración de citosinas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e interleucina-6), aumentando la IR y el riesgo de DM tipo 2. La adiponectina disminuye la expresión y liberación de estos mediadores pro-inflamatorios y evita la aparición de trastornos metabólicos<sup>49-51</sup>. Tanto la leptina como la adiponectina pueden ser marcadores de actividad inflamatoria del tejido adiposo y pueden utilizarse para predecir el desarrollo y la severidad de los trastornos metabólicos<sup>52</sup>.

La disminución de las concentraciones de adiponectina indica la aparición de varias condiciones como obesidad, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria y DM tipo 2<sup>22,42</sup>. Varios estudios han demostrado la disminución significativa de las concentraciones de adiponectina en sujetos con obesidad y DM tipo 2, así como la asociación entre hipoadiponectinemia e IR<sup>26,35,53-55</sup>. Por otra parte, algunos investigadores han sugerido que las concentraciones séricas pueden ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la DM tipo 2<sup>54</sup>, así como un marcador de IR<sup>54</sup>. Aunque algunos datos indican que la hipoadiponectinemia observada en sujetos obesos no es un factor causal en el desarrollo de la DM tipo 2<sup>56</sup>.

La adiponectina ejerce efectos cardioprotectores activando y fosforilando la adenosina monofosfato-quinasa. También tiene efectos directos sobre el endotelio vascular, disminuyendo la respuesta pro-inflamatoria a lesiones mecánicas y mejorando la protección endotelial en individuos con deficiencia de apolipoproteína E<sup>42</sup>. Además, tiene efectos sobre el metabolismo lipídico al aumentar las concentraciones séricas de lipoproteínas de alta densidad y disminuir las concentraciones de triglicéridos. Existe evidencia de asociación entre las bajas concentraciones de adiponectina con dislipidemia en individuos obesos y DM tipo 2, lo que indicaría posibles efectos anti-aterogénicos<sup>35,52,53</sup>.

La hipoadiponectinemia está asociada al desarrollo y aumento del riesgo de patología cardiovascular. Por una parte, las concentraciones de adiponectina son menores en pacientes hipertensos comparados con pacientes normotensos. Además, existe una asociación inversa entre las concentraciones y la frecuencia del consumo de tabaco, debido a la pérdida de la capacidad del tejido adiposo para sintetizar adiponectina, lo que contribuye al aumento del riesgo cardiovascular en fumadores<sup>38</sup>. Las concentraciones de adiponectina en pacientes con infarto agudo de miocardio presentan correlación inversa con las concentraciones sanguíneas de troponinas, por lo que es posible que tengan propiedades protectoras en casos graves.



Además, en el período agudo del infarto de miocardio, se demostró que existe correlación negativa entre las concentraciones de adiponectina tanto con el índice de IR como con los valores de glucemia<sup>41</sup>. Finalmente, la disfunción diastólica, que es común en sujetos obesos, está acompañada de disminución de sus concentraciones séricas<sup>40</sup>.

La hipoadiponectina tiene consecuencias negativas para el desarrollo del SM y las enfermedades cardiovasculares. Las concentraciones más elevadas de adiponectina son indicadoras de un mejor control glucémico. Es posible que las medidas terapéuticas dirigidas a aumentar sus concentraciones puedan ser útiles para mejorar el control de la DM tipo 2. Las concentraciones séricas en pacientes obesos aumentan con la pérdida de peso en sujetos con y sin DM tipo 2, lo cual es acompañado por disminución de sustancias pro-inflamatorias. Cambios dietéticos, como consumo de pescado, suplementación con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y consumo de café, contribuyen a aumentar las concentraciones séricas<sup>29</sup>. Algunos anti-hipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina) al igual que glimepirida, glitazonas, fenofibrato e inhibidores de SGLT-2 también aumentan las concentraciones séricas de adiponectina<sup>22,42</sup>. No obstante, no todos los fármacos tienen el mismo efecto. Por ejemplo, el azilsartán medoxomil produce mayor aumento comparado con losartán, valsartán y telmisartán, así como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina<sup>57,58</sup>.

