

ACTUALIZACIÓN

AVANCES EN OBESIDAD

Carlos Olimpo Mendivil Anaya¹, Iván Darío Sierra Ariza²

1. Médico con entrenamiento en Lípidos y Diabetes, Especialista en Estadística. Profesor Adjunto e Investigador, * División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia
2. Médico especialista en Diabetes y Nutrición, Profesor Titular y Maestro Universitario, Coordinador División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

* Correspondencia: carlosolimpo@hotmail.com

Resumen

La obesidad se ha tornado una de las mayores amenazas para la salud del público, por su creciente incidencia y por su capacidad de inducir patologías crónicas en casi todos los sistemas del organismo. En los últimos quince años se han conseguido avances en la comprensión de la enfermedad que superan los alcanzados durante los cien años anteriores; ello ha creado una base racional para nuevas terapias capaces de prevenir o revertir la obesidad. Este artículo resume varios de los principales avances en el área, con especial énfasis en cinco aspectos: la epidemiología de la obesidad, la regulación del peso corporal, la endocrinología del tejido adiposo, los subtipos metabólicos de obesidad y la relación entre obesidad y dislipidemias.

Palabras clave. Obesidad, peso corporal, estudios epidemiológicos, tejido adiposo, dislipidemias.

Summary

Obesity is a major threat to the population health. Both its increasing incidence and its ability to induce chronic pathologies in virtually all system of human body. Significant advances have been attained during the last fifteen years, in the understanding of this condition, surpassing those made in all the preceding century; and potentially facilitating the development of new therapies to prevent and treatment obesity. This paper summarizes several of the main recent advances in the area, focusing on five principal aspects: epidemiology of obesity, body weight regulation, endocrinology of adipose tissue, metabolic subtypes of obesity and obesity and its relationship with dyslipidemia.

Key words. Obesity, body weight, epidemiologic studies, adipose tissue, dyslipidemia.

Introducción

La obesidad es una de las patologías en cuya comprensión se han dado los más rápidos avances en los últimos años y una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes de todo médico general o especialista.

Esta revisión busca abordar algunos de los avances recientes más relevantes en epidemiología de la obesidad, regulación del peso corporal, endocrinología del adipocito, subtipos metabólicos de obesidad y obesidad y dislipidemias.

Avances en epidemiología de la obesidad

“La obesidad es una acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, a un nivel tal que deteriora la salud”, afirma la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).

Esta definición conceptual de obesidad conlleva ciertas dificultades para transformarla en una definición operativa. ¿Qué tanto deterioro es necesario para que pueda considerarse significativo en términos de salud?. Ese nivel de acumulación adiposa capaz de deteriorar la salud, ¿Es el mismo para todos los individuos?, y si no lo es, ¿Qué factores modifican el umbral a partir del cual la adiposidad lesiona la salud?.

Esa dificultad en la homogenización de criterios hace muy difícil comparar las tasas de incidencia y prevalencia entre diferentes poblaciones o dar un consolidado global. Adicionalmente, la prevalencia de la obesidad se incrementa con la edad, y la distribución étnica de la población es diferente de país a país, por lo que debieran compararse siempre las tasas ajustadas por edad que no siempre se reportan en los estudios.

A pesar de las limitaciones en la cuantificación de la carga de sobrepeso en la sociedad, en un

punto existe consenso: la obesidad es la gran epidemia del siglo XXI.

En los EEUU, primera potencia económica de la actualidad; la situación se constituye en una alarma inminente para todas las naciones del mundo: El 65% de los individuos adultos tiene algún grado de sobrepeso, índice de masa corporal mayor a 25kg/m^2 ($\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) y lo peor, 30,5% de los adultos son obesos, $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (2).

Antes que centrarse en las cifras globales y regionales, vale la pena examinar cuál puede ser el origen de la epidemia que estamos presenciando.

Podría pensarse que la situación actual de la población adulta se debe a un fenómeno sociocultural transitorio y que en las generaciones futuras la situación puede mejorar. Sin embargo lo que encontramos al examinar las cifras en la niñez y adolescencia hace que la preocupación aumente: en EEUU 10% de los niños de 2-5 años y 15% de los menores de 6-19 años tiene un IMC superior al percentil 95 para el género y la edad (Obesidad) (3). Esto significa que lo más probable es que cuando los niños y adolescentes de hoy lleguen a la edad adulta, la epidemia de sobrepeso y obesidad se haya expandido aún más.

¿Cuál es la causa de esta epidemia? Los dos determinantes del peso de un individuo son su carga genética individual y el medio ambiente al que se encuentra expuesto.

Como es en los últimos 30 años que se ha generado la epidemia de obesidad, uno de los dos factores debe haberse modificado notoriamente en ese lapso. Los cambios en el genoma de la población o especie, por pequeños que sean; se producen a lo largo de periodos muy prolongados, por tanto es poco probable que una modificación del genoma se haya producido en tan sólo 30 años.

Todo el proceso de industrialización masiva, especialmente en el transporte, las telecomunicaciones y la microelectrónica, se dió en la segunda mitad del siglo XX; de manera que el principal sospechoso como responsable del incremento agudo en la prevalencia de obesidad y sobrepeso es el medio ambiente.

Los elementos medio ambientales que determinan el peso corporal son esencialmente la ingesta calórica y el nivel de actividad física. Efectivamente, la ingesta calórica se ha modificado en los últimos 30 años; si bien no lo suficiente como para explicar toda la epidemia, si de manera constante y en la mayor parte de las poblaciones. Las causas de una mayor ingesta calórica *per cápita* son: mayor disponibilidad de energía *per cápita*, es necesario realizar un esfuerzo mucho menor para acceder a los alimentos que aportan calorías (4). Mayor número de comidas ingeridas fuera de casa: ello hace que se incremente el consumo de alimentos pobres en fibra y agua y energéticamente muy densos (5,6). Mayor consumo de bebidas gaseosas: la mayoría de las personas no perciben “tomarse una gaseosa” como una ingesta calórica y muchos niños y adultos llegan a ingerir 4-5 bebidas gaseosas en un sólo día (cada gaseosa no dietética contiene aproximadamente 140 calorías) (6-8). Incremento en los *tamaños* de las porciones: aunque cualitativamente la composición de la dieta sea similar, el tamaño promedio de las porciones; especialmente de alimentos fuente de carbohidratos complejos, se ha incrementado (4,8).

