



**Artículo de revisión**

**ADIPOCITOQUINAS Y SÍNDROME METABÓLICO:  
ROL DE LA VISFATINA EN LA PATOGENIA DE  
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

María Cecilia Rodríguez Lanzi<sup>\*,\*\*</sup>, Roberto Miguel Miatello<sup>\*,\*\*</sup> Vazquez- Prieto,  
Marcela Alejandra.<sup>\*,\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Area de Fisiología Patológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional  
de Cuyo,

<sup>\*\*</sup> Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Instituto de Medicina y Biología  
Experimental de Cuyo (IMBECU)-CONICET. Mendoza, Argentina

Correo electrónico de contacto: [mcrodriguezlanzi@gmail.com](mailto:mcrodriguezlanzi@gmail.com)

## RESUMEN

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbi-mortalidad en los países industrializados. El síndrome metabólico, caracterizado por hipertensión, dislipidemia, obesidad e hiperglucemia, constituye el principal factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. El tejido adiposo visceral juega un papel fundamental en este proceso, dado que secreta una variedad de sustancias biológicamente activas denominadas adipocitoquinas o adipocitoquinas, tales como leptina, resistina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), y visfatina entre otras. La visfatina es una citoquina descubierta recientemente y su rol en la enfermedad cardiovascular es controversial y aún no ha sido completamente dilucidado. Estudios realizados en humanos y en modelos experimentales en animales sugieren que la visfatina tendría un papel muy importante en las patologías asociadas a la enfermedad cardiovascular. Esta revisión intenta mostrar los últimos avances sobre el rol de la visfatina y las principales adipocitoquinas en las patologías cardiovasculares y el síndrome metabólico.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, obesidad, tejido adiposo, adipocitoquinas, visfatina.

## **ABSTRACT**

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in western countries. Metabolic syndrome (MS), characterized by hyperlipidemia, hypertension, obesity and hyperglycemia, is a significant risk factor for cardiovascular disease. Visceral adipose tissue play a key role in the development of metabolic syndrome since this tissue secretes a variety of bioactive substances named adipokines or adipocytokines such as leptin, resistin, adiponectin, tumor necrosis factor alfa (TNF $\alpha$ ), and visfatin. Visfatin has been described recently and its role in cardiovascular disease is controversial and has not yet been fully elucidated. Studies in human and animal experimental models suggest that visfatin would have a key role in the pathologies associates with cardiovascular disease. This review is focused in the role of visfatin as well as the main adipocytokines with cardiovascular disease and metabolic syndrome.

**Keywords:** Cardiovascular disease, metabolic syndrome, obesity, adipose tissue, adipocytokines, visfatin.

## 1. INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad Cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbi-mortalidad en los países industrializados. Según el informe de la OMS/FAO (Organización Mundial de la Salud / Food and Agriculture Organization), realizado en Ginebra en el año 2002, la carga de enfermedades crónicas está aumentando rápidamente en todo el mundo.

Se prevé que la proporción de la carga de enfermedades no transmisibles aumente a un 57% para 2020.

Casi la mitad del total de muertes por enfermedades crónicas son atribuibles a las enfermedades cardiovasculares <sup>1</sup>.

La obesidad y el exceso de peso son el factor de riesgo más prevalente de ECV <sup>2</sup>. Los desórdenes asociados a obesidad, tales como diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial (HTA), conocidos en conjunto como síndrome metabólico (SM), son sin duda responsables del desarrollo de un ambiente pro-aterogénico, llevando al desarrollo de esta patología <sup>3, 4, 5</sup>. La obesidad representa el desorden nutricional más común de los países industrializados. La OMS estima que más de 1000 millones de adultos en el mundo tienen sobrepeso, 300 millones de los mismos son clínicamente obesos (IMC >30 o CC >94cm hombres y 80 cm en mujeres) <sup>6</sup>. Su prevalencia se ha incrementado en la mayoría de los continentes y probablemente se incrementará en todos los países industrializados <sup>2</sup>. En América Latina la prevalencia de obesidad representa un 35,7%, teniendo gran variabilidad de una región a otra <sup>7</sup>.

La ECV incluyendo enfermedad cardíaca, vascular y arterioesclerosis. Es reconocida como una condición de inflamación crónica de las paredes vasculares, donde la disfunción endotelial, causada por una condición inflamatoria generalizada, está siendo considerada como el puntapié inicial de ECV mediante un fenómeno que se conoce como inflamación endotelial. Estudios recientes señalan una estrecha relación entre el sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina y los adipocitos,

los cuales intervienen en las alteraciones metabólicas relacionadas a la obesidad. La disfunción endotelial se asocia al desarrollo de HTA, donde también están involucrados la producción aumentada de ácidos grasos libres (AGL), la hipertrigliceridemia e insulino-resistencia asociados a obesidad y SM. Esto lleva a una mayor síntesis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y otras lipoproteínas ApoB pro-aterogénicas, tales como lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), las cuales penetran la pared vascular desde el plasma a la íntima, son retenidas en el espacio subendotelial, conduciendo al infiltrado de macrófagos y células T. Las mismas interactúan entre sí y con las células de la pared arterial, oxidándose y generando alteraciones pro-aterogénicas<sup>3, 4, 6</sup>.

En este proceso inflamatorio que desencadena la ECV tiene especial participación el tejido adiposo (TA), siendo el tejido adiposo visceral (TAV) el que se encuentra mayormente asociado a este cuadro patológico, donde presenta una marcada participación una serie de moléculas segregadas por el tejido adiposo, denominadas adipoquinas o adipocitoquinas, tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), Interleuquina 6 (IL-6), leptina y adiponectina, resistina, visfatina entre otras<sup>8</sup>.