### Resistina

Es producida por adipocitos del tejido adiposo visceral y recibió ese nombre por su capacidad para inducir IR en modelos animales. En humanos, algunos estudios han demostrado su valor en la predicción de DM tipo 2<sup>59,60</sup>, mientras que otros investigadores han demostrado el aumento de sus concentraciones séricas en sujetos con obesidad y con DM<sup>34,35</sup>. Sin embargo, aún existen dudas sobre sus mecanismos específicos de acción. En seres humanos, es producida por los macrófagos, lo que

sugiere que sus efectos están relacionados con la inflamación<sup>61,62</sup>. Existe evidencia de que la forma oligomérica estimula la producción de citoquinas pro-inflamatorias en humanos<sup>63</sup>.

Varios estudios han demostrado la asociación entre las concentraciones séricas elevadas de resistina y la patología cardiovascular. En pacientes con DM tipo 2, la resistina es un predictor de eventos cardiovasculares severos y mortalidad por todas las causas, ya que se ha comprobado que está involucrada con el desarrollo de aterosclerosis<sup>64,65</sup>. Esto ocurre a través del aumento de la proliferación y migración de las células endoteliales y del músculo liso vascular y favorece la permeabilidad endotelial. Las concentraciones elevadas de resistina también están asociadas al aumento de la recurrencia de eventos coronarios<sup>66,67</sup>. De igual forma, una investigación demostró que las concentraciones elevadas de resistina son un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>68</sup>.

Algunos estudios clínicos han demostrado que las concentraciones séricas de resistina son más elevadas en pacientes con HTA<sup>69</sup>. Al mismo tiempo, las concentraciones séricas aumentan en presencia de factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo<sup>38</sup>. La resistina también tiene efectos sobre la remodelación miocárdica en pacientes jóvenes obesos<sup>24</sup>.

### Apelina

Esta adipocina es relativamente desconocida. Sus concentraciones séricas aumentan en los sujetos obesos y está directamente relacionado con la cantidad de tejido adiposo visceral. se ha demostrado una asociación positiva con la circunferencia de la cintura y con la relación cintura/cadera<sup>70</sup>. Esto puede indicar que el contenido de apelina está determinado no solo por la presencia de obesidad, sino por la IR asociada a ésta, ya que existen informes de concentraciones elevadas en sujetos obesos con hiperinsulinemia<sup>71</sup>. Además, existen evidencias de aumento de las concentraciones en pacientes con DM tipo

2<sup>72-74</sup>. Un estudio demostró que las concentraciones séricas de apelina aumentan en pacientes con DM tanto tipo 1 como tipo 2. Sin embargo, las concentraciones son más altas en los pacientes con DM tipo 1<sup>75</sup>. En pacientes diabéticos tipo 2 las concentraciones séricas muestran una correlación significativa con las concentraciones de hemoglobina glicosilada. Esto puede indicar su participación en el equilibrio glucémico y su efecto sobre la sensibilidad a la insulina<sup>72</sup>.

Las concentraciones séricas de apelina también pueden contribuir en cierta medida al desarrollo de la HTA. Los resultados de una investigación demostraron que los individuos hipertensos presentaban concentraciones más bajas que los sujetos normotensos. También demostraron una disminución de las concentraciones en pacientes hipertensos con DM tipo 2 comparado con aquellos individuos sin HTA, al igual que una asociación negativa con la duración de la HTA y los valores de presión arterial diastólica<sup>76</sup>. Otro estudio demostró que la disfunción de las concentraciones séricas está asociada con mayor riesgo de HTA<sup>77</sup>. Es posible que estos hallazgos indiquen que la apelina tiene un efecto vasodilatador y el agotamiento de este efecto protector en HTA a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