El segundo factor medioambiental que influye decisivamente en la regulación del peso corporal es el nivel de actividad física y es tal vez el que más dramáticamente se ha modificado desde finales del siglo XX. Para encontrar las principales causas de la reducción en los niveles de actividad física debemos revisar cuáles son las fuentes de gasto calórico por trabajo en la

vida de cualquier ser humano:

Las labores del hogar: con el advenimiento y la proliferación de los electrodomésticos, el esfuerzo físico que demandan las labores caseras se ha disminuido notablemente (9). La tecnología nos ahorra una gran cantidad de tiempo y la tecnología nos ayuda a desperdiciar ese mismo tiempo (TV, videojuegos).

La locomoción-transporte: en el pasado el desplazamiento pedestre y la bicicleta eran medios de transporte importantes en la sociedad. Los vehículos, ascensores, escaleras eléctricas y controles remotos hacen que se requiera el mínimo de contracción muscular para desplazarse y cumplir una función y que la actividad física de transporte sea casi nula (9).

El trabajo-empleo: casi todos los procesos productivos se han mecanizado, de manera que la mayor carga de trabajo es asumida por las máquinas y las personas suelen trabajar sentadas o en posición de pié pero sin realizar desplazamientos (9).

Actividad física en el colegio: en el pasado era habitual que las tardes de los niños y adolescentes estuvieran copadas por actividades de alto gasto energético: jugar fútbol, escalar árboles, ir al río, montar bicicleta, etc. Hoy esas actividades han sido suplantadas por los videojuegos, el televisor, el internet; de manera que el niño crece y se forma sedentariamente, cambiar este estilo de vida en la edad adulta será más difícil.

Actividad física de tiempo libre: contrariamente a la opinión general, la cantidad de “ejercicio” que hace la gente se ha mantenido relativamente constante durante los últimos 30 años. De hecho, la práctica deportiva se ha popularizado mucho en los años mas recientes (9). La epidemia de obesidad avanza a pesar de la prolifera-

ción de gimnasios, clubes deportivos, equipos caseros de ejercicio, etc.

De lo anterior podemos concluir que el verdadero germen de la epidemia de obesidad se encuentra en la vida diaria, en el estilo de vida de la sociedad occidental, promovido como exitoso y digno de imitar por los medios masivos de comunicación.

Lo realmente preocupante en esta epidemia son las consecuencias que acarrea para el individuo y la sociedad.

Enfermedad cardiovascular: la obesidad debe considerarse un factor de mayor riesgo para enfermedad cardiovascular.

En el estudio Framingham, la cohorte más prolongada que se ha realizado en medicina, se analizó el índice de masa corporal (IMC) de 5209 individuos entre 35-75 años después de 44 años de seguimiento (10).

Tener preobesidad se asoció con un riesgo 21% superior de enfermedad cardiovascular (ECV) en hombres (IC95% 5-40%) y 20% superior en mujeres (IC95% 3-41%) respecto a las personas en normopeso. Para los individuos con obesidad, el riesgo se incrementó 46% en hombres (IC95%=20-77%) y 64% en mujeres (IC95%=37-98%).

El riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA) fue el doble en los hombres y mujeres obesos respecto a las personas en normopeso, de manera que la obesidad incrementa el riesgo directa e indirectamente a través del desarrollo de HTA (además de dislipidemia, diabetes, inflamación crónica e hipercoagulabilidad).

Los investigadores encontraron que el 23% del riesgo poblacional de ECV en hombres y el 15%

en mujeres se puede atribuir al exceso de peso corporal.

En otros trabajos enfocados al impacto del sobrepeso en la adolescencia sobre el riesgo de ECV en la adultez, se ha encontrado que los adolescentes con algún grado de sobrepeso tienen el doble de riesgo de morir de ECV en la adultez respecto a sus coetáneos en normopeso. Por tanto, se debe erradicar el concepto de obesidad como un factor de riesgo "menor" para enfermedad cardiovascular.

Enfermedad cerebrovascular: el riesgo de ataque cerebrovascular (ACV) isquémico se incrementa con el IMC y el ICC (índice cintura cadera) tanto en hombres como en mujeres (11-13).

Diabetes Mellitus 2: el 80% del riesgo poblacional de diabetes se puede atribuir a la combinación de sobrepeso e inactividad física (14). No sólo el IMC, sino diversos indicadores de adiposidad (que examinaremos más adelante) se correlacionan con el riesgo de desarrollar DM: ganancia de peso en la adultez, perímetro de la cintura (PC), índice cintura cadera (ICC).

Cáncer: según el segundo estudio de prevención de cáncer de EEUU, que incluyó poco menos de un millón de personas observadas durante 16 años, el exceso de peso corporal incrementa el riesgo de morir de al menos 15 cánceres diferentes: cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de vesícula, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de riñón, linfoma No-Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de mama, cáncer de útero (no cervical), cáncer de cervix y cáncer de ovario.

Un hallazgo inesperado en este estudio fue una aparente relación inversa entre IMC y muerte

por cáncer de pulmón. Por supuesto se trataba de un factor de confusión: entre las personas con IMC altos había menos fumadores (recordemos el efecto adelgazante del cigarrillo por las propiedades adrenérgicas de la nicotina), pero el sobrepeso no ofrece ningún tipo de “protección” frente al cáncer de pulmón. Cuando el análisis se restringió a las personas que no fumaban, la relación inversa IMC-muerte por cáncer de pulmón desapareció.

Osteoartritis: el sobrepeso y la obesidad incrementan notablemente el riesgo de osteoartritis, especialmente de la cadera y en segundo lugar de la rodilla (16), que aunque no impactan las cifras de mortalidad, causan dolor y discapacidad severos, deteriorando sensiblemente la calidad de vida.

Otras patologías: como si no fuera suficiente, el sobrepeso también ocasiona o potencia la aparición de varias patologías más, entre ellas: apnea del sueño (17), asma (18), cataratas (19), hipertrofia benigna de próstata (20), irregularidades menstruales (18), complicaciones del embarazo (18) y depresión (18).

Impacto sobre calidad de vida: el paciente obeso es discriminado y rechazado socialmente, tiene dificultades para conseguir un trabajo bien remunerado, sus pólizas de seguros de vida y de salud son más costosas, tiene una menor vitalidad y en muchos casos es sujeto de burla y humillación (21).

Avances en regulación del peso corporal

Los finos mecanismos que regulan las oscilaciones del peso corporal involucran virtualmente todos los sistemas del organismo, pero existen dos centros de operaciones donde se genera e integra la mayor parte de la información: el hipotálamo y el sistema gastrointestinal.

