

ARTÍCULO ESPECIAL

Adipoquinas en el niño sano y con obesidad

G.A. Martos-Moreno^{a,b,c,d}, J.J. Kopchick^{d,e,f,g} y J. Argente^{a,b,c,*}

^a Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Madrid, España

^b Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Edison Biotechnology Institute, Konneker Research Laboratories, Ohio University, Athens, Ohio, Estados Unidos

^e Departamento de Ciencias Biológicas, College of Arts and Sciences, Ohio University, Athens, Ohio, Estados Unidos

^f Programa de Biología Molecular y Celular, Ohio University, Athens, Ohio, Estados Unidos

^g Departamento de Ciencias Biológicas, Heritage College of Osteopathic Medicine, Ohio University, Athens, Ohio, Estados Unidos

Recibido el 11 de octubre de 2012; aceptado el 15 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 24 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Adipoquinas;
Leptina;
Adiponectina;
Obesidad infantil;
Tejido adiposo;
Visfatina;
Vasplina;
Resistina;
Omentina

Resumen El incremento universal de la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes durante las últimas décadas, junto con la evidencia creciente de que el establecimiento de obesidad en etapas precoces de la vida, está asociado con un incremento de la prevalencia de comorbilidades y del riesgo de muerte prematura, con gran repercusión económica en los sistemas sanitarios de los países occidentales, y ha impulsado la investigación en esta área. Estos estudios han remarcado la importante actividad endocrina del tejido adiposo, ejercida por medio de la síntesis y secreción de un gran número de péptidos y citoquinas, denominados adipoquinas.

En esta revisión se resume el estado actual de los conocimientos, así como los estudios más relevantes, en relación con la dinámica de secreción de las principales adipoquinas en niños, centrándose en el control de la homeostasia energética, la regulación metabólica (fundamentalmente el metabolismo de los hidratos de carbono) y la inflamación. Así mismo, se analizan las particularidades de la síntesis, secreción y acciones de las adipoquinas desde el nacimiento hasta la adolescencia, reseñando el efecto que, sobre ellas, ejerce la instauración de la obesidad.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Adipokines;
Leptin;
Adiponectin;
Childhood obesity;

Adipokines in healthy and obese children

Abstract The worldwide increase in the prevalence of obesity in children and adolescents during the last decades, as well as the mounting evidence indicating that obesity is associated with an increased incidence of comorbidities and the risk of premature death, resulting in a high economic impact, has stimulated obesity focused research. These studies have highlighted

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: argentefen@terra.es (J. Argente).

Adipose tissue;
Visfatin;
Vaspin;
Resistin;
Omentin

the prominent endocrine activity of adipose tissue, which is exerted through the synthesis and secretion of a wide variety of peptides and cytokines, called adipokines.

This review presents a summary of the current knowledge and most relevant studies of adipokine dynamics and actions in children, focusing on the control of energy homeostasis, metabolic regulation (particularly carbohydrate metabolism), and inflammation. The particularities of adipose secretion and actions in healthy children, from birth to adolescence, and the modifications induced by early onset obesity are highlighted.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Actualmente no existe una definición universalmente aceptada para el diagnóstico de obesidad en niños y adolescentes, debido al empleo de referencias poblacionales de índice de masa corporal (IMC) y puntos de corte diferentes para establecer el límite que conlleva la existencia de una acumulación patológica de tejido adiposo (TA)¹. Sin embargo, sí que existe consenso respecto a dos hechos epidemiológicos: *a*) que la acumulación excesiva de TA en edades tempranas de la vida conlleva un incremento de la incidencia de comorbilidades presentes y futuras y del riesgo de muerte prematura²⁻⁴, y *b*) que la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes se ha incrementado sustancialmente en todo el mundo en las últimas décadas⁵.

Estas evidencias, añadidas al impacto económico que representa la asistencia y el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades asociadas, para los distintos sistemas nacionales de salud, han determinado un incremento de los esfuerzos investigadores dirigidos a la obesidad y, particularmente, al mejor entendimiento de la biología del TA. Uno de los resultados de esta actividad investigadora ha sido el mejor conocimiento de la importante actividad endocrina del TA, ejercida por medio de la síntesis y secreción de una gran cantidad de péptidos y citoquinas, denominados adipoquinas⁶⁻⁸.

Como ocurre en muchas otras situaciones fisiopatológicas, es preciso tener en cuenta que la obesidad de instauración en edades tempranas de la vida presenta múltiples particularidades que la diferencian de la obesidad del adulto. Dichas particularidades se extienden también a la síntesis y secreción de adipoquinas tanto el periodo fetal, como en la infancia y en la adolescencia, 3 periodos de la vida caracterizados por una intensa tasa de crecimiento y desarrollo, así como por un mayor grado de plasticidad, tanto estructural como funcional de los tejidos, en comparación con la observada en la vida adulta^{1,9}.

La lista de adipoquinas conocidas (en continuo aumento), extiende su influencia a la casi totalidad de los estados patológicos, haciendo imposible pormenorizar todos y cada uno de los péptidos secretados por el TA y detallar sus múltiples acciones. Así pues, en la presente revisión recopilaremos el estado actual del conocimiento de las acciones endocrinas del TA, centrándonos en las adipoquinas que ejercen un papel más destacado en la regulación de la homeostasia energética, de la regulación metabólica (particularmente de los hidratos de carbono) y de la inflamación. Destacando las particularidades en la secreción y acciones de estas adipoquinas en niños sanos, desde el nacimiento hasta la finalización de su desarrollo puberal y evaluando las

modificaciones que, sobre las mismas, ejercen tanto el desarrollo de la obesidad, como la reducción ponderal.

El tejido adiposo blanco como órgano endocrino. Eje hipotálamo-hipofisario-adiposo

El TA consta de 2 componentes esenciales, los adipocitos y la matriz estromo-vascular. Los adipocitos constituyen la célula específica del mismo, siendo la acumulación de lípidos su capacidad fundamental. La fracción estromo-vascular está compuesta por una matriz de colágeno, nervios, sangre y vasos linfáticos, en la que se encuentran múltiples subpoblaciones celulares, como fibroblastos, preadipocitos y células del sistema mononuclear-fagocítico (SMF), principalmente monocitos y macrófagos.

A las 6 semanas de gestación, ya es posible la identificación de adipocitos en el embrión humano^{10,11}. En este momento, la mayor parte de la grasa se acumula en forma de TA marrón (TAM), con unos adipocitos «diseñados» fundamentalmente para el consumo de energía y la generación de calor (termogénesis), en contraposición a los del TA blanco (TAB), destinados al almacenaje de energía en forma de triglicéridos¹¹. A lo largo de la gestación, pero fundamentalmente en el tercer trimestre, ambos, el TAM y el TAB, se acumulan influidos por el estado nutricional materno, desempeñando el TAM un papel esencial en la adaptación térmica del recién nacido al entorno extrauterino en el momento del parto¹⁰. Tras este, la diferenciación de adipocitos del TAB se acelera rápidamente y el TAM es sustituido, casi en su totalidad, por TAB. En este proceso, se identifican periodos de rápida acumulación de TAB, como ocurre en los primeros 18 meses de vida, en la media infancia y en la adolescencia, especialmente en las mujeres, preservando el TAB su capacidad adipogénica, esto es, para reclutar nuevos adipocitos desde preadipocitos, a lo largo de toda la vida adulta, aunque a un ritmo sustancialmente inferior¹².

La secuencia de acontecimientos que conduce al desarrollo de adipocitos completamente diferenciados, a partir de progenitores pluripotenciales no diferenciados, recibe el nombre de adipogénesis y es distinta para el TAM y para el TAB. Durante la adipogénesis del TAB, los precursores embrionarios pluripotenciales dan lugar a células mesenquimatosas pluripotenciales que, tras su «reclutamiento» hacia la línea adipocitaria determinan, secuencialmente, la aparición de adipoblastos, preadipocitos tipo I y, tras su expansión clonal, preadipocitos tipo II. Estos acumularán vacuolas lipídicas para la conformación de los adipocitos maduros. En esta secuencia de acontecimientos, la capacidad para sintetizar y secretar adipoquinas queda restringida de forma casi

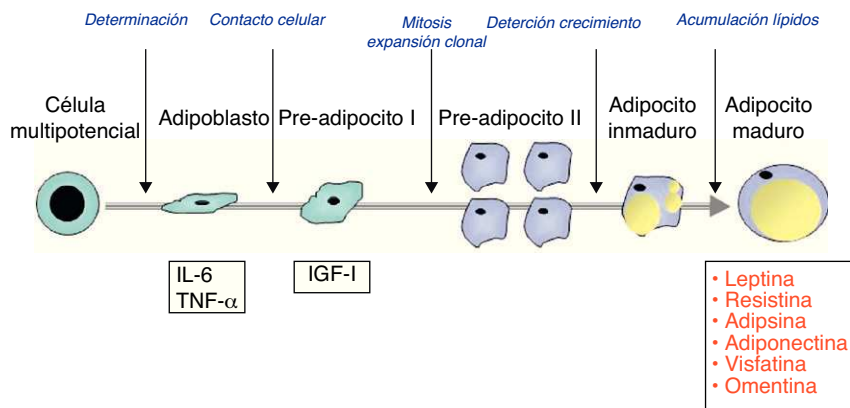


Figura 1 Diferenciación adipogénica de las células mesenquimatosas pluripotenciales hasta el adipocito maduro. Nótese que la secreción de adipoquinas queda restringida, casi exclusivamente, al adipocito maduro. IGF-I: factor de crecimiento relacionado con la insulina número 1; IL-6: interleuquina 6; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

exclusiva, excepción hecha de algunas citoquinas proinflamatorias, a los adipocitos maduros¹³⁻¹⁵ (fig. 1).