La etiopatogenia del SM y la fisiopatología de la obesidad son complejas y aun no son bien comprendidas. La actividad hormonal del tejido adiposo abdominal tiene un papel central en todas las alteraciones metabólicas. Además, las adipocinas están involucradas en la aparición de otros componentes como son HTA, DM tipo 2 y dislipidemia. Diferentes estudios indican que las alteraciones de concentraciones séricas y funciones tanto sobre el tejido adiposo como el resto de los tejidos periféricos pueden llevar al desarrollo de diferentes trastornos metabólicos. En la actualidad, existen evidencias sobre los efectos de la leptina y adiponectina en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Sin embargo, los efectos de la resistina y la apelina son menos conocidos.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, Bilu C, El-Osta A, Einat H, Kronfeld-Schor N. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! *J Intern Med* 2019;286:181-191. doi: 10.1111/joim.12924.
2. Martemucci G, Fracchiolla G, Muraglia M, Tardugno R, Dibenedetto RS, D'Alessandro AG. Metabolic syndrome: A narrative review from the oxidative stress to the management of related diseases. *Antioxidants (Basel)* 2023;12:2091. doi: 10.3390/antiox12122091.
3. Gharipour M, Nezafati P, Sadeghian L, Eftekhari A, Rothenberg I, Jahanfar S. Precision medicine and metabolic syndrome. *ARYA Atheroscler* 2022;18:1-10. doi: 10.22122/arya.2022.26215.
4. Pirkle CM, Guerra RO, Gómez F, Belanger E, Sentell T. Socioecological factors associated with hypertension awareness and control among older adults in Brazil and Colombia: Correlational analysis from the international mobility in aging study. *Glob Heart* 2023;18:66. doi: 10.5334/gh.1282.
5. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, Ogle GD. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107842. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842.
6. Bodke H, Wagh V, Kakar G. Diabetes mellitus and prevalence of other comorbid conditions: A systematic review. *Cureus* 2023;15:e49374. doi: 10.7759/cureus.49374.
7. Bhagwat Y, Kumar S. A Review on case burden of diabetes mellitus before and after the implementation of national programme for prevention and control of cancer, diabetes, cardiovascular diseases and stroke. *Cureus* 2023;15:e49446. doi: 10.7759/cureus.49446.
8. Li X, Li X, Fang F, Fu X, Lin H, Gao Q. Is metabolic syndrome associated with the risk of recurrent stroke: A meta-analysis of cohort studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:2700-2705. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.014.
9. Khan MS, Rashid AM, Shafi T, Ferreira JP, Butler J. Management of heart failure with reduced ejection fraction in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2023;43:151429. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151429.
10. Mohamud MFY. Epidemiological characteristics and risk factors associated with acute myocardial infarction in Somalia: A single-center experience. *Int J Gen Med* 2022;15:7605-7617. doi: 10.2147/IJGM.S383690.
11. Strauss M, Lavie CJ, Lippi G, Brzęk A, Vollenberg R, Sanchis-Gomar F, Leischik R. A systematic review of prevalence of metabolic syndrome in occupational groups - Does occupation matter in the global epidemic of metabolic

