

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**



**TRABAJO FIN DE GRADO**

---

**FISIOPATOLOGÍA DE LA**  
**OBESIDAD**

**Autor: Ana Isabel Rincón Ricote**

**Tutor: Sara Benedito Castellote**

**Convocatoria: Julio 2016**

<b>INDICE</b>	<b>Número de página</b>
1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	2
3. OBJETIVOS	11
4. METODOLOGIA	12
5. RESULTADOS	12
6. DISCUSION	17
7. CONCLUSIONES	17
8. BIBLIOGRAFIA	19
9. ABREVIATURAS	20

## **1.- RESUMEN**

La obesidad se define como un trastorno de regulación de la energía que conlleva exceso de peso corporal, generalmente a expensas de tejido adiposo, de magnitud suficiente para afectar a la salud. Se diagnostica mediante el IMC (índice de masa corporal).

El interés del estudio de la obesidad radica en su alta incidencia, y en que es un factor de riesgo de varias de las enfermedades más importantes del ser humano, incluyendo enfermedad cardiovascular (ECV), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), y cáncer. Por ello, se considera una epidemia global, constituyendo un problema de salud pública principalmente en países occidentales.

Entre los trastornos asociados a la obesidad destacan las complicaciones vasculares que incluyen cardiopatías (isquémica e insuficiencia cardiaca) y tromboembolismos (pulmonar, venoso profundo y superficial) en cuya etiopatogenia es cada vez más relevante el papel de la inflamación crónica, la HTA y la dislipemia que a su vez son consecuencia de la obesidad. Pérdidas de peso moderadas conllevan una disminución considerable del riesgo cardiovascular asociado.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión exhaustiva de las publicaciones recientes en la literatura científica, para profundizar en la fisiopatología de la obesidad. Se describe la interrelación entre la obesidad y la inflamación y se estudia la implicación de nuevas moléculas, cuyo conocimiento ayuda a conocer las vías metabólicas implicadas en la fisiopatología de la obesidad y así contribuir al desarrollo de nuevos fármacos.

## **2.- INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES. Generalidades obesidad**

### **2.1. DEFINICIÓN**

La obesidad es una enfermedad por desequilibrio calórico que deriva de una ingesta excesiva de calorías por encima del consumo del organismo, conllevando un exceso de peso corporal<sup>1</sup>. Clásicamente se ha definido la obesidad como el exceso de tejido adiposo de magnitud suficiente para afectar a la salud<sup>2</sup>. Aunque se considera como equivalente al aumento de peso corporal, no siempre es así, ya que muchas personas sin exceso de grasa podrían tener exceso de peso por una gran cantidad de masa muscular<sup>3</sup>.

No sólo es de vital importancia la cantidad de masa adiposa, también es fundamental la distribución de la grasa. Investigaciones muy recientes<sup>4</sup>, cuyas conclusiones recoge un artículo pendiente de ser publicado, concluyen que en pacientes con normopeso existe un aumento de riesgo en los casos de obesidad central, definida por el índice cintura-cadera<sup>4</sup>. Por ello, la mejor forma de definir la obesidad sería teniendo en cuenta su relación con la morbilidad y la mortalidad, no exclusivamente cuantificando la grasa corporal<sup>2</sup>.

## **2.2 MEDICIÓN**

El método más utilizado para medir la obesidad es el IMC que es peso/talla<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). Una publicación muy reciente<sup>3</sup> ha demostrado que el IMC es un predictor significativamente más potente que el porcentaje graso en la predicción de riesgo futuro de morir por ECV<sup>3</sup>. Otras formas de cuantificar la obesidad son la antropometría (grosor del pliegue cutáneo), la densitometría o peso hidroestático (peso bajo el agua para determinar el tejido adiposo), la tomografía computarizada, la resonancia magnética, y la impedancia eléctrica<sup>2,3</sup>.

El IMC clasifica la obesidad en distintos grados, con implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La clasificación de la OMS<sup>5</sup> considera normopeso un IMC entre 18.5 y 24.9, siendo sobrepeso el IMC entre 25 y 29.9, y la obesidad se establece con IMC > 30.

El valor predictivo del IMC depende de la edad y de factores étnicos, geográficos y culturales<sup>5</sup>. La distribución del tejido adiposo también es importante en relación con la morbilidad<sup>5</sup>. La grasa intraabdominal y subcutánea abdominal confiere más riesgo que la grasa subcutánea de las nalgas y las extremidades inferiores. Una manera de distinguirlas es determinando el índice cintura-cadera, que resulta anormal con cifras > 0,9 en la mujer y > 1,0 en el varón. Muchas de las consecuencias más importantes de la obesidad, como la resistencia a la insulina, la DM2, la HTA, la hiperlipidemia y el hiperandrogenismo en la mujer, guardan una relación más estrecha con la grasa intraabdominal, con la grasa de la parte superior del cuerpo, o con ambas, que con la adiposidad global. El mecanismo que justifica esta asociación, está relacionado con que los adipocitos intraabdominales tienen mayor actividad lipolítica que los de otros depósitos. La liberación de ácidos grasos libres a la circulación portal ejerce acciones metabólicas adversas, sobre todo en hígado<sup>2</sup>.

## **2.3 PREVALENCIA**

La obesidad es considerada por la OMS una epidemia global, y es un importante problema de salud pública, principalmente en países occidentales<sup>6</sup>, donde ha aumentado en los últimos años. El 7% de todas las muertes pueden ser atribuidas a un exceso de peso<sup>6</sup>. Actualmente se consideran obesos o con sobrepeso 1,1 billones de adultos en el mundo,

y el 10% de los niños<sup>6</sup>. El 40% de los niños con sobrepeso serán obesos en la vida adulta<sup>7</sup>. Entre los mayores de 65 años son obesos el 35%<sup>4</sup>.

En España, según datos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) más del 50 % de los adultos tienen sobrepeso u obesidad<sup>8</sup>. La prevalencia de la obesidad en España se sitúa en un punto intermedio entre los países con proporciones de obesidad más bajas (norte de Europa, Francia y Australia) y los de tasas más elevadas de obesidad (Estados Unidos y países del este de Europa)<sup>9</sup>. La prevalencia de obesidad en España es alta, aunque se distribuye de forma desigual entre comunidades autónomas. La prevalencia de sobrepeso encontrada en las últimas estadísticas fue del 39.4% (IC 95%: 35.7-42.9%), la obesidad alcanzó el 21.6% (IC 95%: 19.0-24.2%), siendo mayor en el género femenino y aumentando con la edad<sup>8</sup>. Las características sociodemográficas asociadas a mayor riesgo de sobrepeso y obesidad fueron: mayor grado de obesidad en poblaciones pequeñas de <10.000 habitantes, localizadas en Ceuta, Extremadura y Andalucía, trabajadores poco cualificados y varones casados entre 65 y 74 años de edad<sup>10</sup>. Estas cifras son alarmantes, y aumentan cada año<sup>10</sup>. Según el análisis de 2013 del Intitute of Health Metrics, el primer FR (factor de riesgo) de carga de enfermedad en España son las cifras de IMC, lo que indica la necesidad de tomar medidas a nivel poblacional<sup>8</sup>.