Regulación hipotalámica del peso corporal: en la década pasada se descubrieron los principales neurotransmisores implicados en la regulación hipotalámica del apetito y el gasto energético corporal: neuropéptido Y (NPY) y proteína relacionada con agouti (AgRP) como señales promotoras del apetito (orexígenas) e inductoras de descensos en el gasto calórico; y hormona alfa-estimulante de los melanocitos (α -MSH) y transcriptor relacionado con cocaína y anfetaminas (CART) como señales inhibitoras del apetito (anorexígenas) e inductoras de incrementos en el gasto calórico (22).

Dos sitios cuya ubicación y características neuroanatómicas les permiten jugar un papel crucial en la regulación del peso corporal son el núcleo arcuato y la eminencia media del hipotálamo. Estos dos núcleos hipotalámicos se encuentran excluidos de la barrera hematoencefálica, lo que los hace accesibles a señales que viajan en el torrente circulatorio e informan sobre las condiciones energéticas y metabólicas en el resto del cuerpo (23).

Las neuronas del núcleo arcuato tienen la mayor concentración de receptores para leptina (una proteína secretada por el tejido adiposo que reduce el apetito e incrementa el gasto energético) en todo el sistema nervioso central (SNC) (22).

Varios tejidos involucrados en la homeostasis energética producen hormonas que tienen receptores en las neuronas de los núcleos arcuato y de la eminencia media. Algunas de estas hormonas son: insulina proveniente del páncreas (24), Leptina proveniente del tejido adiposo (22) y Ghrelin proveniente del estómago (25).

La unión de estas hormonas a sus receptores ocasiona en las neuronas del núcleo arcuato el disparo de un impulso nervioso que viaja al núcleo *paraventricular* del hipotálamo, donde se

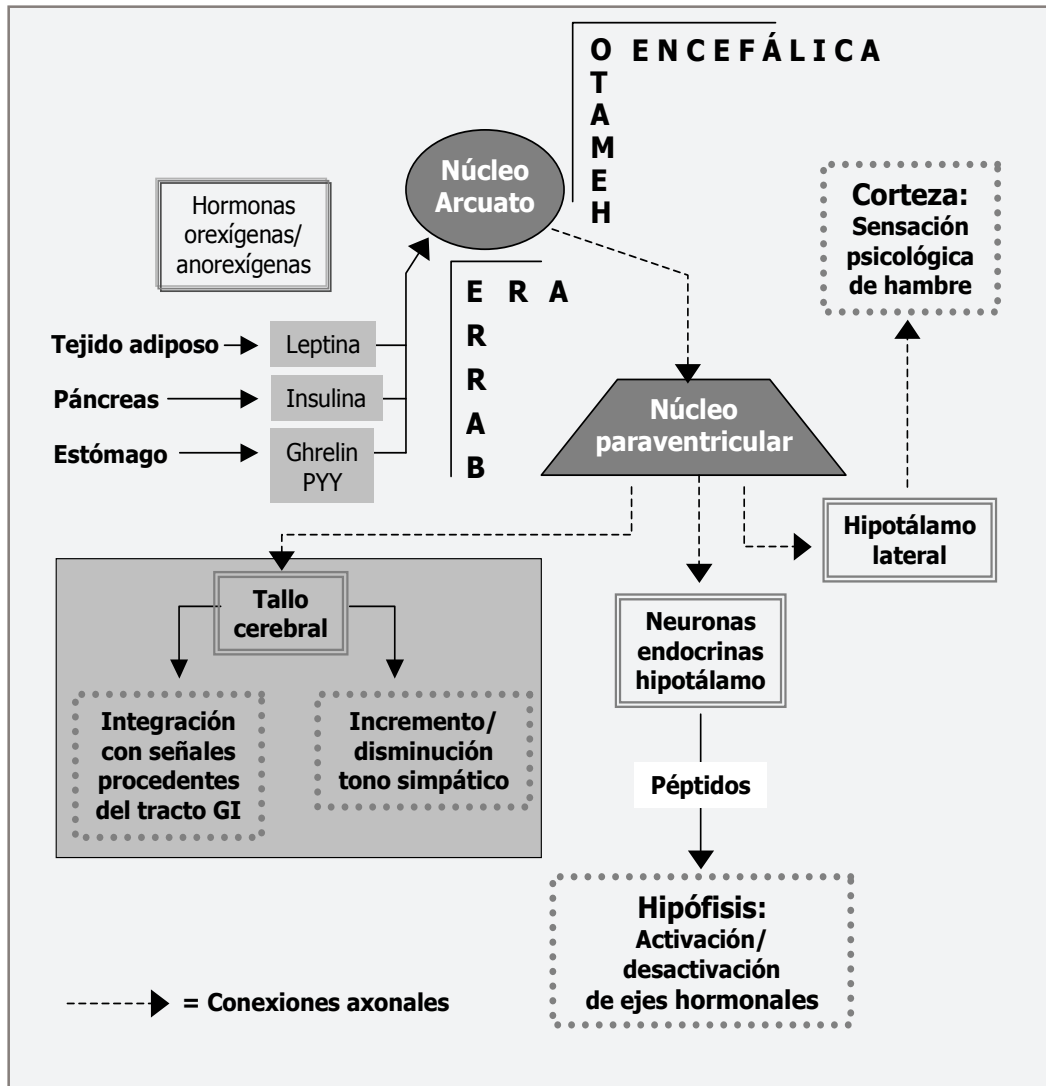


Figura 1. Regulación hipotalámica del gasto energético y el apetito.

integran las aferencias (26). Los axones de estas neuronas del núcleo *paraventricular* parten hacia las neuronas endocrinas del hipotálamo, involucradas en la regulación de los principales ejes hormonales (tirotrópico, corticotrópico, somatotrópico, gonadotrópico) y hacia las neuronas de los núcleos reguladores del sistema simpático en el tallo cerebral (22).

Así, se genera una respuesta hormonal y metabólica de acuerdo a la información procedente del páncreas, del tejido adiposo y del siste-

ma gastrointestinal. El hambre es una sensación que tiene muchos condicionantes psicológicos y conductuales. El sustrato para éstos componentes de la sensación de hambre parece encontrarse en las fibras que del núcleo paraventricular parten hacia la corteza cerebral (27).

Las interesantes interacciones hipotalámicas que participan en la regulación del apetito y el gasto energético se resumen en la figura 1.

