

## Obesidad abdominal: un estandarte del riesgo cardiometabólico

JAVIER SALVADOR<sup>a,b</sup>, CAMILO SILVA<sup>a,b</sup>, PEDRO PUJANTE<sup>a</sup>  
Y GEMA FRÜHBECK<sup>a,b</sup>

### ABDOMINAL OBESITY: AN INDICATOR OF CARDIOMETABOLIC RISK

Abdominal obesity (AO), together with insulin resistance, forms the pathophysiological basis of metabolic syndrome. Excess visceral adipose tissue (VAT) plays a key role in the comorbidity associated with AO. Multiorgan steatosis promotes insulin resistance, oxidative stress and inflammation, giving rise to endothelial dysfunction and atherosclerosis. Excess VAT leads to a metabolic risk profile regardless of body mass index. Recent epidemiological studies confirm the need to measure waist circumference when evaluating obese patients and to include this value and metabolic syndrome parameters in scales to assess cardiometabolic risk. The pathogenic capacity of AO should be taken into account when evaluating any condition in which reducing cardiometabolic risk is a preventive or therapeutic goal.

*Key words:* Abdominal obesity. Visceral adipose tissue. Waist circumference. Metabolic syndrome.

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

<sup>b</sup>CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). España.

La obesidad abdominal (OA) constituye, junto con la resistencia insulínica, la base fisiopatológica del síndrome metabólico. El exceso de tejido adiposo visceral (TAV) desempeña un papel clave en las comorbilidades de la OA. La esteatosis multiorgánica promueve la resistencia insulínica, el estrés oxidativo y la inflamación, lo que da lugar a disfunción endotelial y arteriosclerosis. El exceso de TAV conduce a un perfil metabólico de riesgo independientemente de la cifra de índice de masa corporal. Los recientes estudios epidemiológicos defienden que es necesario medir sistemáticamente el perímetro de cintura (PC) en la valoración de la obesidad, así como incluir el valor del PC y los parámetros de síndrome metabólico en las escalas de valoración del riesgo cardiometabólico. La potencial capacidad patógena de la OA debe ser tenida en cuenta en la valoración de cualquier cuadro en que el riesgo cardiometabólico sea un objetivo de acción preventiva o terapéutica.

*Palabras clave:* Obesidad abdominal. Tejido adiposo visceral. Perímetro de cintura. Síndrome metabólico.

### INTRODUCCIÓN

Que la obesidad se acompaña de un aumento de la mortalidad y de la comorbilidad cardiovascular y metabólica es un hecho sobradamente demostrado que ha llevado a considerarla un factor de riesgo de gran trascendencia, tanto en sí mismo como en su papel promotor de enfermedades prevalentes generadoras de riesgo cardiometabólico<sup>1</sup>. Una de las causas de que la obesidad no haya sido reconocida desde el inicio como un factor de riesgo cardiovascular clásico es la heterogeneidad de su impacto clínico, en parte derivada de la participación de otros elementos diferentes del índice de masa corporal (IMC), como son el exceso de masa grasa y especialmente su distribución anatómica. En los últimos años se ha otorgado a la obesidad abdominal (OA) un papel trascendental en la fisiopatología del riesgo cardiovascular y metabólico. Conocer los factores implicados en su desarrollo y los mecanismos fisiopatológicos que de ella se derivan puede aportar claves esenciales en el control y el manejo del riesgo cardiometabólico (RCM).

Correspondencia: Dr. J. Salvador.  
Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra.  
Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.  
Correo electrónico: jsalvador@unav.es

Manuscrito recibido el 14-4-2008 y aceptado para su publicación el 15-9-2008

## EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DE LA OBESIDAD ABDOMINAL HACIA EL NÚCLEO DEL SÍNDROME METABÓLICO

La capacidad de elevar el riesgo cardiovascular que tiene la relación entre algunos hallazgos clinicoanalíticos sentó las bases para la propuesta del concepto de síndrome metabólico. Desde la propuesta inicial de este síndrome llevada a cabo por Reaven<sup>2</sup> en 1988, basada en el papel central de la resistencia insulínica (IR), se ha evolucionado hacia la adopción de nuevos criterios, pasando por el del Grupo Europeo de Estudio de la Resistencia Insulínica (EGIR) y el del Programa Nacional de Educación para el colesterol (NCEP-ATP III)<sup>3</sup> hasta el más moderno propuesto por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)<sup>4</sup>. El consenso NCEP-ATP III, que es de momento el más empleado en la práctica clínica, alude a la presencia de obesidad central medida por el perímetro de la cintura (PC), mientras que el establecido por la IDF considera la OA como condición sine qua non para determinar que hay síndrome metabólico. Adicionalmente, la propuesta de la IDF reduce las medidas de PC y les otorga un umbral distinto según el origen racial<sup>4</sup>. Por lo tanto, con el paso del tiempo hemos asistido a un viraje conceptual que evoluciona desde la perspectiva insulino-céntrica inicial a la obesocéntrica actual como clave diagnóstica del síndrome metabólico<sup>5</sup> (fig. 1).

Aun cuando la oportunidad del término y su significado clínico son controvertidos<sup>6</sup>, la conexión OA-IR

se propone como el eje central de la fisiopatología del síndrome metabólico y sus complicaciones<sup>7</sup>. En este contexto, la medida del PC como valoración indirecta de OA se presenta como un elemento esencial en la valoración clínica de la obesidad.

## LOS COMPONENTES DE LA GRASA ABDOMINAL: DIFERENCIAS E INTERACCIONES ENTRE TEJIDO ADIPOSO SUBCUTÁNEO Y TEJIDO ADIPOSO VISCERAL

La medida del PC se ve influida tanto por el tejido adiposo subcutáneo (TAS) como por el tejido adiposo visceral (TAV). Estos compartimentos poseen características biológicas muy diferenciadas, y aunque mantengan relaciones funcionales bilaterales, su papel en la fisiopatología de las complicaciones derivadas de la obesidad es muy distinto. El TAV comprende hasta el 20% del total del tejido graso en el varón y hasta el 8% en la mujer, que posee proporcionalmente mayor magnitud de TAS. El TAS se encuentra predominantemente localizado en las regiones femoral y glútea<sup>8</sup>, si bien se sitúa también en el compartimento subcutáneo abdominal.

Existen numerosas diferencias entre los adipocitos del TAV y los del TAS. Clásicamente se ha considerado que los adipocitos del TAV poseen mayor actividad lipolítica que los del TAS<sup>9</sup>. Sin embargo, observacio-