## **2.4 ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD**

### **2.4.1. Regulación fisiológica del equilibrio energético**

La obesidad es la acumulación de grasa excesiva como resultado del balance energético positivo determinada por alteraciones en la ingesta y en el gasto. En el desarrollo de la obesidad hay un componente genético poligénico (hasta el 60-70%) y otro ambiental<sup>5</sup> (nutrición, actividad física, flora intestinal).

La regulación del equilibrio energético depende de un complejo sistema<sup>1, 11</sup> que incluye factores endocrinos y nerviosos. Se puede dividir en tres componentes.

**a.- Sistema Periférico o Aferente:** genera señales de varias localizaciones, incluye<sup>1</sup>:

- señales crónicas: leptina y adiponectina. Producidas por los adipocitos.
- señales agudas: Insulina (desde el páncreas), grelina (desde el estómago) y péptido YY (producido desde el íleon y el colon).

La leptina reduce la ingesta de alimentos<sup>12</sup>. Se sintetiza en los adipocitos, su concentración sérica es proporcional a la masa grasa, por tanto se incrementa en la obesidad. Su función es enviar señales al cerebro en relación a las reservas adiposas corporales. La disminución de los niveles de leptina aumenta el apetito y disminuye el gasto energético interviniendo el eje tiroideo. Las concentraciones normales o elevadas

de leptina disminuyen el apetito. La secreción de grelina estimula el apetito y actúa como señal iniciadora de la ingesta de alimentos. El péptido YY se libera de forma postprandial por las células endocrinas del íleon y del colon, proporcionando una señal de saciedad.

**b.- Núcleo arciforme del hipotálamo:** procesa las señales periféricas y genera señales nuevas que son transmitidas por dos subgrupos de neuronas:

- a) **Neuronas POMC** (proopiomelanocortina) y **CART** (producto de la transcripción regulado por cocaína y anfetamina). Vía catabólica.
- b) **Neuronas NPY** (neuropéptido Y) y **AgRP** (péptido relacionado con la proteína Agouti). Vía anabólica.

**c.- Sistema Eferente:** consiste en neuronas hipotalámicas reguladas por el núcleo arciforme. Las señales eferentes se comunican con centros del prosencéfalo y mesencéfalo que controlan el sistema nervioso autónomo. Se organiza en dos vías<sup>1</sup>:

- **Vía catabólica:** las neuronas POMC y CART activan neuronas eferentes que potencian el gasto energético y la pérdida de peso, a través de la producción de hormona estimulante de los  $\alpha$ -melanocitos (MSH) anorexígena y la activación de los receptores de melanocortina 3 y 4 (MC3/4R) en las neuronas de segundo orden. Estas neuronas secundarias producen factores como la TSH (hormona estimulante del tiroides) y CRH (hormona liberadora de corticotropina) que aumentan el metabolismo.

- **Vía anabólica:** las neuronas NPY y AgRP activan neuronas eferentes que fomentan la ingesta de alimentos y el aumento de peso a través de la activación de los receptores Y1/5 en las neuronas secundarias. Estas neuronas secundarias liberan factores como la MCH (hormona concentradora de melanina) y la orexina que estimulan el apetito. La leptina producida en el tejido adiposo, tiene un papel fundamental en el balance energético. Está regulada por la cantidad de depósitos adiposos, de forma que envía al cerebro la señal que induce la activación directa de las neuronas anorexígenas (POMC/CART) y bloquea la actividad de las neuronas orexígenas (NPY/AgRP)<sup>12</sup>.

## **2.5 FISIOPATOLOGIA: Inflamación y alteraciones endocrinas**

La asociación entre obesidad y ECV es compleja, debido a los diferentes mecanismos fisiopatológicos donde interaccionan gran cantidad de factores<sup>6</sup>.

La relación entre obesidad y aterosclerosis a través de mecanismos como la dislipemia, HTA y DM2 son conocidos clásicamente<sup>13</sup>. Pero, la evidencia científica muestra la relación entre obesidad y otros factores como son la inflamación subclínica, la activación neurohormonal con aumento del tono simpático, los niveles elevados de insulina y de

leptina, el intercambio aumentado de ácidos grasos libres y la localización de grasa en ciertas partes del cuerpo como a nivel intraabdominal o subepicárdico<sup>13</sup>.

### **2.5.1. Tejido adiposo como órgano de almacenamiento. Lipotoxicidad e inflamación.**<sup>2</sup>

El tejido adiposo es el órgano de almacenamiento de energía en forma de grasa. En obesos los adipocitos son de mayor tamaño y número, y son insulinoresistentes, permitiendo el aumento de la lipólisis. En estas condiciones, los ácidos grasos que no pueden depositarse en el tejido adiposo tienden a acumularse en otros órganos de forma ectópica, produciendo lipotoxicidad. Así, se acumulan formas reactivas de ácidos grasos en el músculo, hígado, corazón, células beta pancreáticas produciendo resistencia a la insulina, hígado graso, cardiotoxicidad y disminución de la secreción de insulina respectivamente. El tejido adiposo del obeso se caracteriza por un mayor número de macrófagos infiltrantes<sup>2</sup>. Estos macrófagos se forman a partir de preadipocitos mesenquimatosos. En este proceso, participan una serie de factores de crecimiento específicos, uno de los factores clave es el PPAR- $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de los peroxisomas) que es un receptor nuclear con un papel importante en el balance energético, en especial en la oxidación de los lípidos, también está implicado en la resistencia a la insulina y en procesos neoplásicos. El PPAR- $\gamma$  se une a los fármacos del grupo de las tiazolidinedionas sensibilizantes a la insulina utilizados en el tratamiento de la DM2<sup>2</sup>, y disminuye la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado, reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización periférica de glucosa. Los macrófagos del tejido adiposo y de órganos periféricos contribuyen al estado de resistencia insulínica al promover una respuesta inflamatoria. Los macrófagos son activados por los ácidos grasos activando una respuesta inflamatoria<sup>5</sup>. Esta respuesta inflamatoria crónica causa un daño vascular, que es la primera manifestación de la lesión aterosclerótica, y cada vez más frecuentemente se inicia en la infancia<sup>7</sup>.

La leptina también juega un papel en el proceso inflamatorio, ya que tiene múltiples acciones entre ellas el aumento de la actividad simpática, que potencia la trombosis y aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca<sup>13</sup>.

Así mismo, a la obesidad se la considera un estado proinflamatorio. Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) se asocian a aumento del riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica<sup>13</sup>. Los mecanismos por los que se eleva la PCR parece que se explican porque la IL-6 estimula la producción hepática

de PCR. Estudios experimentales en ratas indican que la PCR puede inducir aterosclerosis y no ser solo un marcador indirecto de inflamación vascular<sup>13</sup>.

