

## Revisión

# Obesidad y respuesta inflamatoria

A. BLANCO QUIRÓS

Área de Pediatría. Universidad de Valladolid

### RESUMEN

La obesidad es la alteración de la nutrición más común en los países desarrollados, donde ha sustituido a la malnutrición calórico-proteica. Los efectos de la malnutrición calórica sobre la inmunidad fueron muy estudiados y se sabe que contribuye a diferentes tipos de inmunodeficiencia, facilitando infecciones y parasitosis. La obesidad también altera la inmunidad, aunque sus efectos son peor conocidos. Algunas moléculas (adipocinas) sintetizadas en el tejido adiposo intervienen en la inflamación y sus niveles se modifican en la obesidad. Por consiguiente, la obesidad podría favorecer o alterar la evolución de procesos inflamatorios, incluyendo el embarazo, parto y el desarrollo fetal. La mayoría de la información disponible procede de la investigación animal, pero ya hay datos clínicos en humanos que sugieren una peor evolución de inflamaciones crónicas, como el asma, cuando se asocian a obesidad.

**Palabras clave:** Obesidad; Inflamación; Adipocinas; Leptina; Grelina; Asma; Embarazo.

### ABSTRACT

The obesity is the nutrition disturbance more common in developed countries, where it substituted the calorie malnutrition. The effects of calorie malnutrition on immunity were widely studied for many years and it is well known that contributes to different types of immunodeficiency, enhancing infections and parasitosis. The obesity also impairs the immunity although its effects are less known. Some molecules (adipokines) synthesized in fat tissue participate in inflammation and their plasma levels are modified in obese subjects. Moreover, obesity could increase or disturb the evolution of inflammatory process, including pregnancy, fetal growth or labor. Most available information has been obtained from animal research; nevertheless there are already important data from human clinics suggesting a worse follow-up of chronic inflammation, such as asthma, when it is associated to obesity.

**Key words:** Obesity; Inflammation; Adipokines; Leptin; Ghrelin; Asthma; Pregnancy.

Correspondencia: Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid  
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

## INTRODUCCIÓN

Históricamente se consideraron como alteraciones de la nutrición a los estados carenciales, y esto sigue siendo válido en la mayoría de los lugares del mundo. Sorprendentemente, desde hace unos años en los países desarrollados se ha impuesto una nueva forma de malnutrición, la obesidad por exceso de ingesta calórica. Las alteraciones nutritivas ocasionan fallos de la respuesta inmunitaria. La deficiencia calórica afecta a la respuesta inmunitaria y sus consecuencias son conocidas, aunque por coincidir muchos factores acompañantes sea difícil ponderar el papel de la propia malnutrición<sup>(1,2)</sup>. En general, las deficiencias calóricas originan fallos por defecto, inmunodeficiencias, y hay excelentes puestas al día de este tema<sup>(3)</sup>.

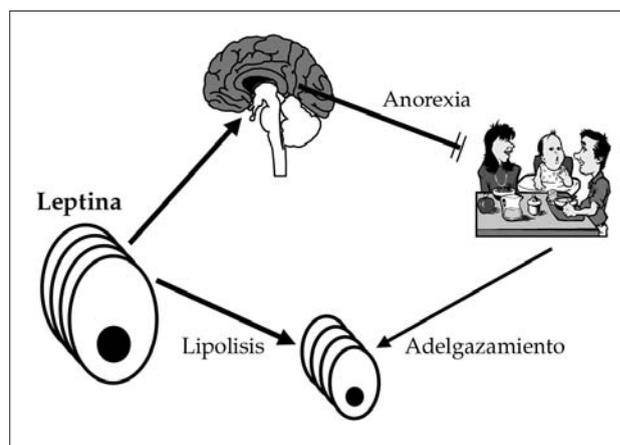
Los efectos de la obesidad sobre la inmunidad se conocen peor, y también es difícil saber cuáles se deben a la propia obesidad y cuáles a los factores acompañantes, entre ellos los metabólicos. El descubrimiento y creciente interés acerca de las adipocinas, moléculas sintetizadas principalmente en las células adiposas, impulsó el conocimiento del tema, y cada vez apoya más firmemente que la obesidad causa directamente alteraciones de la inmunidad, pero es probable que lo haga de forma diferente a lo descrito en la malnutrición calórica.

Se revisan las posibles acciones de la adipocinas en la inmunidad, y las enfermedades que pudieran evolucionar inadecuadamente si ocurren en obesos, observando que las alteraciones tienen que ver principalmente con la inflamación crónica.

## ADIPOCINAS Y MOLÉCULAS REGULADORAS DE LA OBESIDAD

### Leptina

Se produce principalmente en el tejido adiposo, pero también en la placenta, músculo, hígado, estómago, etc. Actúa a nivel central, en el hipotálamo y a nivel periférico, aumentando el gasto energético. Frena el apetito, en parte por inhibición del neuropéptido Y (NPY) y también de las orexinas A y B<sup>(4,5)</sup>. Sus funciones son difíciles de identificar con exactitud por su elevado pleiotropismo<sup>(6)</sup>, pero se considera que la leptina es una pieza clave de la interacción



**Figura 1.** La leptina es sintetizada en diferentes células, principalmente en las adiposas. Aumenta en la obesidad y modula el metabolismo energético a nivel del hipotálamo, inhibiendo el neuropéptido Y y las orexinas, provocando anorexia. A nivel periférico aumenta la utilización grasa facilitando el adelgazamiento. Además la leptina interviene en la reproducción, hematopoyesis, angiogénesis, metabolismos óseo, inmunitario, etc. (de Blanco Quirós et al.<sup>(8)</sup>)

entre los centros hipotalámicos, la homeostasis energética y el sistema reproductor<sup>(4)</sup> (Fig.1). Además de intervenir en el sistema endocrino y en la respuesta inmunitaria, lo hace en la hematopoyesis, angiogénesis, metabolismo óseo, secreción de insulina etc.<sup>(5,7)</sup>.

Los niveles séricos de leptina están elevados en los obesos, pero su interpretación es delicada porque varía con el sexo, edad, ritmo circadiano y con las comidas<sup>(8)</sup>, pero especialmente depende de la masa grasa, por lo que sus determinaciones en condiciones patológicas deben referirse al índice de masa corporal que tenga el enfermo<sup>(4)</sup>. En el plasma también circula un receptor soluble de leptina y la relación de leptina conjugada a su receptor/leptina libre no es constante. Este cociente desciende en obesos con resistencia a la insulina y, por supuesto, en la resistencia a la leptina, una condición que empieza a considerarse en la clínica. Al contrario, en los delgados la mayoría de la leptina circula conjugada al receptor<sup>(4)</sup>.