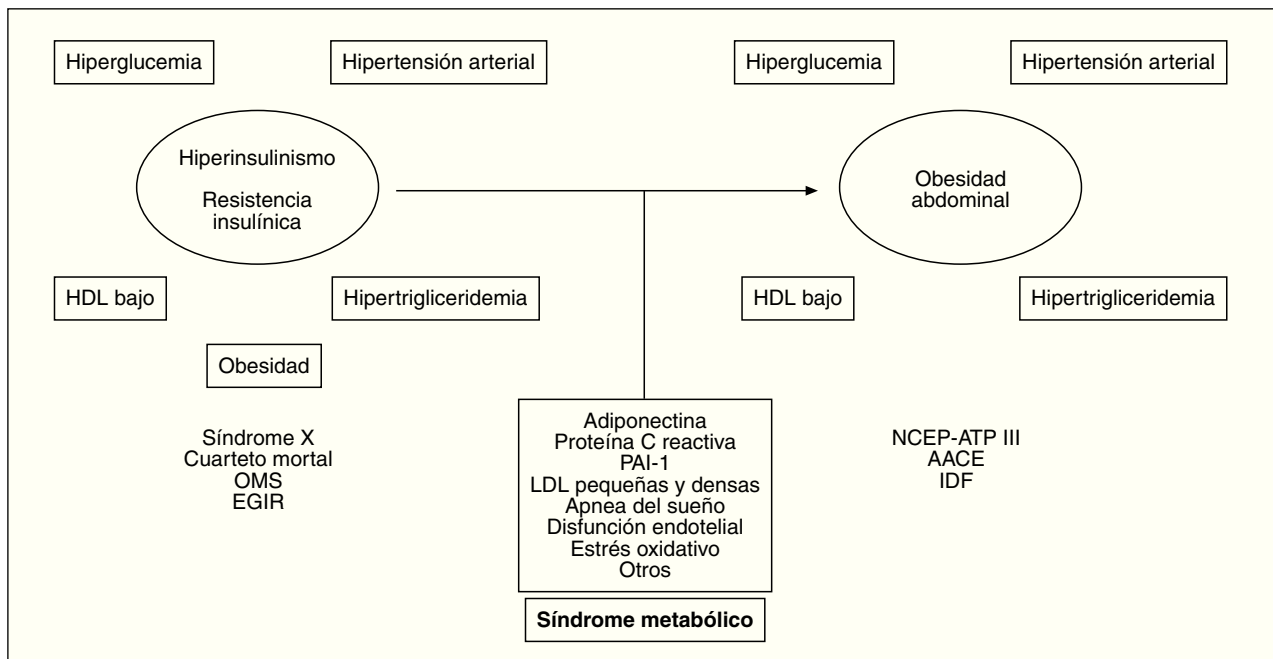


Fig. 1. Evolución de la hipótesis insulino-céntrica a la obesocéntrica del síndrome metabólico con la posible incorporación de otros elementos propios del cuadro. AAACE: American Association of Clinical Endocrinologists; EGIR: Grupo Europeo de Estudio de la Resistencia Insulínica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDF: Federación Internacional de Diabetes; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NCEP-ATP III: Programa Nacional de Educación para el colesterol; OMS: Organización Mundial de la Salud; PAI-1: activador del plasminógeno tipo 1.

nes recientes muestran que los adipocitos del TAS en términos absolutos tienen mayor actividad de lipoproteína lipasa y superior efecto lipolítico tras estimulación farmacológica<sup>10</sup>. No obstante, la capacidad de respuesta lipolítica relativa respecto al nivel basal es superior en los adipocitos del TAV. Estos hallazgos son compatibles con una mayor sensibilidad del TAV a estímulos lipolíticos<sup>10</sup>. En este sentido, el posible papel de una sensibilidad diferente de la regulación de la lipólisis por catecolaminas que explique las diferencias entre TAS y TAV es controvertido<sup>10,11</sup>. La producción de citocinas proinflamatorias y generadoras de IR como la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), así como del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), es superior en el TAV que en el TAS<sup>12</sup>, mientras que éste genera más leptina y adiponectina. La producción de leptina aumenta conforme lo hace el tamaño del adipocito, lo que representa un mecanismo de autorregulación, ya que la hiperleptinemia reduce la ingesta, aumenta la actividad simpática y favorece la oxidación de ácidos grasos en los músculos<sup>13</sup>.

Los adipocitos del TAV tienen mayor capacidad de captación de glucosa que los del TAS, en probable relación con una mayor expresión de GLUT-4<sup>14</sup>, lo que es un sustrato para alcanzar un almacenamiento de triglicéridos superior al del TAS.

El mayor grado de lipólisis del TAV favorece el flujo aumentado de ácidos grasos libres al hígado por vía portal, donde contribuyen a generar IR, esteatosis hepática y sus complicaciones metabólicas.

La densidad de receptores de andrógenos y glucocorticoides en el TAV es superior a la del TAS<sup>8</sup>, lo que es la base de su regulación endocrina. El tono estrogénico favorece la acumulación gluteofemoral de TAS, mientras que su desaparición en la menopausia promueve la de TAV<sup>15</sup>. La menopausia incrementa el tamaño de los adipocitos del TAV y su actividad lipolítica como consecuencia de la IR, mientras que en el TAS no se producen cambios respecto a la situación premenopáusica<sup>16</sup>. Así pues, la proporción entre las magnitudes de TAV y TAS aumenta tras la menopausia y la aproxima a la situación del varón<sup>8</sup>. El efecto inhibitorio de los estrógenos sobre la producción de IL-6<sup>17</sup> también se reduce tras la menopausia, a pesar de que el adipocito se convierta en una fuente estrogénica a través de la aromatización de andrógenos. Consecuentemente los estrógenos, por este y otros mecanismos, pueden contribuir al efecto protector contra la enfermedad cardiovascular que presentan las mujeres premenopáusicas cuando se las compara con los varones de su misma edad<sup>18</sup>, lo que explicaría que el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia ejerza un efecto protector contra la acumulación de TAV.

La actividad de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, que convierte la inactiva cortisona en cortisol, es más elevada en el TAV<sup>19</sup>, y da soporte a la hipótesis según la cual el hipercortisolismo tisular favorece el desarrollo de TAV y de síndrome metabóli-

co, que muestra algunas características comparables con las del síndrome de Cushing.

Hay indicios de que la magnitud del TAV influye en la sensibilidad a la lipólisis de los adipocitos del TAS, que se ve elevada en pacientes con obesidad visceral<sup>20</sup>, lo que contribuiría a aumentar el contingente circulante de ácidos grasos libres (AGL). Por otra parte, algunos factores de transcripción presentes en el TAV se encuentran también en adipocitos del TAS. Los preadipocitos del TAS poseen mayor capacidad que los del TAV para diferenciarse en adipocitos pequeños, que muestran alta insulinosensibilidad y acumulan triglicéridos y AGL, evitando su depósito en otros tejidos como músculo, hígado, páncreas o miocardio, por lo que ejercen un papel protector contra la esteatosis orgánica y la lipotoxicidad, que son esenciales en el desarrollo de las complicaciones de la obesidad. Posiblemente, cuando los adipocitos del TAS ven superada su capacidad de almacenamiento, se vuelven insulinoresistentes, aumenta su capacidad lipolítica, liberan AGL y permiten el aumento del TAV y sus complicaciones.

En concordancia con estos aspectos, algunas observaciones clínicas otorgan al TAS un papel protector contra la enfermedad cardiovascular, estableciendo una relación negativa entre el TAS gluteofemoral y la arteriosclerosis<sup>21</sup>. Sin embargo, otros autores consideran que el TAS contribuye al desarrollo de inflamación y estrés oxidativo<sup>22</sup>. Es posible que, dependiendo de las características de sus adipocitos, en un momento determinado el TAS traduzca uno u otro efecto.

La sensibilidad del TAV es superior a la del TAS en la respuesta a la restricción calórica, que induce aumentos en la expresión de genes que codifican mecanismos promotores de la lipólisis como la lipasa sensible a hormonas, receptores beta-3 y proteína desacoplante 2 (UCP-2) en TAV, pero no en TAS<sup>23</sup>. Estos hallazgos justifican la gran mejoría de factores de riesgo cardiovascular que se produce en la obesidad con pérdidas ponderales relativamente escasas.

Las citocinas proinflamatorias y generadoras de IR como TNF $\alpha$  e IL-6 muestran interacciones con los AGL y la adiponectina. La adiponectina inhibe el factor de transcripción NF- $\kappa$ B y contrarresta los efectos proinflamatorios de TNF e IL-6<sup>24</sup>.