### **2.5.2. Tejido adiposo como glándula endocrina**<sup>2</sup>

El tejido adiposo además de su función de almacenamiento, es una glándula endocrina, y produce varias hormonas como la leptina, resistina, factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y la adiponectina, que modulan la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. También produce otras hormonas<sup>2</sup> como citocinas (IL1, IL6), angiotensinógeno y factores del complemento relacionados con la respuesta inmunitaria como el factor D (adipsina), y productos protrombóticos (inhibidor del activador del plasminógeno o PAI-1)<sup>6</sup>.

En el paciente obeso el tejido adiposo presenta diferencias cuanti y cualitativas en las secreciones hormonales que conllevan al síndrome metabólico<sup>14</sup>. Así típicamente el tejido adiposo hipertrófico produce TNF- $\alpha$  y resistina que aumentan la resistencia insulínica, mientras que la adiponectina (que mejora la sensibilidad a la insulina) está disminuida. En los obesos también están aumentados los factores protrombóticos como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)<sup>5</sup>. Así mismo, la adiponectina, proteína que posee propiedades de protección vascular, procede del tejido adiposo cuyos niveles disminuyen en la obesidad intensificando la resistencia a la insulina y la oxidación de lípidos. Sin embargo, la resistina y la proteína de unión retiniana (RBP4, *retinal binding protein 4*) cuyos niveles aumentan en la obesidad, pueden inducir resistencia a la insulina.

Por tanto, todos estos factores, y otros no identificados intervienen en la homeostasis de los lípidos, sensibilidad a la insulina, control de la presión arterial, y la coagulación, contribuyendo probablemente a las patologías relacionadas con la obesidad<sup>2</sup>.

### **2.5.3. Disfunción vascular en la obesidad**

#### **2.5.3.1. Cambios en el tono vascular**

En la regulación del tono vascular, el tejido adiposo tiene un papel fundamental, ya que regula la vasodilatación vascular<sup>17</sup>. Diversos estudios han demostrado una menor respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en aterosclerosis, aunque la respuesta vasodilatadora al nitropusiato sódico fue similar. Estos datos sugieren que el mecanismo de relajación del músculo liso vascular dependiente de NO-GMPc no está alterado en la aterosclerosis, mientras que existe una alteración que afecta a la producción de NO<sup>15</sup>. En otros estudios se demuestra que en pacientes obesos jóvenes se mantiene la dilatación vascular que preserva el daño microvascular, se mantiene la expresión de la eNOS (sintetasa de óxido nítrico endotelial), aunque se altera la señalización del NO que contribuirá al daño endotelial al cronificarse la obesidad y avanzar de edad<sup>25</sup>.

### **2.5.3.2 Disfunción endotelial**

El endotelio es un órgano complejo con funciones endocrinas, regula la proliferación del músculo liso, el tono vasomotor y la trombosis. La disfunción endotelial promueve la agregación plaquetaria, y disminuye la disponibilidad del óxido nítrico (NO) que es antiagregante plaquetario, lo que facilita la trombosis por la disminución de la relación entre el PAI-1 y el activador del plasminógeno<sup>13</sup>. En la mayoría de las lesiones ateroscleróticas la función vascular está muy atenuada o incluso ha desaparecido<sup>15</sup>. Las diversas formas de disfunción endotelial incluyen: menos liberación de NO y de prostaciclina, aumento de la liberación de endoperóxidos y de la producción de radicales libres de oxígeno, aumento de la liberación de endotelina y disminución de la sensibilidad del músculo liso vascular a los vasodilatadores de origen endotelial<sup>15</sup>. La disfunción endotelial forma parte de la fisiopatología de la HTA y de la enfermedad cardiovascular en general<sup>16</sup>. La disfunción endotelial establecida altera el equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, factores pro y anticoagulantes, mediadores inflamatorios y antiinflamatorios, así como estimuladores e inhibidores del crecimiento celular, cuya base de activación es el sistema renina-angiotensina y el estrés oxidativo<sup>16</sup>.

En la disfunción endotelial también juega un papel fundamental el tejido adiposo perivascular (PVAT) en relación con el tono vascular<sup>17</sup>. Se trata del tejido adiposo que rodea a los vasos sanguíneos, y que se consideraba un sistema de soporte pasivo. Sin embargo investigaciones recientes por el grupo de Fernández-Alfonso<sup>18</sup>, han demostrado que contienen factores derivados de los adipocitos con actividad paracrina, capaces de regular el tono vascular, y que sufren cambios en la obesidad. De modo que en la obesidad inicial inducida por alimentación se produce una mayor liberación de factores dilatadores como el NO para preservar la función vascular, de forma que el NO tendría un papel adaptativo para evitar el daño vascular<sup>20</sup>, sin embargo en la obesidad ya establecida, el PVAT pierde sus propiedades anticontráctiles, por un aumento de los factores inflamatorios, oxidativos y contráctiles que conllevan una disfunción endotelial<sup>18</sup>. Se ha demostrado que en el tejido adiposo no sólo hay adipocitos que pueden ser movilizados farmacológicamente, sino que tienen un papel muy importante las células del estroma adiposo y leucocitos, por lo que estudios en este campo podrían dilucidar terapias en obesidad y medicina regenerativa<sup>21</sup>.

La literatura revela que ante un endotelio intacto, la insulina y la leptina son capaces de activar directamente la producción de NO en los vasos sanguíneos produciendo dilatación vascular, sin embargo en presencia de daño endotelial la vía del NO estaba alterada<sup>22</sup>.

### **2.5.3.3. Estrés oxidativo**

La obesidad se ha definido como un estado de estrés oxidativo crónico<sup>23</sup>, que se debe a alteraciones metabólicas en las mitocondrias<sup>24</sup>. Durante la fosforilación oxidativa se forma una pequeña cantidad de especies reactivas de oxígeno (ERO) de forma fisiológica. En determinadas condiciones patológicas, como el exceso de ácidos grasos libres, se incrementa la formación de ERO en la cadena respiratoria mitocondrial que producen estrés oxidativo y daño molecular<sup>24</sup>, presente en enfermedades crónico-degenerativas como la obesidad, DM2, HTA, aterosclerosis y esteatosis hepática.

Además también hay cambios en la adhesión y activación de leucocitos. Los leucocitos activados participan en fenómenos de defensa activando la óxido nítrico sintasa que forma localmente cantidades importantes de NO. Este NO en exceso puede generar daño oxidativo que a su vez puede reducir la cantidad de NO de origen endotelial poniendo en marcha un círculo vicioso que hace progresar la lesión endotelial<sup>15</sup>. Para defenderse de los radicales libres deletéreos hay antioxidantes endógenos (glutación, albúmina, ferritina, etc.) y exógenos (vitamina C, E,  $\beta$ -caroteno, etc.) aunque en casos de daño intenso y crónico los radicales libres pueden causar peroxidaciones con daño celular. En este sentido se ha estudiado el papel de distintos antioxidantes dietéticos (como las vitaminas C, E y A, el ácido lipoico y las catequinas del extracto de té verde) en la prevención y tratamiento del estrés oxidativo, la obesidad y las morbilidades acompañantes<sup>23</sup>.