**Acciones inmunitarias.** La leptina es una molécula proinflamatoria que favorece la liberación de citocinas como TNF  $\alpha$ , o IL-6, y en general la activación y proliferación linfocitaria; particularmente promueve la respuesta tipo Th1 (Tablas I y II). En ratones actúa como reactante de fase aguda aumentando en las infecciones, pero no siempre ocurre así

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LAS MOLÉCULAS MÁS ESPECÍFICAMENTE RELACIONADAS CON LA OBESIDAD

Molécula	PM (kDa)	Síntesis principal	Principales funciones metabólicas	Respuesta a la obesidad
Leptina	16	Tejido adiposo	Suprime el apetito Informa al hipotálamo de los depósitos grasos Aumenta el gasto energético	Aumenta
Adiponectina	30	Tejido adiposo	Disminuye la resistencia a la insulina Disminuye la glucemia	Disminuye
Grelina	3,3	Estómago	Aumenta el apetito y los depósitos grasos Aumenta la utilización de glucosa y disminuye la de grasas Aumenta la motilidad y la secreción ácida gástrica	Disminuye
Resistina	12,5	Tejido adiposo	Aumenta la resistencia tisular a la insulina (ratones) En humanos aún no están bien establecidas	Aumenta

Modificada de Meier et al<sup>(4)</sup>

TABLA II. DETALLE DE LAS ACCIONES INMUNITARIAS DE LA LEPTINA

Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
<b>Activación de los neutrófilos</b> Aumento del quimiotactismo	<b>Homeostasis tímica</b> Aumento del número de timocitos Aumento de cél. CD4+CD8+ Aumento de cél. CD4+CD8- Disminución de la apoptosis
<b>Citocinas en monocitos/macrófagos</b> Aumento de la respuesta de fase aguda Aumento de la anorexia inflamatoria Aumento de fiebre	<b>Proliferación linfocitaria (IL-2)</b>
<b>Activación de CPA</b> Aumento de moléculas MHC Aumento de moléculas de adhesión Aumento de fagocitosis	<b>Estimulación Th1</b> Aumento de la respuesta celular retardada Aumento de <i>switch</i> IgG2a Aumento de ayuda cel. T CD8+ Activación de macrófagos
<b>Citotoxicidad</b> Aumento de perforina	<b>Inhibición Th2</b> Disminución de <i>switch</i> IgG1
	<b>Efecto antiapoptótico</b> Aumento de BCL-2 Aumento de BCL-XL

en humanos<sup>(5)</sup>. Además de su importancia inflamatoria, desempeña algún papel en la autoinmunidad<sup>(9)</sup>, lo que podría suceder a través la inhibición de los Treg identificados por tener marcadores Foxp3+CD4+CD25+. Es interesante que una de las fuentes de LPT precisamente sean lin-

focitos Treg que simultáneamente expresan receptores de LPT<sup>(10)</sup>. Los ratones genéticamente carentes de LPT tienen altos valores de Treg circulantes y, asimismo, inyectando anticuerpos anti-LPT a ratones normales ocurre una rápida expansión de esta población<sup>(6)</sup>.

### Resistina

Se le dio este nombre por ser causante de resistencia a la insulina, aunque esta función, por ahora, está probada en ratones y es discutida en humanos<sup>(5,7)</sup>. Es un péptido monomérico que se puede ensamblar en forma de oligómeros. Está elevada en los obesos. El lugar de su síntesis está aún en estudio, aunque parece localizarse en los macrófagos del tejido adiposo, más que en los adipocitos<sup>(7,11,12)</sup>.

**Acciones inmunitarias.** La resistina tiene una potente acción proinflamatoria y se sabe que la provoca activando la vía NFκB, por consiguiente en el mismo punto en el que la adiponectina la suprime<sup>(5,12)</sup>. Sin embargo, las acciones inmunológicas directamente causadas por la resistina son mal conocidas, en especial las relacionadas con la inmunidad adaptativa. Lo comprobado es que la resistina activa los macrófagos, liberando citocinas proinflamatorias (TNFα, IL-12, etc.), y lo realmente llamativo es que lo hace con una potencia igual o superior a las endotoxinas (LPS)<sup>(11,12)</sup>.

### Adiponectina

Fue la segunda adipocina descubierta, después de la leptina, y es con gran diferencia la que presenta tasas plasmáticas más altas (5-10 mg/ml)<sup>(7,11,13)</sup>. Se sintetiza exclusivamente en los adipocitos<sup>(7)</sup>. La forma monomérica solo tiene 247 aminoácidos, pero forma trímeros y polímeros de alto peso molecular. Se conocen dos receptores, el AdipoR1 preferentemente localizado en el músculo, y el AdipoR2, en el hígado<sup>(12)</sup>. Es interesante remarcar que la adiponectina está descendida en la obesidad, a pesar de formarse en los adipocitos, indicando la presencia de una fuerte modulación<sup>(5)</sup>.

Citocinas proinflamatorias, como IL-6 y en especial TNFα frenan poderosamente la síntesis de adiponectina, y al menos con respecto al TNFα la acción es recíproca, los ratones carentes (*knockout*) para adiponectina tienen niveles muy altos de TNFα<sup>(5)</sup>. Ejerce una serie de acciones protectoras, contrarias a las de la leptina. Aumenta la sensibilidad a la insulina y es vasculoprotectora<sup>(13)</sup>. Según parece algunas funciones son específicas del grado de polimerización y del receptor activado<sup>(11)</sup>.

**Acciones inmunitarias.** Desde el punto de vista inmunitario el conjunto de acciones es principalmente anti-inflamatorio, aunque alguna forma molecular parece tener también funciones pro-inflamatorias<sup>(12)</sup>. Induce la producción

de mediadores anti-inflamatorios como la IL-10 o IL-1RA, suprime la activación citotóxica NK mediada por IL-2 y disminuye su liberación de IFNγ y otras funciones. También inhibe la activación de los receptores TLR que utilizan la vía NFκB. *In vitro*, los macrófagos incubados con adiponectina tienen menor capacidad fagocítica<sup>(12)</sup>.