Los estudios comparativos de expresión génica en TAS y TAV llevados a cabo en pacientes con obesidad contribuyen a esclarecer la función de ambos compartimentos de tejido adiposo. Tanto el TAV como el TAS muestran sobreexpresión de genes relacionados con la inflamación en pacientes obesos<sup>25</sup>. Otros estudios revelan que algunas quimiocinas de la familia CC relacionadas con la atracción de células mononucleares a los tejidos inflamados, como son CCL5 y CCL11, se expresan más en TAV que en TAS, mientras CCL8 se expresa más en TAS<sup>26</sup>. La expresión del marcador de macrófagos CD68, así como la de TNF $\alpha$ , es similar en el TAS y el TAV de pacientes obesos<sup>26</sup>. Otros genes, como los que codifican los receptores de adiponectina, se expresan por igual en TAS y TAV<sup>27</sup>.

En general, el TAS y el TAV muestran una alteración en la expresión de genes implicados en la señalización insulínica, la lipogénesis y la inflamación, lo que indica que ambos compartimentos participan en las complicaciones metabólicas de la obesidad<sup>28</sup>. La ausencia de expresión de resistina en adipocitos aislados, en contraste con los resultados obtenidos en el análisis de TAS y TAV total, es indicio de su origen extraadipocitario<sup>25</sup>.

Así pues, tanto el TAV como el TAS poseen características anatómicas y funcionales particulares (fig. 2), que determinan su papel clave en el desarrollo del síndrome metabólico.

## FACTORES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL AUMENTO DE GRASA VISCERAL

La causa que subyace en el aumento del compartimento graso visceral reconoce un origen multifactorial (fig. 3). Aunque el desequilibrio en el balance energético a favor de la ingesta posee un protagonismo fundamental, se han descrito alteraciones genéticas que afectan al comportamiento alimentario. Hay indicios de que existen determinantes genéticos para la magnitud de la grasa visceral que afectan tanto a la secreción de adipocinas como a los receptores hormonales<sup>29,30</sup>. Obviamente hay influencias nutricionales y de hábitos de vida que promueven la acumulación de grasa y más concretamente de la visceral, como se deduce de los efectos del sedentarismo<sup>31</sup>.

Tanto la edad como el sexo y las hormonas sexuales son factores reguladores de la masa grasa visceral y de su efecto en la promoción de diferentes factores de riesgo cardiovascular<sup>32</sup>. El entorno hormonal es un elemento modulador de primer nivel que explica el aumento de grasa visceral en la mujer menopáusica respecto a la edad fértil y la mayor tendencia a la obesidad abdominal en el varón. En la mujer el patrón hi-

perandrogénico, que incluye la reducción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), favorece la obesidad visceral<sup>33</sup>. Así, en las mujeres premenopáusicas se ha observado asociación entre ovario poli-quístico, hiperandrogenismo y síndrome metabólico<sup>34</sup>, mientras que en las posmenopáusicas la concentración de testosterona, el índice androgénico libre y el estradiol se encuentran más elevados y la concentración de SHBG es más baja en las pacientes con síndrome metabólico<sup>33</sup>. El patrón androgénico se asocia con todos los factores individuales propios del síndrome según criterios diagnósticos ATP-III.

La deficiencia de somatotropina (GH) favorece la obesidad visceral, aspecto reversible con tratamiento sustitutivo<sup>35</sup>. La reducción en la secreción de GH que se produce con el paso de los años puede favorecer el aumento de la adiposidad visceral y el aumento en la tasa de síndrome metabólico que ocurre en edades avanzadas. Asimismo, la hiperactividad del eje hipotálamohipofisoadrenal (HPA) y la consiguiente hiper-cortisolemia que se ha demostrado relacionada con la obesidad visceral favorecen la acumulación grasa centrípeta y la obesidad abdominal<sup>36</sup>. Además, se ha descrito una sobreexpresión de 11-β-hidroesteroide deshidrogenasa tipo 1, que convierte en las células la inactiva cortisona en cortisol en adipocitos de grasa visceral<sup>37</sup>, lo que amplificaría aún más el efecto glucocorticoideo y favorecería la obesidad visceral.

El papel del estrés debe subrayarse especialmente<sup>38,39</sup>. Uno de los mecanismos postulados implica a la activación del eje HPA, que además de producir hiper-cortisolemia, inhibe los ejes somatotropo y gonadal, lo que estimula el desarrollo de la grasa visceral. La simultánea activación del sistema nervioso simpático favorece la lipólisis del tejido omental y la síntesis de IL-6. Los adipocitos de la grasa visceral son muy sensibles al efecto lipolítico de las catecolaminas, lo que favorece la generación de AGL. La exposición al estrés genera aumento de grasa visceral en adultos jóvenes sanos<sup>38</sup>, y ello con-

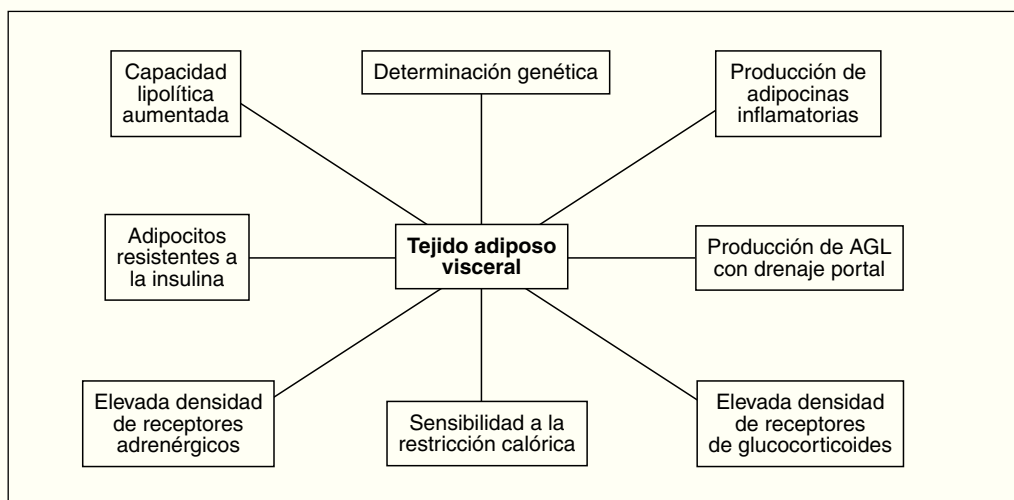


Fig. 2. Características propias del tejido adiposo visceral que participan en la fisiopatología de la obesidad abdominal y el síndrome metabólico. AGL: ácidos grasos libres.

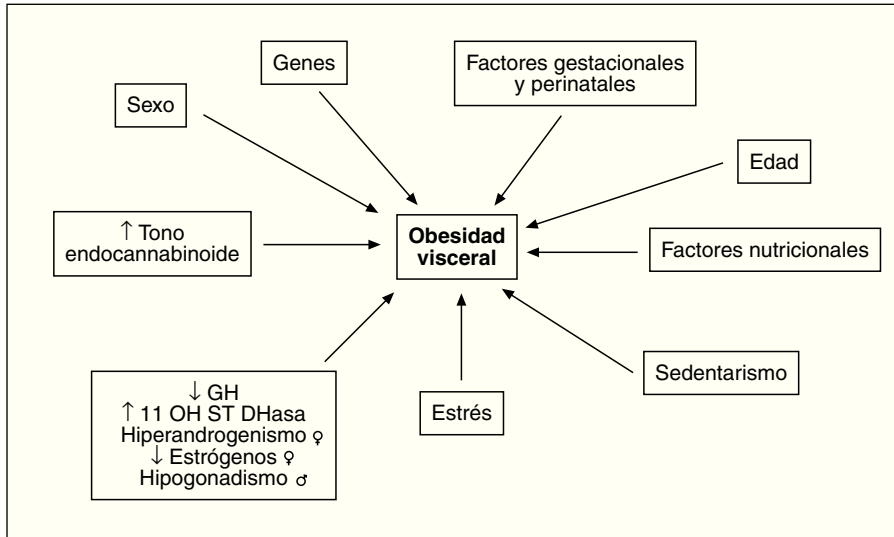


Fig. 3. Factores etiológicos implicados en el desarrollo de obesidad visceral. 11 OH ST DHasa: 11-*b*-hidroxiesteroide deshidrogenasa; GH: hormona de crecimiento.

firma la relación entre el estrés y el desarrollo de obesidad visceral y síndrome metabólico.