Como hemos referido con anterioridad, la matriz estromal del TA contiene múltiples subtipos celulares, principalmente derivados del SMF. Estas células, mayoritariamente monocitos y macrófagos, poseen la capacidad de secretar citoquinas (principalmente proinflamatorias) que, en combinación con las producidas por el adipocito, han terminado por conferir al TAB la catalogación como un auténtico órgano endocrino⁶. Este concepto fue reforzado posteriormente tras la demostración de la existencia de una comunicación efectiva bidireccional entre los adipocitos y el sistema nervioso central (SNC), particularmente el hipotálamo, así como con la hipófisis. De hecho, los adipocitos expresan receptores para las catecolaminas y para la mayoría de péptidos producidos por el hipotálamo y por la hipófisis^{6,16} (tabla 1).

Schäffler et al.¹⁷ propusieron el término «adipotropinas» para denominar al conjunto de hormonas y factores, producidos en el hipotálamo o la hipófisis, con efectos conocidos sobre los adipocitos¹⁶. Entre ellos, la hormona de crecimiento ejerce un efecto determinante en la acumulación y distribución del TA, así como en la regulación metabólica del mismo, estimulando la síntesis proteica y la lipólisis y antagonizando directamente la acción de la insulina¹⁸.

Modificaciones del tejido adiposo inducidas por la obesidad. Importancia de la edad

El desarrollo de obesidad determina la instauración de cambios histológicos, metabólicos y endocrinos en el TAB¹⁹⁻²³. Estos cambios vienen determinados por distintos factores: a) la capacidad del TAB para el reclutamiento de nuevos adipocitos desde los preadipocitos, una vez que los adipocitos preexistentes han alcanzado un tamaño «crítico» mediante la modificación de las secreciones paracrinas de estos; en este proceso, denominado «hipótesis del tamaño crítico», la hipertrofia adipocitaria desempeña un papel esencial¹⁹; b) la capacidad del TAB para producir proteínas de quimioatracción (quimioquinas), que determinan un incremento de los subtipos proinflamatorios de monocitos y macrófagos^{20,24,25}, con la consiguiente modificación del componente estromal de secreción de citoquinas²², y c) el cambio en el patrón de secreción endocrina de adipoquinas de los adipocitos hipertróficos, en comparación con el de aquellos más pequeños^{23,26}.

La importancia relativa de cada uno de estos factores sobre las modificaciones ejercidas por la obesidad sobre el TAB varía a lo largo de las distintas etapas del desarrollo en el ser humano. Los adultos, tanto con normopeso como afectados de obesidad, mantienen una población adipocitaria, sobre la base de unas tasas proporcionadas de adipogénesis y apoptosis adipocitaria. Por el contrario, los niños y adolescentes incrementan, paulatinamente, el número de adipocitos de su TAB, con una tasa de proliferación superior en los pacientes obesos en comparación con los sujetos delgados²⁷. Esto suscita la evidencia de que la obesidad de instauración precoz induce una tasa de reclutamiento de preadipocitos más acelerada, que determina un incremento

Tabla 1 Receptores hormonales expresados en el adipocito

Receptores de catecolaminas	α_1 , α_2 β_1 , β_2 , β_3
Receptores hormonales Membrana	Insulina, glucagón GH, TSH, ACTH, CRH, prolactina Oxitocina Leptina, adiponectina Angiotensina II
Nucleares	Hormonas tiroideas Glucocorticoides Andrógenos, estrógenos, progesterona Vitamina D
Receptores de citoquinas	Interleuquina 6 Factor de necrosis tumoral alfa

ACTH: hormona corticotropa; CRH: péptido liberador de ACTH; GH: hormona de crecimiento; TSH: hormona estimuladora del tiroides.

de la población celular adipocitaria. Esta situación permitiría, al menos durante un tiempo, la existencia de un menor grado de hipertrofia adipocitaria, evitando o, al menos, atenuando la afectación del patrón de secreción de adipocinas durante la infancia pero incrementando, por el contrario, el riesgo de obesidad severa y de desarrollo de comorbilidades en etapas posteriores de la vida^{2,27,28}.

Este conjunto de acontecimientos remeda el concepto, ya antiguo, de la existencia de un modelo de «obesidad hiperplásica» en los niños, con un incremento del número de adipocitos, aunque con un tamaño normal, frente a un modelo de «obesidad hipertrófica» en el adulto, con un incremento del volumen de los adipocitos preexistentes. El contraste entre las características del TAB en ambos modelos de obesidad influye, de forma determinante, en la dinámica de secreción de adipocinas a lo largo de las distintas etapas de la vida.

Control de la homeostasia energética: la leptina como pieza clave

La demostración de la implicación activa del TA en el control de la homeostasia energética aconteció con la clonación del gen de la leptina humana²⁹ y la de su receptor específico³⁰, describiéndose la vía de señalización leptina-proopiomelanocortina (POMC) como la fuente principal de información del SNC respecto a los depósitos energéticos del TAB en forma de triglicéridos. Dicha información se demostró, posteriormente, esencial para la regulación del crecimiento, el metabolismo y la reproducción.

La leptina es un polipéptido de 16 kDa producido, fundamentalmente, por los adipocitos maduros, aunque también por otros tejidos³¹. En el ser humano^{32,33} y en otros mamíferos³⁴ la leptina actúa más como una señal de «adiposidad» que como una señal de saciedad, correlacionándose sus niveles séricos con el contenido graso corporal y fluctuando en relación con los cambios en el mismo y con su contenido en triglicéridos, aunque con una gran variabilidad interindividual para un mismo IMC^{32,33}. La leptina circula en el torrente sanguíneo tanto libre como unida a proteínas, fundamentalmente a la isoforma soluble de su receptor específico, mostrando moderadas fluctuaciones siguiendo un ritmo circadiano, con mayores niveles nocturnos³¹.

El receptor de leptina (R-LEP) pertenece a la superfamilia de los receptores de citoquinas de clase I y se encuentra ubicuamente distribuido por la economía corporal permitiendo, mediante isoformas específicas, el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Su isoforma «larga» (la única capaz de activar sus vías de señalización) es particularmente abundante en el hipotálamo. Como hemos mencionado con anterioridad, existe una isoforma soluble de este receptor, que se une a la leptina de forma isomolecular, regulando su biodisponibilidad y su acción. Los niveles circulantes de esta isoforma del R-LEP pueden ser cuantificados y varían, de forma especular a los de leptina, bajo la influencia de los cambios en el contenido graso corporal^{31,35}.

La leptina modula la actividad de múltiples poblaciones neuronales en el SNC, particularmente en el hipotálamo y en el tronco del encéfalo³⁶. Los núcleos hipotalámicos estrechamente relacionados con la regulación de la ingesta incluyen: núcleos *arcuato* (NA), *paraventricular* (NPV) y

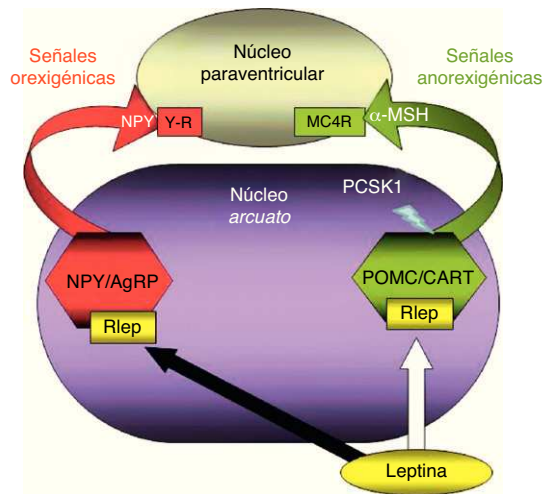


Figura 2 Representación esquemática de la integración hipotalámica de los efectos anorexigénicos de la leptina en el núcleo *arcuato* hipotalámico. La flecha blanca indica su efecto estimulador sobre las neuronas productoras de POMC/CART, procesando la PCSK1 a la primera para producir α -MSH. La flecha negra indica su efecto inhibitor sobre las neuronas productoras de NPY/AgRP. α -MSH: fracción alfa de la hormona estimulante melanocítica; MC4R: receptor número 4 de MSH; NPY/AgRP: neuronas productoras de neuropéptido Y y del péptido relacionado con la proteína Agouti; PCSK1: convertasa de proproteínas tipo subtilisina kexina 1; POMC/CART: neuronas productoras de proopiomelanocortina y del transcrito relacionado con cocaína y anfetamina; RLEP: receptor de leptina.

dorsomedial (NDM), así como el hipotálamo ventromedial (HVM) y lateral (HL)³⁷.