En cuanto a la inmunidad adaptativa los conocimientos están peor comprobados. Parece que sobre los linfocitos T la adiponectina ejerce acciones contrarias a las de la leptina, inhibiendo su activación y proliferación, y quizás también ocurra en algún precursor B.

### Grelina

Es un péptido de 21 aminoácidos sintetizado principalmente en las células oxínticas de la mucosa gástrica, pero también en una gran variedad de tejidos, como hipotálamo, intestino, hígado, grasa, pulmones, placenta, etc. incluyendo los islotes pancreáticos durante la vida fetal<sup>(14,15)</sup>. Entre las células inmunitarias, se citan el bazo, nódulos linfáticos, timo, monocitos o células dendríticas<sup>(16)</sup>. Los niveles plasmáticos están descendidos en los obesos, por debajo del 50%<sup>(17)</sup> y curiosamente los más altos coinciden en el período neonatal inmediato, cuando la GH empieza a funcionar<sup>(18)</sup>. Es llamativo que tras una gastrectomía las tasas de grelina bajen intensamente, volviendo a la normalidad a los 8 meses<sup>(19,20)</sup>, como también las muy altas tasas que liberan los linfocitos T activados *in vitro* (300-800 pg/ml)<sup>(16)</sup>.

La grelina es un potente estimulador de GH, y ésta fue precisamente la primera función que se le descubrió y a la que debe su nombre<sup>(21)</sup>. Aumenta la sensación de hambre y disminuye la de saciedad, ocasionando un balance energético positivo y tendencia a la obesidad. Estimula la síntesis de prolactina, ADH, ACTH y cortisol y frena el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y modula la función exocrina y endocrina del páncreas<sup>(14,15)</sup>. Es llamativa la semejanza estructural que mantiene en distintas especies animales y la escasa modificación ocurrida durante la evolución, lo que apoya su importancia funcional. El receptor de la grelina (GHSR tipo 1a) se expresa en muchas células, incluso tumorales, y es compartido por otras moléculas, algunas sintéticas y sin acción insulínica.

**Acciones inmunitarias.** Entre sus acciones inmunitarias predominan las de orientación antiinflamatoria, dis-

TABLA III. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES FUNCIONES INMUNITARIAS

Molécula	Inflamación	Efectos sobre el sistema inmune
Leptina	Proinflamatoria	Aumenta la activación y proliferación de linf. T Promueve la respuesta Th1 Activa la citotoxicidad NK Activa a los macrófagos con liberación de TNF $\alpha$ , IL-6 etc. Activa el quimiotactismo y fagocitosis de neutrófilos
Adiponectina	Antiinflamatoria	Disminuye la activación y proliferación de linf. T Inhibe la liberación de citocinas vía NFkB (TNF $\alpha$ , IL-6 etc.) Aumenta la IL-10 Inhibe la fagocitosis de los neutrófilos (?)
Resistina	Proinflamatoria	Activa la liberación de citocinas vía NFkB (TNF $\alpha$ , IL-6; etc.) Activa moléculas de adhesión
Grelina	Antiinflamatoria	Inhibe la liberación de citocinas vía NFkB (TNF $\alpha$ , IL-6 etc.) Estimula la fagocitosis y producción de superóxido (?)

minuyendo intensamente la producción de IL-1b, IL-6 y TNF $\alpha$  y aumentando la de IL-10<sup>(16)</sup>. Inhibe la proliferación linfocitaria, Th1 y Th2, en ratones, aunque no se probó todavía en humanos<sup>(19)</sup>. Estimula la fagocitosis y producción de superóxido de los polinucleares de peces y quizás en humanos<sup>(22)</sup>. Está comprobado que algunas funciones inmunitarias las realiza directamente a través de su receptor GHSR tipo 1a, pero otras las ejerce inhibiendo las funciones proinflamatorias de la leptina<sup>(19,22)</sup> (Tabla III).

#### Otras adipocinas y moléculas relacionadas con la obesidad

En los últimos años continuaron descubriéndose múltiples adipocinas, algunas aún en fase de investigación.

- **Visfatina (o PBEF: *pre-B cell colony-enhancing factor*).** Se produce en el tejido adiposo visceral y tiene una acción hipoglucemiante similar a la insulina, uniéndose a su mismo receptor, aunque por un lugar diferente. Esta aumentada en el plasma de obesos viscerales con diabetes tipo II<sup>(7,11,23)</sup>. De momento se halló visfatina en células inflamatorias y se sabe que los niveles plasmáticos están altos en algunas inflamaciones crónicas<sup>(21)</sup>.
- **Apelina.** Se produce en las células adiposas frente a estímulos, como insulina. Está elevada en la obesidad acompañada de resistencia a la insulina. Sus posibles acciones inmunitarias son desconocidas<sup>(12)</sup>.

- **Vaspina.** Es un término que procede del *visceral adipose-tissue-derived serine protease inhibitor*. Parece realizar funciones similares a la adiponectina, mejorando la sensibilidad a la insulina y actuando como antiinflamatorio por inhibición de la leptina, resistina y TNF $\alpha$ <sup>(24)</sup>.
- **Adipsina.** Se llama así al factor D de la vía alternativa del complemento que se ha demostrado que, además de producirse en macrófagos, también ocurre en adipocitos<sup>(5)</sup>. Aumenta en ratones obesos, pero sus acciones no son bien conocidas en el hombre, a excepción de las del sistema del complemento.
- **Receptor 4 de retinol (RBP4: *serum retinol-binding protein 4*).** Se conocía su acción sobre el retinol y ahora se ha identificado, además, como una adipocina. Esta aumentada en la diabetes tipo 2. Su eliminación farmacológica mejora la diabetes en ratones, por lo que se especula usarla como diana terapéutica en humanos<sup>(25)</sup>.
- **IL-18.** Es una citocina proinflamatoria con múltiples acciones, como la activación de la inmunidad innata<sup>(26,27)</sup>. Se ha comprobado que los niveles elevados de IL-18 se asocian a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio con 955 obesos la IL-18 aumentaba la resistencia a la insulina y estaba implicada en el síndrome metabólico, con independencia de otras variantes, como peso, lípidos, tensión arterial, etc.<sup>(26)</sup>. Recien-

temente se descubrió que un lugar importante de síntesis de IL-18, aparte de las células inmunitarias, es el tejido adiposo<sup>(27)</sup>.