La visfatina es una citoquina descubierta recientemente cuya función en la ECV no ha sido completamente dilucidada.

### **1.1. TEJIDO ADIPOSEO:**

Existen dos formas de tejido adiposo (TA): el tejido adiposo pardo (TAP), que en los adultos presenta poca participación e interés; y el tejido adiposo blanco (TAB), el cual presenta varias funciones, tales como la de almacenar energía en forma de triglicéridos en el citosol de las células que lo conforman, los adipocitos. Estas células están rodeadas por un estroma de tejido conectivo que se encuentra extensamente vascularizado e innervado, que además contiene macrófagos, fibroblastos, precursores de adipocitos y otros tipos de células<sup>9</sup>.

El TA que se encuentra disperso entre los órganos se denomina tejido adiposo visceral (TAV), cuya función principal es la de amortiguar y proteger los órganos.

Por otro lado, el tejido adiposo subcutáneo (TAS) cumple la función de aislante térmico, mediante una capa de células que se encuentran distribuidas por debajo de la extensión de la piel de todo el organismo.

Originalmente el TA era considerado principalmente como un órgano de almacenamiento de energía. Sin embargo, actualmente se sabe que el tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo, el cual posee una marcada actividad endócrina, parácrina y autócrina.

En individuos sanos estas sustancias presentan acciones fisiológicamente normales, pero se ha observado que en personas con aumento del TA, se produce un fenómeno inflamatorio, donde los depósitos de grasa son infiltrados por macrófagos, los cuales poseen comunicación recíproca con las células grasas.

La síntesis aumentada de AGL, característica de los individuos obesos, promueve la síntesis de TNF $\alpha$  por los macrófagos, quienes comienzan a producir IL-6, esta última sintetiza proteína C reactiva (CRP) a nivel hepático, esto genera un círculo vicioso que desencadena un ambiente pro-inflamatorio<sup>3, 4, 10</sup>.

Además, se produce un fenómeno de angiogénesis y adipogénesis, donde el aumento del tamaño de los adipocitos disminuye la circulación por los vasos formados, lo cual produce hipoxia y posterior necrosis de la célula grasa. Estos adipocitos necrotizados también son infiltrados por macrófagos, lo que genera un ciclo inflamatorio con la consecuente sobreproducción de sustancias pro-inflamatorias<sup>11</sup>.

En la imagen 1 se grafica el proceso inflamatorio del tejido adiposo, en el que se observa la infiltración de macrófagos al tejido adiposo, y como los mismos se activan

convirtiéndose en especies pro-inflamatorias capaces de desarrollar insulino-resistencia.

En la imagen 2, se observan las alteraciones que se producen en el tejido adiposo normal, tras el desarrollo de obesidad, donde intervienen macrófagos M1, CD8+T, citoquinas, los cuales presentan efectos pro-inflamatorios.

## **1.2. ADIPOCITOQUINAS Y ECV:**

### **1.2.1. *Leptina:***

Una de las citoquinas más conocidas en la patogenia de la ECV es la leptina. Esta posee una función importante en la regulación del peso corporal mediante la inhibición de ingesta de alimento, debido a la supresión del apetito y el aumento del gasto de energía, funciones que lleva a cabo mediante la estimulación de centros hipotalámicos <sup>12, 13, 14</sup>. Se ha observado que, en individuos obesos, existen valores de leptina plasmáticos marcadamente elevados, sumados a una resistencia de los receptores a nivel hipotalámico <sup>15, 13</sup>.

La leptina es segregada principalmente por el tejido adiposo, por el tejido cardiovascular y células sanguíneas como las plaquetas <sup>13</sup>. El aumento de esta proteína se encuentra asociada con el aumento de morbilidad por ECV en presencia de obesidad.

Provoca hipertrofia e hiperplasia vascular y cardíaca, aumento de la presión sanguínea mediante la estimulación del sistema simpático y estimula la secreción de catecolaminas, además de provocar calcificación de las células vasculares <sup>3, 4, 6, 13, 15</sup>.

Además, la leptina parece tener múltiples funciones sobre la célula de la pared arterial, entre ellas participa en la regulación de la expresión del inhibidor del plasminógeno 1. También modula la expresión de acetil coenzima A transferasa (ACAT1), enzima que interviene en la reconversión de acetil CoA en la membrana mitocondrial y el flujo de salida de colesterol desde los macrófagos.

Asimismo, la leptina ha sido implicada en el aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) en los vasos sanguíneos, a través de la vía de la activación de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) y sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) en células endoteliales y tejido muscular liso endotelial <sup>6</sup>.

### **1.2.2. Resistina:**

Esta molécula posee efectos importantes en el metabolismo energético, en la regulación del peso corporal y la ingesta de alimentos. La función más importante de esta proteína está relacionada con la regulación de la insulina, la glucosa y el desarrollo de diabetes tipo 2.

Es segregada por adipocitos maduros y su secreción es regulada por varios factores, entre ellos los niveles de glucosa y de insulina. En modelos experimentales en roedores, la exposición del animal entero o sus células a resistina se ve acompañada de una menor respuesta a la insulina <sup>16</sup>.

Summing y cols. <sup>17</sup> demostraron que la infusión intracerebrovascular de resistina y leptina en ratas normales y diabéticas pancreatomizadas, provocó un aumento de la regulación de la glucosa y la energía.