El descubrimiento del sistema endocannabinoide, en el que se incluyen ligandos endógenos como anandamida y 2-araquidonilglicerol y receptores específicos para estas moléculas, como CB-1 y CB-2, con amplia distribución en diferentes tejidos del organismo, y su posible implicación en la regulación del comportamiento alimentario y en el desarrollo de OA y sus complicaciones ha aportado un nuevo elemento en la fisiopatología de la obesidad<sup>40</sup>. La activación del receptor CB-1 en el hipotálamo y el sistema límbico se asocia a aumento de la ingesta calórica<sup>41</sup>. Además, la sobreexpresión de este receptor en los adipocitos inhibe la síntesis de adiponectina<sup>42</sup> mientras que en el hígado favorece la expresión de enzimas estimuladoras de la síntesis de ácidos grasos<sup>43</sup> y en los músculos inhibe la captación de glucosa y promueve la resistencia insulínica<sup>44</sup>. Su activación en el tubo digestivo interfiere con las señales de saciedad y favorece la ingestión de alimentos. Así pues, el aumento del tono endocannabinoide a través de la síntesis de sus principales mediadores<sup>45</sup> y de la expresión y la activación de receptores CB-1 se asocia al desarrollo de OA y efectos relacionados con sus complicaciones metabólicas, como la resistencia insulínica, la intolerancia a los hidratos de carbono y la dislipemia. La implicación de este sistema en la fisiopatología de la obesidad abre una ventana terapéutica muy importante que tiene repercusión potencial en diversos mecanismos que participan en el desarrollo de OA y sus complicaciones.

### CAPACIDAD PATÓGENA DE LA OBESIDAD ABDOMINAL

El RCM derivado de la OA y visceral se encuentra íntimamente ligado al síndrome metabólico, en el que

la adiposidad central tiene un papel fundamental. Existen diversos mecanismos que explican la capacidad patógena de la obesidad visceral. La generación de un estado proinflamatorio y su relación bidireccional con la IR, frecuente en el síndrome metabólico, contribuye a generar hipertensión, dislipemia, disglucosia y una situación protrombótica que contribuye a aumentar la morbimortalidad cardiovascular. El aumento de producción de elementos implicados en el tono presor, como el angiotensinógeno, contribuye a activar el sistema renina-angiotensina, lo que —junto con otros factores<sup>46</sup> como el aumento del tono simpático en el que participa la hiperinsulinemia, que a su vez promueve la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal de la nefrona<sup>47</sup>— constituye el sustrato de la hipertensión arterial.

Los efectos de la reducción de la grasa abdominal, y más específicamente visceral, en las citocinas proinflamatorias y el consiguiente aumento de insulinosensibilidad confirman que el exceso de TAV y sus mediadores son elementos clave en la inflamación y la consiguiente IR<sup>48</sup>.

Aunque ocupe otra localización anatómica, el tejido adiposo epicárdico (TAE) también es una fuente de ácidos grasos libres, adipocinas y citocinas proinflamatorias<sup>49,50</sup>. Su relación funcional con el TAV y su asociación con alteraciones funcionales cardíacas, posiblemente en parte debido a su proximidad anatómica, y otros factores de riesgo cardiovascular han hecho que este parámetro medible radiológicamente esté emergiendo como un elemento de interés en la estratificación del riesgo cardiometabólico<sup>49,50</sup>. Recientemente se han propuesto puntos de corte del grosor de TAE de 9,5 y 7,5 mm en varones y mujeres, respectivamente, como valores predictores de síndrome metabólico<sup>51</sup>. Por la facilidad de su medición mediante ecografía y su significado funcional, la valoración del

TAE puede ser un método alternativo a la estimación de grasa visceral. Así pues, los resultados publicados avalan un papel significativo del TAE en la fisiopatología de las complicaciones de la obesidad que posee connotaciones tanto diagnósticas como de seguimiento terapéutico.

### Adipocitocinas, inflamación e insulinoresistencia

Hoy está plenamente demostrado que el tejido adiposo, que incluye adipocitos, macrófagos, fibroblastos y otros tipos celulares, es una fuente de numerosas moléculas de diverso perfil de acción<sup>52</sup>. Muchas de ellas tienen carácter proinflamatorio; otras, efecto proagregante o favorecedor de hipertensión, son proangiogénicas, inmunomoduladoras y potenciadoras de resistencia insulínica, y algunas tienen acción insulinosensibilizante<sup>53</sup>.

Algunas adipocinas como leptina y adiponectina son producidas preferentemente por adipocitos, mientras otras de carácter inflamatorio, como TNF $\alpha$  e IL-6 que participan en los fenómenos de inflamación e IR, son segregadas predominantemente por los macrófagos.

En la obesidad, la secreción de moléculas como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1 o CCL-2) por el adipocito favorece la infiltración por células inflamatorias en un ejemplo de interacción bilateral (*cross-talk*) entre adipocitos, macrófagos, células endoteliales y monocitos, de importancia clave en la fisiopatología de la obesidad abdominal<sup>54-56</sup>. La elevación de marcadores biológicos como proteína C reactiva (PCR), alfa-1-glucoproteína, ácido siálico y amiloide A en pacientes con obesidad abdominal caracteriza al patrón de inflamación de bajo grado propio de este trastorno. Tanto el TNF $\alpha$  como las IL, especialmente la IL-6 producida por los macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y adipocitos y estimulada por el sistema nervioso simpático, son de los principales mediadores del aumento de proteínas inflamatorias. Su concentración elevada se asocia con resistencia insulínica y disfunción endotelial y predice diabetes mellitus tipo 2 e infarto de miocardio<sup>57,58</sup>. Aunque la administración de IL-6 inhibe la respuesta de insulina a la estimulación por glucosa, el efecto diabético proviene sobre todo de su efecto inhibidor de la señalización intracelular del receptor de insulina en hepatocitos<sup>59</sup>. También promueve el aumento de AGL y la reducción de adiponectina, circunstancias ambas que favorecen la IR<sup>60,61</sup>.

La observación de que la neutralización del TNF $\alpha$  induce un aumento de la insulinosensibilidad<sup>62</sup> en la rata obesa sentó la base de su efecto promotor de IR, aspecto confirmado en estudios clínicos<sup>63</sup>. Tanto la disminución de adiponectina como el aumento de AGL y la interferencia con la señalización intracelular de insulina, a través de reducir la actividad de la tirosinasa, son mecanismos potenciales del efecto en la IR del TNF $\alpha$ <sup>64</sup>. El TNF $\alpha$  da lugar a cambios proinflamatorios en células endoteliales y de músculo liso

vascular<sup>65</sup> y estimula la producción de moléculas de acción vasoconstrictora como endotelina-1 y angiotensinógeno, lo que contribuye al desarrollo de hipertensión arterial. De hecho, la concentración de TNF $\alpha$  se relaciona con la presión arterial y la IR en humanos<sup>66</sup>, por lo que constituye un elemento humoral clave en la fisiopatología del síndrome metabólico. Además, estimula la producción de IL-6 y PCR, con lo que se cierra un circuito reverberante generador de inflamación e IR<sup>67</sup>.

Uno de los mecanismos por los que las adipocinas promueven la inflamación es estimulando la producción hepática de PCR. Además de ser un marcador de inflamación, la PCR contribuye directamente a generar daño vascular, activación endotelial y trombosis<sup>68</sup>. Se ha demostrado su capacidad de inhibir la sintetasa del óxido nítrico y aumentar las moléculas de adhesión y el NF- $\kappa$ B, el estrés oxidativo y la apoptosis endotelial, por lo que es un factor proarteriosclerótico<sup>69</sup>.