- syndrome? *Prog Cardiovasc Dis* 2022;75:69-77. doi: 10.1016/j.pcad.2022.09.003.
12. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2014;15:504-515. doi: 10.1111/obr.12157.
  13. Pelczyńska M, Miller-Kasprzak E, Piątkowski M, Mazurek R, Klause M, Suchecka A, Bucoń M, Bogdański P. The role of adipokines and myokines in the pathogenesis of different obesity phenotypes-new perspectives. *Antioxidants (Basel)* 2023;12:2046. doi: 10.3390/antiox12122046.
  14. Lee YS, Yang PS, Jang E, Kim D, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Sung JH, Pak HN, Lee MH, et al. Association between obesity and heart failure and related atrial fibrillation: patient-level data comparisons of two cohort studies. *Yonsei Med J* 2024;65:10-18. doi: 10.3349/ymj.2023.0264.
  15. González-Chávez A, Gómez-Miranda JE, Elizondo-Argueta S, Rangel-Mejía MP, Sánchez-Zúñiga MJ. Guía de práctica clínica de síndrome metabólico. *Rev ALAD* 2019;9:179-200. doi: 10.24875/ALAD.19000381.
  16. Wright H, Handu M, Jankeel A, Messaoudi I, Varlamov O. Short-term caloric restriction attenuates obesity-induced pro-inflammatory response in male rhesus macaques. *Nutrients* 2020;12:511. doi: 10.3390/nu12020511.
  17. Ehrlich KC, Lacey M, Baribault C, Sen S, Esteve PO, Pradhan S, Ehrlich M. Promoter-adjacent DNA hypermethylation can downmodulate gene expression: TBX15 in the muscle lineage. *Epigenomes* 2022;6:43. doi: 10.3390/epigenomes6040043
  18. Hagberg CE, Li Q, Kutschke M, Bhowmick D, Kiss E, Shabalina IG, Harms MJ, Shilkova O, Kozina V, Nedergaard J, et al. Flow cytometry of mouse and human adipocytes for the analysis of browning and cellular heterogeneity. *Cell Rep* 2018;24:2746-2756.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.006.
  19. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20:242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.
  20. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355.
  21. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired adipogenesis and dysfunctional adipose tissue in human hypertrophic obesity. *Physiol Rev* 2018;98:1911-1941. doi: 10.1152/physrev.00034.2017.
  22. Farooq R, Amin S, Hayat Bhat M, Malik R, Wani HA, Majid S. Type 2 diabetes and metabolic syndrome - adipokine levels and effect of drugs. *Gynecol Endocrinol* 2017;33:75-78. doi: 10.1080/09513590.2016.1207165.
  23. Sierawska O, Sawczuk M. Interaction between selected adipokines and musculoskeletal and cardiovascular systems: A review of current knowledge. *Int J Mol Sci* 2023;24:17287. doi: 10.3390/ijms242417287.
  24. Kozioł-Kozakowska A, Januś D, Stepniewska A, Szczudlik E, Stochel-Gaudyn A, Wójcik M. Beyond the metabolic syndrome: Non-obvious complications of obesity in children. *Children (Basel)* 2023;10:1905. doi: 10.3390/children10121905.
  25. Martins Mdo C, Lima Faleiro L, Fonseca A. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. *Rev Port Cardiol* 2012;31:711-719. doi: 10.1016/j.repc.2012.08.002.
  26. Liu W, Zhou X, Li Y, Zhang S, Cai X, Zhang R, Gong S, Han X, Ji L. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19052. doi: 10.1097/MD.00000000000019052.
  27. Schmid A, Arians M, Burg-Roderfeld M, Karrasch T, Schäffler A, Roderfeld M, Roeb E. Circulating adipokines and hepatokines serve as diagnostic markers during obesity therapy. *Int J Mol Sci* 2022;23:14020. doi: 10.3390/ijms232214020.
  28. Zieba DA, Biernat W, Barć J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. *Domest Anim Endocrinol* 2020;73:106472. doi: 10.1016/j.domaniend.2020.106472.
  29. Farimani AR, Hariri M, Azimi-Nezhad M, Borji A, Zarei S, Hooshmand E. The effect of n-3 PUFAs on circulating adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018;55:641-652. doi: 10.1007/s00592-018-1110-6.
  30. Umbayev B, Saliev T, Safarova Yantsen Y, Yermekova A, Olzhayev F, Bulanin D, Tsoy A, Askarova S. The role of Cdc42 in the insulin and leptin pathways contributing to the development of age-related obesity. *Nutrients* 2023;15:4964. doi: 10.3390/nu15234964.
  31. Fontana A, Vieira JG, Vianna JM, Bichowska M, Krzysztolik M, Wilk M, Reis VM. Reduction of leptin levels during acute exercise is dependent on fasting but not on caloric restriction during chronic exercise: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023;18:e0288730. doi: 10.1371/journal.pone.0288730.
  32. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019;129:3990-4000. doi: 10.1172/JCI129187.
  33. Ye Z, Liu G, Guo J, Su Z. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress as a key mediator of obesity-induced leptin resistance. *Obes Rev* 2018;19:770-785. doi: 10.1111/obr.12673.
  34. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871.
  35. Mansour A, Motamed S, Hekmatdoost A, Karimi S, Mohajeri-Tehrani MR, Abdollahi M, Jelodar R, Sajjadi-Jazi SM. Factors related to hypermetabolism in individuals with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2023;13:3669. doi: 10.1038/s41598-023-30945-w
  36. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine* 2019;121:154735. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154735.
  37. Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H, Sun J. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials



- on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2019;51:487-494. doi: 10.1055/a-0958-2441.
38. Cicero AF, Magni P, Moré M, Ruscica M, Dozio E, Steffani L, Borghi C, Strollo F. Adipokines and sexual hormones associated with the components of the metabolic syndrome in pharmacologically untreated subjects: data from the brisighella heart study. *Int J Endocrinol* 2011;2011:724816. doi: 10.1155/2011/724816.
  39. Sabbatini AR, Fontana V, Laurent S, Moreno H. An update on the role of adipokines in arterial stiffness and hypertension. *J Hypertens* 2015;33:435-44. doi: 10.1097/HJH.0000000000000444.
  40. Papanthanasίου AE, Spyropoulos F, Michael Z, Joung KE, Briana DD, Malamitsi-Puchner A, Mantzoros CS, Christou H. Adipokines and metabolic regulators in human and experimental pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Sci* 2021;22:1435. doi: 10.3390/ijms22031435.
  41. Michalski B, Szymczyk E, Peczek L, Nawrot B, Kupczynska K, Krzemińska-Pakuła M, Peruga JZ, Lipiec P, Kasprzak JD. The role of selected adipokines and ghrelin in the prognosis after myocardial infarction in a 12-month follow-up in the presence of metabolic syndrome. *Arch Med Sci* 2017;13:785-794. doi: 10.5114/aoms.2017.65659.
  42. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:103. doi: 10.1186/1475-2840-13-103.
  43. Cullen AE, Centner AM, Deitado R, Ismael A, Koutakis P, Muller-Delp J, Salazar G. AKT mediates adiponectin-dependent regulation of VSMC phenotype. *Cells* 2023;12:2493. doi: 10.3390/cells12202493.
  44. Luo L, Liu M. Adiponectin: friend or foe in obesity and inflammation. *Med Rev (2021)* 2022;2:349-362. doi: 10.1515/mr-2022-0002.
  45. Alimi M, Goodarzi MT, Nekoei M. Adiponectin gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes: an updated evidence for meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2021;13:133. doi: 10.1186/s13098-021-00749-x.
  46. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Structure and function analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents promoting healthy longevity. *Endocr J* 2018;65:971-977. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0310.
  47. Mester P, Ráth U, Schmid S, Müller M, Buechler C, Pavel V. Exploring the relationship between plasma adiponectin, gender, and underlying diseases in severe illness. *Biomedicines* 2023;11:3287. doi: 10.3390/biomedicines11123287.
  48. Benrick A, Chanclón B, Micallef P, Wu Y, Hadi L, Shelton JM, Stener-Victorin E, Wernstedt Asterholm I. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E7187-E7196. doi: 10.1073/pnas.1708854114.
  49. Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:S13-S18. doi: 10.1038/ijo.2008.233.
  50. Kubick N, Klimovich P, Flournoy PH, Bieńkowska I, Łazarczyk M, Sacharczuk M, Bhaumik S, Mickael ME, Basu R. Interleukins and interleukin receptors evolutionary history and origin in relation to CD4+ T cell evolution. *Genes (Basel)* 2021;12:813. doi: 10.3390/genes12060813.
  51. Katagiri H. Inter-organ communication involved in metabolic regulation at the whole-body level. *Inflamm Regen* 2023;43:60. doi: 10.1186/s41232-023-00306-1.
  52. Khotuleva AG, Kuz'mina LP. Biomarkers of systemic inflammation in pathogenesis of syntropic occupational bronchial asthma and metabolic syndrome. *Med Tr Prom Ekol* 2016;:39-43.
  53. Shokri E, Heidarianpour A, Razavi Z. Positive effect of combined exercise on adipokines levels and pubertal signs in overweight and obese girls with central precocious puberty. *Lipids Health Dis* 2021;20:152. doi: 10.1186/s12944-021-01588-5.
  54. Banerjee A, Khemka VK, Roy D, Poddar J, Roy TKS, Karnam SA. Role of serum adiponectin and vitamin D in prediabetes and diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2017;41:259-265. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.10.006.
  55. Abdella NA, Mojiminiyi OA. Clinical applications of adiponectin measurements in type 2 diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and marker of diabetes control. *Dis Markers* 2018;2018:5187940. doi: 10.1155/2018/5187940.
  56. Mir MM, Mir R, Alghamdi MAA, Wani JI, Sabah ZU, Jeelani M, Marakala V, Sohail SK, O'haj M, Alharthi MH, et al. Differential association of selected adipocytokines, adiponectin, leptin, resistin, visfatin and chemerin, with the pathogenesis and progression of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Asir Region of Saudi Arabia: A case control study. *J Pers Med* 2022;12:735. doi: 10.3390/jpm12050735.
  57. Pushpakom SP, Adaikalakoteswari A, Owen A, Back DJ, Tripathi G, Kumar S, McTernan P, Pirmohamed M. Telmisartan reverses antiretroviral-induced adipocyte toxicity and insulin resistance in vitro. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:233-242. doi: 10.1177/1479164118757924.
  58. Dargad RR, Parekh JD, Dargad RR, Kukrety S. Azilsartan: Novel angiotensin receptor blocker. *J Assoc Physicians India* 2016;64:96-98.
  59. Sargolzaei J, Chamani E, Kazemi T, Fallah S, Soori H. The role of adiponectin and adipolin as anti-inflammatory adipokines in the formation of macrophage foam cells and their association with cardiovascular diseases. *Clin Biochem* 2018;54:1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.02.008.
  60. Derosa G, Catena G, Gaudio G, D'Angelo A, Maffioli P. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients (The RESISTIN trial). *Cytokine* 2020;127:154947. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154947.
  61. Kuo CH, Chen MS, Wang CH, Lai YH, Lin YL, Hsu BG. Resistin: A potential indicator of aortic stiffness in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Medicina (Kaunas)* 2023;59:1652. doi: 10.3390/medicina59091652.
  62. Cobbold C. Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: is resistin involved? *J Sports Med Phys Fitness* 2019;59:290-297. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08258-0.