### **2.5.3.4. Cambios en factores hemostáticos**

Además de los debidos a la disfunción endotelial, en la obesidad hay cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico<sup>13</sup>. En pacientes con obesidad hay niveles mayores de fibrinógeno, factor VII y VIII de la coagulación, factor de von Willebrand y PAI-1, así como aumento de la adhesividad plaquetaria. Este proceso acelera los procesos trombóticos y acelera el proceso aterogénico<sup>15</sup>.

## **2.6 CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA OBESIDAD**

La obesidad tiene efectos adversos graves en la salud, con aumento de la mortalidad.

Las entidades en las que se ha demostrado relación con la obesidad son<sup>2</sup>:

**a – Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2:** En la obesidad aparece un hiperinsulinismo y una resistencia a la insulina que aumentan con el incremento de peso. El 80% de los casos de DM2 se atribuyen a la obesidad<sup>12</sup>. La resistencia a la insulina está relacionada con la grasa intraabdominal. Aunque en los obesos la resistencia a la insulina es muy frecuente, la mayoría de los obesos no padece diabetes, ya que se necesitan otros

factores adicionales. La pérdida de peso aumenta la sensibilidad a la insulina y, mejora el control de la DM2. En pacientes obesos con DM2 sometidos a cirugía bariátrica se resolvió la DM2 en el 77% de los casos.

b – Dislipemia y dislipoproteinemia:

-elevación preprandial de los triglicéridos y de los ácidos grasos, disminución de las HDL y elevación de las LDL, llevando a un aumento del riesgo de ECV.

-elevación postprandial de triglicéridos: se relaciona de forma independiente con infarto cardiaco y con acontecimientos cerebrovasculares<sup>26</sup>.

c – Complicaciones cardiovasculares: incluye HTA, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad tromboembólica.

El estudio de Framingham en 1983 reveló que la obesidad era un FR independiente para la incidencia de ECV (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva). El índice cintura-cadera podría ser el mejor factor de predicción de este riesgo. La obesidad es más perjudicial, cuando se asocia a los efectos adicionales de HTA e intolerancia a la glucosa. El efecto de la obesidad en la mortalidad cardiovascular femenina puede verse con valores de IMC de tan sólo 25. La obesidad, sobre todo en el abdomen, produce un perfil de lípidos aterogénico, mayor nivel de LDL, VLDL y de TG, y disminución de HDL y menores niveles de la adiponectina, que es una adipocina con propiedad protectora de vasos, y su déficit incrementa el riesgo de arteriopatía coronaria. La Insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a dilatación cardiaca excéntrica es más frecuente en los pacientes obesos. Además la combinación de obesidad y HTA conlleva engrosamiento de la pared ventricular y aumento del volumen cardiaco. En pacientes obesos también hay más casos de arritmias.

La obesidad se asocia también a HTA, con un aumento de la resistencia vascular periférica y del gasto cardíaco por aumento del tono simpático vascular, una mayor sensibilidad a la sal y retención de ésta mediada por insulina. Concentraciones elevadas de insulina estimulan la síntesis de endotelina con actividad vasoconstrictora. Además el tejido adiposo secreta sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II.

Respecto a la cardiopatía coronaria, el IMC se asocia ligeramente al IAM. Siendo indicadores más fuertes el índice cintura-cadera, la HTA y la dislipemia.

La enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) son más frecuentes en obesos. La enfermedad venosa de los miembros inferiores se relaciona con la elevación de la presión intraabdominal, alteraciones de la fibrinólisis y el aumento de los mediadores circulantes de inflamación, sobre todo en los casos de obesidad central.

d – Enfermedades pulmonares. La obesidad grave puede producir apnea obstructiva y síndrome de “hipoventilación por obesidad”. La apnea puede ser obstructiva (la más común), central o mixta y acompaña a la HTA. La hipersomnolencia, tanto nocturna como diurna, se asocia con pautas apneicas durante el sueño, policitemia y finalmente insuficiencia cardíaca derecha.

e – Enfermedades hepatobiliares: hepatopatía grasa no alcohólica por infiltración de grasa hepática y puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Hay aumento de la secreción biliar de colesterol y mayor incidencia de cálculos, sobre todo de colesterol. El ayuno aumenta la saturación de la bilis, por reducir el componente fosfolipídico. La colecistitis inducida por el ayuno es una complicación de las dietas extremas.

f – Cáncer: En varones mayor mortalidad por cáncer de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata. En mujeres se asocia a mayor mortalidad por cáncer de vesícula biliar, conductos biliares, mama, endometrio, cuello uterino y ovario. Algunas neoplasias ginecológicas se deben a la conversión de androstendiona en estrona en el tejido adiposo.

g – Enfermedades óseas, articulares y cutáneas: Mayor riesgo de artropatía degenerativa (osteoartritis) por el sobrepeso añadido y la incorrecta alineación articular. La prevalencia de gota también aumenta. Entre los problemas cutáneos se encuentran la acantosis nigricans con oscurecimiento y engrosamiento de los pliegues cutáneos del cuello, codos y espacios interfalángicos dorsales. La acantosis refleja la gravedad de resistencia a la insulina subyacente y disminuye al adelgazar. La fragilidad de la piel puede aumentar produciendo estrías. En los pliegues es mayor el riesgo de infecciones por hongos.

#### h– Trastornos de la reproducción

El varón desarrolla hipogonadismo por aumento de tejido adiposo y ginecomastia debido a una disminución de la testosterona plasmática y globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), y a un aumento de los estrógenos (procedentes de la conversión de los andrógenos suprarrenales en el tejido adiposo).

En la mujer se relaciona con oligomenorrea, anovulación e hiperandrogenismo, en relación con el SOP (síndrome de ovario poliquístico). El 40% de las mujeres con SOP son obesas. Es frecuente el aumento de andrógenos, disminución de SHBG, e incremento de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.

### **3.- OBJETIVOS**

- Revisar el estado actual del conocimiento de la fisiopatología de la obesidad, las moléculas implicadas y el desarrollo de complicaciones asociadas.

- Conocer la base de desarrollo de nuevos fármacos que frene la progresión de la incidencia y de las complicaciones asociadas a la obesidad.
- Destacar la importancia de esta patología por sus características sociodemográficas, y prevalencia. Valorar la necesidad de desarrollar campañas para frenar su progresión.
- Dilucidar la dirección de las investigaciones futuras en este campo.