El NA contiene 2 poblaciones neuronales fundamentales para el equilibrio energético. Una de ellas estimula la ingesta mediante la liberación del neuropéptido Y (NPY) y del *agouti-related peptide* (AgRP)³⁸. La segunda población, productora de POMC y del «transcrito regulado por cocaína y anfetamina» (CART), genera estímulos de saciedad al tiempo que inhibe los estímulos orexigénicos³⁹. Ambas poblaciones neuronales expresan R-LEP y constituyen sitios de acción directos para la leptina, que estimula a las neuronas productoras de POMC/CART, al tiempo que inhibe a las generadoras de NPY/AgRP ejerciendo, por lo tanto, su función esencial como señal de suficiencia energética^{32,33} (fig. 2). Sin embargo, el incremento de los niveles séricos de leptina libre observado en la obesidad, resultante del aumento de secreción de leptina y de la disminución de su receptor soluble, no se reproduce en el líquido cefalorraquídeo ni, por tanto, en el hipotálamo. Este estado se ha descrito como «resistencia a la leptina» y parece ser consecuencia de la saturación de su transporte a través de la BHE, sumada a una señalización defectuosa de la misma en el hipotálamo. Esta situación, observada en la mayor parte de los pacientes afectados de obesidad, en cualquier edad, parece reversible, al menos de forma parcial, tras la reducción ponderal^{31,35}.

La leptina completa su papel en la regulación de la homeostasia energética mediante un segundo mecanismo de acción, esta vez en los órganos periféricos. Así, estimula la cinasa dependiente de adenosín-monofosfato (AMP-K) en

los miocitos, incrementando el gasto energético. Junto a este papel primordial en la regulación energética, la leptina está también implicada en la promoción del crecimiento, el metabolismo mineral óseo, la función inmunitaria, así como en la mitosis celular y en el desarrollo de distintos órganos, al tiempo que interviene en la regulación de la secreción hormonal de la mayor parte de los ejes hipotálamo-hipofisarios. La revisión detallada de todas las acciones ejercidas por la leptina excede las pretensiones de este artículo, para lo cual invitamos al lector a la consulta de otras referencias^{32-35,40}.

Múltiples factores, que se ven influidos por el crecimiento y el desarrollo, modulan la síntesis de leptina, viéndose esta estimulada por la insulina, los estrógenos y los glucocorticoides, e inhibida por los andrógenos. Esta circunstancia enfatiza el interés especial que conlleva el estudio de la dinámica de la secreción y de las actividades de la leptina durante la infancia y, particularmente, en la obesidad infantil.

La edad gestacional y el peso en el momento del nacimiento determinan los niveles circulantes de leptina y su biodisponibilidad en el recién nacido (RN), mostrando los RN pretérminos y aquellos con peso bajo para su edad gestacional (PEG) niveles más bajos de leptina y más elevados de R-LEP en sangre de cordón que aquellos RN nacidos a término y con peso adecuado para su edad gestacional (PAEG), respectivamente^{41,42}. De forma opuesta, los RN macrosómicos presentan una elevación de su leptina circulante^{43,44}. El peso al nacimiento se ha señalado que podría constituir un factor predictivo de la posterior ganancia ponderal durante la infancia⁴⁵, postulándose que los niveles de leptina al nacimiento serían un mejor indicador de la cantidad de TAB del RN que de su nivel de maduración⁴⁶. Resulta interesante la observación de que existe una tendencia hacia una mayor concentración y biodisponibilidad de leptina en las niñas que en los niños en los partos a término, pero no en aquellas nacidas prematuramente^{41,45}, lo cual parece indicar la existencia de un dimorfismo sexual de esta adipoquina ya desde edades tempranas de la vida.

Los niveles de leptina aumentan, de forma significativa, a lo largo del desarrollo puberal en las niñas y disminuyen, por el contrario, en la fase final de la pubertad en los varones. Por su parte, los niveles de R-LEP circulante disminuyen en ambos sexos tras el inicio de la pubertad, ocasionando un incremento del índice de leptina libre a lo largo del desarrollo puberal, más acentuado en las niñas^{47,48}. Esto ha sido interpretado en clave de una señal del TA al SNC indicando la idoneidad de las condiciones de suficiencia energética para el desarrollo sexual y el establecimiento de la función reproductora, sobre todo en el sexo femenino^{48,49}. Este cociente leptina/R-LEP, máximo en mujeres adultas, es el resultado de los cambios en el contenido graso corporal y en la producción de esteroides sexuales, ya que el IMC parece el mejor predictor de los niveles séricos de leptina libre^{50,51}. Así, los esteroides sexuales ejercen un doble efecto sobre la síntesis de leptina, regulando la cantidad y distribución de los depósitos de TAB y, además, modulando directamente el control transcripcional de la leptina de forma positiva por los estrógenos y negativa por la testosterona⁵².

El impacto del IMC y del contenido graso corporal sobre los niveles circulantes y la biodisponibilidad de leptina es máximo en situaciones de malnutrición⁵¹. Se han observado

niveles significativamente elevados de leptina y reducidos de R-LEP en niños obesos^{28,47,53,54} y la imagen opuesta se observa en situaciones de malnutrición, como la anorexia nerviosa⁴⁷. Estos cambios opuestos de leptina y R-LEP en la obesidad determinan la afectación de su señalización, como consecuencia, al menos en parte, de la saturación del R-LEP⁵⁵. Además, existe una influencia bidireccional entre leptina e insulina, de modo que la hiperinsulinemia exagera la producción de leptina⁵⁶, al tiempo que la elevación del índice de leptina libre intensifica la resistencia periférica a la acción de la insulina⁵⁷.

El papel ejercido por el contenido graso corporal sobre los niveles circulantes de leptina y su biodisponibilidad es reforzado por el descenso de los primeros y el incremento de los segundos evidenciados tras una reducción ponderal en niños y adolescentes^{28,47,53}. Sin embargo, de forma opuesta al estado de «resistencia o insensibilidad a leptina», previamente mencionado en los adultos, estudios recientes apuntan que unos niveles elevados de leptina en situación basal en niños obesos pueden verse sucedidos de un gran descenso de los mismos tras la reducción ponderal, pudiendo emplearse como eventuales predictores de la reducción de contenido graso corporal a corto y largo plazo. Así, no tienen por qué, necesariamente, reflejar la existencia de «resistencia a la leptina» en edades tempranas⁵⁸.

La confirmación definitiva de la importancia de la leptina en el balance energético y sobre el desarrollo puberal derivó de la constatación de casos humanos de deficiencia congénita de leptina⁵⁹ y deficiencia congénita de R-LEP⁶⁰, de base genética. Estos sujetos presentan una obesidad extremadamente grave, de inicio precoz y ausencia de desarrollo puberal, que puede resolverse tras la administración de leptina biosintética⁶¹.

La implicación de otras adipoquinas en el control de la homeostasia energética es mucho menos evidente, pero no puede ser descartada. Así, los receptores específicos de adiponectina se encuentran ampliamente distribuidos por el cerebro y la inyección intracerebroventricular (icv) de la misma determina una reducción del peso corporal debido a un incremento del gasto energético⁶², como también la de interleuquina 6 (IL-6)⁶³, al tiempo que se ha comunicado la inhibición de la ingesta alimentaria tras la administración icv de resistina^{62,64}. Sin embargo, la implicación fisiopatológica de estas adipoquinas en el control de la homeostasis energética dista de ser bien conocida.

Sensibilidad a la insulina: papel de adiponectina, visfatina, vaspina y omentina

La resistencia periférica a la acción de la insulina, o resistencia a insulina (RI), fue postulada por Gerald Reaven como la base fisiopatológica del resto de alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad y denominadas síndrome metabólico (SM) o síndrome X⁶⁵.

El papel desempeñado por la cantidad y, de forma más importante, la distribución del TAB acumulado, en la génesis de la RI ha sido estudiado profusamente, resaltando la especial implicación del TAB visceral en este proceso⁶⁶. Uno de los determinantes mayores del desarrollo de RI asociada a obesidad es el cambio en el patrón de secreción de adipoquinas por parte del TA de los pacientes obesos, especialmente

niños. Entre las adipocinas implicadas en la sensibilidad a la acción de la insulina y la génesis de RI se encuentran las citoquinas proinflamatorias, incluyendo la resistina, pero muy particularmente la adiponectina y las más recientemente caracterizadas visfatina, vaspina y omentina.

Adiponectina

La adiponectina es un péptido de 30 kDa con un dominio similar al colágeno que permite la formación de estructuras secundarias y terciarias. Está producida exclusivamente por los adipocitos maduros, con mayor síntesis por parte de aquellos localizados en el TAB subcutáneo respecto a los del TAB visceral. En el torrente circulatorio, los monómeros de adiponectina se unen formando homotrímeros que, a su vez, pueden conformar estructuras más complejas, como hexámeros de, aproximadamente, 180 kDa (bajo peso molecular [LMW]) y polímeros (16-18 monómeros) de 400-600 kDa (alto peso molecular [HMW]). La forma HMW de la adiponectina es la más abundante en suero y se ha postulado como la determinante de las acciones metabólicas fundamentales de la adiponectina. Por ejemplo, el grado de sensibilidad a la acción periférica de la insulina parece correlacionar mejor con el cociente entre adiponectina HMW/total (SA) que con los niveles totales (T) de adiponectina circulante^{6,31,67-70}.