El punto de esta intrincada red donde probable-

Tabla 1. Efectos metabólicos de los neuropéptidos hipotalámicos

	Péptidos orexígenos		Péptidos anorexígenos	
	NPY	AgRP	α -MSH	CART
Peso corporal	Incrementa	Incrementa	Disminuye	Disminuye
Masa grasa	Incrementa	Incrementa	Disminuye	Disminuye
Apetito	Incrementa	Incrementa	Disminuye	Disminuye
Eje tirotrópico	Disminuye	Disminuye	Incrementa	???
Eje adrenal	Incrementa	No afecta	???	???
Tasa metabólica	Disminuye	Disminuye	Incrementa	Incrementa

NPY=Neuropéptido Y, AgRP=Proteína relacionada con Agouti, α -MSH=Hormona estimulante de los melanocitos- α , CART=Transcripto relacionado con cocaína y anfetaminas.

mente se está realizando la búsqueda más intensa de blancos farmacológicos para el tratamiento de la obesidad está en los neurotransmisores involucrados en la regulación del apetito (NPY, AgRP, α -MSH, CART) y en sus receptores, que se encargan de transmitir las señales hormonales periféricas para que sean integradas en el núcleo paraventricular del hipotálamo (28).

Estudios en los que se ha realizado infusión directa de estos neurotransmisores en el hipotálamo de animales de experimentación, han permitido evidenciar los efectos que cada uno de ellos tiene en los procesos que regulan la homeostasis energética. La tabla 1 resume los principales efectos de los neurotransmisores mencionados de acuerdo a lo encontrado en estudios experimentales (27).

El tubo digestivo en la regulación del peso corporal: el tracto gastrointestinal (GI) produce varias hormonas peptídicas con efectos en la regulación del peso corporal, se conoce una fuertemente orexígena y varias anorexígenas.

Ghrelin: identificado inicialmente como un secretagogo de hormona de crecimiento (GH) (análogo de GHRH), sólo después de varios años

se identificó su fuerte poder orexigénico. El Ghrelin se produce primordialmente en las células oxínticas del estómago, y alrededor del 70% del Ghrelin presente en la circulación sistémica se produce en el estómago (29).

Las concentraciones plasmáticas de Ghrelin se incrementan progresivamente durante el ayuno hasta llegar a un pico justo antes de empezar a comer; y luego caen bruscamente después de la ingesta. Se piensa por tanto que Ghrelin funciona como un iniciador de las comidas. Sus niveles también se alteran con el ciclo circadiano, siendo mayores en la mañana que en la tarde. Se han identificado receptores para Ghrelin en el SNC, el músculo, el corazón, el hígado, el riñón, la placenta, el tejido adiposo y las células inmunitarias, que dan cuenta de cuán amplio puede ser su espectro de acción. La administración parenteral de Ghrelin incrementa alrededor de 30% la ingesta calórica en humanos voluntarios sanos (29-31).

Péptido YY: si bien pertenecen a la misma familia (la llamada familia PP-fold), el péptido YY (PYY) es diferente al neuropéptido Y (NPY). El polipéptido pancreático (PP), el NPY y el PYY tienen la misma cantidad de aminoácidos y una composición similar, sin

embargo sus propiedades fisiológicas son considerablemente diferentes.

El péptido YY es procesado después de ser secretado por una peptidasa (dipeptidil peptidasa IV–DPP IV), lo cual le permite atravesar la barrera hematoencefálica (32-33), lo que le brinda la posibilidad de acceder directamente al SNC sin precisar de la “traducción” del núcleo arcuato.

A diferencia de Ghrelin, la mayor secreción de PYY se produce en las porciones distales del tracto GI, y especialmente después de la ingesta de comidas ricas en grasa. Los niveles plasmáticos de PYY son muy bajos en pacientes con obesidad acentuada. La administración parenteral de PYY reduce significativamente la ingesta calórica diaria en humanos, tanto en pacientes obesos como en voluntarios sanos (32,33).

GLP-1 y oxintomodulina: la oxintomodulina (OXM) y el GLP-1 (péptido similar al glucagón-1) son productos del mismo gen del glucagón. El gen del preproglucagón, que se expresa en el SNC, el páncreas y en las células L del tracto GI, produce una proteína grande que se corta (*edita*) de manera diferente en cada tejido dando lugar a diferentes péptidos hormonales (34).

En las células alfa del páncreas se producen glucagón, GLP-1 y GLP-2; mientras que en el SNC e intestino se producen OXM, GLP-1, GLP-2 y otra proteína de función desconocida. Los niveles plasmáticos de GLP-1 y OXM se incrementan notoriamente después de comer, y de forma proporcional al contenido calórico de la comida.

La administración intravenosa (IV) de GLP-1 genera una reducción de 12% en la ingesta calórica en humanos (35). Sin embargo, la administración de GLP-1 en pacientes no diabéticos

puede inducir hipoglucemia (36) (por su efecto positivo sobre la secreción de insulina), por tanto su potencial uso en la terapéutica de la obesidad tiene importantes limitaciones. Parte del efecto anoréctico de GLP-1 se produce por inhibición en la producción de Ghrelin (35,36).

En general, el organismo humano cuenta con mecanismos mucho más robustos y redundantes para protegerse de la hambruna que para protegerse de la obesidad, y la respuesta adaptativa a la falta de calorías es más eficaz que la respuesta al exceso energético. También por ello sigue en progreso la epidemia de obesidad.

Avances en endocrinología del tejido adiposo

Durante mucho tiempo existió el concepto de que el tejido adiposo era fundamentalmente un tejido especializado en almacenar y movilizar depósitos de grasa cuando se hiciera necesario, y que su participación en los fenómenos homeostáticos era mínima.

Hoy en día sabemos que el tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino sumamente activo y con una vasta capacidad de adaptación. Por tanto es esencial comprender: que el tejido adiposo no es simplemente un acúmulo de grasa y que tampoco es un acúmulo de adipocitos. Y que todos los demás tipos celulares presentes en el tejido adiposo (células estromales, células endoteliales, células nerviosas, células inmunitarias) desempeñan un rol en la biología del tejido adiposo, especialmente en la homeostasis energética.

Prueba de que es el mal funcionamiento del tejido adiposo y no sólo su hipertrofia lo que ocasiona efectos negativos en la salud, es el hallazgo de características del síndrome metabólico en animales y humanos con deficiencia de tejido adiposo o lipodistrofia (37).