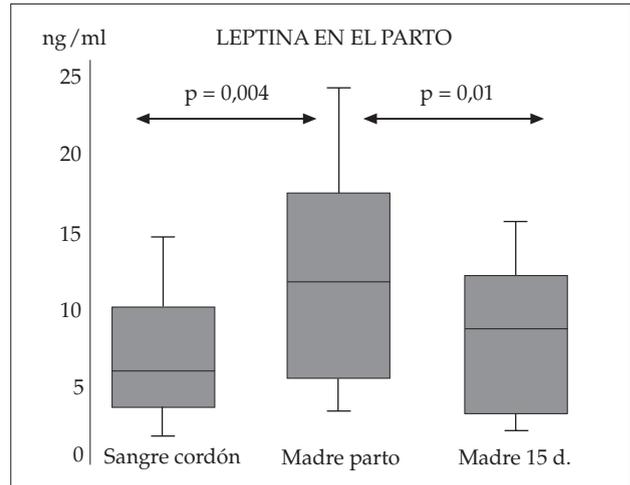
- **TNF y su receptor (TNFR).** El TNF $\alpha$  es una de las moléculas proinflamatorias más potentes, interviniendo de forma precoz y universal en todo tipo de reacciones. Es sintetizada principalmente en los macrófagos, pero el descubrimiento de que, tanto el TNF $\alpha$ , como el TNFR también son producidas en el tejido adiposo ha relacionado estas moléculas con la obesidad, la diabetes y el gasto energético<sup>(28,29)</sup>.
- **IL-6.** Es otro de los factores inflamatorios más potentes. Se calcula que hasta un tercio de la IL-6 circulante se produce en el tejido graso, principalmente visceral, lo que la convierte en la molécula de origen adiposo más relevante en la inflamación. Es el principal estímulo para la síntesis de reactantes de fase aguda, como la PCR, en personas obesas sanas<sup>(5)</sup>.

## OBESIDAD Y REPRODUCCIÓN

### Embarazo

Durante todo el embarazo hay un aumento de leptina<sup>(30)</sup> y de resistina<sup>(31)</sup>, mientras que la grelina está alta en el segundo trimestre y baja en el tercero<sup>(31)</sup>. Se supone que son modificaciones encaminadas a lograr un adecuado aporte energético para la embarazada y su feto<sup>(32)</sup>. La síntesis de leptina en la placenta se conoce desde hace tiempo, y está aumentada en los partos vaginales espontáneos<sup>(33,34)</sup> (Fig. 2).

La obesidad influye negativamente en el embarazo y parto, pero sus consecuencias vasculares y metabólicas, como la resistencia a la insulina, son mejor conocidas que las inmunitarias. El embarazo, especialmente en su último trimestre, es considerado como un estadio de inflamación de baja intensidad, y en el parto vaginal, no en la cesárea programada, hay cambios uterinos que coinciden parcialmente con los de una respuesta inflamatoria<sup>(34)</sup>. Una parte importante de las citocinas proinflamatorias circulantes en la parturienta son de origen placentario<sup>(35)</sup>. En la placenta además de TNF $\alpha$ , IL-1 o IL-6, se sintetizan diferentes citoquinas en general de tipo proinflamatorio, pero también IL-10 y quimosinas<sup>(35)</sup>. Es muy llamativo que el patrón de citocinas y adipocinas producidas en la placenta sea tan parecido al de los adipo-



**Figura 2.** La leptina plasmática aumenta progresivamente durante el embarazo y disminuye después del parto, siendo también más elevada en la madre que en la sangre de cordón de sus hijos (Blanco Quirós A. Datos no publicados).

citos, quizás por compartir funciones orgánicas similares<sup>(35)</sup>. Se supone que en los embarazos con obesidad las complicaciones metabólicas y vasculares ocurridas se deben parcialmente a la mayor liberación de las citoquinas proinflamatorias<sup>(35)</sup>.

En el feto la grelina plasmática está directamente relacionada con la edad de gestación<sup>(36)</sup> y se eleva en los fetos de bajo peso<sup>(37,38)</sup>. La administración persistente de grelina a ratas embarazadas aumenta del peso de sus crías<sup>(39)</sup>. Sin embargo, en mujeres, hay autores que no encontraron asociación entre los niveles de grelina y el peso de sus hijos<sup>(40)</sup> por lo que todavía es necesario precisar mejor el papel de la grelina en embarazos humanos normales y patológicos

### Endometriosis

La endometriosis es la implantación de células endometriales fuera del útero, generalmente en la cavidad peritoneal, supuestamente por llegada retrógrada durante la menstruación. Constituye un modelo muy especial de inflamación crónica y las células de la endometriosis muestran peculiaridades muy interesantes. Siendo benignas, participan de propiedades de las células neoplásicas, (aumento de la angiogénesis, expresión anormal del oncogén bcl-2) además, liberan o promueven citocinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6), moléculas de adhesión y metaloproteinasas<sup>(40)</sup>.

Las funciones de las células endometriales son sinérgicas con las que ejerce la leptina<sup>(41)</sup>. Por otra parte, se observó un aumento de leptina sérica y peritoneal en mujeres con endometriosis<sup>(42)</sup> y de la expresión de receptor de leptina en las células de la endometriosis<sup>(43)</sup>.

Aunque todavía no se puede relacionar obesidad y endometriosis, los datos recogidos sobre la leptina en esta entidad hacen muy sugerente que pueda tratarse de otro modelo de inflamación crónica en el que la obesidad a través de las adipocinas juegue un papel deletéreo.

## OBESIDAD Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

### Obesidad y asma

La obesidad y el asma son dos procesos cuya frecuencia aumentó de forma llamativa promoviendo alarma social<sup>(44)</sup>. La mutua relación de sus incrementos es objeto de estudio, valorándose aspectos, tales como la potencia, consistencia, especificidad, probabilidad, temporalidad o la coherencia de su asociación<sup>(45,46)</sup>. En una amplia revisión se dijo que un 15-38% de los casos de asma en adultos en los EE.UU. podrían ser secundarios a la obesidad y, por ello, ser evitables<sup>(47)</sup>; sin embargo, las cuestiones abiertas siguen siendo múltiples a día de hoy<sup>(48)</sup>.