Posee 2 receptores específicos, adipoR1 y R2, distribuidos de forma ubicua por el organismo, pero expresados de forma mayoritaria en el músculo y en el hígado, respectivamente. La activación del adipoR1 muscular determina la estimulación de la AMP-K (como también provoca la leptina por medio de su receptor), lo que induce la proliferación del PPAR- α (*peroxisome proliferator activated receptor alpha*) y, como consecuencia, la expresión de enzimas implicadas en el catabolismo de los ácidos grasos y en la captación de glucosa. Además, estimula la expresión y transporte hacia la membrana celular del miocito, del transportador de glucosa número 4 (Glut-4, al tiempo que modula directamente la señalización del receptor de insulina. Por su parte, la estimulación del receptor adipoR2 hepático y la subsiguiente activación de la AMP-K inhiben la gluconeogénesis, mediante la modulación de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa y de la fosfo-enol-piruvato descarboxilasa⁹. El TAB también recibe la acción de la adiponectina, favoreciendo en él la diferenciación adipocitaria, la captación de glucosa, la oxidación de ácidos grasos y la actividad lipoproteín-lipasa^{71,72}. En conjunto, los efectos de la adiponectina sobre el músculo, el hígado y el TAB resultan en un incremento de la sensibilidad a la captación periférica de glucosa inducida por insulina y en la promoción de la oxidación de ácidos grasos y de un perfil de apoproteínas beneficioso^{6,31,67,70,73,74} (fig. 3 A y B).

Existe evidencia de la implicación de la adiponectina en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, que incluye la disminución de los niveles séricos de esta adipocina en pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de forma independiente de su grado de adiposidad. La deficiencia genética de adiponectina se asocia al desarrollo de RI, mientras que su administración a modelos experimentales aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina. Esta parece, además, regular negativamente la expresión de adiponectina. Sin embargo, aunque la

influencia de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono parece evidente, los datos disponibles actualmente no permiten establecer una relación inequívoca entre los niveles de adiponectina y el grado de sensibilidad a la insulina. De hecho, algunos autores señalan que esta adipocina podría ser únicamente un marcador, más que un componente activamente implicado en la modulación de la sensibilidad a la insulina.

Al contrario que lo descrito anteriormente para la leptina, los niveles séricos de insulina se correlacionan de forma inversa con el contenido corporal de TAB, observándose niveles disminuidos de adiponectina en adultos obesos⁷⁵. Sin embargo, existe controversia respecto a la influencia que, sobre la adiponectina, ejerce la distribución del TAB corporal entre sus depósitos, subcutáneo y visceral⁶⁸. De forma interesante, la correlación inversa existente entre el contenido graso corporal y los niveles circulantes de adiponectina no está presente a lo largo de toda la vida extrauterina, al tiempo que se ve influida, también, por los cambios estructurales y funcionales ejercidos sobre el TA por determinados tratamientos farmacológicos (como las tiazolidinedionas)⁷².

En los RN, al igual que ocurre con la leptina, existe una correlación positiva entre los niveles de adiponectina, la edad gestacional y el peso en el momento del nacimiento^{41,76}, opuesta a lo observado en adultos, con niveles más altos en los RN de sexo femenino^{41,77}. En el momento del nacimiento, los niveles de adiponectina sérica duplican o incluso triplican los del adulto, con un posterior descenso y desaparición de su correlación positiva con el peso corporal hacia los 2 años de vida extrauterina, coincidiendo con uno de los periodos de rápida adipogénesis⁶⁸. Su dimorfismo sexual desaparece durante el periodo prepuberal^{48,68}, pero vuelve a aparecer, de forma más intensa, a partir de la media pubertad, con un descenso en los niveles exhibidos por los varones, probablemente como consecuencia del efecto inhibitorio que, sobre la síntesis de adiponectina, ejercen los andrógenos y de la mayor acumulación de TA visceral en el sexo masculino^{48,68,70,74,78}.

En adolescentes obesos ya se observa la correlación negativa entre contenido graso corporal, RI y niveles circulantes de adiponectina, descrita en los adultos^{68,79,80}. Sin embargo, mientras la asociación negativa existente entre RI y adiponectina sí que se observa ya en niños prepuberales⁶⁹, existen resultados contradictorios respecto a la correlación existente entre adiponectina e IMC en este periodo vital. Algunos estudios comunican la existencia de una correlación negativa⁸⁰ o la ausencia de correlación²⁸ entre ambos. Así como niveles de adiponectina total en niños obesos tanto reducidos^{68,81} como similares²⁸ a lo de sus coetáneos delgados. Como comentamos con anterioridad, esto puede ser debido a la mayor capacidad del tejido para el reclutamiento de nuevos adipocitos desde los preadipocitos en estas edades tempranas de la vida, lo que podría permitir limitar la hipertrofia de los adipocitos preexistentes y, por lo tanto, el mantenimiento de una población adipocitaria de «tamaño adecuado», sin afectarse su capacidad para la secreción de adiponectina, al menos durante algún tiempo^{26,27}. De cualquier modo, el estudio específico de los complejos de HMW-adiponectina ha mostrado que, incluso en estas edades, la síntesis, secreción y posterior procesamiento postraduccional de la adiponectina se ve afectado,

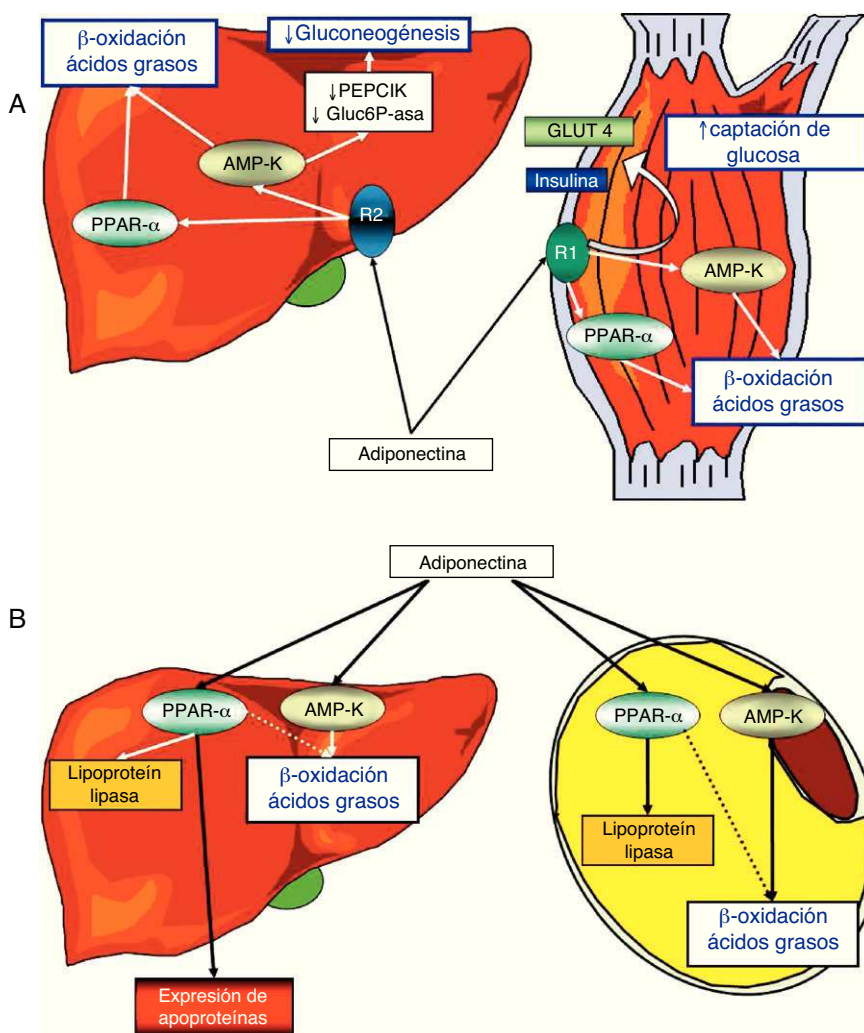


Figura 3 Representación esquemática de las principales acciones metabólicas de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y el músculo (A) y sobre el metabolismo lipídico en el hígado y los adipocitos (B). La estimulación del receptor adipor1 muscular determina la activación de la quinasa dependiente de AMP (AMP-K) e induce la expresión de PPAR- α (*peroxisome proliferator activated receptor alpha*) y, como consecuencia, la expresión de enzimas implicadas en la captación de glucosa y en el catabolismo de los ácidos grasos. Además, la adiponectina estimula la expresión y externalización del transportador de glucosa número 4 (Glut-4) en el miocito, al tiempo que modula directamente la actividad del receptor de insulina. La activación del receptor adipor2 y de la AMP-K hepáticos inhibe la gluconeogénesis mediante la modulación de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa (Gluc6P-asa) y de la fosfo-enol-piruvato-descarboxilasa (PEPCK), estimulando la actividad de la lipoproteín-lipasa y modulando la expresión génica de las apoproteínas. Finalmente, la adiponectina favorece la captación de glucosa estimulada por insulina, la oxidación de ácidos grasos y la actividad de la lipoproteín-lipasa en los adipocitos del tejido adiposo blanco.

asociando un incremento de $R1^{28}$. De forma interesante y análoga a las observaciones en adultos, la reducción ponderal se asocia a un incremento de los niveles circulantes de adiponectina a cualquier edad, probablemente debido a una «optimización» del tamaño de toda la población adipocitaria del niño y, secundariamente, de su patrón secretor de adipoquinas^{28,68}.