Tabla 2. Principales sustancias con función endocrina producidas y receptores expresados, por el tejido adiposo

El tejido adiposo influencia múltiples funciones locales y a distancia, pues produce:	Y puede responder a diferentes estímulos porque posee:
HORMONAS	RECEPTORES DE MEMBRANA
Leptina Adiponectina Adipsina Resistina	Receptor de insulina Receptor de glucagón Receptor de hormona de crecimiento Receptor de TSH Receptor de gastrina-colecistocinina Receptor de GLP-1 Receptores de angiotensina II tipos 1 y 2
PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN COAGULACIÓN	RECEPTORES NUCLEARES
Angiotensinógeno Inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI-1) Factor tisular de la coagulación	Receptor de glucocorticoides Receptor de vitamina D Receptor de hormona tiroidea Receptor de andrógenos Receptor de estrógenos Receptor de progesterona
PROTEÍNAS RELACIONADAS CON LA FUNCIÓN INMUNE	RECEPTORES DE MEMBRANA TIPO CITOCINA
Factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a) Interleucina 6 (IL-6) Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) Factor B del complemento	Receptor de leptina Receptor de IL-6 Receptor de FNT-a
ENZIMAS DEL METABOLISMO DE LÍPIDOS	
Lipoproteínlipasa-1 (LPL-1) Proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC) Apoproteína E	
ENZIMAS DEL METABOLISMO DE ESTEROIDES	
Aromatasa CP450 dependiente 17 b-hidroxiesteroide deshidrogenasa 11 b-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1	

* Modificado de (7)

En la tabla 2 se resumen las principales sustancias con función endocrina secretadas por el tejido adiposo, algunas de las cuales serán comentadas; así como los principales receptores hormonales que expresa. La diversidad de hormonas secretadas y receptores expresados da idea de la multiplicidad de funciones del tejido adiposo.

Leptina: hormona peptídica estructuralmente

similar a las citocinas y es producida por el tejido adiposo en proporción a la masa de tejido adiposo y el balance energético. La producción de leptina es mayor en el tejido adiposo subcutáneo que en el visceral (38,39).

Como se mencionó anteriormente, existen receptores para leptina en el hipotálamo, encargados de regular el apetito y el gasto energético,

pero también se expresan receptores de leptina en el músculo y en la célula beta del páncreas (40), lo que permite generar nuevas hipótesis sobre los nexos existentes entre obesidad y diabetes. La leptina es una señal de adiposidad, que funciona como un estímulo al “lipostato” hipotalámico indicando que ya hay suficiente tejido adiposo y es hora de reducir la ingesta e incrementar el gasto calórico.

Cuando se descubrieron la leptina y su receptor en 1994-1996, se pensó que la suplementación externa de leptina podría ser una alternativa terapéutica en el manejo de la obesidad. Sin embargo, cuando se midieron los niveles de leptina en humanos obesos, los niveles estaban usualmente altos, indicando que el problema no era deficiencia de leptina. Al parecer en las personas obesas existen problemas de resistencia a la leptina a nivel posreceptor, o defectos en su transporte a través de la barrera hematoencefálica. Sea cual sea el defecto, la suplementación con leptina sólo es eficaz en individuos con mutaciones que ocasionan producción de leptina insuficiente o defectuosa, y no tiene utilidad en la inmensa mayoría de la población obesa, que de hecho ya tiene leptinemia incrementada (41,43).

La leptina, al unirse a las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, estimula la producción de α -MSH y CART, ocasionando un aumento en la producción de TRH por las neuronas hipotalámicas y por tanto en la actividad del eje tirotrópico. Otras funciones de leptina en las que se está investigando intensamente incluyen: hematopoyesis, producción de citocinas por las células del sistema inmune, proliferación y migración de células endoteliales y efecto acelerador en la curación de heridas (44).

FNT- α : este factor identificado inicialmente en macrófagos y llamado *caquectina*, es también producido por el tejido adiposo y cumple esencial-

mente una función paracrina (sobre células adyacentes) y autocrina (sobre el propio tejido adiposo). Existen dos tipos de receptores de FNT- α y el tejido adiposo expresa ambos (45-46).

En algunos estudios se ha encontrado correlación entre los niveles plasmáticos de FNT- α y la resistencia a la insulina, pero en otros no. Probablemente ésta aparente contradicción se deba a que sólo una pequeña fracción del FNT- α que es secretado sale a la circulación general, la mayor parte cumple su función en el propio tejido adiposo y es degradado *in situ* (47).

El FNT- α inhibe las enzimas involucradas en la captación de ácidos grasos, en la captación de glucosa y en la síntesis de triglicéridos; causando por tanto hiperglucemia e incremento en la concentración de ácidos grasos libres en sangre (48). Cuando FNT- α se une a su receptor en hígado, se estimula la síntesis de colesterol y ácidos grasos, y tanto en tejido adiposo como en hígado, causa resistencia a la insulina, pues activa de cinasas-serina que compiten con el receptor de insulina por la fosforilación de sus sustratos (IRS-1 y 2). El FNT- α es, por tanto; la auténtica *hormona de la resistencia a la insulina*.

Adiponectina: es una hormona producida específicamente por el tejido adiposo y, a diferencia del FNT- α , la mayor parte de su producción llega a la circulación sistémica. Al igual que leptina, se expresa más en tejido adiposo subcutáneo que en tejido adiposo visceral, y su concentración se incrementa cuando la sensibilidad a la insulina mejora.

Para que tenga adecuada actividad biológica, la adiponectina debe estar hidroxilada y glucosilada, lo cual genera varias isoformas de acuerdo al grado de hidroxilación y glucosilación (49,50). Se han identificado dos receptores diferentes de

adiponectina: el receptor adipoR1, que se expresa especialmente en el músculo y el AdipoR2, que se expresa primordialmente en hígado (51). El Adipo R2 tiene mayor afinidad por la adiponectina completa, mientras que el AdipoR1 tiene mayor afinidad por una forma corta de adiponectina generada por proteólisis. Los niveles plasmáticos de adiponectina guardan una fuerte relación inversa con el peso corporal, y una fuerte relación directa con la sensibilidad a la insulina, como se ha demostrado en estudios epidemiológicos y en estudios con intervención farmacológica para mejorar la sensibilidad a la insulina (52,53).

La adiponectina se caracteriza por poseer efectos biológicos que se podrían llamar “protectores” o “antiaterogénicos”: reduce la producción hepática de glucosa, estimula la beta-oxidación de ácidos grasos en hígado, inhibe la adhesión de monocitos al endotelio vascular, inhibe la expresión de receptores basurero (“scavenger”) de LDL en los Macrófagos, inhibe la proliferación y migración de células musculares lisas en la pared arterial, incrementa la fosforilación del receptor de insulina, y por ende todos los demás efectos insulínicos (53).

La adiponectina es, por tanto; la *hormona adipocitaria antidiabética y antiaterogénica*. Ésta versatilidad del tejido adiposo conduce a diferencias en la expresión fenotípica de la obesidad.