63. Emamalipour M, Seidi K, Jahanban-Esfahlan A, Jahanban-Esfahlan R. Implications of resistin in type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: Impairing insulin function and inducing pro-inflammatory cytokines. *J Cell Physiol* 2019;234:21758-21769. doi: 10.1002/jcp.28913.
64. Fontana A, Spadaro S, Copetti M, Spoto B, Salvemini L, Pizzini P, Frittitta L, Mallamaci F, Pellegrini F, Trischitta V, et al. Association between resistin levels and all-cause and cardiovascular mortality: a new study and a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0120419. doi: 10.1371/journal.pone.0120419.
65. Losano G, Folino A, Rastaldo R. Role of three adipokines in metabolic syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126:219-221. doi: 10.20452/pamw.3386.
66. Jamaluddin MS, Yan S, Lü J, Liang Z, Yao Q, Chen C. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *PLoS One* 2013;8:e84576. doi: 10.1371/journal.pone.0084576.
67. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafzadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules* 2020;25:5218. doi: 10.3390/molecules25215218.
68. Del Cristo Rodríguez Pérez M, González DA, Rodríguez IM, Coello SD, Fernández FJC, Díaz BB, de León AC. Resistin as a risk factor for all-cause (and cardiovascular) death in the general population. *Sci Rep* 2022;12:19627. doi: 10.1038/s41598-022-24039-2.
69. Badoer E. Cardiovascular and metabolic crosstalk in the brain: Leptin and resistin. *Front Physiol* 2021;12:639417. doi: 10.3389/fphys.2021.639417.
70. Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, Ramé C, Ducluzeau PH, Froment P, Dupont J. Involvement of novel adipokines, chemerin, visfatin, resistin and apelin in reproductive functions in normal and pathological conditions in humans and animal models. *Int J Mol Sci* 2019;20:4431. doi: 10.3390/ijms20184431.
71. Wen R, Huang R, Xu K, Cheng Y, Yi X. Beneficial effects of Apelin-13 on metabolic diseases and exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1285788. doi: 10.3389/fendo.2023.1285788.
72. El Wakeel MES, Ahmad IH, Mohammed MA, Ali SMO, El Wahab MKA, Shipl WM. Correlation of serum apelin level with carotid intima-media thickness and insulin resistance in a sample of Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2022;27:13. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_675\_20.
73. Habchi M, Duvillard L, Cottet V, Brindisi MC, Bouillet B, Beacco M, Crevisy E, Buffier P, Baillot-Rudoni S, Verges B, et al. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;8:696-701. doi: 10.1111/cen.12404.
74. Chapman FA, Nyimanu D, Maguire JJ, Davenport AP, Newby DE, Dhaun N. The therapeutic potential of apelin in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:840-853. doi: 10.1038/s41581-021-00461-z.
75. Kravchun P, Kadykova O, Narizhnaya A, Tabachenko O, Shaparenko O. Association of circulating adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12 and obestatin levels with hypertension and obesity. *Georgian Med News* 2020;304-305:43-48.
76. Zhang W, Zhang J, Jin F, Zhou H. Efficacy of felodipine and enalapril in the treatment of essential hypertension with coronary artery disease and the effect on levels of Salusin- $\beta$ , Apelin, and PON1 gene expression in patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2022;67:174-180. doi: 10.14715/cmb/2021.67.6.24.
77. Xie H, Luo G, Zheng Y, Hu D, Peng F, Xie L. Lowered circulating apelin is significantly associated with an increased risk for hypertension: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens* 2017;39:435-440. doi: 10.1080/10641963.2016.1267199.