Otra adipocitocina de gran importancia es la adiponectina, también identificada como Acrp30, AdipoQ, apM1 o GBP28. La producen exclusivamente los adipocitos, tanto del tejido adiposo blanco como del pardo, y su secreción, en contraste con el resto de las adipocinas, se encuentra reducida en la obesidad. Tiene efecto insulinosensibilizante, antiinflamatorio y antiaterogénico<sup>70</sup>. Su papel en las complicaciones derivadas de la OA es muy probable, dado que la hipoadiponectinemia se asocia con la existencia de síndrome metabólico con mayor fuerza que cualquier marcador inflamatorio<sup>71</sup>. Tanto el sexo (más reducida en varones) como la dieta rica en hidratos de carbono y el estrés oxidativo reducen su concentración<sup>70</sup>. Su efecto insulinosensibilizador se relaciona con la activación de la cinasa AMPK, que además favorece el catabolismo de AGL y el gasto energético, en parte a través de la activación de receptores PPAR $\alpha$ . La concentración circulante de adiponectina en humanos es muy elevada y se correlaciona negativamente con el IMC y la grasa visceral<sup>72</sup>. El mecanismo implicado en el efecto reductor de adiponectina que sucede en la obesidad no se conoce bien, aunque se ha propuesto que la hiperproducción de TNF $\alpha$  por el tejido adiposo visceral tiene efecto inhibitorio de la síntesis de adiponectina por los adipocitos del tejido subcutáneo<sup>73</sup>, lo que justifica los hallazgos en plasma. Tanto la IL-6 como los glucocorticoides también inhiben la secreción de adiponectina. La hipoadiponectinemia se asocia a resistencia insulínica. De hecho, el ratón *knock-out* para adiponectina muestra resistencia insulínica corregible mediante tratamiento sustitutivo<sup>74</sup>. Su concentración elevada parece ejercer un efecto protector contra el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2<sup>75</sup>, mientras que los pacientes con enfermedad coronaria muestran valores en plasma disminuidos<sup>76</sup>. Diversos estudios indican un papel protector de la adiponectina contra el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>72,76</sup>, que es un factor clave en las comorbilidades del síndrome metabólico. Asimismo, la hipoadiponectinemia acompaña con frecuencia a la

disfunción endotelial y a la hipertensión arterial<sup>77,78</sup>. En cuanto a su papel antiaterogénico, se acumula en el espacio subendotelial del vaso dañado, donde inhibe la adhesión monocitaria, la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y selectina-E<sup>79</sup> y la proliferación de células musculares lisas inhibiendo la AMPK<sup>80</sup>.

Otras adipocinas como la visfatina también se encuentran implicadas en la patogenia del síndrome metabólico. Aun cuando se la considera un origen preferencial por parte del tejido adiposo visceral, la expresión de ARNm de visfatina en tejido visceral y subcutáneo es similar<sup>81</sup>. A pesar de que tiene efecto insulinosensibilizador actuando sobre el propio receptor de insulina, estimula la producción de IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ , por lo que se debe considerarla una citocina proinflamatoria<sup>82</sup>. El papel que la visfatina desempeña en la fisiopatología de la OA y el síndrome metabólico está aún por esclarecerse.

La leptina, además de su efecto inhibitor del apetito y estimulador del gasto calórico, tiene efectos promotores de la migración de monocitos y macrófagos y estimuladores de otras citocinas, genera efectos proliferativos, proinflamatorios, protrombóticos y favorecedores del estrés oxidativo, por lo que se la considera uno de los mediadores entre tejido adiposo e inflamación<sup>83,84</sup>.

La resistina no es una verdadera adipocina pues, aunque se produce en el tejido adiposo<sup>85</sup>, su origen se relaciona con la fracción estromal y no con los adipocitos<sup>25</sup>. Aunque en animales de experimentación se ha visto implicada en la fisiopatología de la IR<sup>86</sup>, no hay tal evidencia en humanos, y se la observa relacionada con la inflamación y sus marcadores biológicos<sup>87,88</sup>. El PAI-1 también se produce en exceso por los adipocitos en la obesidad visceral y contribuye al establecimiento de un estado protrombótico que caracteriza la obesidad visceral<sup>89</sup>.

Otras citocinas también participan en la fisiopatología de la inflamación. La IL-10, secretada por células inmunitarias, parece tener efecto protector contra la disfunción endotelial y la arteriosclerosis<sup>90,91</sup>. La disminución de IL-10 facilita la inestabilidad de la placa arteriosclerótica y el desarrollo de síndrome metabólico<sup>92</sup>.

De otras adipocinas de identificación más reciente, como omentina<sup>93</sup> y lipocalina 2<sup>94</sup>, aún no se ha concretado su papel en la fisiopatología de la obesidad y la IR, al igual que otras moléculas como la proteína transportadora de retinol 4 y la caveolina-1<sup>95,96</sup>.

### El papel de los ácidos grasos libres

Diversas alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad abdominal pueden explicarse por una producción excesiva y el consiguiente aporte al hígado, a través de la vena porta, de AGL procedentes del TAV<sup>97</sup>. En principio, la magnitud de la grasa visceral y el flujo de AGL que alcanza el hígado son proporcionales. La concentración plasmática de AGL es un 20%

mayor en obesos que en no obesos, y la contribución de la lipólisis esplácnica a la llegada de AGL al hígado es función del volumen de grasa visceral, aspecto más significativo en mujeres<sup>98</sup>. Ésta es una de las razones por las que el tejido adiposo visceral es un predictor de las complicaciones metabólicas de las comorbilidades de la obesidad más importante que el subcutáneo. Los adipocitos hipertróficos del compartimento visceral son resistentes al efecto antilipolítico de la insulina, lo que favorece el aumento de la salida de AGL vía portal y origina en el hepatocito un aumento de secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos y reducción de la degradación de apoproteína B y de la extracción hepática de insulina. La transferencia de triglicéridos a partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) y su ulterior lipólisis por la lipasa hepática da lugar a partículas HDL y LDL pequeñas y a disminución de la concentración de HDL, configurando la dislipemia aterogénica que acompaña al síndrome metabólico<sup>5</sup>. El flujo aumentado de AGL participa en la fisiopatología de la esteatosis no sólo hepática y muscular, sino también cardíaca y pancreática, lo que produce las consiguientes alteraciones funcionales.

### Disfunción endotelial y estrés oxidativo

La OA se asocia a disfunción endotelial<sup>99</sup>, manifiesta por alteración de marcadores bioquímicos como moléculas de adhesión, trombomodulina y endotelina-1<sup>100</sup>. La disfunción endotelial, un marcador inicial del desarrollo de arteriosclerosis, se manifiesta ya en niños y adolescentes obesos<sup>99</sup> y es reversible con la reducción ponderal obtenida mediante dieta hipocalórica y ejercicio físico<sup>90</sup>.

La obesidad se ha demostrado asociada con marcadores de estrés oxidativo. Concentraciones elevadas de AGL aumentan el estrés oxidativo, que a su vez produce alteraciones en la regulación de adipocinas proinflamatorias y protrombóticas, como IL-6, TNF $\alpha$ , PAI-1 y MCP-1, así como antiinflamatorias y de efecto insulinosensibilizador, como adiponectina<sup>101</sup>. Las relaciones funcionales del estrés oxidativo con la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B configuran uno de los mecanismos más importantes en la fisiopatología del riesgo cardiovascular propio del síndrome metabólico<sup>102</sup>.