Avances en subtipos metabólicos de obesidad

Cada día se pone más en evidencia que la clasificación actualmente vigente de la obesidad basada exclusivamente en el peso corporal es una aproximación bastante limitada a la realidad del problema, más y más médicos notan que algunos pacientes en sobrepeso muestran un perfil metabólico de riesgo relativamente “normal”, a pesar de tener un exceso consi-

derable de grasa corporal.

Obesidad visceral: ya desde 1947 se sugería que las complicaciones frecuentes de los pacientes obesos estaban más relacionadas con la distribución corporal de la grasa que con el exceso de grasa en sí mismo. Estudios epidemiológicos posteriores confirmaron que el contenido de grasa abdominal es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo dos y enfermedad coronaria y de muerte por cualquiera de las dos causas (54,55).

Las dos maneras de determinar el contenido de grasa abdominal más frecuentemente empleadas en clínica son el perímetro de la cintura y el índice cintura/cadera. Cuando se les ha comparado con las técnicas de referencia (Tomografía axial computarizada o resonancia magnética a nivel L4-L5), el perímetro de la cintura ha mostrado una correlación mucho mejor con el contenido de grasa intraabdominal ($r^2=0,64$) (56).

Estudios destinados a evaluar la influencia del contenido de grasa abdominal sobre el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, han comparado tres grupos de pacientes: En normopeso, obesos con contenido normal de grasa visceral y obesos con contenido incrementado de grasa visceral; cuidando que los dos grupos de obesos tuviesen la misma cantidad de grasa corporal total y comparando la respuesta insulinémica a una carga de glucosa.

La tolerancia a la glucosa y la respuesta insulinémica no presentaron diferencias significativas entre los obesos con grasa visceral normal y los delgados, mientras que los obesos con alto contenido de grasa visceral presentaron respuestas glucémicas e insulinémicas significativamente más altas que los otros dos grupos (57).

Obesidad central y LDL pequeña y densa:

cada día surge mas evidencia mostrando que para detectar riesgo cardiovascular no sólo es importante la cantidad de colesterol de LDL, sino las características de la lipoproteína LDL: su tamaño y su densidad.

Los pacientes con obesidad visceral presentan característicamente LDL pequeñas y densas, además de una concentración elevada de Apo B-100 (58). La Apo B-100 es la apoproteína propia de las LDL, con una sola copia por partícula de LDL. Eso significa que cuanto mas Apo B-100 tenga una persona, mayor número de partículas de LDL tiene en su sangre. Si tiene mas partículas de LDL, el colesterol de LDL está repartido entre mas lipoproteínas, y estas serán mas pequeñas y mas densas porque tienen proporcionalmente más proteína y menos colesterol.

En un estudio realizado en Québec, Canadá, se encontró que la tríada: hiperinsulinemia de ayuno, Apo B-100 incrementada y LDL pequeñas y densas; genera un riesgo 20 veces mayor de enfermedad coronaria en hombres adultos (59). Sin embargo sabemos que las tres determinaciones son costosas y poco accesibles para la mayoría de médicos. Pues bien, el mismo grupo de investigación demostró mas adelante que ésta triada tiene un altísimo porcentaje de concordancia con la díada: circunferencia de la cintura mayor a 90 cm y triglicéridos en ayunas mayor a 200 mg/dL.

A la combinación de los dos factores anteriores se le llama *cintura hipertrigliceridémica*, y el 80% de los pacientes con cintura hipertrigliceridémica presentan la tríada de hiperinsulinemia, hiper Apo-B y LDL pequeña y densa (60).

Desde el punto de vista práctico, contamos ahora con una nueva herramienta para identificar rápidamente al paciente obeso en riesgo

cardiovascular: *la cintura hipertrigliceridémica*. *El obeso metabólicamente sano*: la investigación reciente ha dado lugar al concepto de paciente obeso metabólicamente sano (metabolically healthy obese – MHO) (*se emplea MHO en lugar de OMS para evitar confusión*), como aquel paciente obeso que, a pesar de encontrarse fuera de su meta de IMC y tener adiposidad incrementada, no presenta agrupación de factores de riesgo.

El concepto ha tomado fuerza gracias a estudios en los que, al analizar la prevalencia de resistencia a la insulina en la población obesa, se encontró que era mucho menor a la esperada. Se ha estimado que el 20% de los pacientes obesos presentan el fenotipo MHO (61-63).

¿Qué hace que algunos pacientes obesos se encuentren aparentemente “protegidos” contra el desarrollo de las anomalías del síndrome metabólico? y de acuerdo a la evidencia disponible existen al menos tres respuestas:

El contenido de grasa abdominal: en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas en el que se compararon variables metabólicas entre mujeres obesas con agrupación de factores de riesgo y mujeres MHO, se encontró un contenido de grasa visceral 49% menor en las mujeres MHO, el contenido de grasa visceral explicó el 22% de la variación en la sensibilidad a la insulina (64).

La edad de inicio de la obesidad: en el mismo estudio se encontró que aquellas mujeres cuya obesidad se había iniciado antes de los 20 años, tenían mayor probabilidad de ser MHO que aquellas cuya obesidad había iniciado más tarde. Al parecer un inicio temprano dá al organismo mas tiempo para realizar adaptaciones fisiológicas que le permitan preservar la sensibilidad a la insulina. La edad de inicio de la obesi-

dad explicó el 13% de la variación en la sensibilidad a la insulina (64).

El tamaño de los adipocitos: existe evidencia preliminar indicando que las personas con adipocitos hipertróficos pueden tener predisposición a desarrollar resistencia a la insulina. Al parecer las personas cuya obesidad se inicia en la niñez o juventud tienen adipocitos más pequeños que aquellos cuya obesidad se desarrolla en la adultez (65,66).

Contrariamente a lo que indicaría la lógica fisiopatológica, la tasa metabólica en reposo puede ser igual entre las pacientes obesas en riesgo y las pacientes MHO, indicando que debe haber muchos otros factores aún no identificados (muchos de ellos seguramente de carácter genético), que determinan el que una persona deposite más grasa en el tejido visceral y que desarrolle más alteraciones metabólicas (64).

Algunos estudios interesantes sobre el concepto de MHO se han conducido en japoneses luchadores de *sumo*, en quienes la ingesta calórica diaria oscila entre 5000 y 7000 Calorías, y a pesar de ello sus depósitos de grasa visceral se encuentran dentro de niveles normales. Una vez se retiran del deporte profesional, estas personas desarrollan toda la constelación de factores de riesgo propia del obeso en riesgo. Ello indica que otro posible factor protector contra la aparición de factores de riesgo en las personas obesas es un alto nivel de actividad física (67).