Aunque hay discusión<sup>(49)</sup>, en general, los hallazgos en el asma infantil son parecidos a los referidos a adultos, pero sin la diferencia sexual a favor de las mujeres obesas que solo se comprueba tras la adolescencia<sup>(48)</sup>. En alguna ocasión se aprovechó el estudio ISAAC para buscar esta asociación<sup>(50)</sup>, hallándose un efecto beneficioso sobre ambos procesos con la ingesta de dieta mediterránea<sup>(51)</sup>.

Reiteradamente se afirmó que la influencia del peso está ya presente al nacimiento<sup>(52,53)</sup>. En un seguimiento durante 10 años de una cohorte de 83.595 recién nacidos en Alberta (Canadá). Se concluyó que un peso al nacimiento superior a 4.500 g supone un 20% de riesgo suplementario de padecer asma, y que por cada 100 g que se superen esos 4.500 g dicho riesgo se incrementa un 10% adicional<sup>(54)</sup>.

La relación entre obesidad y asma se puede establecer a diferentes niveles<sup>(48)</sup>, si bien la presente revisión se limita a la cuestión inflamatoria (Tabla IV). Es claro que la obesidad se acompaña de hábitos, como sedentarismo, permanencia domiciliaria, dieta inadecuada, etc., que elevan por ellos

TABLA IV. POSIBLES NIVELES DE RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y EL ASMA

Nivel	Argumentos
1. Genético	Ambas entidades comparten genes candidatos (B2AR; TNF $\alpha$ ; IGF-1)
2. Patogénico	La respuesta inflamatoria está alterada en la obesidad
3. Fisiopatológico	La obesidad implica dificultad respiratoria mecánica Mayores necesidades de oxígeno Mayor percepción psicológica a la dificultad respiratoria en el obeso (?)

mismos el riesgo de asma<sup>(55)</sup> y, además, la obesidad interviene por mecanismos patogénicos independientes de la inflamación bronquial, como son la restricción torácica, aumento del esfuerzo respiratorio, compresión mecánica etc.<sup>(56)</sup>. Una cuestión de extraordinario interés para los alergólogos es si la obesidad solo facilita el asma, y si interviene también en la atopía. Es un tema que no solo no se aclaró, sino que se complicó al publicarse que en los obesos existe un aumento de pruebas cutáneas positivas, pero no de anticuerpos de clase IgE<sup>(57)</sup>.

El mejor conocimiento del carácter proinflamatorio de algunas adipocinas, y de las peculiaridades de la inflamación bronquial asmática, hace cada vez más aceptable una relación causal de los dos procesos. La síntesis adiposa de citocinas proinflamatorias explica que cualquier proceso inflamatorio sea más intenso en los pacientes obesos que en los delgados y que mejore con la pérdida de peso<sup>(58)</sup>.

El asma es un proceso inflamatorio, pero con peculiaridades, como una gran infiltración eosinófila y el predominio, al menos al inicio, de citocinas tipo Th2. Por ello no es correcto inferir relaciones causales a partir de datos obtenidos de inflamaciones crónicas en otros órganos. Recientemente se aportaron datos específicos para el asma de los obesos. Vasudevan y cols.<sup>(59)</sup> comprobaron la síntesis de eotaxina y la expresión de ARNm en grasa de ratones cultivada *ex vivo* y cuando el animal era obeso la producción llegaba a ser el triple. Además, encontraron niveles elevados de eotaxina plasmática en humanos obesos que bajaba al perder peso. La eotaxina es una quimocina CC clave en la atracción de eosinófilos y facilitadora de la respuesta

Th2<sup>(59)</sup>. Está aumentada en los asmáticos, y muy especialmente en aquellos pacientes corticodependientes graves<sup>(60)</sup>.

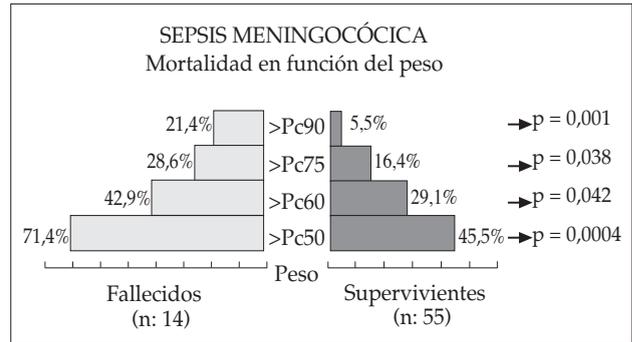
Se publicó que la administración de adiponectina a ratones previene la sensibilización con ovoalbúmina y disminuye la inflamación de las vías respiratorias<sup>(56)</sup>. Son datos que apoyan la relación causal de la obesidad en el asma y más importante, abren nuevas perspectivas terapéuticas. Será fundamental una inmediata investigación de estos aspectos en humanos.

### Infección y shock séptico

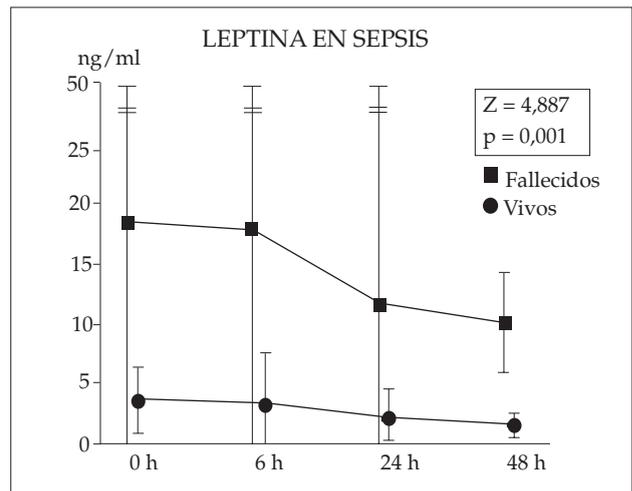
Algunos datos sugieren una infectibilidad más frecuente y grave en personas obesas. En un trabajo realizado en 71 niños ingresados en la UCI pediátrica con sepsis meningocócica, encontramos mayor mortalidad en los que tenían percentiles elevados de peso (Fig. 3). Sus niveles de leptina y de procalcitonina fueron superiores, pero las puntuaciones de escalas de gravedad (Glasgow o *Pediatric Risk Mortality*) no eran peores que las de los supervivientes. Por consiguiente parece que presentaban al ingreso una similar gravedad, pero con respuesta inflamatoria más potente y peor evolución<sup>(61,62)</sup>.