La resistina ha sido involucrada en el desarrollo de arterioesclerosis en humanos ya que favorece la formación de células espumosas, la proliferación y migración de células endoteliales y de músculo liso vascular. Muchas de las funciones inflamatorias de esta molécula estarían reguladas por la activación del factor de transcripción nuclear Kappa B (NF-κB) <sup>16</sup>.

Esta es una molécula que al ser activada por distintos factores actúa a nivel génico, regulando la transcripción de una gran variedad de genes como las moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), ciclooxigenasas, Interleuquinas, TNFα, factores de crecimiento, NOS, genes involucrados en la respuesta inmune y control de la proliferación celular.



Un estudio realizado en células endoteliales de aorta humana mostraron que la resistina induce la expresión de moléculas de adhesión como las moléculas de adhesión vascular intracelular (ICAM) y VCAM-1 por medio del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, mientras que la adiponectina inhibe el efecto de la resistina sobre las células endoteliales <sup>18</sup>.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo de trabajo, en un modelo experimental de SM inducido por la administración crónica de fructosa en el agua de la bebida, encontramos una disminución de la expresión de adiponectina y un aumento de la expresión de resistina en el tejido adiposo visceral, sumado a un incremento del estrés oxidativo y de inflamación vascular, evaluado a través de la expresión de VCAM-1 y asociado a un aumento de NF- $\kappa$ B con respecto a ratas controles. Por otro lado, observamos que la administración moderada de vino tinto, independientemente del contenido de alcohol, fue capaz de revertir el desbalance de la expresión de adipocitoquinas, la inflamación vascular y el estrés oxidativo asociado a menor tejido adiposo visceral en las ratas con SM. <sup>19</sup>

### **1.2.3. Adiponectina:**

La adiponectina está asociada a múltiples funciones biomoleculares, incluyendo efectos anti-diabéticos, anti-inflamatorio y anti-arterioesclerótico <sup>20, 21, 22</sup>. En placas arterioscleróticas, la adiponectina ejerce un efecto anti-inflamatorio mediante la supresión de TNF $\alpha$  y citoquinas proinflamatorias como IL-6 e interferón- $\gamma$ , e inducción de moléculas anti-inflamatorias como IL-1 <sup>6</sup>. A diferencia de la leptina, la adiponectina presenta varios efectos protectores y beneficiosos para la salud. Así, por ejemplo, en un modelo experimental de obesidad se ha demostrado que bajos niveles plasmáticos de adiponectina induce insulino-resistencia y aterosclerosis <sup>23</sup>. Esto se debe a que la adiponectina posee efectos anti-arterioesclerótico y promueve la sensibilidad a la insulina mediante la inhibición de la producción hepática de glucosa, aumentando la

captación de glucosa plasmática por el músculo, incrementando la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo, y aumentando el gasto de energía in vivo presuntamente mediante la generación de ATP en la mitocondria <sup>4, 6, 24</sup>. Es por esta razón que en estudios clínicos los niveles séricos de adiponectina se han observado disminuidos en el plasma de pacientes con obesidad, diabetes, insulino-resistencia, ECV e HTA <sup>25</sup>. Se ha observado además un efecto protector sobre el aumento de la presión arterial mediante el incremento de la síntesis de NO y la inhibición del SNS <sup>3</sup>. A nivel cardiovascular la adiponectina disminuye las lesiones arteriales, provoca una disminución de los niveles de TNF $\alpha$  y del receptor scavenger clase A <sup>27, 26, 25</sup>.

#### **1.2.4 Grelina:**

Esta citoquina está ligada a la hormona del crecimiento y posee numerosas funciones, como la de estimular el apetito, promover la formación de tejido adiposo mediante la regulación de vías hipotalámicas que controlan el apetito, principalmente el neuropéptido Y <sup>28,29</sup>.

También regula el metabolismo de glucosa y grasa, la inmunidad del sistema gastrointestinal, cardiovascular y pulmonar, y la proliferación/apoptosis celular <sup>28, 29</sup>.

A nivel cardiovascular, la grelina se postula como una citoquina cardioprotectora <sup>29,30,31,32,33</sup>, mediante diferentes mecanismos, inhibiendo la glucotoxicidad y lipotoxicidad a nivel del músculo cardíaco <sup>30</sup>, reduciendo la presión arterial <sup>29</sup>, protegiendo la célula endotelial mediante la inhibición de procesos inflamatorios, migración endotelial estimulada por angiotensina II, la cual actúa mediante el factor de crecimiento tisular. El Factor tisular es una molécula que interviene en la formación de tejido tras una lesión.

También, la grelina promueve la contractibilidad cardíaca y la recuperación tras un evento cardiovascular, además de poseer efectos antiapoptóticos <sup>32</sup>.

## 2. VISFATINA Y ECV:

La visfatina fue inicialmente denominada nicotinamidaciltransferasa (Namp<sub>t</sub>), la cual presenta dos formas, una intracelular (iNamp<sub>t</sub>), enzima esencial relacionada con la síntesis de NAD y otra extracelular (eNamp<sub>t</sub>) denominada también como factor de incremento de colonia de células pre  $\beta$  (PBEF)<sup>34</sup>.

El gen que codifica el Namp<sub>t</sub> fue aislado presuntivamente de una citoquina denominada PBEF, la cual aumenta la maduración de precursores de células  $\beta$  ante la presencia de interleuquina 7 (IL-7) y células madres<sup>34</sup>.