El delgado metabólicamente obeso: en contraparte al concepto de MHO, existe el de paciente delgado metabólicamente obeso (Metabolically Obese Normal Weight– MONW), aquel paciente que aunque tiene un IMC normal, porta varios factores de riesgo propios del síndrome metabólico. El paciente MONW usualmente no consulta porque simplemente no encuentra una razón para

hacerlo: suele ser joven y no se vé gordo. A pesar de ello, en su composición corporal tiene un elevado porcentaje de grasa (>23% en hombres y >26% en mujeres) y su tejido adiposo tiene una distribución preferencial hacia el compartimento visceral (68).

Estudios poblacionales han encontrado que alrededor del 18% de las mujeres en la población general pueden ser portadoras del fenotipo MONW, caracterizado por triglicéridos altos, cHDL bajo, tensión arterial ligeramente elevada sin llegar a ser hipertensa (usualmente prehipertensos) hiperinsulinemia y las alteraciones del tejido adiposo previamente descritas (69,70). Dos de las principales características metabólicas del paciente MONW son: menor gasto energético *asociado a la actividad física*, y menor capacidad de almacenamiento de triglicéridos por parte del tejido adiposo (de ahí la hipertrigliceridemia).

Conviene entonces analizar de que dependen la capacidad de almacenamiento de TG por el tejido adiposo y la aparición o no de hipertrigliceridemia.

Obesidad y dislipidemia: es bien conocido que el sobrepeso se asocia a niveles elevados de triglicéridos y niveles disminuidos de colesterol de HDL en sangre (71). Al parecer el nexo se encuentra en la resistencia a la insulina: el individuo con cierta predisposición genética y expuesto a un estilo de vida que lo favorece, gana peso y adiposidad. Los adipocitos se hacen más grandes y resistentes a la insulina, liberando además mediadores locales que inducen resistencia a la insulina en otras células. La acción insulínica en varios tejidos disminuye. Como consecuencia de la falta de acción insulínica, la lipoproteína lipasa (LPL-1), presente en el endotelio y encargada de hidrolizar los TG de las VLDL y los quilomicrones, pierde actividad.

Los TG del plasma no son degradados ni almacenados en tejido adiposo sino que siguen circulando de ahí la hipertrigliceridemia. La hipertrigliceridemia activa excesivamente a la PTEC (proteína de transferencia de ésteres de colesterol), que transfiere colesterol de las HDL - LDL a las VLDL - quilomicrones, y transfiere TG de las VLDL - quilomicrones a las LDL - HDL. El sobrepeso ha conducido a que las lipoproteínas ricas en TG ahora sean ricas en colesterol y las lipoproteínas ricas en colesterol, ahora sean ricas en TG. Debido a la acción de la lipasa hepática, las LDL y HDL pierden los TG que habían recibido. Las HDL son ahora más pobres en colesterol de ahí el cHDL bajo. Las LDL son más pequeñas y proporcionalmente más ricas en proteína. de ahí las LDL pequeñas y densas (72).

Éste ciclo, llamado en ocasiones el “*eje TG-HDL*”, se conoce desde hace cierto tiempo. Sin embargo avances recientes han permitido identificar moléculas involucradas en su regulación y formidables blancos terapéuticos: los PPARs.

Los PPARs (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors – Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas*) fueron descubiertos al inicio de los años 90 como factores de transcripción cuya expresión se estimulaba por varias sustancias capaces de inducir la proliferación de peroxisomas en animales (73). Sin embargo en humanos los peroxisomas no pueden proliferar, y el rol fisiológico de los PPAR no tiene nada que ver con los peroxisomas.

Los PPAR son ligandos fisiológicos de los ácidos grasos y se conocen tres tipos: PPAR α : hallado principalmente en hígado, y en menor grado en músculo, PPAR β ó δ : expresado en prácticamente todo el organismo y PPAR γ : encontrado primordialmente en el tejido adiposo (74).

Los PPAR α son factores que estimulan la captación y degradación de ácidos grasos en el hígado. Estimulan también la cetogénesis (síntesis de cuerpos cetónicos) a partir del Acetil-Co A obtenido tras la oxidación de los ácidos grasos.

Son factores esenciales en el mantenimiento de las fuentes energéticas durante el estado de ayuno, y también inductores de la utilización de las grasas circulantes. Su activación tiene por tanto un efecto reductor de TG (y por supuesto de incremento en el cHDL), tal como lo demuestran los efectos clínicos de sus principales agonistas: los fibratos (75).

El rol fisiológico de los PPAR β/δ fue subestimado durante mucho tiempo debido a que están distribuidos en todo el organismo y no se les conocía ningún tipo de ligando. Sin embargo hoy se sabe que son potentes inductores de la oxidación de grasas en varios tejidos. Cuando en animales se les ha inducido sobreexpresión genética de los PPAR β/δ los motivaron el desarrollo de ligandos farmacológicos, uno de los cuales ya se encuentra en fases de investigación preclínica (GW501516), como potencial medicamento antiobesidad, antidiabético e hipolipemiente en una sola molécula (76,77).

Los PPAR γ son esencialmente factores de diferenciación de los adipocitos. Su activación induce la expresión de enzimas encargadas en la captación y transporte de ácidos grasos, haciendo que los adipocitos almacenen más grasa, maduren mejor y no liberen ácidos grasos libres al plasma. Al hacer que circulen menos ácidos grasos libres, la activación de los PPAR γ reduce el depósito de grasa y la *lipotoxicidad* en hígado y músculo, y por tanto mejora la sensibilidad a la insulina en esos tejidos. La menor llegada de ácidos grasos al hígado se traduce en menos materia prima para fabricar TG y VLDL,

por tanto los TG en plasma se reducen (78).

La activación de los PPAR γ tiene por efectos antidiabéticos e hipolipemiantes, como lo demuestran los efectos clínicos de sus agonistas más conocidos: las tiazolidindionas. Al parecer, los PPARs juegan un papel trascendental en el desarrollo de las alteraciones metabólicas, especialmente lipídicas, asociadas a la obesidad; y constituyen un campo de investigación en el que se está avanzando muy aceleradamente.