La adiponectina producida por los adipocitos localizados en el TA perivascular ejercen un efecto beneficioso inhibiendo el desarrollo de arteriosclerosis mediante diversos mecanismos como son: la modulación de la reactividad vascular dependiente del endotelio, inhibición de la expresión de moléculas de adhesión e inflamación, inhibición de la

formación de células espumosas e inhibición de las metaloproteasas, responsables de la fractura de la placa de ateroma⁶⁷.

Se ha indicado que la hipoadiponectinemia asociada a la obesidad podría estar implicada en la generación del estado de inflamación de baja intensidad que acompaña a la misma, sobre la base de su potencial efecto antiinflamatorio⁷⁰ y su asociación a niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), IL-6 y TNF- α ⁷⁴. Contrariamente, la evidencia de un eventual papel protector de la adiponectina frente al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica en niños es limitada⁶⁸, si bien esto ha sido demostrado en el caso de los pacientes adultos⁷⁰.

Visfatina/factor estimulador de colonias pre-B-cell/nicotinamida-pfosforibosiltransferasa

La visfatina o NAMPT es un péptido de 52 kDa cuyo nombre deriva de la asunción inicial de que su principal fuente de producción era el TAB de localización visceral. Se le ha postulado un eventual efecto hipoglucemiante, al tiempo que los estudios *in vitro* han mostrado que es capaz de inducir la fosforilación del receptor de insulina y de sus sustratos relacionados (IRS) 1 y 2⁸². Esta caracterización inicial hizo prever un papel esencial de esta adipoquina en el vínculo entre la obesidad de predominio visceral y el desarrollo de RI y DM2, reforzado posteriormente tras la demostración de su implicación en la secreción de insulina⁸³. Sin embargo, este péptido se encuentra en una concentración muy baja en el torrente circulatorio, y los estudios posteriores que han intentado caracterizar su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono muestran resultados contradictorios⁸⁴. Es más, estudios recientes demuestran que la fuente fundamental de la visfatina no es el TA visceral, sino los leucocitos, lo cual señala que sus acciones estarían mayoritariamente relacionadas con la inflamación y no con la regulación metabólica⁸⁵. Las múltiples incertidumbres existentes respecto a la trascendencia fisiopatológica y a las acciones de esta adipoquina han generado un cierto grado de escepticismo respecto a su verdadera importancia funcional⁸⁶.

En adultos, se ha descrito la existencia de una correlación positiva entre los niveles séricos de visfatina y el contenido graso corporal, así como un descenso de los mismos tras la reducción ponderal⁸⁷. Sin embargo, la evidencia disponible respecto a una eventual mayor producción por parte del TA visceral es inconsistente^{83,88}. Algunos autores señalan que esta adipoquina podría ser, únicamente, un marcador de la cantidad total de TAB corporal. Más aún, el efecto de la reducción ponderal sobre los niveles séricos de visfatina en adultos permanece en discusión debido a la existencia de resultados contradictorios, mostrando tanto su disminución⁸⁹ como su aumento⁹⁰ tras intervenciones de cirugía bariátrica.

Los niveles de visfatina durante el periodo fetal son elevados, probablemente debido a la transferencia materna y a la producción placentaria⁹¹, habiéndose comunicado una correlación positiva de los mismos con el peso corporal, pero tanto en RN pretérminos como a término^{91,92}. Esto concuerda con la mayoría^{93,94}, aunque no con todos⁹⁵, los estudios en RN macrosómicos. Igualmente, el efecto de la restricción del crecimiento intrauterino sobre los niveles de visfatina es controvertido, y se han comunicado, en RN PEG, niveles de visfatina similares⁹⁶ o superiores⁹¹ a los de los RN con PAEG. Una explicación plausible para estas discrepancias podría ser la existencia de dimorfismo sexual, con niveles superiores comunicados en las niñas⁹⁷.

Los estudios de los niveles de visfatina en niños delgados son escasos^{85,98} y la mayor parte provienen del estudio de grupos de controles empleados en la comparación con niños^{95,99}. Estos estudios muestran una correlación positiva entre visfatina e IMC, incluso en niños delgados⁹⁸, sin demostración de dimorfismo sexual en la infancia o adolescencia, ni variaciones en sus niveles como consecuencia de la progresión de la misma en ninguno de los 2 sexos⁸⁵. Además,

no se ha observado correlación de los niveles de visfatina con el crecimiento, ni con sus marcadores (IGF-I), ni con los esteroides sexuales^{85,98,99}.

Se ha descrito la existencia de mayores concentraciones séricas de visfatina en niños obesos que en controles, así como una correlación positiva de estos con el IMC y con los marcadores surrogados del contenido graso corporal (leptina y R-LEP), en varias series de niños y adolescentes^{85,100-102}, así como específicamente en el periodo prepuberal¹⁰³. En estas edades, la correlación de los niveles de visfatina con los indicadores de adiposidad abdominal (perímetro de la cintura) es incierta, lo cual parece indicar que dependen, fundamentalmente, de la cantidad total de grasa corporal y no de su distribución^{100,103}. La reducción ponderal determina un descenso inicial de visfatina^{103,104}, que permanece estable cuando esta se intensifica¹⁰³.

Respecto al papel fisiopatológico de la visfatina en la obesidad infantil, se ha descrito que la relación existente entre sus niveles y la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono está influida parcial, pero no completamente, por el IMC. Así, el descenso de los niveles de visfatina como consecuencia de la reducción ponderal, paralelo a la disminución en el índice HOMA de resistencia a la insulina, no está mediado exclusivamente por la disminución del contenido graso corporal, sino también por la mejora en la sensibilidad a insulina. De hecho, la insulina parece disminuir, directamente, la síntesis y secreción de visfatina¹⁰⁵. Aunque la mayor parte de los estudios muestran que la correlación existente entre visfatina e índice HOMA desaparece tras controlar el efecto del IMC^{102,103}, la disminución de los niveles de visfatina a lo largo de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) parece estar vehiculada por la insulina^{85,105}, incrementándose este efecto por el efecto sensibilizante a la insulina de la reducción ponderal¹⁰³. Este cuerpo de evidencia señala que, ya que los niños habitualmente no presentan alteraciones mayores del metabolismo de los hidratos de carbono, los niveles elevados de insulina en niños obesos podrían constituir un mecanismo de compensación dirigido a mantener la homeostasia metabólica a largo plazo, que se normalizaría tras la reducción ponderal. Por el contrario, el brusco incremento de la insulinemia que acontece en el TTOG determinaría una disminución de este perfil favorable a la sensibilidad a la insulina.

También se ha señalado la existencia de una relación entre la visfatina y el metabolismo lipídico, con el hallazgo de correlación entre los niveles de ácido ribonucleico mensajero de visfatina, tanto circulante como tisular, y los niveles de colesterol circulante en adultos delgados y obesos¹⁰⁶. En los niños, la correlación entre visfatina y colesterol circulante desaparece tras controlar el efecto ejercido por el IMC^{99,103}, por lo que se considera que puede ser un epifenómeno asociado a los cambios en este.

Finalmente, es conocido que la visfatina está producida, fundamentalmente, por los leucocitos circulantes⁸⁵ y la fracción estromal del TAB bajo la influencia de estímulos proinflamatorios^{107,108}. Además, sus niveles se correlacionan positivamente con otras citoquinas proinflamatorias como IL-6^{103,109}, TNF- α ⁹⁸ o resistina¹⁰³, independientemente del IMC. Esto enfatiza su contribución a la generación del estado inflamatorio de baja intensidad asociado a la obesidad.

Vaspina

La vaspina (*visceral adipose-tissue derived serine protease inhibitor*) es un péptido de 515 aminoácidos perteneciente a la familia de las *serpinas* (*serine protease inhibitor*)¹¹⁰. En adultos humanos, su expresión se ha comprobado tanto en el TAB subcutáneo, como en el visceral, postulándose una regulación de la misma ejercida por el contenido graso corporal y por el estatus de sensibilidad a insulina^{111,112}. La administración de vaspina reduce la RI, mejorando la tolerancia a glucosa y la ingesta en ratones obesos¹¹³. Sin embargo, su mecanismo de acción y sus dianas moleculares permanecen sin caracterizar^{110,112}, por lo que su papel como sensibilizante endógeno a la acción de la insulina es muy debatido.

Los niveles séricos de vaspina son superiores en las mujeres adultas respecto a los hombres^{112,114} y expresan una variación diurna relacionada con la ingesta¹¹⁵. Sin embargo, existen datos contradictorios referentes a la relación entre los niveles de vaspina, el IMC y las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en el hombre^{116,117}, así como respecto a la influencia de la reducción ponderal sobre sus niveles circulantes^{106,114}.

La información disponible respecto a vaspina en niños es limitada. Los escasos estudios realizados en RN muestran que la vaspina es ya detectable en sangre de cordón y que no muestra relación con los niveles de insulina ni con el peso al nacimiento, sin existir diferencias entre RN PEG, con PAEG o macrosómicos^{94,118}. El dimorfismo sexual observado en adultos se establece durante la pubertad en niños sanos, observándose niveles estables en los niños y progresivamente más altos en las niñas conforme progresa el desarrollo puberal, sin relación de los niveles de vaspina con el IMC¹¹⁹.