### TRADUCCIÓN CLÍNICA DE LA OBESIDAD ABDOMINAL

La OA, evaluada por el PC, se asocia a una mayor probabilidad de adquirir factores de riesgo cardiovascular y de muerte de cualquier causa cuando se ajusta por el valor de IMC<sup>103,104</sup>, con un riesgo 1,44 y 2,26 veces superior respectivamente<sup>105</sup>. Un estudio prospectivo reciente<sup>106</sup> permite establecer que la obesidad visceral estimada mediante tomografía computarizada (TC) es un predictor independiente de mortalidad.



Los pacientes con síndrome metabólico, para cuyo diagnóstico la OA es un factor consustancial, tienen hasta 3 veces más riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular<sup>107</sup>. Una publicación reciente agrupa 37 estudios, que totalizan 43 cohortes y muestran un riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte 1,78 veces superior al de la población normal; observan que la asociación es más intensa en mujeres<sup>108</sup>.

Aunque la obesidad en sí misma es causa de hipertensión arterial, los cambios evolutivos en el PC son predictivos de la cifra futura de presión arterial y de la incidencia de hipertensión, independientemente del IMC<sup>109</sup>. Es bien conocida la capacidad predictiva del desarrollo de diabetes mellitus, dislipemia aterogénica y otras complicaciones que la OA tiene<sup>110</sup> que los resultados del estudio IDEA confirman<sup>111</sup>. Estos datos indican que la OA se asocia a factores de riesgo cardiovascular, y permiten otorgar a la evaluación del PC un valor pronóstico significativo y, por ende, es posible una intervención preventiva.

Además de promover la inflamación de bajo grado y la IR, la excesiva producción de AGL y de adipocinas por el TAV participa en otros mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a incrementar el riesgo cardiovascular (fig. 4).

La OA se asocia a hepatopatía grasa no etílica (HGNE), que se produce por infiltración adiposa de los hepatocitos, en la que el flujo incrementado de AGL procedente de la grasa visceral tiene un papel

significativo<sup>112</sup>. Independientemente de su asociación con el síndrome metabólico, la HGNE puede contribuir por sí sola a favorecer el riesgo cardiovascular y metabólico generando IR, dislipemia, inflamación y estrés oxidativo, que a su vez se ven implicados en el deterioro de la función hepática, con lo que se cierra un círculo vicioso<sup>113</sup>. La reducción de adiponectina se relaciona con la gravedad histológica independientemente de la OA o de los componentes del síndrome metabólico<sup>114</sup>.

Análogamente al depósito de grasa en el hígado, el páncreas y el músculo esquelético, la frecuente disfunción cardíaca que acompaña a la obesidad puede estar, al menos parcialmente, relacionada con el depósito intramiocárdico de triglicéridos, que es 5-6 veces superior que en sujetos no obesos<sup>115</sup>, y favorecer la aparición de insuficiencia cardíaca. En consonancia con estos datos, el tratamiento de la obesidad mediante *bypass* gástrico reduce la masa ventricular y mejora su función<sup>116</sup>.

El depósito adiposo centrípeto se asocia a síndrome de apneas obstructivas del sueño, que es otro elemento potenciador del RCM porque favorece la activación del sistema nervioso simpático, la hipertensión arterial y el aumento de citocinas proinflamatorias y protrombóticas.

La OA se ha mostrado ligada a otros procesos patológicos como diferentes tipos de cáncer<sup>117,118</sup> y la infertilidad<sup>119</sup>.

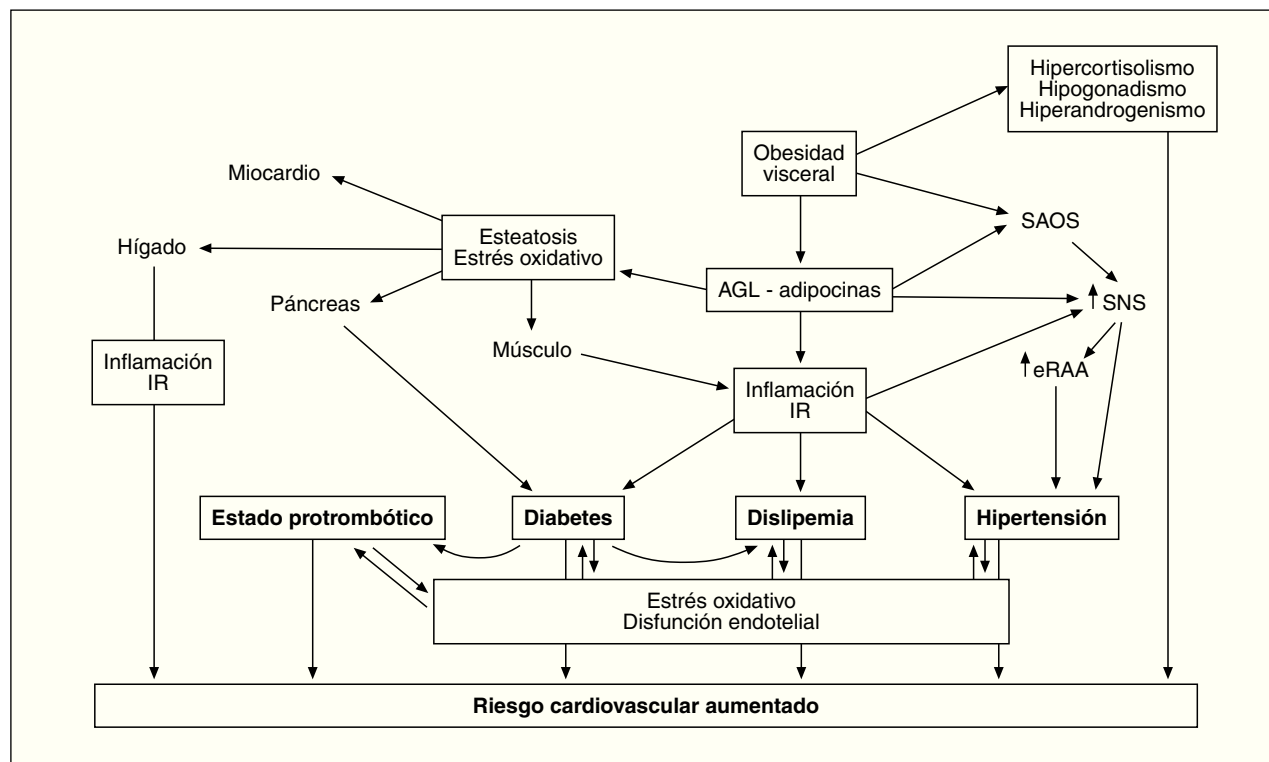


Fig. 4. Fisiopatología del riesgo cardiovascular aumentado inducido por la obesidad visceral. AGL: ácidos grasos libres; eRAA: eje renina-angiotensina-aldosterona; IR: resistencia insulínica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SNS: sistema nervioso.



**La condición metabólica de la obesidad es función del tejido adiposo visceral**

Asumiendo que el TAV es fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico y sus complicaciones, es factible que haya disociación entre la magnitud de la obesidad y la dimensión del TAV, de modo que existan pacientes con aumento de TAV e IMC normal. A este tipo de pacientes se los denomina normoponderales metabólicamente obesos (NPMO)<sup>120</sup> y en ellos se observa aumento de TAV > 100 cm<sup>2</sup> medido con TC y rasgos analíticos de IR. Su prevalencia puede alcanzar un 13-18%<sup>121</sup>. Tanto el bajo peso al nacer como la raza (frecuente en japoneses y estadounidenses asiáticos) son factores que favorecen el desarrollo de este trastorno.