Posteriormente, Namp<sub>t</sub>/PBEF fue reconocida como una citoquina liberada por el tejido adiposo<sup>35</sup> y se le dio el nombre de visfatina.

Presenta una estructura cristalina la cual está relacionada a su función enzimática. La iNamp<sub>t</sub> participa en la síntesis de nicotinmononucleótido (NMN) desde nicotinamida<sup>34</sup>. El NMN es convertido en NAD posteriormente mediante nicotinamida-adenililtransferasa del ácido mononucleótido (Nm<sub>nat</sub>).

En estudios posteriores se demostró que el iNamp se encuentra en altas concentraciones en tejido adiposo pardo, riñón e hígado<sup>35,36</sup>, mientras que el eNamp<sub>t</sub> se encuentra principalmente en tejido adiposo blanco, músculos, testículos, pulmón y bazo. Esto sugiere que las dos formas de Namp<sub>t</sub> son importantes en la síntesis de NAD.

Numerosas evidencias demuestran que la visfatina es liberada predominantemente por macrófagos infiltrados en el tejido adiposo visceral, en respuesta a un proceso inflamatorio. Es conocida también como una citoquina de acción endócrina, parácrina y autócrina, siendo su rol autócrino importante en la regulación de la sensibilidad a la insulina en el hígado<sup>37</sup>.

## **2.1. VISFATINA Y METABOLISMO DE LA GLUCOSA:**

Al estar relacionada con la síntesis de NAD la visfatina se ve involucrada en muchas vías metabólicas, como en procesos relacionados con la acción de la insulina. Fukuhara <sup>35</sup> demostró que ésta citoquina presenta un efecto insulinomimético, mientras que Revollo y cols. <sup>34</sup> no pudieron confirmar que la eNAmpt tuviera efectos relacionados con la adipogénesis, disminución de glucemia, señalización de la insulina y captación de glucosa.

Para dilucidar esta función Skop y cols. <sup>38</sup> demostraron que la visfatina regula la sensibilidad a la insulina de la célula hepática al estudiar los efectos de la iNampt sobre la captación de glucosa y la sensibilidad a la insulina en hepatocitos de ratas, usando ARN de interferencia para disminuir la expresión de la visfatina. Estudios posteriores afirmaron que la visfatina posee un efecto regulador en la secreción de insulina, en la fosforilación del receptor de insulina y en la señalización intracelular, así como también en la expresión de células  $\beta$  del páncreas <sup>39</sup>.

En la imagen 3, puede observarse el efecto de visfatina sobre la glucemia. Aún no está esclarecido el posible efecto hipoglucemiante de la Visfatina.

## **2.2. VISFATINA Y SU ROL EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, EN LA INFLAMACIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL:**

La visfatina estaría involucrada en la compleja interacción entre disfunción endotelial, inflamación y arterioesclerosis y sus consecuencias clínicas. Diversos estudios clínicos señalan a la visfatina como un marcador de DE e inflamación, dado que se correlacionó positivamente con niveles sanguíneos aumentados de ICAM y VCAM-1 <sup>41, 42, 43, 44</sup>. En concordancia con estos resultados, en otros estudios clínicos se demostró además, una correlación positiva entre niveles circulantes de visfatina y otros marcadores de inflamación como IL-6 y CRP.

Estudios realizados *in vitro* sugieren que la visfatina ocasionaría disfunción endotelial por la activación del NF- $\kappa$ B, quien a su vez sería el responsable de activar sustancias pro-inflamatorias<sup>45, 46, 47</sup>. Numerosos estudios postulan también a la visfatina como un mediador inflamatorio, relacionándola positivamente en la inducción de la inflamación sistémica en un medio obesogénico, donde su producción por parte del tejido adiposo induciría la síntesis de TNF $\alpha$ <sup>48</sup>.

En sujetos con SM también se han observado mayores niveles en sangre de visfatina<sup>49, 50</sup>, siendo aún más elevados en aquellos pacientes que además presentaron placas en carótidas<sup>50</sup>. Se ha observado en arterias coronarias que la visfatina se expresa en altas concentraciones en tejido graso pericoronario, la cual fue correlacionada fuertemente con arteriosclerosis y disfunción endotelial.

También se encontró una alta inmunoreactividad de visfatina en células de músculo liso vascular de aorta y coronarias, y además se observó la presencia de esta citoquina en células espumosas de lesiones arterioescleróticas. Estos datos fuertemente relacionan a la visfatina con el desarrollo de procesos inflamatorios y con la desestabilización de las placas de ateroma<sup>51, 52, 53</sup>. Por otro lado, también se asocia a la visfatina con un efecto positivo sobre la presión arterial<sup>54</sup>.

En la imagen 4 se grafica el mecanismo propuesto del efecto pro-inflamatorio de la visfatina a nivel del endotelio. La visfatina es liberada por el tejido adiposo al torrente sanguíneo donde estimula la síntesis de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1) responsables de la adhesión de monocitos a las paredes vasculares favoreciendo su ingreso a la íntima donde luego son transformados en macrófagos y en células espumosas. En éste proceso interviene TNF $\alpha$  y otras citoquinas pro-inflamatorias favoreciendo la migración y proliferación de células del músculo liso vascular, agravando el cuadro inflamatorio. CMLV: células de músculo liso vascular.