#### **4.- METODOLOGIA**

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura científica mediante la base de datos PubMed, utilizando los descriptores (MESH) “obesity” y “anti-obesity agents”, así como mediante la combinación de varias de las siguientes palabras claves (Key Words): “Obesity, Body mass index, adipose tissue, oxidative stress, reactive oxygen species, NADPH oxidase, leptin, vascular function, nitric oxide synthase, nitric oxide, endothelium, microcirculation, endothelial function, antioxidants, pharmacotherapy for obesity, epidemiology, inflammation, anti-obesity drugs, cardiovascular disease”.

La búsqueda, se filtró por año de publicación, seleccionando los artículos de mayor interés por ser más recientes, por tratarse de artículos originales o de revisión, o por estar publicados en revistas de impacto o por autores de reconocido prestigio en este campo.

Así mismo, se revisó lo publicado sobre obesidad en los libros de texto actuales de más relevancia en el campo de la Patología Médica y Medicina Interna.

#### **5.- RESULTADOS**

##### **Obesidad y Riesgo Cardiovascular**

La obesidad, especialmente la disposición central de tejido adiposo se asocia a complicaciones a nivel sistémico prácticamente en todos los órganos, aumentando la mortalidad del 50 al 100% respecto a los pacientes con normopeso<sup>13</sup>.

La principal causa de mortalidad en el obeso es el aumento del riesgo cardiovascular: isquemia miocárdica, HTA, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardiaca congestiva. También aumenta la prevalencia de arritmias, especialmente fibrilación auricular, aunque también se han descrito casos de muerte súbita por fibrilación ventricular<sup>13</sup>. Así mismo hay un estado protrombótico que aumenta el riesgo de tromboembolismo y trombosis venosa profunda<sup>2</sup>.

Además la obesidad es también FR para otras patologías que también son causa de disfunción vascular como son la DM2, la HTA, la dislipemia y un estado proinflamatorio y protrombótico, formando parte del síndrome metabólico<sup>27</sup>.

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones metabólicas que confieren un elevado riesgo de desarrollar ECV y DM2. Sus principales componentes son: obesidad abdominal, resistencia a la insulina (con o sin diabetes), HTA y dislipemia (aumento TG, descenso HDL, elevación LDL). Otros integrantes son un estado protrombótico y proinflamatorio, el hígado graso no alcohólico, la hiperuricemia y gota, la microalbuminuria, la colelitiasis, la apnea obstructiva del sueño y el ovario poliquístico. Estas patologías también son causa de daño vascular, así la DM2 produce enfermedad microangiopática (nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética) y macroangiopática (ECV). Además se produce lesión endotelial por acumulación de productos de la glucosilación, y por la reducción de la producción de óxido nítrico<sup>14</sup>. Así mismo se produce un ambiente protrombótico con hiperagregabilidad e hipofibrinólisis.

El grupo de Fernández-Alfonso, ha demostrado en modelos animales murinos que el grosor de las paredes arteriales guarda relación con el estrés oxidativo y las moléculas relacionadas con la obesidad (adipocinas) en ausencia de HTA, por tanto la obesidad induce de forma directa al engrosamiento de la pared vascular independientemente de la presencia de HTA<sup>29</sup>. Así mismo, demostró relación entre los niveles de leptina y cambios en el canal de potasio del miocito relacionados con la hipertrofia cardiaca en modelos murinos<sup>30</sup>. Sin embargo no encontraron cambios electrofisiológicos en la actividad cardiaca de ratones obesos con exceso de leptina, a diferencia de lo que se podía esperar a priori puesto que en la obesidad hay cambios en la estructura cardiaca<sup>31</sup>.

Investigadores de este mismo grupo demostraron que en ratones con obesidad inducida por sobrealimentación se producía una resistencia a la leptina a nivel del receptor del hipotálamo, sin embargo el receptor de leptina a nivel cardiaco estaba inalterado lo que contribuye a un exceso de grasa a nivel cardiaco<sup>32</sup>. En otras investigaciones demostraron que en el desarrollo de obesidad no sólo influye la cantidad calórica total, sino también el ritmo circadiano regulado a nivel del hipotálamo, reflejándose por los niveles de insulina que son más elevados durante la noche y en los periodos postprandiales, lo que conlleva a almacenar la grasa durante la noche, así se podría explicar el mecanismo por el que en personas con trabajos nocturnos hay mayor incidencia de obesidad<sup>33</sup>.

### **Evaluación in vivo de la función endotelial**<sup>42</sup>

Se han desarrollado técnicas no invasivas que podrían ser útiles para evaluar la función endotelial en la práctica clínica. Así se podría identificar un posible riesgo de evento cardiovascular, con datos útiles en la prevención y en la valoración de la respuesta vascular a tratamientos específicos. Estas pruebas son:

1. Evaluación de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) en la arteria humeral.

Se mide por ecografía, y se basa en la liberación endotelial de NO y otros factores relajantes derivados del endotelio, en respuesta a un aumento del flujo sanguíneo del antebrazo durante la hiperemia reactiva tras un breve periodo de isquemia transitoria en un territorio distal. Se mide la VMF como porcentaje de cambio del diámetro de la arteria humeral entre la situación basal y el aumento máximo del diámetro. La VMF de la arteria humeral es el método más utilizado para medir la disfunción endotelial, sin embargo no se ha alcanzado una estandarización completa.

2. Velocidad de onda del pulso (VOP) y análisis de la onda de pulso. Se determina la VOP aórtica y la forma de dicha onda de presión. Es un indicador de la rigidez arterial. Los factores que aumentan la rigidez de la pared (reducen distensibilidad del vaso sanguíneo) conducen a VOP más alta. Los factores de riesgo ateroscleróticos causan remodelado vascular que produce rigidez arterial en la aorta y otras grandes arterias.

3. Pletismografía digital. Monitorización continua de la PA arterial dactilar y del flujo sanguíneo “de latido a latido”. Valora la función endotelial comparando el flujo sanguíneo postisquémico (hiperémico) y el posterior aumento del volumen de pulso del dedo, con el flujo sanguíneo basal.

**Avances en el conocimiento fisiopatológico, base del desarrollo de nuevos fármacos**

Se ha avanzado mucho en el conocimiento de los cambios que tienen lugar a nivel celular y molecular en la expansión del tejido adiposo y en el perfil de expresión de las adipocinas. El conocimiento de los mecanismos que relacionan la inflamación con la obesidad podría proporcionar información muy valiosa para el diseño de nuevos tratamientos que disminuyan la morbimortalidad asociada con la obesidad<sup>34</sup>.