En el trabajo no se pudo aclarar si la leptina actuaba por separado de la obesidad o era una simple consecuencia de ella. Sus tasas fueron más altas al ingreso que a las 48 horas de evolución y también más en los fallecidos que en los supervivientes (Fig. 4). Los niveles de leptina se relacionaron positivamente con el peso corporal e inversamente con el número de neutrófilos y con los niveles de IL-13, pero no con otras citocinas (IL-1b, IL-12, IL-10) con el receptor soluble de TNF, con la PCR o con procalcitonina<sup>(61)</sup>.

Nuestros resultados no coincidieron con otros obtenidos en adultos con sepsis postquirúrgicas, para los que la leptina fue un factor protector<sup>(63,64)</sup>. Seguramente el mecanismo lesivo no es comparable en ambos tipos de sepsis. En las infantiles, muy agudas, el meningococo se comporta como un superantígeno y las alteraciones cardiovasculares se deben a la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, cuya síntesis está favorecida en la obesidad. Por el contrario, en cirugía abdominal la instauración de la sepsis es más lenta y es probable que la agresión sea causada directamente por los agentes gramnegativos, para los que la leptina puede ser un elemento defensor. También se comunicó que la grelina protege a los ratones del shock endotóxico desencadenado por LPS<sup>(19,65,66)</sup>.



**Figura 3.** Un estudio realizado en 71 niños con sepsis meningocócica demostró percentiles de peso elevados más frecuentemente entre los pacientes que posteriormente fallecieron que en los supervivientes (Blanco Quirós A. et al)<sup>(62)</sup>.



**Figura 4.** En niños con sepsis meningocócica se observó que la leptina plasmática disminuía en los días siguientes al ingreso, quizás por el ayuno o por el tratamiento vasopresor. Aunque la tendencia al descenso fue similar en ambos grupos, los niveles en los fallecidos fueron significativamente más altos (modificado de Blanco Quirós A et al)<sup>(61)</sup>.

### Enfermedades autoinmunes y reumatológicas

Diferentes hallazgos sugieren que la obesidad, o más concretamente la leptina que le acompaña, influye de forma significativa en la aparición de procesos autoinmunes. Son datos procedentes de investigación animal, pero también de la clínica humana.

Los ratones genéticamente deprivados de leptina (*"knockout"*) son refractarios a desarrollar una larga lista de procesos autoinmunes que habitualmente son inducibles en

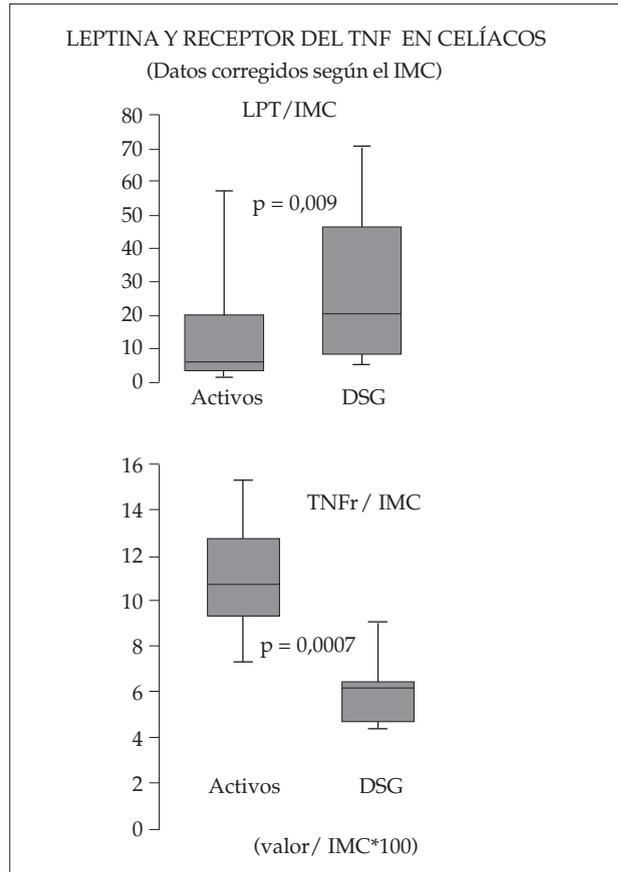
animales normales, como artritis, encefalomiелitis, colitis experimental, hepatitis, nefritis nefrotóxica, etc. Además, tampoco sufren otras alteraciones espontáneas autoinmunes, como la diabetes del ratón no obeso o la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(67)</sup>. En varias de estas situaciones se comprobó la recuperación de padecer la autoinmunidad tras la administración exógena de leptina<sup>(67)</sup>.

En humanos es común encontrar aumento de leptina en diferentes enfermedades inflamatorias o autoinmunes, como endometriosis, hepatitis no alcohólica, inflamación pulmonar crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, nefritis, enfermedad de Behçet, enfermedad de Graves, diabetes tipo 1 y quizás, sin comprobación definitiva, en la artritis reumatoide<sup>(67)</sup>. En algunos casos, y enfermedades, se detectó la elevación de la leptina de forma previa a las recaídas<sup>(68)</sup>, incluso se constató la mejoría evolutiva de artritis crónica asociada a dietas adelgazantes, y a una potenciación de la respuesta tipo Th2<sup>(69,70)</sup>.

- **Artritis reumatoide.** La infusión de grelina y de agonistas activadores de su receptor (GHSR) inhiben la artritis experimental de ratones, disminuyendo la liberación de IL-6 y de ON<sup>(71)</sup>. Por otra parte, los ratones deficientes de leptina son resistentes a la producción experimental de artritis<sup>(19,72)</sup>.
- **Osteoporosis.** En animales, los niveles elevados y mantenido de citocinas proinflamatorias son motivo de pérdida ósea, acompañada de inflamación articular<sup>(19)</sup>. Los niveles de leptina siempre son superiores en la mujer que en el varón, y su mayor sensibilidad a procesos autoinmunes, se ha esgrimido como otra sugerencia de su papel favorecedor de la autoinmunidad<sup>(73)</sup>.