### **2.3. VISFATINA Y POSIBLE ROL CARDIOPROTECTOR:**

Contrariamente a los hallazgos anteriores, Lovren y col. determinaron un efecto cardioprotector mediado por la enzima eNOS. La homeostasis de las células de las paredes vasculares es fundamental para evitar la aparición de alteraciones vasculares, como la arterioesclerosis. El NO es el principal regulador de la función endotelial. La enzima encargada de la producción de NO es la eNOS, utilizando como precursor L-arginina. El NO presenta efectos anti-trombóticos, anti-inflamatorios, anti-arterioescleróticos, además de permitir la angiogénesis y vasculogénesis. En un estudio donde evaluaron el efecto de la visfatina sobre la formación de eNOS observaron, luego de realizar un silenciamiento de mRNA de visfatina en cultivo de tejidos de arterias y venas, una disminución de la expresión de eNOS. Además, encontraron que la visfatina activa la proteínquinasa Akt, la cual interviene en la activación postranscripcional de la eNOS vía fosforilación del aminoácido serina. Estos resultados sugieren que la visfatina presentaría un importante papel en la mediación de la síntesis de eNOS y por lo tanto un efecto indirecto en la homeostasis de las paredes vasculares <sup>55</sup>.

Por otro lado Smith y cols. <sup>56</sup> evaluaron los efectos de la visfatina tras un episodio de hipoxia de miocardio y observaron un aumento de la expresión de visfatina, mediante la activación del factor inducible por hipoxia (HIF)- $\alpha$ . El HIF- $\alpha$  interviene en la inhibición de la apoptosis de células de músculo liso vascular y células endoteliales, actuando indirectamente como un factor de crecimiento celular, mediante la señalización de la vía Akt.

En la figura 5 se muestra el modelo de las vías mediante las cuales visfatina intervendría en la activación de Akt. Se observa como la visfatina estimula los receptores celulares de membrana, llevando a la activación de la fosforilación del

Fosfatidil inositol 3 Kinasa (PI3K), el cual actúa como segundo mensajero en la activación del Akt <sup>38</sup>.

### **3. CONCLUSION**

Dado el aumento creciente de la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico, ambos factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y de la participación activa que tiene el tejido adiposo, dado que secreta una variedad de moléculas biológicamente activas denominadas adipocitoquinas, se propone que juegan un rol fundamental en la patogenia de las ECVs, sobre todo favoreciendo la inflamación y disfunción endotelial, principal factor causal de la ECV.

Algunas de las funciones de estas adipocitoquinas en la patogenia de la ECV han sido profundamente estudiadas y sus mecanismos mejor comprendidos, como es el caso de la leptina, resistina y adiponectina. Por el contrario, el rol de la visfatina en la ECV todavía no ha sido del todo esclarecido. Desde su descubrimiento por Fukuhara y cols, en el 2005, la visfatina ha sido objeto de numerosas investigaciones que han podido dar pauta de varias de sus funciones tales como su participación en las vías de activación de insulina, sus efectos a nivel celular, su posible relación con la diabetes y el SM y también sobre las vías mediante las cuales interviene en procesos pro-inflamatorios. Aunque la mayoría de las evidencias halladas sugieren que la visfatina tendría efectos pro-inflamatorios, con una marcada participación en la patogenia de la enfermedad cardiovascular, también existen estudios que postulan a la visfatina como cardioprotectora.

Es necesario realizar mayores investigaciones en modelos experimentales en animales y en humanos, para poder profundizar en el rol que juega la visfatina en la activación del Akt y también su participación en la activación del eNOS, fundamental para comprender mejor sus funciones.

## Referencias bibliográficas

1. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de una consulta mixta de expertos OMS/FAO. Organización Mundial de la Salud, Ginebra 2003 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 916).
2. Lopez-Jimenez F, Cortes-Berdiger M. Obesity and the heart. *Rev Esp. Cardiol.* 2011; 64(2):140-149.
3. Mathieu P., Poirier P., Pibarot P., Lemieux I, Despres J.P. Visceral Obesity the link among inflammation, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension.* 2009; 53:577-584.
4. Hajer H., Van-Haefen T., Visseren F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular disease. *European Heart Journal.* 2008; 29:2959-2971. Doi:10.1093/eurheartj/ehn 387.
5. García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V, Barquera-Cervera S, Caballero-Romo Ade J, Orozco L, et al. Obesity and the metabolic syndrome as a public health problem: a reflection. *Salud Pública Mex.* 2008; 50(6):530-547.
6. Zhaoxia W, Tomohiro N. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. Hidawi publishing corporation. 2010. Doi: 10.1155/2010/535918.
7. Bautista LE, Casas JP, Herrera VM, Miranda JJ, Perel P, Pichardo R, González A, Sanchez JR, Ferreccio C, et al. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *Obes Rev.* 2009;10(3):364-370.
8. Do Nascimento CM, Ribeiro EB y Omayá LM. Metabolism and secretory function of white adipose tissue: effect of dietary fat. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences* 2009; 81(3):453-466.
- 9- Rexford SA. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 2006; 14: 242-247



