

Papel del tejido adiposo perivascular en la función vascular

Marta Gil-Ortega^a, Beatriz Gálvez-Prieto^b, María S. Fernández-Alfonso^b y Beatriz Somoza^a

^aDepartamento de Farmacología, Tecnología y Desarrollo Farmacéutico. Facultad de Farmacia. Universidad CEU-San Pablo. Madrid. España.

^bInstituto Pluridisciplinario. Universidad Complutense. Madrid. España.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto el papel del tejido adiposo perivascular (TAPV) en la regulación del tono vascular. Soltis y Cassis fueron los primeros investigadores en demostrar que la presencia de TAPV reducía de forma significativa las contracciones de la aorta de rata a noradrenalina. Recientemente, se ha confirmado el efecto anticontráctil de este tejido en presencia de una gran variedad de vasoconstrictores, tanto en aorta y arteria mesentérica de rata, como en arterias humanas. La causa de este efecto es el factor relajante derivado de adipocitos, de estructura desconocida. Su efecto anticontráctil parece estar mediado por diferentes mecanismos en función del lecho vascular y la especie estudiados. Además, el TAPV es fuente de leptina, que también modula el tono vascular mediante 2 mecanismos diferentes: *a)* una vasoconstricción indirecta a través de la estimulación simpática en el ámbito hipotalámico, y *b)* una vasodilatación directa a través de un endotelio funcional. Por otra parte, el TAPV también libera factores vasoconstrictores. Expresa todos los componentes del sistema renina-angiotensina y produce angiotensina II. También libera otros factores con efectos vasoactivos, como el anión superóxido y

Este trabajo ha sido apoyado por SAF2005-05180 y SESCA-MET. Marta Gil Ortega es becaria del Ministerio de Educación y Ciencia.

Correspondencia: Dra. B. Somoza.
Departamento de Farmacología. Tecnología y Desarrollo Farmacéutico. Facultad de Farmacia.
Universidad CEU-San Pablo. 28668 Madrid.
Correo electrónico: bsomoza.fcex@ceu.es

Recibido el 18 de septiembre de 2008 y aceptado el 13 de noviembre de 2008.

diversas citocinas inflamatorias. Se ha demostrado que cambios en la cantidad de TAPV, en situaciones como hipertensión y obesidad, están asociados con un desequilibrio entre la producción de vasodilatadores y vasoconstrictores y con alteraciones en la función vascular.

Palabras clave:
Tejido adiposo perivascular. Leptina. Adiponectina. ADRF. Angiotensina II. Obesidad. Hipertensión.

ROLE OF PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE ON VASCULAR FUNCTION

In the last years a paracrine role for perivascular adipose tissue (PVAT) in the regulation of vascular function has been uncovered by several studies. Soltis and Cassis were the first to demonstrate that PVAT significantly attenuates vascular responsiveness of rat aortic rings to norepinephrine. More recent reports have confirmed the inhibitory action of PVAT on the contractile response to a variety of vasoconstrictors on rat aortic and mesenteric arteries, as well as on human thoracic arteries. The anti-contractile action is induced by a still undefined transferable factor released by periadventitial fat, called adipocyte-derived relaxing factor. Its anticontractile effect seems to be mediated by different mechanisms depending on the type of vascular bed and species. In addition, PVAT is a source of leptin, which participates in the regulation of vascular tone. Vascular effects of leptin are the net result of two different actions: *a)* indirect vasoconstriction through stimulation of sympathetic activity at hypothalamic level, and *b)* direct vasodilatation that depends on intact and

functional endothelium through mechanisms that vary between different vascular beds. Moreover, PVAT also releases several vasoconstrictors. It expresses the components of the renin-angiotensin system and releases angiotensin II. Other factors with vasoactive effects, such as superoxide anion and inflammatory cytokines, have also been described. Changes in the amount of PVAT in different situations such as hypertension and obesity are related to an altered balance of vasoconstrictors and vasodilators, thus contributing to changes in arterial blood pressure.