### Inflamación digestiva

- **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).** Los ratones genéticamente deficientes en leptina son refractarios a la mayoría de los modelos experimentales de inflamación intestinal crónica, lo que sugiere su importancia para producir cantidades altas de citocinas proinflamatorias y mantener la cronicidad<sup>(74)</sup>. A este dato se suma la expresión elevada de ARNm de leptina en la grasa peritoneal de enfermos con EII<sup>(75)</sup>. En la colitis ulcerosa se hallaron niveles séricos elevados de leptina, pero no en la enfermedad de Crohn, sugiriendo un efecto preferentemente local en este proceso<sup>(5)</sup>.



**Figura 5.** En enfermos celíacos en actividad los valores de leptina eran más bajos que en los pacientes sin gluten, exactamente lo contrario que el receptor del TNF. Al contrario que en la enfermedad inflamatoria intestinal, parece improbable que la leptina influya en el proceso inflamatorio. Tampoco parece intervenir en la típica anorexia de la enfermedad (Blanco Quirós A, et al)<sup>(77)</sup>.

- **Enfermedad celíaca.** Recientemente se comunicaron niveles elevados de grelina plasmática en celíacos, con normalización tras dieta exenta en gluten<sup>(76)</sup>. Nosotros encontramos valores bajos de leptina en los enfermos en actividad comparados a celíacos sin gluten<sup>(77)</sup> (Fig. 5). Son resultados que deben interpretarse en función de la masa corporal, ya que es muy diferente el diagnóstico en celíacos desnutridos que en asintomáticos, como frecuentemente ocurre ahora. No parece probable que la obesidad sea un factor lesivo en la celiaquía, como pudiera serlo en la EII.
- **Gastritis crónica por *H. Pylori*.** En 62 adultos obesos con gastritis crónica por *Helicobacter pylori* se encontró

menor densidad de células gástricas productoras de grelina que en 94 obesos no infectados<sup>(78)</sup>. Se cree que la grelina, además de su efecto orexigénico, es un mecanismo protector del estómago frente a diferentes agresiones, entre ellas la infección por *H. pylori*. Cómo puede afectarse esta función en las personas obesas, es una interesante pregunta que precisa una adecuada investigación para el futuro.

### Obesidad y accidentes cardiovasculares

Los primeros estudios relacionando inflamación y obesidad fueron los dirigidos a valorar el riesgo de enfermedad coronaria y aterosclerosis. Es un tema con múltiples aportaciones y buenas revisiones<sup>(79)</sup>. En un principio, se asoció el riesgo cardiovascular a los niveles de PCR, para luego considerarla como un marcador de un proceso mucho más complejo<sup>(80)</sup>. Aunque es una problemática típica de adultos, ya se comprobó un patrón similar de marcadores de inflamación en niños obesos<sup>(81)</sup>, lo que supone un inicio más precoz de lo esperado del problema y la necesidad de instaurar una profilaxis antes de la adolescencia.

### Trasplantes

Se ha afirmado que los trasplantes renales tienen peor pronóstico en los pacientes obesos, aunque persiste cierta discusión. En un seguimiento de 150 casos durante 15 años realizado en Hong Kong se hallaron más rechazos en los que tenían sobrepeso<sup>(82)</sup>. En otro en Nueva Orleans no hubo diferencias con respecto a la evolución a largo plazo, pero se detectó una morbilidad acompañante más frecuente<sup>(83)</sup>. En una revisión del tema se admite la posibilidad, no totalmente probada, de un peor pronóstico en los trasplantados obesos y que pudiera no deberse exclusivamente a las complicaciones cardiovasculares, porque éstas no justifican el rechazo del injerto y la mayor frecuencia de infiltración celular y de glomerulopatía<sup>(84)</sup>.

### CONCLUSIONES

En el tejido graso, adipocitos y macrófagos, se sintetizan un alto número de moléculas que actúan prioritariamente en el control energético, pero que también desempeñan otras funciones, entre ellas en la inflamación. En la obe-

sidad aumenta la producción de estas moléculas y con ello su repercusión en procesos inflamatorios intercurrentes. Todavía se están descubriendo nuevas adipocinas y nuevas funciones, y gran parte de los conocimientos proceden de experimentación animal; sin embargo, cada vez hay más datos clínicos sugiriendo una influencia negativa de la obesidad sobre la evolución de diferentes enfermedades inflamatorias en humanos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Chandra RK. Nutritional regulation of immunity and infection: from epidemiology and phenomenology to clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 844-52.
2. Blanco A. Nutrición e Inmunidad. En: Tojo R, ed. *Tratado de Nutrición en Pediatría*. Doyma 2001. p. 849-58.
3. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1119-28.
4. 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.
5. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
6. Hasenkrug KJ. The leptin connection: regulatory T cells and autoimmunity. *Immunity* 2007; 26: 143-5.
7. Argente J, Martos-Moreno GA, Hernández M. El tejido adiposo como glándula endocrina. *Bol Pediatr* 2006; 46: 269-74.
8. Blanco Quirós A, Garrote JA, Arranz E. Acciones de la leptina de interés pediátrico. *Bol Pediatr* 2000; 40: 138-46.
9. Otero M, Nogueiras R, Lago F, Diéguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology* 2004; 43: 306-10.
10. De Rosa V, Procaccini C, Gali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A, Matarese G. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007; 26: 241-55.
11. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
12. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-28.
13. Palomer X, Pérez A, Blanco Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin* 2005; 124: 388-95.