10. Anfossi G., Russo I., Doronzo G., Romero A., Trovt M. Adipocytokines in atherothrombosis focus on platelets and the vascular smooth muscle cels. Hidashi Publishing Corporation. 2010; doi: 10,1155/2010/174341.
11. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose Tissue Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome. *Discov Med* 2009; 8(41): 55-60.
12. Sharma A, Bartell SM, Baile CA, Chen B, Podolsky RH, McIndoe RA, She JX. Hepatic gene expression profiling reveals key pathways involved in leptin-mediated wheigth loss in ob/ob mice. *PLoS One* 2010; 5: 12147e.
13. Karmazyn M., Purdham D.M., Rajapurohitam V., Zeidan A. Leptin signaling in the cardiovascular system. *Advance in biochemistryin health*. 2008; 20: 377-395.
14. Christopher D. Morrison, Gregory J Morton , Kevin D Niswender, Richard W. Gelling and Michael W. Schwartz. Leptin inhibits hipothalamyk Npy and Agrp gene via mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: 1051-1057.
15. Oliveira Jr. SA, Silva MD, Martinez PF. Differential nutritional, endocrine and cardiovascular effects in obesity-prone and obesity-resistans rats fed standar and hypercaloric diet. *MedSCI Monit* 2010; 16:208-217.
16. Barnes K m, Miner JI. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr Protein Pept Sci*. 2009; 10:96-107.
17. Park S, Hong HM, Sung SR and Hye KJ. Lon term effects of central leptin and resistin body weight, insulin resistance, and cell function and mass by the modulation of hypothalamic leptin and insulinsignaling. *Endocrinology* 2008; 149:445-454.
18. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, Manabe I, Utsunomiya K, Nagai R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314(2): 415-419.

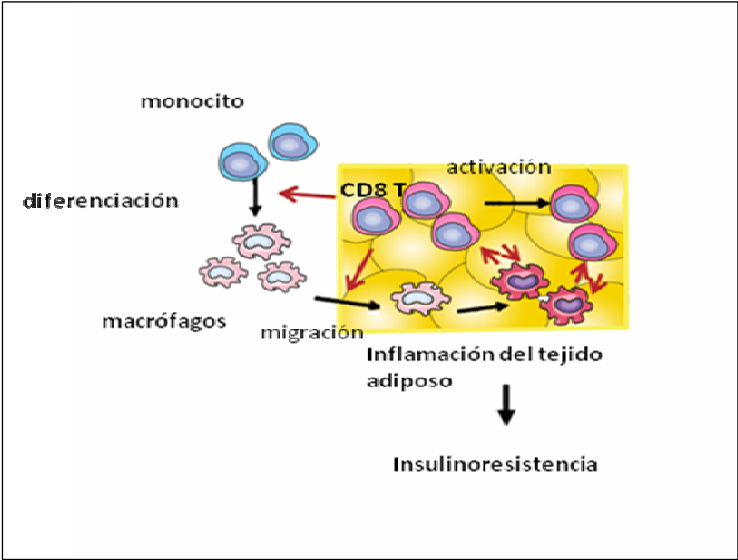
19. Vazquez Prieto MA, Renna NF, Diez ER. Effecto of red wine on adipocytoquine expression and vascular alterationsin fructose- fed rats. *Am J Hypertens*. 2010. doi: 10.1038/ajh.2010.214.
20. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:29-33.
21. Philips SA, Ciaraldi TP, Kong A. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003; 52: 667-674.
22. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocitoquines-A novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(4), 505-528.
23. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice front diabetes and apoE-deficient mice front atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278:2461-2468.).
24. Zang C., Jian C., Cuihua Z. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *Word J. Cardiol*. 2010; 2(11):370-376.
25. Akihiko A., Shinji M., Yujirou N., Mizuyoshi N. y Motoyuki N. Asociattion between metabolic syndrome and carotis atherosclerosis: relevance of combined criteria including the serum adiponectina level for the general population. *Intern. Med*. 2011; 50: 381-387.
26. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 2767-2770.
27. Yoshihisa Okamoto. Adiponectin Provides Cardiovascular Protection in Metabolic Syndrom. *Cardiol Res Pract*. 2011; 2011: 313179. doi: 10.4061/2011/313179
28. Ueno N, Dube MG, Inui A, Kalra PS, Kalra SP. Leptin modulate orexigenic effectso of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-fase feeding as revealed by central leptin gene teraphy. *Endocrinology* 2004 (9); 145: 4176-4184.

29. Gaigai Z., Xinha Y., Yogfen Q., Lakshmana P., Jack C., Donming H., Chaoshut T., Ghrelin and cardiovascular diseases. *Current Cardiology Reviews*. 2010; 6:62-70.
30. Cuiping C., Ying C., Ying L., Gloliang L. Ghrelin inhibits insulin resistance induced by glucotoxicity and lipotoxicity in cardiomyocyte. *Peptides*. 2011; 32:209-215.
31. Cjia-Chi C., Chyi-Huey B., Shiou-Chwen T and Mai-Szuw. Low serum acylated ghrelin levels are associated with the development of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Inter Med*. 2010; 49: 2050-2064.
32. Manfredi T., Schinzar F., Caramat M., Lauor R., Cardillo C. Metabolic cardiovascular effects of ghrelin. *Internacional Journal of Peptides*. 2010; doi: 10.1155/2010/864342.
33. Beiras Fernandez A., Kreth S., Weis F., Loderose C., Pottinger T., Dieguez C., Beiras A., Reichart B. Altered myocardial expression of ghrelin and its receptor (GHSR-1a) in patients with severe heart failure. *Peptides*. 2010; 331: 2222-2228.
34. Revollo J, Korner A, Mills K. Nampt/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in  $\beta$  cell as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metabolism* 2007; 6: 363-375.
35. Fukuhara A., Matsuda M. ,Nishizawa M. Visfatin: a protein secret by viceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
36. - Sommer G, Garten A, Petzold S. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potencial functionof a novel adipokine. *Clinical Science* 2008; 115: 13-23.
37. Saddi-Rosa P, Oliveira C, Giuffrida F. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a rewiec of evidence. *Diabetology and metabolic syndrome* 2010; 2:21.
38. Skop V., Kontrova K., Zidek V. Autocrien effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Phisiol* 2010; 59:615-618.
39. Brown J, Onyango D, Ramanjaneya M. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNAexpression of diabetes related genes in mouse pancreatic  $\beta$  cell. *Journal of molecular endocrinology* 2010; 44: 171-178.