El grupo de Fernández-Alfonso ha demostrado eficacia en modelos animales en ratas a nivel de investigación con un inhibidor de la renina (aliskiren) administrado de forma crónica que consiguió disminuir los niveles de leptina y de angiotensinógeno sérico, así como el peso corporal en los modelos animales independientemente de la dieta<sup>35</sup>. Así mismo, publicaciones de estos autores proponen investigar en el desarrollo de fármacos que estimulen la vía del AMPK (proteín kinasa activada por adenosin monofosfato)<sup>36</sup>, clave en la regulación del metabolismo energético, implicada en la regulación del tono vascular produciendo vasodilatación mediante la liberación de NO en las células endoteliales. En modelos murinos, estos mismos autores demostraron cómo está alterada la vía del AMPK, que conlleva alteración lipídica y glucémica sérica en la obesidad, y disfunción endotelial como ocurre en la HTA, aterosclerosis y resistencia a la insulina<sup>37</sup>.

Así mismo, demostraron que la restricción calórica reducía la presión arterial por la activación endotelial de la vía del AMPK en ratas Zucker. Las ratas Zucker son obesas por presentar una mutación en el gen de la leptina que se transmite con carácter autosómico recesivo. Presentan hiperfagia, que les ocasiona obesidad. Son el modelo animal mejor conocido de obesidad genética. Podría ser de gran interés encontrar mecanismos que estimulen la vía AMPK en pacientes con disfunción endotelial<sup>38</sup>.

La AMPK es un regulador clave del metabolismo que se activa en respuesta a un aumento en la relación AMP/ATP en la célula. Una vez activa AMPK, la fosforilación mediada por esta cinasa cambia a la célula, de consumir ATP en forma activa (biosíntesis de ácidos grasos y colesterol) a la producción activa de ATP (oxidación de ácidos grasos y glucosa). Dado que estos procesos se encuentran reducidos en el músculo esquelético de obesos y diabéticos tipo 2, la AMPK podría tratarse como un potencial objetivo en el tratamiento de la obesidad secundaria a la resistencia a la insulina. La actividad de la AMPK y su expresión proteica disminuyen durante la obesidad, mientras que el ejercicio regular incrementa la expresión proteica de la AMPK y su actividad. El AMPK regula la captación de glucosa durante el ejercicio, estando implicada en la mejora de la sensibilidad a la insulina. Es por ello que el ejercicio es considerado como uno de los tratamientos más eficientes y rentables en la promoción de la salud, incluyendo tanto la prevención como el tratamiento de la resistencia a la insulina provocada por la obesidad. Sobre el corazón, la activación de AMPK provoca fosforilación de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOs) en el endotelio cardiaco. La fosforilación de eNOs mediada por la AMPK lleva a un incremento de su actividad y consecuentemente a la producción de NO y provee una asociación entre el estrés metabólico y la función cardiaca. En las plaquetas, la acción de la insulina lleva a un incremento en la actividad de la eNOs que se debe a su fosforilación por parte de la AMPK. La activación en la producción de NO en las plaquetas conduce a una disminución en la agregación plaquetaria inducida por la trombina, de esta forma, se limita los efectos pro-coagulantes de la activación plaquetaria. La respuesta de las plaquetas a la acción de la insulina indica por qué la alteración en la acción de la insulina es un factor que contribuye al desarrollo del síndrome metabólico. Otros grupos de investigadores buscan dianas terapéuticas estudiando la regulación en la expresión de las enzimas NOX (NADPH oxidasas) que generan ROS (especies reactivas de oxígeno) que intervienen en la fisiopatología vascular en entidades como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la obesidad, el cáncer y las enfermedades

neurodegenerativas. Por ello, su conocimiento y regulación podría contribuir al desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas de este tipo de enfermedades<sup>39</sup>.

Recientemente se han descrito nuevas moléculas como la quemerina, una adipocina vasoactiva con un papel en el daño vascular a través de las NOX (NADPH oxidasas) y la señalización AMPK, y que al estudiar su actividad permite conocer el mecanismo fisiopatológico del daño endotelial<sup>40</sup>

### **Tratamiento farmacológico de la obesidad**

El fármaco más utilizado en el tratamiento de la obesidad es el Orlistat, y la Sibutramina hasta 2009 que fue suspendida por alteraciones CV. Otros fármacos menos empleados son: metformina, antagonistas del receptor cannabinoide (rimonabant, retirado por alteraciones psiquiátricas graves), anticonvulsionantes (topiramato, zonisamida), cafeína, efedrina, agonistas  $\beta$ -3 adrenérgicos. La terapéutica con leptina y amilina ha sido parada por generar Ac y resistencia a leptina. Otros fármacos nuevos, aprobados por la FDA, pero pendientes de comercialización son: Lorcaserín (Belviq®), y combinaciones como Bupropion con naltrexona (Contrave®), Bupropion con zonisamida (Empatic®) y Fentermina con topiramato (Qsymia®). Otras dianas terapéuticas en desarrollo son: aliskiren (inhibidor de la renina), inhibidores de AgRP (proteína agoutí), agonistas del receptor 5-HT<sub>2c</sub>, antagonistas del NPY, antagonistas receptor H3, estimulantes vía AMPK, reguladores enzimas NOX (NADPH oxidasas), etc.

### **Genes implicados en la obesidad**

Existen muchos estudios genéticos para identificar variantes de genes específicos implicados en la obesidad. Hasta el momento los genes identificados son<sup>12</sup>:

1.- Mutaciones del gen de la leptina: responsable de síndromes monogénicos muy infrecuentes de obesidad extrema en el humano. Presentan disminución de la leptina y aumento del apetito. La terapia con leptina recombinante inyectada es muy eficaz en estos casos, siendo el único grupo que podría beneficiarse de esta terapia.

2.- Mutaciones del gen del receptor de la leptina: se da en escasos casos de obesidad intensa de inicio temprano. A diferencia de la mutación en el gen de la leptina, la cantidad de leptina está elevada, y no responde al tratamiento sustitutivo de leptina.

3.- Mutaciones del gen del receptor tipo 4 de la melanocortina (MC4R): causa principal de obesidad monogénica intensa de inicio en la infancia. Se encuentra en el 5% de los casos de obesidad extrema de inicio infantil. Se han descrito patrones de herencia dominante y recesiva.

4.- Mutaciones o deficiencias de POMC/ $\alpha$ -MSH (proopiomelanocortina/ hormona estimulante del melanocito  $\alpha$ ), prohormona convertasa tipo 1 y factor de transcripción hipotalámico SIM1.

## 6.- DISCUSION

La obesidad es un FR independiente para enfermedad vascular (demostrado en enfermedad arterial coronaria, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular)<sup>6</sup>. Pero muy frecuentemente está asociada a otros factores de riesgo para ECV como son la HTA y la DM2, por lo que es difícil cuantificar el riesgo que proporciona cada FR de forma independiente.

Dado que la obesidad forma parte del síndrome metabólico y es a su vez FR para desarrollo de todos sus componentes: HTA, dislipemia y DM... podríamos encontrar sesgos que dificultan la determinación de factores de riesgo independientes entre sí.