Bibliografía

1. **World Health Organization.** Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical report 894. Geneva: WHO,2000:256.
2. **Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al.** Prevalence and trends in obesity among U.S. adults, 1999–2000. *JAMA* 2002;288:1723–1727.
3. **Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD et al.** Prevalence and trends in overweight among U.S. children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 2002;288:1728–1732.
4. **Frazao E.** America's eating habits: changes and consequences. Agriculture Information Bulletin No. 750. Washington, DC: USDA, Economic Research Service, 1999.
5. **Harnack LJ, Jeffery RW, Boutelle KN.** Temporal trends in energy intake in the United States: an ecologic perspective. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1478–1484.
6. **Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM.** Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups. *Obes Res* 2002;10:370–378.
7. **French SA, Lin BH, Guthrie JF.** National trends in soft drink consumption among children and adolescents age 6 to 17 years: prevalence, amounts, and sources, 1977/1978 to 1994/1998. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1326–1331.
8. **Smiciklas-Wright H, Mitchell DC et al.** Foods commonly eaten in the United States, 1989–1991 and 1994–1996: are portion sizes changing? *J Am Diet Assoc* 2003;103:41–47.
9. **Hill JO, Melanson EL.** Overview of the determinants of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(Suppl 11):S515–S521.
10. **Wilson PW, D'Agostino R, Sullivan L et al.** Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. The Framingham experience. *Arch Int Med* 2002;162:1867–1872.
11. **Field AE, Coakley EH, Must A et al.** Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161:1581–1586.
12. **Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC et al.** A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997;277:1539–1545.
13. **Walker SP, Rimm EB, Ascherio A et al.** Body size and fat distribution as predictors of stroke among U.S. men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1143–1150.
14. **Stein CJ, Colditz GA.** The Epidemic of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2522–2525.
15. **Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K.** Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–1638.
16. **Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD.** The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221–1226.
17. **Bray G.** Medical Consequences of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2583–2589.
18. U.S. Department of Health and Human Services 2001 The Surgeon General's call to action to prevent and decrease overweight and obesity. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General
19. **Weintraub JM, Willett WC, Rosner B et al.** A prospective study of the relationship between body mass index and cataract extraction among U.S. women and men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1588–1595.
20. **Giovannucci E, Rimm EB, Chute CG et al.** Obesity and benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1994;140:989–1002.
21. **Coakley EH, Kawachi I, Manson JE.** Lower levels of physical functioning are associated with higher body weight among middle-aged and older women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:958–965.
22. **Marx J.** Cellular Warriors at the Battle of the Bulge. *Science* 2003;299:846–849.
23. **Broadwell RD, Brightman MW.** Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *J Comparative Neuroanatomy* 1976;166:257–283.
24. **Marks JL, Porte DJ, Stahl WI et al.** Localization of

- insulin receptor mRNA in the rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 1990;127:3234-3236.
25. **Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al.** A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
 26. **Schwartz MW, Woods SC, Porte D et al.** Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-671.
 27. **Sainsbury A, Cooney G, Herzog H.** Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Endocrinol Metab* 2002;16:623-637.
 28. **Gura T.** Obesity drug pipeline not so fat. *Science* 2003;299:849-852.
 29. **Kojima M, Hosoda H, Date Y et al.** Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
 30. **Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al.** A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719.
 31. **Wren AM, Seal LJ, Cohen MA et al.** Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992.
 32. **Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al.** Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-654.
 33. **Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al.** Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941-948.
 34. **Wynne K, Stanley K, Bloom S.** The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2576-2582.
 35. **Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP et al.** A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4382-4389.
 36. **Holst JJ.** Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1): an intestinal hormone, signalling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:229-235.
 37. **Leow MK, Addy CL, Mantzoros CS.** 2003 Clinical review 159: human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1961-1976.
 38. **Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al.** Localization of leptin binding domain in the leptin receptor. *Mol Pharmacol* 1998;53: 234-240.
 39. **Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P et al.** Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913-917.
 40. **Bjorbaek C, Kahn BB** Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:305-331.
 41. **Friedman JM, Halaas JL** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;95:763-770.
 42. **Margetic S, Gazzola C, Pegg GG et al.** Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1407-1433.
 43. **Maffei M, Halaas JL Ravussin E et al.** Leptin levels in humans and rodents: Measurement of plasma leptin and ob mRNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1995;1:1155-1161.
 44. **Ring BD, Scully S, Davis CR et al.** Systemically and topically administered leptin both accelerate wound healing in diabetic ob/ob mice. *Endocrinology* 2000;141:446-449.
 45. **Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM.** Adipose expression of tumor necrosis factor: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
 46. **Ruan H, Lodish HF.** Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:447-455.
 47. **Hotamisligil GS.** Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(Suppl 3):S53-S55.
 48. **Hotamisligil GS.** Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes* 2000;24(suppl 4):S23-S27.
 49. **Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J** ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002;440:213-221.
 50. **Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S et al.** Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
 51. **Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al.** Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.
 52. **Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T et al.** Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-2450.
 53. **Diez JJ, Iglesias P.** The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
 54. **Vague J.** La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Médicale* 1947;30:339-340.
 55. **Kissebah A, Freedman D, Peiris A.** Health risks of

- obesity. *Medical Clinics of North America* 1989;73:111-138.
56. **Pouliot Mc, Després JP, Lemieux S et al.** Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology* 1994;73:460-468.
 57. **Pouliot Mc; Després JP; Nadeau A et al.** Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41:826-834.
 58. **Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D et al.** The dense LDL phenotype: Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1999;19:629-637.
 59. **Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P.** Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:1955-1961.
 60. **Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al.** Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperap β , small, dense WL) in men? *Circulation* 2000;102:179-184.
 61. **Ferrannini E, Natali A, Bell P et al.** Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997;100:1166-1173.
 62. **Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD et al.** Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-422.
 63. **Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen Het al.** Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1996;45:947-953.
 64. **Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ et al.** What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1020-1025.
 65. **Marin P, Andersson B, Ottosson M et al.** The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992;41:1242-1248.
 66. **Misra A, Vikram NK.** Pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition*. 2003;19:457-66.
 67. **Matsuzawa Y** Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:3-13.
 68. **Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X et al.** The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
 69. **Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M et al.** Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;320:702-706.
 70. **Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H et al.** Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:2341-2344.
 71. **Wajchenberg BL.** Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
 72. **Marsh JB.** Lipoprotein metabolism in obesity and diabetes: insights from stable isotope kinetic studies in humans. *Nutr Rev* 2003;61:363-375.
 73. **Issemann I, Green S.** Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by a peroxisome proliferator. *Nature* 1990;347:645-650.
 74. **Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P et al.** Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev* 2000;14:1293-1307.
 75. **Reddy JK, Hashimoto T.** Peroxisomal β -oxidation and proxisome-proliferator activated receptor γ : An adaptive metabolic system. *Annu Rev Nutr* 2001;21:193:230.
 76. **Oliver WR, Shenk JL, Snaith MR et al.** A selective peroxisome proliferator activated receptor δ agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001;98:5306-5311.
 77. **Wang YX, Lee CH, Tjep S et al.** Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003;113:159-70.
 78. **Rosen ED, Spiegelman BM.** PPAR γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 2001;276:37731-37334.