40. Rosen ED, Spiegelma BM . Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444, 847-853doi:10.1038
41. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin and endothelial function in dialyzed patients. *Nephrology* 2010; 15: 190-196.
42. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Visfatin, a new adipocytokine, is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients. *Elsevier* 2009; 41:150-153.
43. Sheng WL, Shu BQ, Jian SY. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes(ACS) in humans. *Clinical Endocrinology* 2009; 71:202-207
44. Sahar S B, Soha M H, Raghdah E. Serum visfatin as a non traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease an Egyptian study. *European Journal of Internal Medicine*. 2010; 21:530- 535.
45. Su Ryum K, Yun-Hee B, Soo-Kiung B. Visfatin enhances ICAM-1 y VCAM-1 expression through ROS-dependent NFκB activation in endothelial cells
46. Lee WJ, Wu CS, Lin H, Lee IT. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF-kappaB pathway. *International journal of obesity* 2009; 33(4):465-72.
47. Romacho T, Azcutia V, Vazquez-Bella M. Extracellular PBEF/Nampt/visfatin activates proinflammatory signaling in human vascular smooth cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *Diabetologia* 2009; 52: 2455-2463.
48. Young Sung K., Hye Kyoung S., Mi Hwa L., Gang Jee K., Dae Ryona C. Plasma concentration of visfatin is a new surrogate marker of systemic inflammation in type 2 diabetes patients. *Elsevier*. 2010; 2010. Doi:10.1016/j.diabetes.2010.03.020.
49. Zhong M, Tan HW, Wan SF Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid arteriosclerosis. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 878-884.

50. Omer Uz MD., Kardesoglu E, Omer Y. The relationship between coronary calcification and metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin. Arch Turk Soc Cardiol 2009; 37: 397-402
51. Spiroglou S, Kostopoulus C, Varakis J. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation with atherosclerosis. Journal of atherosclerosis and thrombosis 2009; 17: 115-130.
52. Boini KM, Zhang C, Xia M, Han WQ, Brimson C, Poklis JJ, Li PL. Visfatin induced lipid raft redox signaling platforms and dysfunction in glomerular endothelial cells. Biochimica Et Biophysica Acta. 2010; 1801:1294-1304.
53. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Oie E, Dahl A, Michelsen A, Damas JK, Tunheim SH, Smith C, Bendz B, Tonstan S, Gullestad L, Frolan SS, Krohg-Sorensen K, Russel LD, Aukrust P, Halyorsen B. Increased expression of visfatina in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis. Circulation. 2007; 115: 972-980
54. Aletta E S, Willem Huisman H., Schutte R., Marthinus J., Malan L., Fourie CMT., Malan NT. Adipokines and cardiometabolic function: how are they interlinked? Regulatory Peptides. 2010; 164: 133- 138.
55. Lovren F, Shukla P, Quan A. Visfatin activates enos via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications of atherosclerosis. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296: 1440-1449.
56. Smith C C T, Yellon D. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. Pharmacology and therapeutics 2010; doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.09.003.
- 57- <http://www.adipobiotech.com/Product%20System/visfatin/visfatin.html>. Revisado el día 11 de diciembre del 2010.

Imagen 1. Proceso inflamatorio del tejido adiposo.



## Imagen 2

**CD8+T: Linfocitos T Citotóxicos; Macrófagos M1: macrófagos activados clásicamente. Imágenes adaptadas de Satoshi Nishimura y cols. <sup>11</sup>**

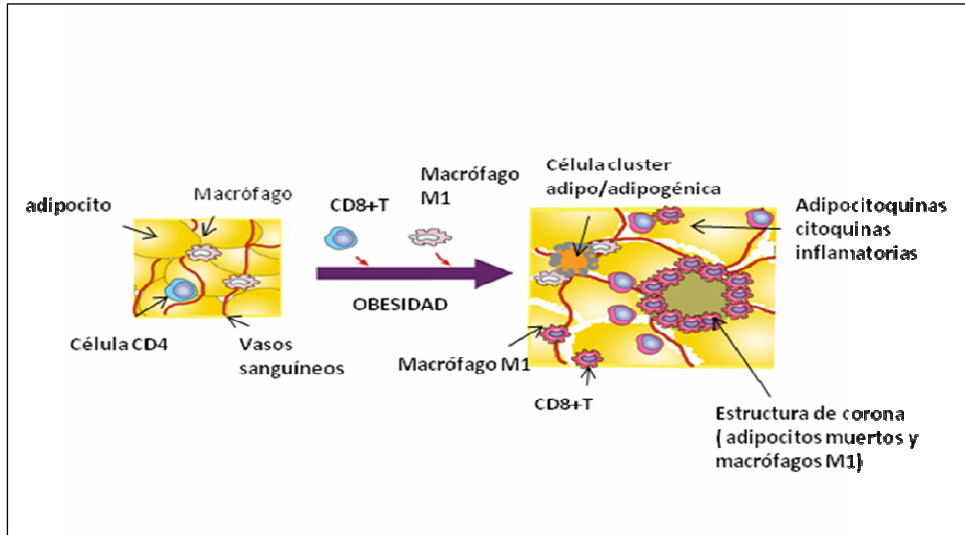


Imagen 3. Efecto de visfatina sobre la glucemia. Adaptada de Evan D. Rosen y cols <sup>40</sup>