14. Lago F, González-Juanatey JR, Casanueva FF, Gómez-Reino J, Diéguez C, Gualillo O. Ghrelin, the same peptide for different functions: player or bystander? *Vitam Horm* 2005; 71: 405-32.
15. Lechuga Sancho AM, Chowen JA, Argente J. Función de la proteína ghrelina en la regulación de la proliferación celular. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 403-13.
16. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
17. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36-42.
18. Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez I, Vila S, Quero J, Argente J. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144: 30-5.
19. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005; 40: 900-10.
20. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergences of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64-70.
21. Kogima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
22. Yada T, Kaiya H, Mutoh K, Azuma T, Hyodo S, Kangawa K. Ghrelin stimulates phagocytosis and superoxide production in fish leukocytes. *J Endocrinol* 2006; 189: 57-65.
23. Fukuhara AM, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by a visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
24. Hilda K, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102: 10610-15.
25. Yang G et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-62.
26. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1268-73.
27. Skurk T, Kolb H, Muller-Scholze S, Rohrig K, Hauner H, Herder C. The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 863-8.
28. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JMP, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277: E971-E975.
29. Bullo Bonet M, García Lorda P, Argiles JM, Salas Salvado J. Papel del factor de necrosis tumoral en el control de las reservas grasas y la obesidad. *Medicina Clínica* 2000; 114(16): 624-30.
30. Lage M, García Mayor RV, Tomé MA, Cordido F, Valle Inclán F, Considine RV, et al. Serum leptin levels in women through pregnancy and the postpartum period and in women suffering spontaneous abortion. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 211-6.
31. Palik E, Baranyi E, Melezer Z, Audikovszky M, Szocs A, Winkler G, Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associated with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 27 (on line).
32. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cervero A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006; 85: 1563-81.
33. Yoshimitsu N, Douchi T, Kamio M, Nagata Y. Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 342-5.
34. Nuamah MA, Yura S, Sagawa N, Itoh H, Mise H, Korita D, et al. Significant increase in maternal plasma leptin concentration in induced delivery: a possible contribution of pro-inflammatory cytokines to placental leptin secretion. *Endocr J* 2004; 51: 177-87.
35. Hauguel de Mouzon S, Guerre Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006; 27: 794-8.
36. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Vercellotti A, Petri A, Bellone J, et al. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 613-7.
37. Farkuhar J, Herman M, Wong AC, Wach R, Cheessex P, Chanoine JP. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age. *J Clin Endocrinol* 2003; 88: 4324-27.
38. Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, Ronzoni S, Nobile De Santis MS, et al. Circulating levels of ghrelin in human fetos. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 111-6.
39. Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato Y, Toshinai K, Date Y, et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology* 2006; 147: 1333-42.
40. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 4-11.
41. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Ex Mol Med* 2001; 33: 95-102.
42. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Caravetta C, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2483-87.
43. González RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, Simón C. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4883-88.

44. Brisbon N, Pluma J, Brawer R, Paxman D. The asthma and obesity epidemics: the role placed by the built environment -a Public Health perspectiva. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1024-28.
45. Luder E, Meinik TA, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 132: 699-703.
46. Sood A. Does obesity weigh heavily on the health of the human airway? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 921-4.
47. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
48. Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, Lau S. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 476-84.
49. To T, Vyddykhan TN, Dell S, Tassoudjil M, Harris JK. Is obesity associated with asthma in young children? *J Pediatr* 2004; 144: 162-8.
50. Mai XM, Nilsson L, Axelson O, Braback L, Sandin A, Kjellman NI, Bjorksten B. High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase II. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1144-48.
51. García Marcos L, Miner I, Batlles J, López Silvarrey A, García Hernández G, Guillén F, González Díaz C, Carvajal I, Arnedo A, Busquets R, Morales M, Blanco Quirós A. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax* 2007 (en prensa) doi: 10.1136/thx.2006.060020
52. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54: 396-402.
53. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, Jarvelin MR. Body build from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 2002; 12: 166-70.
54. Sin DD, Spier S, Svenson LW, Schopflocher DP, Senthilselvan A, Cowie RL, Man SFP. The relationship between birth weight and childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 60-4.
55. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56: II64-74.
56. Shore SA, Schwartzmann IN, Mellena MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 103-9.
57. Calvert J, Burney P. Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 773-9.
58. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahrei M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma randomised controlled group. *BMJ* 2000; 320: 827-32.
59. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, Corry DB, Ballantyne CM. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 256-61.
60. Tateno H, Nakamura H, Minematsu N, Nakajima T, Takahashi S, Nakamura M, et al. Plasma eotaxin level and severity of asthma treated with corticosteroids. *Resp Med* 2004; 98: 782-90.
61. Blanco Quirós A, Casado Flores J, Arranz E, Garrote JA, Asensio J, Pérez A. Influence o leptin levels and body weight in survival of children with sepsis. *Acta Paediatr* 2002; 91: 626-31.
62. Blanco Quirós A, Casado Flórez J, Nieto Moro M, Garrote Adrados JA, Arranz Sanz E, Asensio Antón J. Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución. *Anal Pediatr* 2004; 61: 305-13.
63. Arnalich F, López J, Codoceo R, Jiménez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180: 908-11.
64. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P, Chrousos GP, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 280-283
65. Chang L, Zhao J, Yang J, Zhang Z, Du J, Tang C. Therapeutic effects of ghrelin on endotoxic shock in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 473: 171-6.
66. Chang L, Du JB, Gao LR, Pang YZ, Tang CS. Effect of ghrelin on septic shock in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 45-9.
67. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 371-9.
68. Batocchi AP, et al. Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-β. *J Neuroimmunol* 2003; 139: 150-4.
69. Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, Forre O, Kjeldsen-Kragh J. Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 394-401.
70. Kjeldsen-Kragh J, et al. Controlled trial of fasting and one year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991; 338: 899-902.
71. Granado M, Priego T, Martín AI, Villanueva MA, López-Calderón A. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E486-92.
72. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martínez-Soria E, Talabot-Ayer D, Gabay C. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol* 2002; 168: 875-82.
73. Matarese G, Sanna V, Di Giacomo et al. Leptin potentiates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL female mice and confers susceptibility to males. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1324-32.
74. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 2011-25.

75. Barbier M, Vidal H, Desremaux P, Dubuquoy L, Bourrelle A, Colombel JF, et al. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 987-91.
76. Lanzini A, Magni P, Petroni ML, Motta M, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Circulating ghrelin level is increased in coeliac disease as in functional dyspepsia and reverts to normal during gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 907-13.
77. Blanco Quirós A, Arranz Sanz E, Garrote Adrados JA, Oyáñez Ugidos P, Calvo Romero C, Alonso Franch M. Sistema factor de necrosis tumoral y leptina en la enfermedad celiaca. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 198-204.
78. Liew PL, Lee WJ, Lee YC, Chen WY. Gastric ghrelin expression associated with *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in obese patients. *Obes Surg* 2006; 16: 612-9.
79. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
80. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day JNM, Palmer LJ, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet* 2005; 366: 1954-59.
81. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 2001; 138: 486-92.
82. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Lui SF, Tong YF, Li PK. Body mass index as a predictive factor for long-term renal transplant outcomes in Asians. *Clin Transplant* 2006; 20: 582-9.
83. Massarweh NN, Clayton JL, Mangum CA, Florman SS, Slakey DP. High body mass index and short- and long-term renal allograft survival in adults. *Transplantation* 2005; 80:1430-34.
84. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Impact of obesity on renal transplant outcomes. *Nephrology* 2005; 10: 405-13.