Dos estudios recientes comunican la existencia de niveles elevados de vaspina en niños y adolescentes obesos¹²⁰ y un descenso de los mismos tras tratamiento¹²¹. Sin embargo, los resultados relativos a la relación entre vaspina y el índice HOMA o la insulinemia son conflictivos, comunicándose correlaciones tanto negativas^{119,121} como positivas¹²⁰ con los mismos. En el periodo prepupal, los niveles de vaspina no muestran diferencias entre sexos, ni entre niños con obesidad o normopeso, ni se modifican tras la reducción ponderal en los primeros¹⁰³. Más aún, no se han podido establecer correlaciones significativas entre vaspina, IMC, HOMA o insulinemia en niños ni en adultos sanos¹¹⁷, aunque sí en pacientes con DM-2. Esto sugiere, al igual que hemos referido para la visfatina, que la ausencia de alteraciones mayores del metabolismo de los hidratos de carbono en las cohortes más jóvenes estudiadas puede ser la causa de esta ausencia de correlaciones.

La ingesta de glucosa determina una disminución de los niveles de vaspina en niños y adolescentes obesos e hiperinsulinémicos^{103,119}, así como en modelos animales¹²², habiéndose observado un descenso en la vaspina sérica en adultos sanos tras la ingesta¹¹⁵. Llama la atención que esta disminución de vaspina inducida por glucosa no se observó en niños y adolescentes normoinsulinémicos¹¹⁹, ni en niños prepupales tras la reducción ponderal¹⁰³, si bien en estos últimos sí que existía correlación entre las áreas bajo la curva de vaspina e insulina en el TTOG realizado tras la

reducción ponderal, pero no en el realizado antes de la misma¹⁰³. Estas observaciones avalan la hipótesis de un sistema regulatorio complejo que implica una coordinación entre el contenido graso corporal y el estatus de sensibilidad a la insulina como principales reguladores de la secreción de vaspina.

Omentina

La omentina 1, también llamada intelectina¹²³, es una adipoquina de 313 aminoácidos, producida mayoritariamente por la matriz estromal del TAB visceral¹²⁴. Su análogo, omentina 2, comparte con ella un 83% de analogía en su composición aminoacídica. Se han postulado 3 potenciales acciones para la omentina 1: a) incremento de la captación de glucosa mediada por insulina^{124,125}; b) inhibición de la inflamación y angiogénesis inducida por la PCR¹²⁵, y c) vasodilatación arterial. En conjunto, se le atribuye un papel protector frente al SM.

En humanos adultos, sus niveles plasmáticos y expresión génica aparecen disminuidos en la obesidad¹²⁶ y en situaciones de RI¹²⁷. En niños y adolescentes, la información disponible es mínima, aunque se sabe que la omentina 1 está presente ya en vida fetal, sin correlacionarse al nacimiento ni con el peso ni con los niveles de insulinemia¹²⁸. En niños prepupales sanos (n = 161) se ha comunicado la asociación de niveles elevados de omentina 1 con un peor perfil metabólico (mayor índice HOMA, triglicéridos y tensión arterial), sin aparente influencia del sexo, de la edad o del IMC¹²⁹.

Otras adipoquinas con implicación en el metabolismo de los hidratos de carbono

Se ha propuesto que muchas otras adipoquinas pueden estar implicadas en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono. Entre ellas se cuenta la *apelina*, para cuya asociación con el IMC o la RI en niños no existe evidencia¹³⁰, existiendo datos contradictorios en adolescentes¹³¹. También se ha sugerido un papel de la proteína fijadora de retinol número 4 (*RBP4*), con resultados contradictorios en cuanto a su implicación en el metabolismo hidrocarbonado en la infancia y adolescencia; así como de la *quimerina*, sin estudios disponibles en niños¹³².

Estado proinflamatorio de baja intensidad: adipoquinas proinflamatorias

El estado proinflamatorio descrito en relación con la obesidad es consecuencia de múltiples factores anteriormente descritos (cambios morfológicos y funcionales de los adipocitos y de las células del SMF contenidas en el estroma y modificación del patrón de secreción de adipoquinas)^{22,132,133}. Ya hemos esbozado las acciones proinflamatorias (NAMPT/visfatina) y antiinflamatorias (adiponectina) de las adipoquinas clínicamente más relevantes y específicas del TA. Junto a ellas, cabe destacar otras citoquinas proinflamatorias que, si bien también se producen en el TA, su secreción se produce, mayoritariamente, por parte de las células del SMF de cualquier localización anatómica.

Por este motivo, su especificidad y utilidad como marcadores de la actividad endocrina del TA queda muy limitada.

Resistina

Esencial en el desarrollo de la RI asociada a obesidad en modelos murinos, en el ser humano esta citoquina, perteneciente a la familia FIZZ (*found in inflammatory zone*) ejerce un efecto fundamentalmente proinflamatorio. Esta diferencia responde, sobre todo, a la limitada homología estructural entre especies (en torno al 60%) y, de forma más importante, a la diferencia en su fuente de producción principal: adipocitos en el ratón, células mononucleares en el ser humano¹³⁴. De cualquier modo, recientes estudios de casos y controles en humanos han demostrado la existencia de un riesgo incrementado de desarrollo de DM2 en pacientes con niveles elevados de resistina¹³⁵.

En RN, los niveles de resistina de los pretérmino son superiores a los de los RN a término⁴¹, lo cual podría estar relacionado con la mayor prevalencia de un entorno proinflamatorio en estos embarazos¹³⁶. Esto está avalado por el hallazgo de correlaciones positivas entre los niveles de resistina y los de otras citoquinas proinflamatorias en sangre de cordón, así como por el descenso de los mismos tras la administración de corticoides antenatales^{41,137}. Existen asimismo datos contradictorios referentes a la relación existente entre los niveles de resistina y el peso en el momento del nacimiento, sin haberse demostrado relación con los niveles de insulínemia^{41,118,137-139}.

En niños sanos, los niveles séricos de resistina son superiores en niñas a lo largo del desarrollo puberal^{48,140-142}, existiendo correlación de los mismos con los de estradiol¹⁴¹ y con el cociente leptina/R-LEP en niñas, pero no en el sexo masculino. En una gran serie que agrupaba niños con y sin obesidad, la resistina demostró ser un marcador poco robusto de obesidad o inflamación, sin hallarse correlación con los índices de RI¹⁴³.

Una vez más, al comparar los niveles circulantes de resistina entre niños obesos y controles, los resultados son contradictorios, observándose niveles similares^{141,144} o superiores en los pacientes obesos^{28,145}. Del mismo modo, su fluctuación tras la reducción ponderal^{144,146} o en respuesta a la actividad física^{146,147} son contradictorios, sin hallarse correlación entre los niveles de resistina y las mediciones directas del contenido graso corporal, ni con los índices de RI en niños obesos²⁸.

Interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa

La IL-6 y el TNF- α son secretados, como la resistina, principalmente por las células del SMF de cualquier localización, aunque los adipocitos también sintetizan y secretan ambas, al tiempo que expresan sus receptores específicos. La producción de ambas citoquinas por los adipocitos es mayor en estados de obesidad^{6,148}. El TNF- α actúa fundamentalmente de forma paracrina, circula en muy bajas concentraciones en suero y es de producción ubicua, en contraste con la IL-6, para la que se estima que aproximadamente un tercio de la que circula en suero procede del TAB (fundamentalmente visceral), habiéndose comunicado correlación de los niveles de esta con el IMC y los índices de RI^{6,148,149}. De cualquier

modo, incluso en pacientes con obesidad mórbida, los niveles séricos de IL-6 están próximos al límite superior de la normalidad, lo que limita su utilidad diagnóstica⁶, si bien recientemente se ha postulado la posibilidad de que sea uno de los marcadores más precoces del inicio de las alteraciones asociadas al desarrollo de obesidad en sujetos más jóvenes¹⁴⁹.

Como ocurría con la resistina, los niveles de IL-6 son mayores en RN pretérmino que en RN a término⁴¹. Sin embargo, los niveles de IL-6 más bajos en RN PEG respecto a aquellos con PAEG podrían estar influidos por su menor contenido graso corporal⁴¹. Por el contrario, en el mismo estudio no se observaron cambios en los niveles de TNF- α en relación con la edad gestacional ni con el peso en el momento del nacimiento⁴¹. Esto puede verse influido, además de por la acción preferentemente paracrina del TNF- α , por la polarización del sistema inmunitario innato del RN hacia la IL-6 en detrimento del TNF- α ¹⁵⁰.

En niños sanos, los niveles de IL-6 no difieren entre sexos, disminuyendo tanto en niños como en niñas tras la instauración de la pubertad, con una correlación negativa con los esteroides sexuales, cuyo efecto inhibitorio sobre la producción de IL-6 es conocido^{151,152}. En cambio, los niveles de TNF- α no varían significativamente a lo largo de la pubertad, ni muestran diferencias entre sexos¹⁵³.

Los niños obesos presentan niveles elevados de IL-6 y de TNF- α ²⁸, en comparación con niños delgados y con aquellos especialmente elevados en los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono¹⁵⁴. Ambas citoquinas muestran una correlación positiva con el IMC, reduciéndose los niveles de IL-6 en un corto periodo de tiempo tras la reducción ponderal, mientras que los niveles de TNF- α precisan una reducción ponderal mantenida en el tiempo para experimentar dicho descenso²⁸.