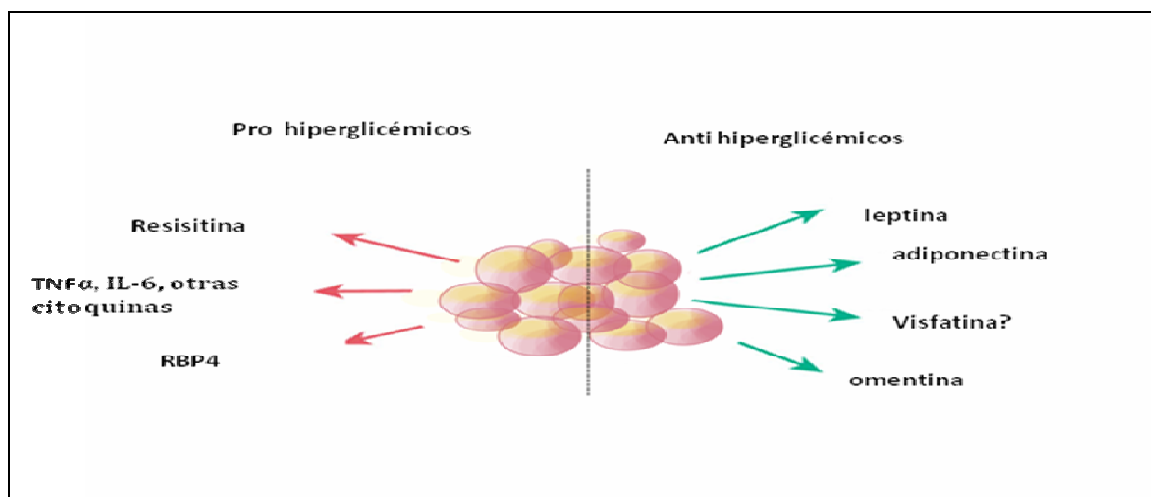
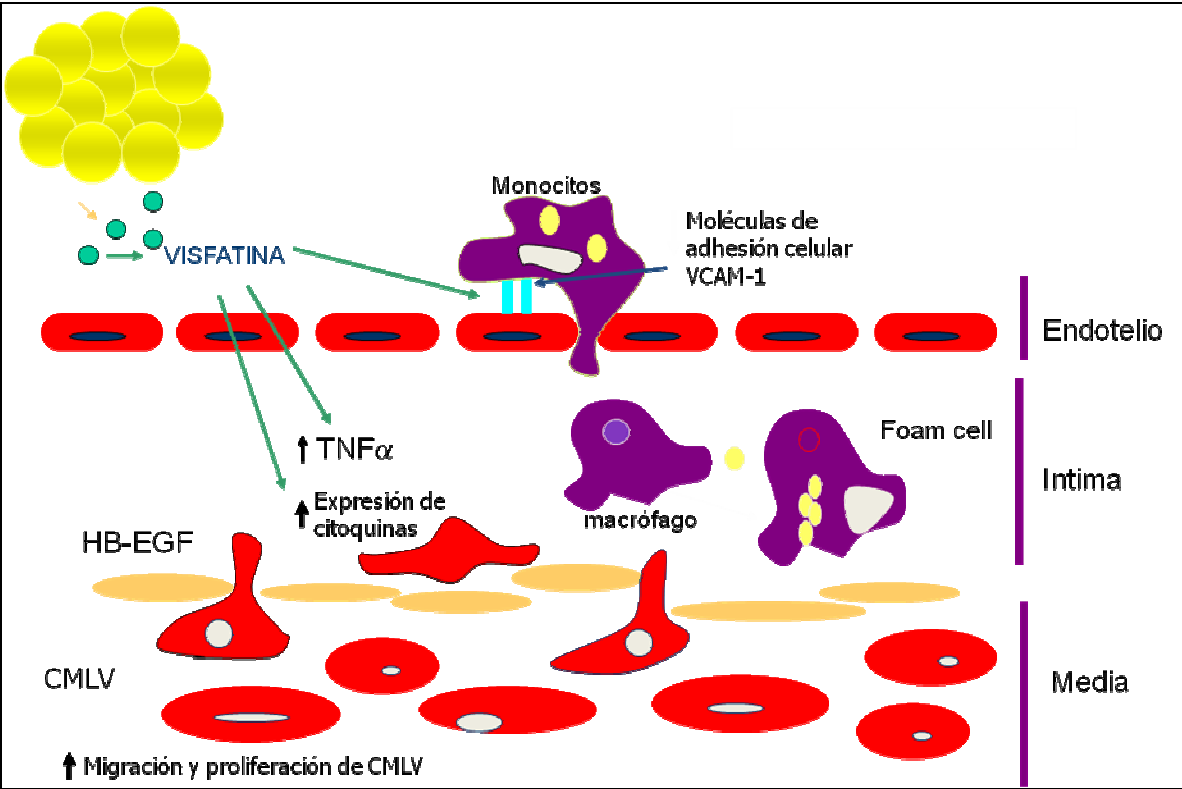




Imagen 4. Mecanismo propuesto del efecto pro-inflamatorio de la visfatina a nivel del endotelio. Adaptado de Matsuzawa et al. Artheroscler Thromb Vasc Biol 2004 <sup>7</sup>.



**Figura 5. Modelo de las vías mediante las cuales visfatina intervendría en la activación de Akt.**