El cuadro opuesto, es decir, los obesos metabólicamente normales (OMN), son individuos con IMC > 30 que no muestran signos de IR y tienen valores bajos de TAV. Suelen iniciar la obesidad en la infancia y su perfil metabólico es favorable, con HDL elevadas, triglicéridos normales y ausencia de signos de IR. Pueden alcanzar al 20% de la población obesa<sup>121</sup>. En este contexto, se ha observado una relación entre el estado de salud cardiorrespiratoria y la magnitud del TAV independientemente del IMC o del PC<sup>122</sup>.

Los resultados obtenidos tras extirpación quirúrgica del TAV tanto en modelos experimentales como en humanos sustentan su contribución a la comorbilidad inflamatoria y metabólica<sup>123</sup>.

**Lugar de la obesidad abdominal en el concepto y la valoración del riesgo cardiometabólico total**

El papel de la OA como contribuyente directo al riesgo metabólico y cardiovascular aún no está sistemáticamente incorporado a la valoración clásica del RCM. Por una parte, los puntos de corte de la PC para las diferentes razas son controvertidos<sup>4</sup>. Por otro lado, el debate surgido en relación con el papel del síndrome metabólico en la predicción del riesgo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aún persiste<sup>6</sup>. Esencialmente, se cuestiona la contribución al riesgo cardiovascular del síndrome metabólico y sus componentes cuando se tiene en cuenta los factores de riesgo clásicos incluidos en sistemas tradicionales como el de Framingham. Sin embargo, recientemente ha emergido el concepto de RCM propuesto por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Americana del Corazón<sup>124</sup> para determinar el riesgo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aunando los factores de riesgo tradicionales y los incluidos en el síndrome metabólico, cuyo valor predictivo de las alteraciones citadas está demostrado. Despres et al<sup>125</sup> han propuesto la valoración del RCM total añadiendo a los factores tradicionales el estado de síndrome metabólico. Por lo tanto, tratar de sustituir los sistemas tradicionales de predicción del riesgo cardiovascular por el concepto de síndrome metabólico es inadecuado, pero considerar los factores de riesgo incluidos en los criterios del síndrome metabólico parece correcto (fig. 5),

dado que estos trastornos no se incluyen en las escalas clásicas de valoración y su capacidad predictiva de enfermedad cardiovascular es, cuando menos, similar a la de la hipertensión o el tabaquismo<sup>126</sup>.

Dado que la OA sin alteraciones metabólicas acompañantes no puede considerarse necesariamente como un factor de riesgo cardiovascular o de diabetes, es necesario fenotipificar a los individuos con OA para establecer cuál es su riesgo real. De este modo, la hipertrigliceridemia, que junto con el aumento del PC predice la resistencia insulínica, se constituye en un elemento de interés a la hora de evaluar la trascendencia de la OA<sup>125</sup>. Un consenso reciente<sup>127</sup>, elaborado para establecer la importancia clínica del PC, considera que este parámetro puede ser especialmente útil en pacientes con IMC normales o indicativos de sobrepeso, dado que pueden mostrar un RCM aumentado que no se sospecharía midiendo sólo el IMC.

No obstante, es imprescindible contar cuanto antes con estudios prospectivos que informen sobre el carácter predictivo del desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular que tienen los puntos de corte de PC asignados actualmente a las distintas poblaciones étnicas y así conocer si la OA en sí misma constituye un elemento predictor y un heraldo del desarrollo de síndrome metabólico y consecuentemente de diabetes y enfermedad cardiovascular. En tal caso, la intervención terapéutica en fases iniciales previas a la apari-

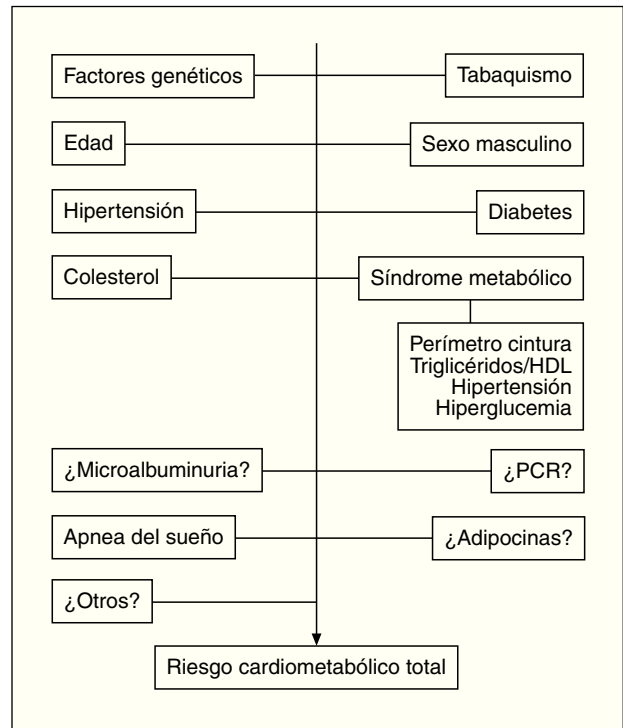


Fig. 5. Concepto de riesgo cardiometabólico total, en el que quedan nuevos elementos por considerar para incrementar el valor predictivo de enfermedad metabólica y cardiovascular. PCR: proteína C reactiva.

ción de complicaciones metabólicas podría tener una relación de coste-beneficio favorable. Asimismo, la incorporación de otros marcadores como el tamaño de las partículas LDL, índices de resistencia insulínica, adiponectina o PCR puede mejorar la actual capacidad predictiva de RCM (fig. 5).

En resumen, la obesidad abdominal desempeña un papel clave en el desarrollo de síndrome metabólico y las complicaciones cardiovasculares y metabólicas. El compartimento visceral, a través de la secreción portal de AGL y citocinas, parece ser el más relacionado con el desarrollo de diabetes mellitus, dislipemia, esteatosis hepática, inflamación y estado protrombótico. Aun cuando no disponemos de elementos precisos de medida, la estimación del PC es un procedimiento sencillo y universalmente aplicable para establecer los riesgos de la obesidad y vigilar su evolución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366:1640-49.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-07.
3. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome —a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
5. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38:52-63.
6. Salvador J. The debate about metabolic syndrome: a cluster of concepts, perspectives, semantics and research. *Obes Metab*. 2007;3:1-4.
7. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278-01.
8. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.
9. Zierath JR, Livingston JN, Thorne A, Bolinder J, Reynisdottir S, Lonnqvist F, et al. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia*. 1998;41:1343-54.
10. Tchernof A, Belanger C, Morisset AS, Richard C, Mailloux J, Laberge P, et al. Regional differences in adipose tissue metabolism in women. Minor effect of obesity and body fat distribution. *Diabetes*. 2006;55:1353-60.
11. Mauriege P, Marette A, Atgie C, Bouchard C, Theriault G, Bukowiecki LK, et al. Regional variation in adipose tissue metabolism of severe obese premenopausal women. *J Lipid Res*. 1995;36:672-84.
12. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes*. 2003;52:2490-96.
13. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415:339-43.
14. Lundgren M, Buren J, Ruge T, Myrnas T, Eriksson JW. Glucocorticoids down-regulate glucose uptake capacity and insulin-signaling proteins in omental but not subcutaneous human adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2989-97.
15. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med*. 1995;123:673-75.
16. Tchernof A, Desmeules A, Richard C, Laberge P, Daris M, Mailloux J, et al. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3425-30.
17. Pottratz ST, Bellido T, Mocharla H, Crabb D, Manolagas SC. 17 beta-estradiol inhibits expression of human interleukin-6 promoter-reporter constructs by a receptor-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 1994;93:944-50.
18. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2404-11.
19. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*. 1997;349:1210-13.
20. Mauriege P, Brochu M, Prud'homme D, Tremblay A, Nadeau A, Lemieux S, et al. Is visceral adiposity a significant correlate of subcutaneous adipose cell lipolysis in men? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:736-42.
21. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation*. 2003;107:1626-31.
22. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116:1234-41.
23. Li Y, Bujo H, Takahashi K, Shibasaki M, Zhu Y, Yoshida Y, et al. Visceral fat: higher responsiveness of fat mass and gene expression to calorie restriction than subcutaneous fat. *Exp Biol Med*. 2003;228:118-23.
24. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol*. 2003;285:E527-33.
25. Dolinkova M, Dostalova I, Lacinova Z, Michalsky D, Haluzikova D, Mraz M, et al. The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;291:63-70.
26. Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3215-21.
27. Blüher M, Williams CJ, Kloting N, His A, Ruschke K, Oberbasch A, et al. Gene expression of adiponectin receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameters and is altered in response to physical training. *Diabetes Care*. 2007;30:3110-5.
28. Von Eyben FE, Kroustrup JP, Larsen JF, Celis J. Comparison of gene expression in intra-abdominal and subcutaneous fat. A study of men with morbid obesity and nonobese men using microarray and proteomics. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1030:508-36.
29. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitani S, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1195-200.