Se han estudiado otras citoquinas proinflamatorias en la obesidad infantil, comunicándose la existencia de una correlación negativa entre el IMC y los niveles séricos de IL-10 (antagonista de las acciones de IL-6 y TNF- α) en niños¹⁵⁵. También se ha comprobado que los niveles de IL-1 β e IL-8 no muestran dimorfismo sexual a lo largo de la infancia o adolescencia en niños sanos, pero que la primera disminuye y la segunda aumenta en los estadios finales del desarrollo puberal²⁸, aunque el significado de estos cambios y su eventual trascendencia en el desarrollo de obesidad son, actualmente, desconocidos.

Resumen y conclusiones

En este artículo especial hemos resumido el estado actual del conocimiento referente a la dinámica de secreción y a las acciones de las adipoquinas en la infancia, concentrándonos en sus papeles en el control de la homeostasia energética, regulación metabólica e inflamación. También hemos discutido las particularidades de las mismas en estas etapas del desarrollo, frente a los datos conocidos en el adulto, no siempre extrapolables, así como la influencia ejercida por la duración y el crecimiento durante el desarrollo intrauterino y, posteriormente, extrauterino, y las modificaciones establecidas por la instauración de la obesidad en etapas precoces de la vida.

Confiamos en que la lectura del mismo permita desprender a la conclusión evidente de que en el caso de la obesidad, como en el de muchas otras enfermedades, los niños no son exclusivamente «adultos pequeños». En particular, en el caso de la obesidad, esta diferencia es particularmente importante debido a la extraordinaria plasticidad de su TA, que les confiere características diferenciales que, a su vez, evolucionan conforme progresa el crecimiento y el desarrollo puberal, con la influencia del sexo del niño. En consecuencia, la edad a la que se produce el establecimiento de la obesidad, así como la intensidad de la misma, influye en la estructura y función del TAB, constituyendo la secreción y las acciones de la adiponectina excelente ejemplo de ello.

Finalmente, la documentación de la presencia de la mayor parte de las adipoquinas durante la vida fetal, su papel en el equilibrio energético y su influencia sobre procesos fisiológicos como el crecimiento y la pubertad, deben desterrar la catalogación del TA como un órgano «pasivo». Así, teniendo en cuenta la existencia de diferencias funcionales entre los distintos depósitos de TAB sería prudente considerar la existencia de distintos «órganos adiposos» que establecen comunicación bidireccional con el SNC, con los diferentes ejes endocrinos y con toda la economía corporal, desempeñando un papel extraordinariamente activo en el mantenimiento de la homeostasia corporal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con el apoyo económico del Fondo de Investigación Sanitaria (PI09/91060 y PI01/00747); del CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición del Instituto de Salud Carlos III; de la Fundación Mutua Madrileña (AP2561/2008), y de la Fundación Endocrinología y Nutrición. Gabriel Á. Martos-Moreno recibió un contrato posformación sanitaria especializada (Río Hortega) del Instituto de Salud Carlos III (CM05/00100). Este trabajo recibió financiación del Programa Eminent Scholar del estado de Ohio, que incluye una donación de Milton & Lawrence Goll, por los proyectos del NIH DK075436-01, AG019899-06, y por la Diabetes Research Initiative y el BioMolecular Innovation and Technology Partnership de la Universidad de Ohio.

Bibliografía

- Martos-Moreno GA, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:1-23.
- Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:10-6.
- Beilin L, Huang RC. Childhood obesity, hypertension, the metabolic syndrome and adult cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35:409-11.
- Camhi SM, Katzmarzyk PT, Broyles S, Srinivasan SR, Chen W, Bouchard C, et al. Predicting adult body mass index-specific metabolic risk from childhood. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:165-72.
- Ogden CL, Carroll MD, Brian KK, Flegal KM. Prevalence of Obesity and Trends in Body Mass Index Among US Children and Adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:483-90.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-56.
- Ahima RS, Osei SY. Adipokines in obesity. *Front Horm Res*. 2008;36:182-97.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:129-39.
- Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Chowen JA, Argente J. Adipokines in childhood obesity. En: Litwack G, editor. *Vitamins & Hormones: Obesity*, 91. Elsevier; 2012. En prensa.
- Symonds ME, Mostyn A, Pearce S, Budge H, Stephenson T. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J Endocrinol*. 2003;179:293-9.
- Avram AS, Avram MM, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:671-83.
- Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci (Lond)*. 1997;92:3-11.
- Feve B. Adipogenesis: cellular and molecular aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:483-99.
- Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;12:722-34.
- Majka SM, Barak Y, Klemm DJ. Concise review: adipocyte origins: weighing the possibilities. *Stem Cells*. 2011;29:1034-40.
- Schäffler A, Schölmerich J, Buechler C. The role of 'adipotropins' and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2:374-83.
- Flint DJ, Binart N, Boumard S, Kopchick JJ, Kelly P. Developmental aspects of adipose tissue in GH receptor and prolactin receptor gene disrupted mice: site-specific effects upon proliferation, differentiation and hormone sensitivity. *J Endocrinol*. 2006;191:101-11.
- del Rincon JP, Lida K, Gaylann BD, McCurdy CE, Leitner JW, Barbour LA, et al. Growth hormone regulation of p85alpha expression and phosphoinositide 3-kinase activity in adipose tissue: mechanism for growth hormone-mediated insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1638-46.
- Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev*. 2001;2:239-54.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1785-8.
- Coppack SW. Adipose tissue changes in obesity. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:1049-52.
- Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm*. 2006;74:443-77.
- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hausner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1023-33.
- Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354:610-21.
- Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*. 2007;56:16-23.
- Tsuhida A, Yamauchi T, Kadowaki T. Nuclear receptors as targets for drug development: molecular mechanisms for regulation of obesity and insulin resistance by peroxisome proliferator-activated receptor gamma, CREB-binding protein, and adiponectin. *J Pharmacol Sci*. 2005;97:164-70.

27. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453:783–7.
28. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Martínez G, Hawkins F, Argente J. Effect of weight loss on high-molecular weight adiponectin in obese children. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:2288–94.
29. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425–32.
30. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor. *OB-R Cell*. 1995;83:1263–71.
31. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004;50:1511–25.
32. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest*. 2011;121:2087–93.
33. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301:567–84.
34. Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC. Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology*. 2011;94:21–38.
35. Korner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:525–46.
36. Sone M, Osamura RY. Leptin and the pituitary. *Pituitary*. 2001;4:15–23.
37. Arch JR. Central regulation of energy balance: inputs, outputs and leptin resistance. *Proc Nutr Soc*. 2005;64:39–46.
38. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci*. 1998;1:271–2.
39. Ellacott KL, Cone RD. The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:395–408.
40. Gat-Yablonski G, Phillip M. Leptin and regulation of linear growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:303–8.
41. Martos-Moreno GA, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorransoro I, Martínez-Biarge M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile. IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:381–9.
42. Lo HC, Tsao LY, Hsu WY, Chen HN, Yu WK, Chi CY. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition*. 2002;218:604–8.
43. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res*. 1998;43:338–43.
44. Stoll-Becker S, Kreuder J, Reiss I, Etspüler J, Blum WF, Gortner L. Influence of gestational age and intrauterine growth on leptin concentrations in venous cord blood of human newborns. *Klin Pädiat*. 2003;215:3–8.
45. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1145–8.
46. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2409–13.
47. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr*. 1997;131:833–8.
48. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:429–34.
49. Landt M, Parvin CA, Wong M. Leptin in cerebrospinal fluid from children: correlation with plasma leptin, sexual dimorphism, and lack of protein binding. *Clin Chem*. 2000;46:854–8.
50. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Aggarwal A, Herzog DB, et al. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3486–95.
51. Wilasco MI, Goldani HA, Dornelles CT, Maurer RL, Kieling CO, Porowski M, et al. Ghrelin, leptin and insulin in healthy children: Relationship with anthropometry, gender, and age distribution. *Regul Pept*. 2012;173:21–6.
52. Wabitsch M, Blum WF, Muehe R, Braun M, Hube F, Rascher W, et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest*. 1997;100:808–13.
53. Reinehr T, Kratzsch J, Kiess W, Andler W. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:1230–5.
54. Antunes H, Santos C, Carvalho S. Serum leptin levels in overweight children and adolescents. *Br J Nutr*. 2008;28:1–5.
55. Landt M. Leptin binding and binding capacity in serum. *Clin Chem*. 2000;46:379–84.
56. Koutkia P, Canavan B, Johnson ML, DePaoli A, Grinspoon S. Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:372–9.
57. Schwartz MW, Niswender KD. Adiposity signaling and biological defense against weight gain: absence of protection or central hormone resistance? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5889–97.
58. Murer SB, Knöpfli BH, Aeberli I, Jung A, Wildhaber J, Wildhaber-Brooks J, et al. Baseline leptin and leptin reduction predict improvements in metabolic variables and long-term fat loss in obese children and adolescents: a prospective study of an inpatient weight-loss program. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:695–702.
59. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903–8.
60. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007;356:237–47.
61. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110:1093–103.
62. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes*. 2006;55:145–54.
63. Wallenius K, Wallenius V, Sunter D, Dickson SL, Jansson JO. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. *Biochem Biophys Res Com*. 2002;293:560–5.
64. Tovar S, Nogueiras R, Tung LY, Castañeda TR, Vázquez MJ, Morris A, et al. Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:R1–5.