Key words:

Perivascular adipose tissue. Leptin. Adiponectin. ADRF. Angiotensin II. Obesity. Hypertension.

El estudio de la fisiopatología vascular se ha basado tradicionalmente en la caracterización de los mecanismos que regulan tanto la función, como la estructura de la pared del vaso. En un principio, la mayor parte de los estudios se centró en la funcionalidad de la capa muscular, caracterizando las diferentes sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras que modifican el tono vascular, así como sus tipos y subtipos de receptores. Asimismo, se estudió en profundidad la inervación de los distintos lechos vasculares y se describieron numerosos neurotransmisores vasoconstrictores y vasodilatadores. En la década de 1980 se descubrió el factor relajante derivado de endotelio, que se identificó como óxido nítrico (NO). Con este descubrimiento, el endotelio pasó a considerarse como un importante tejido paracrino, encargado de la liberación de numerosos factores vasoactivos implicados de forma directa o indirecta en la regulación del tono vascular. En los últimos años, los estudios sobre la adventicia han revelado que esta capa no constituye sólo un soporte estructural para el vaso, sino que también participa de forma paracrina en la regulación de la función vascular¹⁻³.

Muchos vasos sanguíneos están rodeados por un tejido adiposo que se ha denominado tejido adiposo perivascular (TAPV). Hasta hace pocos años, el TAPV se ha considerado como un mero soporte estructural para el vaso y una reserva de energía. Sin embargo, en 1991, Soltis y Cassis⁴ demostraron que el TAPV disminuía la respuesta contráctil inducida por noradrenalina en aorta de rata. Actualmente, se reconoce que el tejido adiposo libera numerosas moléculas biológicamente activas, denominadas adipocinas o adipocitocinas. Entre ellas, se encuentran la leptina, la adiponectina, el factor relajante derivado de adipocitos (ADRF, del inglés *adipocyte-*

derived relaxing factor), el NO, la angiotensina II (Ang II), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), numerosas citocinas inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa [TNF α], el factor de crecimiento transformador beta [TGF- β], interleucina [IL] 1, IL-6, IL-8, factor quimiotáctico específico para monocitos 1 [MCP-1]), etc.⁵. Estas adipocinas se encuentran implicadas tanto en la regulación directa del tono vascular, como en la regulación indirecta a través de la estimulación de procesos inflamatorios. El objetivo de esta revisión es analizar las adipocinas sintetizadas y liberadas por el TAPV, así como su papel directo en la función vascular.

Tejido adiposo perivascular

El TAPV rodea la mayor parte de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen tanto las arterias elásticas (aorta, arteria mesentérica superior, coronarias), como los vasos de resistencia (arterias mesentéricas pequeñas, arterias intramusculares, etc.). Tanto el tipo, como la cantidad de tejido adiposo varían de unos lechos vasculares a otros. Así, el tejido adiposo mesentérico es blanco, abundante, con poca vascularización y poca actividad metabólica. Es un tejido de depósito, por lo que su cantidad se modifica en función del estado nutricional del individuo⁶⁻⁸. El tejido adiposo periaórtico es principalmente marrón, escaso, con un metabolismo muy activo, un gran número de mitocondrias ricas en UCP-1 (proteína desacoplante de membrana)⁹ y una rica inervación¹⁰. Además, también se han encontrado diferencias desde el punto de vista histológico entre los adipocitos periaórticos y los adipocitos perivasculares mesentéricos, estos últimos con un diámetro 4 veces superior (40 frente a 9 mm)⁹.

El TAPV mesentérico se engloba dentro del tejido adiposo abdominal, ya que es intraperitoneal y forma el mesenterio¹¹. Sin embargo, el concepto de tejido adiposo visceral se puede ampliar a todo depósito graso alrededor de otros órganos y otros vasos sanguíneos, como la aorta o las arterias coronarias. Esta consideración es importante por la repercusión importante del tejido adiposo visceral como un factor de riesgo cardiovascular (véase el apartado “Papel del tejido adiposo perivascular en la fisiopatología cardiovascular”).