Para conocer la fisiopatología de la obesidad, es muy interesante estudiar los casos de obesidad familiar asociados a mutaciones de proteínas específicas y modelos experimentales en animales. Sin embargo, su utilidad clínica es muy limitada al tratarse de casos muy dispares e infrecuentes. Podrían beneficiarse exclusivamente de terapia sustitutiva de leptina en los casos de mutación del gen de la leptina.

Inicialmente, se postuló que la leptina podría ser útil en el tratamiento para la obesidad, sin embargo, salvo los casos de mutación del gen de la leptina, no parece que tenga eficacia, ya que existen modelos animales en ratas donde se ha demostrado que el tejido adiposo blanco muestra resistencia a la leptina progresivamente<sup>41</sup>.

El conocimiento de las moléculas que intervienen en la fisiopatología de la obesidad, donde tiene un papel fundamental la inflamación, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y el estado protrombótico, podría extrapolarse a otros campos de la medicina como son las enfermedades neurodegenerativas, y las enfermedades cardiovasculares, la diabetes e incluso el cáncer. Pudiendo contribuir su conocimiento al desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas en otras enfermedades con una fisiopatología vascular común.

## 7.- CONCLUSIONES

1.- La obesidad es un trastorno metabólico crónico. Se asocia a factores de riesgo cardiovasculares como: resistencia a la insulina, DM2, HTA, dislipemia, marcadores inflamatorios y estado protrombótico, todos ellos asociados a la aparición de enfermedad coronaria crónica, con índices de mortalidad y morbilidad aumentados<sup>27</sup>.

2.- No sólo es importante la cantidad total de grasa corporal si no también su distribución. El índice cintura-cadera podría ser el mejor factor de predicción del riesgo cardiovascular, pues cuantifica la acumulación de grasa en el depósito intraabdominal que es un FR independiente de riesgo cardiovascular. En pacientes con normopeso y aumento de grasa a nivel abdominal el riesgo también está aumentado<sup>4</sup>.

3.- La inflamación vascular tiene un papel muy importante en el daño vascular que provoca la obesidad. El proceso inflamatorio<sup>6</sup> causa disfunción endotelial, y desencadena proliferación y migración celular, estrés oxidativo, apoptosis, trombosis y necrosis tisular. El tejido adiposo además de su función de almacenamiento, presenta funciones endocrinas ya que produce hormonas y sustancias inflamatorias. Se producen proteínas como la leptina, resistina, TNF- $\alpha$  y la adiponectina, que modulan la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. También produce hormonas como citocinas (IL1, IL6), angiotensinógeno, NO, PCR y factores del complemento relacionados con la respuesta inmunitaria. En los obesos también están aumentados los factores protrombóticos como el PAI-1.

4.- La obesidad en España es un problema de salud pública dada su continua progresión. El primer FR de carga de enfermedad en España son los niveles elevados de IMC, lo que indica la necesidad urgente de tomar medidas poblacionales<sup>8</sup>. El análisis de los estudios demográficos de los factores de riesgo asociados a obesidad puede ayudar a definir la población a la que se deben dirigir estrategias para frenar el desarrollo de la obesidad<sup>10</sup>. La pérdida de peso moderada se relaciona de forma significativa con la disminución de las enfermedades asociadas a la obesidad, ya que evita la progresión de la placa de ateroma y los eventos coronarios agudos<sup>6, 27</sup>. Es fundamental potenciar medidas a nivel poblacional para combatir, especialmente en niños donde el daño endotelial puede ser reversible y evitar complicaciones en la vida adulta si se corrige en la infancia<sup>28</sup>. La modificación de hábitos de vida debe incluir cambios en la alimentación, potenciar la actividad física y abandono de sustancias tóxicas como el tabaco<sup>15</sup>.

5.- Se ha avanzado mucho en el conocimiento entre la relación de obesidad e inflamación. Investigaciones en este terreno podrían ser de gran ayuda para el diseño de nuevos tratamientos<sup>34</sup> como los inhibidores de renina y la leptina, que actualmente están en fase de investigación. Se han descrito antioxidantes implicadas en el control de la obesidad<sup>23</sup>.

**8.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Kumar, Abbas, Aster. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 9ª ed. Barcelona: Elsevier;2015
2. Longo, Fauci. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18º ed. México: Mc Graw Hill;2012
3. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the most widely used but also widely criticized index: Would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo Clin Proc.* April 2016;91(4)443-455
4. Saurab S, Batsis J. Normal-Weight central obesity and mortality risk in older adults with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2016 (*article in press*)
5. Rozman. Farreras. Medicina Interna. 17 ed. Barcelona: Elsevier;2012
6. Gomes F, Telo D, Souza P. Obesidad y enfermedad arterial coronaria: papel de la inflamación vascular. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(2):260-266
7. Pires A, Castela E, Sena C, Seica R. Obesity: Paradigm of Endothelial Dysfunction in Paediatric Age Groups. *Acta Med Port* 2015;28(2):233-239
8. Aranceta-Bartrina J. et al. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol* 2016 (*article in press*)
9. Aranceta-Bartrina. Grupo SEEDO. Prevalencia de Obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(12):460-6
10. Marqueta de Salas M, et al. Características sociodemográficas como factores de riesgo para obesidad y el sobrepeso en la población adulta española. *Med Clin (Barc)* 2016 (*article in press*)
11. Kumar, Abbas, Aster. Robbins. Patología Humana. 9ª ed. Barcelona: Elsevier;2013
12. Rubin, Stryer. Patología. Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer;2012
13. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi. Obesidad y corazón. Puesta al día. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(2):140-149
14. Alegría E, Castellano JM. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes; implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(7):752-64
15. Esteller A. Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 2005;20(1):5-17
16. Alexanderson GE, Rosas O, Orozco A. Disfunción endotelial e hipertensión arterial. *Med Int Mex* 2003;19(4):221-42
17. Fernández-Alfonso MS. Regulation of Vascular tone. *Hypertens* 2004;44:255-256
18. Fernández-Alfonso MS, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, Arangué I, Ruiz-Gayo M, Somoza B. Mechanisms of Perivascular Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Int J End* 2013; 40:2053
19. Gil-Ortega M, Condezo-Hoyos L, García-Prieto CF, Arribas SM, Arangué I, Ruiz-Gayo M, Somoza B, Fernández-Alfonso MS. Imbalance between Pro and Anti-Oxidants Mechanisms in Perivascular Adipose Tissue Aggravates Long-Term High-Fat Diet-Derived Endothelial Dysfunction. *PLoS ONE* 2014(4):e95312
20. Gil-Ortega M, Stucchi P, Guzmán-Ruiz R, Fernández-Alfonso MS, Somoza B. Adaptive nitric oxide overproduction in perivascular adipose tissue during early diet-induced obesity. *Endocrinology* 2010;151(7):3299-3306
21. Gil-Ortega M, Fernández-Alfonso MS, Somoza B, Casteilla L, Sengenès C. Ex vivo microperfusion system of the adipose organ: a new approach to studying the mobilization of adipose cell populations. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1255-1262
22. Nascimento et al. Alteraciones vasculares en ratones obesos por dieta rica en grasa: papel de la vía L-arginina/NO endotelial. *Arq Bras Cardiol* 2001;97(1):40-45
23. Valdecantos MP. Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta. *Rev Invest Clin* 2009;61(2):127-139
24. Martínez-Abundis E. Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. *Bioq* 2005;30(3):82-89
25. Harrell et al. Preserved microvascular endothelial function in Young, obese adults with functional loss of nitric oxide signaling. *Front Physio* 2015;6:387
26. Botham KM, Wheeler-Jones CP. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog Lipid Res* 2013;52(4):446-464
27. Zugasti A, Moreno Esteban B. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2005;22(1):32-6
28. Pires A, Sena C, Seica R. Dyslipemia and cardiovascular changes in children. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:95-100
29. Gil-Ortega M, Martín-Ramos M, Arribas SM, González MC, Arangué I, Ruiz-Gayo M, Somoza B, Fernández-Alfonso MS. Arterial stiffness is associated with adipokine dysregulation in non-hypertense obese mice. *Vascul Pharmacol* 2016;77:38-47