30. Rosmond R. The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome. *Obes Res.* 2002;10:1078-86.
31. Laye MJ, Thyfault JP, Stump CS, Booth FW. Inactivity induces increases in abdominal fat. *J Appl Physiol.* 2007;102:1341-7.
32. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol.* 2006;95:136-47.
33. Weinberg ME, Manson JE, Buring JE, Cook NR, Seely EW, Ridker PM, et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism.* 2006;55:1473-80.
34. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 2003;52:908-15.
35. Van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ, Bos MB, Smit JW, Roelfsema F, et al. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:455-62.
36. Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24 Suppl 2:S47-9.
37. Desbriere R, Vuaroqueaux V, Achard V, Boullu-Ciocca S, Labuhn M, Dutour A, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA is increased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients. *Obesity.* 2006;14:794-98.
38. Branth S, Ronquist G, Stridsberg M, Hambraeus L, Kindgren E, Olsson R, et al. Development of abdominal fat and incipient metabolic syndrome in young healthy men exposed to long-term stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:427-35.
39. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:77-110.
40. Engeli S, Jordan J. The endocannabinoid system: body weight and metabolic regulation. *Clin Cornerstone.* 2006;8 Supl 4:S24-35.
41. Williams CM, Kirkham TC. Observational analysis of feeding induced by delta 9-THC and anandamide. *Physiol Behav.* 2002;76:241-50.
42. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol.* 2003;63:908-14.
43. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2005;115:1298-05.
44. Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes.* 2005;29:183-7.
45. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Janke J, Batkai S, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes.* 2005;54:2838-43.
46. Rahmouni K, Mark AL, Haynes WG, Sigmund CD. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E891-5.
47. Amador N, Guizar JM, Malacara JM, Perez-Luque E, Paniagua R. Sympathetic activity and response to ACE inhibitor (enalapril) in normotensive obese and non-obese subjects. *Arch Med Res.* 2004;35:54-8.
48. Ryan AS, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2004;27:1699-05.
49. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2:536-43.
50. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007;153:907-17.
51. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity.* 2008;16:887-92.
52. Fruhbeck G, Salvador J. Role of adipocytokines in metabolism and disease. *Nutr Res.* 2004;24:803-26.
53. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal 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:E827-47.
54. Wellen K, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1785-8.
55. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest.* 2006;116:33-5.
56. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006;116:1494-505.
57. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:327-34.
58. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
59. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem.* 2003;278:13740-6.
60. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 3:14-23.
61. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;301:1045-50.
62. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994;43:1271-8.
63. Dzienis-Strackowska S, Strackowski M, Szlachowska M, Stepien A, Kowalska I, Kinalska I. Soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2003;26:875-80.
64. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E527-33.
65. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology.* 2003;144:2195-200.
66. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:272-8.
67. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res.* 2003;11:525-31.
68. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102:2165-8.

69. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, De Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003;108:1917-23.
70. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116:1784-92.
71. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:871-6.
72. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:35-42.
73. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288:1102-7.
74. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8:731-7.
75. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360:57-8.
76. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H1655-63.
77. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42:231-4.
78. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318-23.
79. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102:1296-01.
80. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105:2893-8.
81. Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005;54:2911-6.
82. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178:1748-58.
83. Harle P, Straub RH. Leptin is a link between adipose tissue and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:454-62.
84. Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Silva C, Pastor C, Rotellar F, Gil MJ, et al. Increased cardiovascular risk markers in obesity are associated with body adiposity: role of leptin. *Thromb Haemost*. 2006;95:991-6.
85. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300:674-8.
86. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307-12.
87. Kunnari A, Ukkola O, Paivansalo M, Kesaniemi YA. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2755-60.
88. Aquilante C, Kosmiski LA, Knutsen SD, Zineh I. Relationship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines and components of the metabolic syndrome in adults. *Metabolism*. 2008;57:494-501.
89. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2200-7.
90. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105:804-9.
91. Bosch M, Lopez-Bermejo A, Vendrell J, Musri M, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating IL-18 concentration is associated with insulin sensitivity and glucose tolerance through increased fat-free mass. *Diabetologia*. 2005;48:1841-3.
92. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:2109-14.
93. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E1253-61.
94. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Mol Endocrinol*. 2008 [Epub ahead of print].
95. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Silva C, Rotellar F, et al. Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass. *Clin Endocrinol*. 2008;69:208-15.
96. Catalán C, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Silva C, Rotellar F, Gil MJ, et al. Expression of caveolin-1 in human adipose tissue is upregulated in obesity and obesity-associated type 2 diabetes mellitus and related to inflammation. *Clin Endocrinol*. 2008;68:213-9.
97. Rebuffe-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Bjorntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism*. 1989;38:453-8.
98. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004;113:1582-8.
99. Skilton MR, Celermajer DS. Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *Int J Obes*. 2006;30:1041-9.
100. Glowinska B, Urban M, Peczyńska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism*. 2005;54:1020-6.
101. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1752-61.
102. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res*. 2004;12:180-6.
103. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:379-84.
104. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønnelund A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Waist circumference and body composition in relation to all-cause mortality in middle-aged men and women. *Int J Obes*. 2005;29:778-84.

105. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Int Med*. 2004;164:1066-76.
106. Kuk JL, Karzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity*. 2006;14:336-41.
107. Fuster V. Obesity: a challenge for science and society. *Nature Clin Pract*. 2005;2:1.
108. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403-14.
109. Chuang SY, Chou P, Hsu PF, Cheng HM, Tsai ST, Lin IF, et al. Presence and progression of abdominal obesity are predictors of future high blood pressure and hypertension. *Am J Hypertens*. 2006;19:788-95.
110. Gomez-Ambrosi J, Pastor C, Salvador J, Silva C, Rotellar F, Gil MJ, Catalan V, et al. Influence of waist circumference on the metabolic risk associated with impaired fasting glucose: effect of weight loss after gastric bypass. *Obes Surg*. 2007;17:585-91.
111. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007;116:1942-51.
112. McCullough AJ. Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 1:S17-29.
113. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2005;54:3140-7.
114. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:679-83.
115. Sharma S, Adrogue JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692-700.
116. Willens HJ, Chakko SC, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Castrillon JC, et al. Effects of weight loss after gastric bypass on right and left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*. 2005;95:1521-4.
117. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:S843-57.
118. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:S836-42.
119. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas*. 2006;54:363-71.
120. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese", normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:1617-21.
121. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2569-75.
122. Wong SL, Katzmarzyk P, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Cardiorespiratory fitness is associated with lower abdominal fat independent of body mass index. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:286-91.
123. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:193-9.
124. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1697-9.
125. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
126. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1251-7.
127. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1197-02.