Factores vasoactivos liberados por el tejido adiposo perivascular

Leptina

La leptina es una hormona de 167 aminoácidos que se sintetiza principalmente en el tejido adiposo¹². Por ello, los valores plasmáticos de leptina son

generalmente proporcionales a la cantidad de este tejido. Desde su identificación en 1994, la leptina se ha estudiado de forma amplia por sus efectos sancionantes y su papel en la regulación y el mantenimiento de la homeostasis energética¹³. Sin embargo, la leptina desempeña también un papel importante en la regulación del tono vascular con efectos contrapuestos. Por una parte, produce un efecto vasodilatador directo, dependiente de endotelio y mediado a través de mecanismos diferentes, en función del tipo de lecho vascular. En arterias de conducción, como la aorta de rata, la leptina induce la síntesis endotelial de NO mediante la fosforilación del resto ¹¹⁷⁷Ser de la isoforma endotelial de la NO sintasa (eNOS), mediada por la activación de la fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K) y de la proteína cinasa B (PKB/Akt)¹⁴. Sin embargo, en arterias de resistencia, como las arterias mesentéricas, la leptina induce vasodilatación mediada por el factor hiperpolarizante derivado de endotelio¹⁵. Recientemente, Rodríguez et al¹⁶ han demostrado que la leptina también estimula la síntesis de NO en células del músculo liso vascular mediante la activación de la isoforma inducible de la NOS e inhibe la vasoconstricción mediada por Ang II a través de mecanismos dependientes de NO. Por otro lado, la leptina presenta un efecto vasoconstrictor indirecto mediante la activación central del sistema nervioso simpático¹⁷⁻¹⁹. El TAPV mesentérico y periaórtico producen leptina en concentraciones eficaces²⁰, e indican un papel paracrino de la leptina en la regulación del tono vascular. No obstante, al no haber antagonistas selectivos de leptina, es difícil determinar si los efectos observados se deben a la leptina circulante o a la procedente del TAPV.

Factor relajante derivado de adipocitos

Los trabajos de Löhn et al²¹ en el año 2002 describen un efecto inhibidor del TAPV en la contracción de la aorta en respuesta a diferentes agentes vasconstrictores. Este efecto anticontráctil se debe a un factor transferible, de estructura aún desconocida, que se libera por los adipocitos perivasculares y que se denominó ADRF²¹. El efecto anticontráctil del ADRF se ha descrito en arterias de rata²¹⁻²⁵, de ratón²⁶ y en la arteria torácica humana^{27,28}.

El ADRF se libera de los adipocitos a través de mecanismos dependientes de Ca^{2+} y de adenosín monofosfato cíclico (AMPc)²². Su efecto anticontráctil está mediado por una serie de mecanismos que difieren de unos lechos vasculares a otros. Así, en aorta de rata, se han descrito efectos tanto dependientes, como independientes de endotelio^{21,24}. La relajación dependiente de endotelio está media-

da por la liberación de NO y la consiguiente activación de canales de K^+ dependientes de calcio. Sin embargo, la relajación independiente de endotelio responde a la liberación de H_2O_2 que induce la activación de la guanililciclase soluble²⁹ y/o la apertura de canales de K^+ dependientes de ATP (K_{ATP})²¹. Por otro lado, el efecto anticontráctil del ADRF en arterias mesentéricas se produce por activación de canales de K^+ dependientes de voltaje (Kv)²³. En humanos, en la arteria torácica interna, el efecto anticontráctil del ADRF produce una vasodilatación por activación de canales de K^+ dependientes de calcio (K_{Ca})²⁷. El efecto del ADRF en arterias mesentéricas está directamente relacionado con la cantidad de TAPV^{23,25}. Su efecto hiperpolarizante en las células de músculo liso es mayor en arterias rodeadas de tejido adiposo que en arterias aisladas, lo cual indica que el TAPV participa en el mantenimiento del tono basal en estas arterias.