65. Reaven GM. Banting lecture, role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–607.
66. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697–738.
67. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26:439–51.
68. Jeffery AN, Murphy MJ, Metcalf BS, Hosking J, Voss LD, English P, et al. Adiponectin in childhood. *Int J Pediatr Obes*. 2008;3:130–40.
69. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004;279:12152–62.
70. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des*. 2010;16:1896–901.
71. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Role of the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:177–83.
72. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res*. 2005;96:1042–52.
73. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423:762–9.
74. Sowers JR. Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin. *Clin Cornerstone*. 2008;9:32–40.
75. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79–83.
76. Kajantie E, Hytinen T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4031–6.
77. Lau SM, Hng TM, de Vries B, McLean M, Cheung NW. Sexual dimorphism of high molecular weight adiponectin in cord blood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:500–1.
78. Bottner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Bluher S, Keller E, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4053–61.
79. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:282–9.
80. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, et al. Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76:245–50.
81. Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2005;31:55–62.
82. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426–30.
83. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Npm1/PBEF/visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007;2:363–75.
84. Saggi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, Reis AF. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:21.
85. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*. 2011;54:1200–11.
86. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006;444:847–53.
87. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1578–81.
88. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005;54:2911–6.
89. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera-Mora ME, Nanni G, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:483–90.
90. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schernt-haner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:1886–9.
91. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics*. 2007;119:1314–8.
92. Siahianidou T, Margeli A, Kappis A, Papassotiropoulos I, Mandyla H. Circulating visfatin levels in healthy preterm infants are independently associated with high-density lipoprotein cholesterol levels and dietary long-chain polyunsaturated fatty acids. *Metabolism*. 2011;60:389–93.
93. Meral C, Cekmez F, Pirgon O, Asya-Tanju I, Metin-Ipcioglu O, Karademir F, et al. The relationship between serum visfatin, adiponectin, and insulin sensitivity markers in neonates after birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:166–70.
94. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, Çetinkaya M, Aydinöz S, Suleymanoglu S, et al. Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine*. 2011;56:387–91.
95. Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Cholevas VK, Vartolomatos GA, Siomou EC, et al. Prothrombotic state, cardiovascular, and metabolic syndrome risk factors in prepubertal children born large for gestational age. *Diabetes Care*. 2010;33:2468–70.
96. Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Kim SK, et al. Maternal and neonatal circulating visfatin concentrations in patients with pre-eclampsia and a small-for-gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:1119–28.
97. Ibáñez L, Sebastiani G, López-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, de Zegher F. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2774–8.
98. Dedoussis GV, Kapiri A, Samara A, Dimitriadis D, Lambert D, Pfister M, et al. Visfatin: the link between inflammation and childhood obesity. *Diabetes Care*. 2009;32:71.
99. Jin H, Jiang B, Tang J, Lu W, Wang W, Zhou L, et al. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79:412–8.
100. Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:548–9.
101. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Kawada Y, et al. Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:384–8.
102. Kolsgaard ML, Wangensteen T, Brunborg C, Joner G, Holven KB, Halvorsen B, et al. Elevated visfatin levels in overweight

- and obese children and adolescents with metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:858–64.
103. Martos-Moreno GÁ, Kratzsch J, Körner A, Barrios V, Hawkins F, Kiess W, et al. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:1355–62.
 104. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Bednarz-Misa I, Hotowy K, Noczynska A. Visfatin in juvenile obesity - the effect of obesity intervention and sex. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:1284–91.
 105. Bala M, Martin J, Kopp A, Hanses F, Buechler C, Schäffler A. In vivo suppression of visfatin by oral glucose uptake: evidence for a novel incretin-like effect by glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2493–501.
 106. Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, Chuang LM. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism.* 2010;59:93–9.
 107. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia.* 2006;49:744–7.
 108. Dedoussis GV, Kapiro A, Kalogeropoulos N, Samara A, Dimitriadis D, Lambert D, et al. Adipokine expression in adipose tissue and in peripheral blood mononuclear cells in children, Correlation with BMI and fatty acid content. *Clin Chim Acta.* 2009;410:85–9.
 109. Romanowska A, Lebensztejn DM. Evaluation of serum visfatin concentrations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pol Merkur Lekarski.* 2010;28:459–61.
 110. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived Serine Protease Inhibitor (Vaspin), and Obesity. *J Int Med Res.* 2008;36:625–9.
 111. Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Com.* 2006;339:430–6.
 112. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine.* 2012;41:176–82.
 113. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:10610–5.
 114. Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008;57:372–7.
 115. Jeong E, Youn BS, Kim DW, Kim EH, Park JW, Namkoong C, et al. Circadian rhythm of serum vaspin in healthy male volunteers: relation to meals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1869–75.
 116. Ye Y, Hou XH, Pan XP, Lu JX, Jia WP. Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes. *Chin Med J.* 2009;122:2530–3.
 117. von Loeffelholz C, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:507–13.
 118. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Liosi S, et al. Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies. *Metabolism.* 2011;60:486–90.
 119. Körner A, Neef M, Friebe D, Erbs S, Kratzsch J, Dittrich K, et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:578–86.
 120. Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, Tapan S, Meral C, Abaci A. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84:325–8.
 121. Lee MK, Jekal Y, Im JA, Kim E, Lee SH, Park JH, et al. Reduced serum vaspin concentrations in obese children following short-term intensive lifestyle modification. *Clin Chim Acta.* 2010;411:381–5.
 122. González CR, Caminos JE, Vázquez MJ, Garcés MF, Cepeda LA, Angel A, et al. Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *J Physiol.* 2009;587:3741–50.
 123. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1732:96–102.
 124. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:1253–61.
 125. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2010;20:143–8.
 126. de Souza-Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007;56:1655–61.
 127. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond).* 2010;9:27, 7.
 128. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Gourgiotis D, Marmarinos A, Hassiakos D, et al. Perinatal changes of plasma resistin concentrations in pregnancies with normal and restricted fetal growth. *Neonatology.* 2008;93:153–7.
 129. Prats-Puig A, Bassols J, Bargalló E, Mas-Parareda M, Ribot R, Soriano-Rodríguez P, et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:1905–7.
 130. Reinehr T, Woelfle J, Roth CL. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism.* 2011;60:1349–54.
 131. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf C, Valet P. Apelin, diabetes, and obesity. *Endocrine.* 2011;40:1–9.
 132. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14:741–51.
 133. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14:222–31.
 134. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22:259–65.
 135. Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CK, Manson JE, Rifai N, et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care.* 2009;32:329–34.
 136. Gursoy T, Ariefioglu D, Caglayan O, Aktas A, Ovali F. Resistin levels in preterms: are they influenced by fetal inflammatory course? *J Perinatol.* 2011;31:171–5.
 137. Gohlke BC, Bartmann P, Fimmers R, Huber A, Hecher K, Roth CL. Fetal adiponectin and resistin in correlation with birth weight difference in monozygotic twins with discordant growth. *Horm Res.* 2008;69:37–44.
 138. Wang J, Shang LX, Dong X, Wang X, Wu N, Wang SH, et al. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50:432–8.
 139. Mami C, Marseglia L, Manganaro R, Saitta G, Martino F, Gargano R, et al. Serum levels of resistin and its correlation with

- adiponectin and insulin in healthy full term neonates. *Early Hum Dev.* 2009;85:37–40.
140. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1730–6.
 141. Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bär J, Schuster E, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4503–9.
 142. Tadokoro N, Shinomiya M, Yoshinaga M, Takahashi H, Matsuoka K, Miyashita Y, et al. Visceral fat accumulation in Japanese high school students and related atherosclerotic risk factors. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:546–57.
 143. Li M, Fiset A, Zhao XY, Deng JY, Mi J, Cianflone K. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:424–39.
 144. Reinehr T, Roth CL, Menke T, Andler W. Resistin concentrations before and after weight loss in obese children. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:297–301.
 145. Rubin DA, McMurray RG, Harrell JS, Hackney AC, Thorpe DE, Haqq AM. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: the role of weight status and exercise. *Metabolism.* 2008;57:683–90.
 146. Jones TE, Basilio JL, Brophy PM, McCammon MR, Hickner RC. Long-term exercise training in overweight adolescents improves plasma peptide YY and resistin. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:1189–95.
 147. Elloumi M, Ben-Ounis O, Makni E, Van Praagh E, Tabka Z, Lac G. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. *Acta Paediatr.* 2009;98:1487–93.
 148. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:847–50.
 149. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res.* 2012;159:118–24.
 150. Angelone DF, Wessels MR, Coughlin M, Suter EE, Valentini P, Kalish LA, et al. Innate immunity of the human newborn is polarized toward a high ratio of IL-6/TNF-alpha production in vitro and in vivo. *Ped Res.* 2006;60:205–9.
 151. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest.* 1995;95:2886–95.
 152. Rachon D, Mysliwska J, Suchecka-Rachon K, Wieckiewicz J, Mysliwski A. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol.* 2002;172:387–95.
 153. Martos-Moreno GA, Burgos-Ramos E, Canelles S, Argente J, Barrios V. Analysis of insulin and cytokines during development using a multiplexed immunoassay: implications in pediatrics. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:356–62.
 154. Yeste D, Vendrell J, Tomasini R, Broch M, Gussinyé M, Megia A, et al. Interleukin-6 in obese children and adolescents with and without glucose intolerance. *Diabetes Care.* 2007;30:1892–4.
 155. Waters KA, Mast BT, Vella S, de la Eva R, O'Brien LM, Bailey S, et al. Structural equation modeling of sleep apnea, inflammation, and metabolic dysfunction in children. *J Sleep Res.* 2007;16:388–95.