30. Gómez-Hurtado N, Fernández-Velasco M, Fernández-Alfonso MS, Boscá L, Delgado C. Prolonged leptin treatment increases transient outward K<sup>+</sup> current via upregulation of Kv4.2 and Kv4.3 channel subunits in adult rat ventricular myocytes. *Eur J Physiol* 2014;466:903-914
31. Guzmán-Ruiz R, Gómez-Hurtado N, Gil-Ortega M, Somoza B, González MC, Aránguez I, Martín-Ramos I, Delgado C, Fernández-Alfonso MS. Remodeling of energy metabolism and absence of electrophysiological changes in the heart of obese hyperleptinemic mice. New insights into the pleiotropic role of leptin. *Front Endocrinol* 2013;4:175
32. Somoza B, Guzmán R, Cano V, Merino B, Ramos P, Díez-Fernández C, Fernández-Alfonso MS, Ruiz-Gayo M. Induction of cardiac uncoupling protein-2 expression and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase phosphorylation during early states of diet-induced obesity in mice. *Endocrinol* 2007;148(3):924-931
33. Stucchi P, Gil-Ortega M, Merino B, Guzmán-Ruiz R, Cano V, Valladolid-Acebes I, Somoza B, Le Gonidec S, Argente J, Valet P, Chowen JA, Fernández-Alfonso MS. Circadian feeding drive of metabolic activity in adipose tissue and not hyperphagia triggers overweight in mice: is there a role of the pentose-phosphate pathway? *Endocrinol* 2012;153(2):690-699
34. Gómez-Ambrosi J. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Rev Esp Ob* 2008;6(5):264-279
35. Stucchi P, Cano V, Ruiz-Gayo M, Fernández-Alfonso MS. Aliskiren reduces body-weight gain, adiposity and plasma leptin during diet-induced obesity. *Br J Pharmacol* 2009;158:771-778
36. García-Prieto CF, Gil-Ortega M, Aránguez I, Ortiz-Besoain M, Somoza B, Fernández-Alfonso MS. Vascular AMPK as an attractive target in the treatment of vascular complications of obesity. *Vascul Pharmacol* 2015;67:10-20
37. García-Prieto CF, Hernández-Nuño F, Del Río D, Ruiz-Hurtado G, Aránguez I, Ruiz-Gayo M, Somoza B, Fernández-Alfonso MS. High-fat diet induces endothelial dysfunction through a down regulation of the endothelial AMPK-PI3K-Akt-eNOS pathway. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:520-532
38. García-Prieto CF, Pulido-Olmo H, Ruiz-Hurtado G, Gil-Ortega M, Aránguez I, Rubio MA, Ruiz-Gayo M, Somoza B, Fernández-Alfonso MS. Mild calory restriction reduces blood pressure and activates endothelial AMPK-PI3K-Akt-eNOS pathway in obese Zucker rats. *Vascul Pharmacol* 2015;65:3-12
39. Manea SA et al. Regulation of nox enzymes expression in vascular pathophysiology focusing on transcription factor and epigenetic mechanisms. *Redox Biol* 2015;5:358-366
40. Neves KB et al. Chemerin regulates crosstalk between adipocytes and vascular cells through nox. *Hypertens* 2015;66:657-666
41. Guzmán-Ruiz R, Stucchi P, Ramos MP, Sevillano J, Somoza B, Fernández-Alfonso MS, Ruiz-Gayo M. Leptin drives fat distribution during diet-induced obesity in mice. *Endocrinol Nutr* 2012;59(6):354-361
42. Arrebola-Moreno A, Laclaustra M, Kaski JC. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):80-90

## 9.- ABREVIATURAS

- |  |  |
|--|--|
| - AgRP: péptido relacionado con la proteína agoutí                     | - Nox: NADPH oxidasas  |
| - AMPK: protein kinasa activada por adenosin monofostato               | - NPY: neuropéptido Y  |
| - CART: producto de la transcripción regulado por cocaína y anfetamina | - OMS: Organización mundial de la salud                                  |
| - CRH: hormona liberadora de corticotropina                            | - PA: presión arterial   |
| - DM2: diabetes mellitus tipo 2  | - PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno                        |
| - eNOS: sintetasa de óxido nítrico endotelial                          | - PCR: proteína C reactiva   |
| - DM2: diabetes mellitus tipo 2  | - POMC: proopiomelanocortina   |
| - eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial                            | - PPAR-γ: receptor gamma activado por el proliferador de los peroxisomas |
| - ERO: especies reactivas de oxígeno                                   | - PVAT: tejido adiposo perivascular                                      |
| - ECV: enfermedad cardiovascular                                       | - RBP4: retinal binding protein 4  |
| - FR: factor de riesgo   | - ROS: especies reactivas de oxígeno                                     |
| - HDL: lipoproteína de alta densidad                                   | - SEEDO: sociedad española para el estudio de la obesidad.               |
| - HTA: hipertensión arterial   | - SHBG: globulina ligadora de hormonas sexuales                          |
| - IAM: infarto agudo de miocardio                                      | - SNC: sistema nervioso central  |
| - IMC: índice de masa corporal   | - SOP: síndrome de ovario poliquístico                                   |
| - IL-1, IL-6: interleucina 1, 6  | - TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa                                 |
| - LDL: lipoproteína de baja densidad                                   | - TSH: hormona estimulante del tiroides                                  |
| - NO: óxido nítrico  | - VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad                               |
| - MC4R: gen del receptor tipo 4 de melanocortina                       | - VMF: vasodilatación mediada por flujo                                  |
| - NO: óxido nítrico  | - VOP: velocidad de onda del pulso                                       |
| - MCH: hormona concentradora de melanina                               |  |
| - MSH: hormona estimulante de los melanocitos                          |  |