La estructura del ADRF aún no se conoce y se requieren más estudios para lograr elucidar su identidad. Inicialmente, se propuso que podría ser leptina, ya que la leptina era capaz de provocar vasodilatación por hiperpolarización de las células de músculo liso de forma similar al ADRF. Sin embargo, esta hipótesis se descartó, ya que en arterias de ratas Zucker fa/fa (que carecen de receptor funcional de leptina) se mantenía el efecto anticontráctil del ADRF²¹. También se descartó la identidad del ADRF con la adiponectina (véase el apartado "Adiponectina"), ya que el efecto anticontráctil del ADRF se mantenía intacto en ratones *knock-out* para adiponectina (APN-/-)²⁶. Aunque aún queda mucho por estudiar, el ADRF constituye un importante factor paracrino en la regulación del tono vascular.

Óxido nítrico

El NO, además de liberarse en el ámbito vascular, también se libera por el tejido adiposo blanco³⁰. Las enzimas encargadas de la formación de NO en el tejido adiposo son la eNOS, presente en las membranas de los adipocitos, y la iNOS, localizada en el citoplasma^{30,31}. El NO liberado por el TAPV no se encuentra únicamente implicado en la bien conocida regulación del tono vascular, sino que además desempeña un papel importante en el metabolismo de este tejido³⁰. Por una parte, el NO parece favorecer la acumulación lipídica por incrementar la captación de glucosa estimulada por insulina e inhibir la lipólisis^{32,33}. Por otro lado, mientras que la formación de NO por parte de la eNOS parece preservar la sensibilidad a insulina, ésta podría verse deteriorada por una activación mayor de la iNOS

mediada por citocinas inflamatorias³⁰. Es interesante la relación del NO con la leptina, que es capaz de inducir la síntesis de NO en adipocitos mediante un mecanismo complejo mediado por PKA y MAP-cinasas³⁴.

Adiponectina

La adiponectina es una proteína de 30 kDa liberada por el TAPV, que también parece regular de forma paracrína el tono vascular. La adiponectina produce un efecto vasodilatador mediante 2 mecanismos diferentes: *a)* la activación de la producción de NO por fosforilación de la eNOS en el resto ¹¹⁷⁷Ser^{35,36}, y *b)* la activación de canales de Kv²⁶. Además, la adiponectina presenta un papel protector de la función endotelial mediante la inhibición de la activación celular³⁷ e inhibición de la síntesis de citocinas inflamatorias³⁸. Por otra parte, la adiponectina presenta otros efectos beneficiosos en el ámbito vascular: *a)* aumenta la sensibilidad a insulina; *b)* estimula la oxidación de ácidos grasos (AG), y *c)* inhibe las respuestas inflamatorias.

Radicales libres

Anión superóxido y peróxido de hidrógeno

Otro de los factores derivados del TAPV que parece estar implicado en la regulación del tono vascular es el anión superóxido. El anión superóxido se produce por el TAPV en grandes cantidades, mediante el sistema NAD(P)H oxidasa²⁴. Potencia el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina, sin que se conozca el mecanismo encargado de este efecto³⁹ y, además, disminuye la biodisponibilidad de NO al inactivarlo y favorece los efectos vasoconstrictores⁴⁰.

Recientemente, algunos autores han demostrado la implicación del H₂O₂ en la regulación de la función vascular. El H₂O₂ se genera por la activación de la enzima NAD(P)H oxidasa, presente en la membrana de los adipocitos perivasculares, y por la acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD) a partir del anión superóxido²⁹. El H₂O₂ puede producir tanto vasoconstricción, como relajación, dependiendo del tipo de vaso, de la concentración a la que se encuentre, de la especie animal, etc.⁴¹. El efecto vasoconstrictor parece que se produce cuando las concentraciones de H₂O₂ son menores de 0,1 mM, por activación de la ciclooxygenasa y aumento en las concentraciones de Ca²⁺ intracelulares⁴². Por otro lado, cuando se encuentra en concentraciones superiores, el H₂O₂ produce un efecto vasodilatador a través de diversos mecanismos: *a)* por activación directa de la GC²⁹; *b)* por apertura de canales de K⁺ (hiperpolarización), y *c)* por un incremento en la

producción de NO derivada de la apertura de canales de K⁺⁴².

Sistema renina angiotensina

La presencia del sistema renina-angiotensina (SRA) se ha descrito tanto en el tejido adiposo blanco, como en el marrón⁴³⁻⁴⁵. El tejido adiposo blanco sintetiza, después del hígado⁴⁶, la mayor parte del angiotensinógeno, que se transformará en angiotensina I (Ang I). Ésta se transforma en Ang II a través de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y en Ang 1-7 a través de la ECA2. La Ang II se une a 2 receptores: *a)* el receptor AT₁, ampliamente distribuido, cuya activación provoca un efecto pre-sor, trófico y proinflamatorio, y *b)* el receptor AT₂, cuya activación da lugar a efectos opuestos.

Recientemente, Gálvez-Prieto et al⁴⁷ han demostrado la existencia de todos los componentes del SRA, a excepción de la renina, en el TAPV tanto de aorta, como de arterias mesentéricas de rata. El TAPV expresa angiotensinógeno, el receptor de pro-renina, ECA, ECA2, quimasa, 3 isoformas del receptor AT₁ y el receptor AT₂. El SRA, presente en el TAPV, participa activamente en la regulación del tono vascular y genera Ang II. Esta regulación depende del tipo de TAPV (blanco o marrón) y del tipo de vaso, ya que la presencia de Ang II y de los receptores AT_{1a} y AT₂ es mayor en el tejido adiposo mesentérico⁴⁷.

A su vez, algunas adipocinas vasodilatadoras modulan el efecto contráctil de la Ang II. El efecto inhibidor del ADRF²¹ o de la leptina⁴⁸ en la respuesta contráctil inducida por Ang II parece ser más potente que el efecto anticontráctil con otros agentes vasoconstrictores. Estos datos indican la existencia de un equilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores liberados por el tejido adiposo, necesario para mantener el tono vascular (ver el apartado Conclusiones).

Citocinas inflamatorias

El tejido adiposo libera una variedad amplia de citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8, el TNF- α el inhibidor del activador de plasminógeno 1, el TGF- β , el MCP-1 y la proteína atrayente selectiva para monocitos y linfocitos T memoria (RANTES). Estas citocinas no sólo parecen estar implicadas en la aparición de inflamación, sino que también se relacionan con el desarrollo de disfunción endotelial y de resistencia a insulina asociada a obesidad^{5,49}.

Papel del tejido adiposo perivascular en la fisiopatología cardiovascular

Actualmente, el tejido adiposo visceral se considera un importante marcador de riesgo metabólico

y cardiovascular. Sin embargo, son pocos los estudios que analizan la implicación específica del TAPV en el desarrollo de daño vascular en situaciones como la obesidad o el síndrome metabólico. Concretamente éstos son los que se revisan a continuación.

Hipertensión

Recientemente, se han publicando diferentes estudios que demuestran la relación entre el TAPV y la hipertensión arterial en modelos experimentales. Uno de los modelos experimentales de hipertensión arterial más empleado es el de las ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Estos animales se caracterizan por presentar una cantidad menor de TAPV, en comparación con su control normotenso, las ratas Wistar-Kyoto. La disminución en la cantidad de tejido adiposo se debe a un tamaño menor de los adipocitos sin alteraciones en el número²⁵. La cantidad menor de TAPV en las ratas SHR está directamente relacionada con: *a*) valores de presión arterial elevados; *b*) un efecto anticontráctil menor del TAPV observado en las arterias mesentéricas de estos animales, y *c*) una liberación menor de algunas adipocinas vasodilatadoras, como la leptina y el ADRF²⁵. Es interesante destacar que el desarrollo de hipertensión arterial es posterior a la aparición de estos cambios en el TAPV, ya que las ratas SHR jóvenes de 4 semanas de edad, que aún no han desarrollado hipertensión arterial, ya presentan alteraciones similares a las de las adultas en la cantidad y función del TAPV⁴⁷. Estos resultados permiten especular con la posibilidad de que cuanto mayor sea la cantidad de TAPV, mayor resultaría

el beneficio para el vaso, ya que ello vendría acompañado de un efecto anticontráctil mayor, debido a una liberación mayor de adipocinas vasodilatadoras perivasculares. Sin embargo, creemos que esta situación estaría limitada a situaciones de normopeso y dentro de unos márgenes, aún por determinar, en la cantidad de TAPV (véase el apartado "Conclusiones").

Obesidad

Actualmente, son varios los estudios que demuestran que el desarrollo de obesidad, tanto en modelos animales⁵⁰, como en humanos⁵¹, cursa con un incremento significativo de la cantidad de TAPV. A la vista de los apartados anteriores, cabría pensar que el efecto anticontráctil del TAPV estaría incrementado en situaciones de obesidad. Sin embargo, hay diversos estudios que demuestran que, en obesidad, la producción de adipocinas puede estar alterada, y verse incrementada la secreción de adipocinas vasoconstrictoras y de citocinas proinflamatorias en detrimento de la producción de las adipocinas vasodilatadoras. En 2004, Engeli et al³¹ demostraron que los genes implicados en la expresión de la eNOS, de la iNOS y de la proteína-cinasa dependiente de guanosinmonofosfato cíclico están sobreexpresados en situaciones de obesidad. Sin embargo, Gao et al²⁷ demostraron que el efecto anticontráctil del TAPV se pierde en modelos de obesidad animal, a pesar de presentar mayores cantidades de TAPV. Los mismos resultados se observaron en el modelo de ratón New Zealand Obese, con síndrome metabólico asociado a hipertensión arterial^{26,52}. Por otra parte, los valores

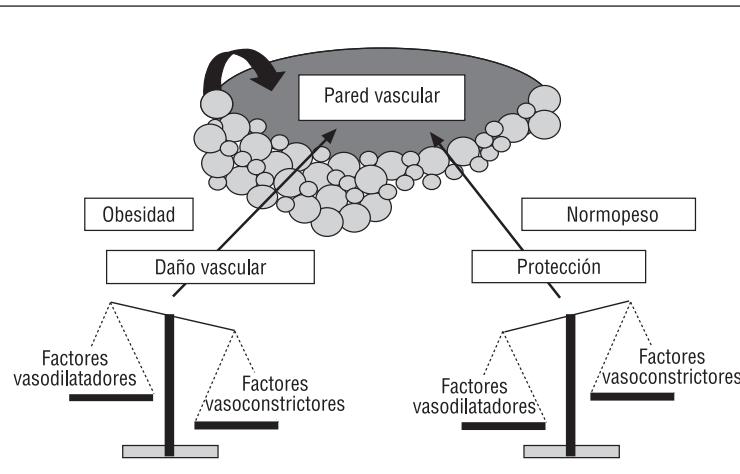


Figura 1. Hipótesis sobre el papel del tejido adiposo perivascular y las adipocinas liberadas por este tejido en situaciones fisiológicas y patológicas.

plasmáticos de adiponectina disminuyen en obesidad, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina e hipertensión arterial, lo que se relaciona con la disfunción endotelial en estas situaciones. En cuanto a factores vasoconstrictores derivados del TAPV, en cultivo de adipocitos, se ha observado que la elevación de los ácidos grasos hasta valores similares a los de obesidad incrementa el estrés oxidativo por activación de la NAD(P)H oxidasa. Además, es importante tener en cuenta que en situaciones de obesidad se produce más Ang II en el TAPV^{53,54}.

Conclusiones

En situaciones fisiológicas, el TAPV libera numerosas adipocinas, como la leptina, la adiponectina, el ADRF, el H₂O₂, las cuales desempeñan un importante papel en el mantenimiento de las resistencias vasculares. De hecho, en situaciones de normopeso, los efectos beneficiosos de las adipocinas perivasculares aumentan de forma proporcional a la cantidad de TAPV. Sin embargo, en situaciones de sobrepeso y obesidad, parece que se produce un desequilibrio en la liberación de estas adipocinas perivasculares, por lo que se ve incrementada la liberación de aquéllas con propiedades vasoconstrictoras en detrimento de las vasodilatadoras. Estas alteraciones en la secreción de adipocinas por el TAPV parecen explicar la relación que hay entre el desarrollo de obesidad y la aparición de alteraciones en la estructura y la función cardiovascular (fig. 1).

Bibliografía

- Gutterman DD. Adventitia-dependent influences on vascular function. *Am J Physiol.* 1999;277:H1275-H1272.
- Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1962-71.
- Pagano PJ, Gutterman DD. The adventitia: the outs and ins of vascular disease. *Cardiovasc Res.* 2007;75:636-9.
- Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clin Exp Hypertens.* 1991;275:681-92.
- Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res.* 2007;75:690-701.
- Kortelainen ML, Pelletier G, Ricquier D, Bukowiecki LJ. Immunohistochemical detection of human brown adipose tissue uncoupling protein in an autopsy series. *J Histochem Cytochem.* 1993;41:759-64.
- Matthias A, Richards SM, Dora KA, Clark MG, Colquhoun EQ. Characterization of perfused periaortic brown adipose tissue from the rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1994;72:344-52.
- Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obesity Rev.* 2002;2:239-54.
- Gálvez-Prieto B, Bolbrinker J, Stucchi P, De Las Heras AI, Merino B, Arribas S, et al. Comparative expression analysis of the renin-angiotensin system components between white and brown perivascular adipose tissue. *J Endocrinol.* 2008;197:55-64.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and significance. *Physiol Rev.* 2004;84:277-359.
- Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism.* 1992;41:1242-8.
- 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.
- Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm.* 2005;71:345-72.
- Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes.* 2002;51:168-73.
- Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Merino G, Trimarco V, D'Amati G, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes.* 2000;49:293-7.
- Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, Zalba G, Díez J, Frühbeck G. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated via a nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology.* 2007;148:324-31.
- Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest.* 1997;100:270-8.
- Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes.* 1997;46:2040-3.
- Frühbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes.* 1999;48:903-8.
- Gonzalez MC, Abderrahim F, Galvez-Prieto B, Somoza B, Fernández-Alfonso MS. Leptin-induced vasodilatation is impaired in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2005;46:893.
- Löhn M, Dubrovská G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J.* 2002;16:1057-63.
- Dubrovská G, Verlohren S, Luft FC, Gollasch M. Mechanisms of ADRF release from rat aortic adventitial adipose tissue. *Am J Physiol.* 2004;286:H1107-H1113.
- Verlohren S, Dubrovská G, Tsang SY, Essine K, Luft FC, Huang Y, et al. Visceral periadventitial adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension.* 2004;44:271-6.
- Gao YJ, Takemori K, Su LY, An WS, Lu C, Sharma AM, et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. *Cardiovasc Res.* 2006;71:363-73.
- Gálvez B, De Castro J, Herold D, Dubrovská G, Arribas S, González MC, et al. Perivascular adipose tissue and mesenteric vascular function in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2006;26:1297-302.
- Festüs G, Dubrovská G, Gorzelniak K, Kluge R, Huang Y, Luft FC, et al. Adiponectin is a novel humoral vasodilator. *Cardiovasc Res.* 2007;75:719-27.
- Gao YL, Zeng Z, Teoh K, Sharma AM, Abouzahr L, Cybulsky I, et al. Perivascular adipose tissue modulates vascular function in the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1130-6.
- Malinowski M, Deja MA, Gojba KS, Roleder T, Biernat J, Woś S. Perivascular tissue of internal thoracic artery releases potent nitric oxide and prostacyclin-independent anticontractile factor. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:225-31.
- Gao YJ, Lu C, Sharma AM, Lee RMKW. Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: the role of endothelium and hydrogen peroxide. *Br J Pharmacol.* 2007;151:323-31.
- Ribière C, Jaubert AM, Gaudiot N, Sabourault D, Marcus ML, Boucher JL, et al. White adipose tissue nitric oxide synthase: a potential source for NO production. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;222:706-12.
- Engeli S, Janke J, Gorzelniak K, Böhnke J, Ghose N, Lindschau C, et al. Regulation of the nitric oxide system in human adipose tissue. *J Lipid Res.* 2004;45:1640-8.
- Nisoli E, Clementi E, Tonillo C, Sciorati C, Briscini L, Carruba MO. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br J Pharmacol.* 1998;125:884-94.

33. Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues *in vivo* is NO dependent. *Am J Physiol*. 1998;274:E692-E699.
34. Mehebik N, Jaubert AM, Sabourault D, Giudicelli Y, Ribière C. Leptin-induced nitric oxide production in white adipocytes is mediated through PKA and MAP kinase activation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;289:C379-C387.
35. Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetología*. 2003;46:1543-9.
36. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278:45021-6.
37. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:561-6.
38. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res*. 2005;97:1245-52.
39. Girouard H, De Champlain J. Acute and chronic effects of free radicals on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2003;21:807-14.
40. Virdis A, Colucci R, Fornai M, Blandizzi C, Duranti E, Pinto S, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition improves vascular endothelial dysfunction in a rat model of endotoxic shock: role of inducible nitric-oxide synthase and oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:945-53.
41. Ardanaz N, Pagano PJ. Hydrogen peroxide as a paracrine vascular mediator: regulation and signaling leading to dysfunction. *Exp Biol Med*. 2006;231:237-51.
42. Gil-Longo J, González-Vázquez C. Characterization of four different effects elicited by H₂O₂ in rat aorta. *Vasc Pharmacol*. 2005;43:128-38.
43. Cassis L, Laughter A, Fettinger M, Akers S, Speth R, Burke G, et al. Cold exposure regulates the renin-angiotensin system. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286:718-26.
44. Engeli S, Gorzelnik K, Kreutz R, Runkel N, Distler A, Sharma AM. Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens*. 1999;17:555-60.
45. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86:747-803.
46. Phillips MI, Speakman EA, Kimura B. Levels of angiotensin and molecular biology of the tissue renin angiotensin systems. *Regul Pept*. 1993;43:1-20.
47. Gálvez-Prieto B, Cano MV, Delgado M, Aránguez I, González MC, Ruiz-Gayo M, et al. A reduction in the amount and anti-contraction effect of periadventitial mesenteric adipose tissue precedes hypertension development in SHR. *Hypertension Res*. 2008;31:1415-23.
48. Fortuño A, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Muñiz P, Salvador J, Díez J, et al. Leptin inhibits angiotensin II-induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta. *Endocrinology*. 2002;143:3555-60.
49. Eringa EC, Bakker W, Smulders YM, Serné EH, Yudkin JS, Stehouwer CD. Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue. *Microcirculation*. 2007;14:389-402.
50. Somoza B, Guzmán R, Cano V, Merino B, Ramos P, Díez-Fernández C, et al. Induction of cardiac uncoupling protein-2 expression and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase phosphorylation during early states of diet-induced obesity in mice. *Endocrinology*. 2007;148:924-31.
51. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5163-8.
52. Ortlepp JR, Kluge R, Giesen K, Plum L, Radke P, Hanrath P, et al. A metabolic syndrome of hypertension, hyperinsulinaemia and hypercholesterolaemia in the New Zealand obese mouse. *Eur J Clin Invest*. 2000;30:195-202.
53. Massiéra F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*. 2001;15:2727-9.
54. Engeli S, Schling P, Gorzelnik K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:807-25.