

DISFUNCIÓN DEL ADIPOCITO Y SÍNDROME METABÓLICO

SARA BRITO

Médico Endocrinólogo, Universidad Central de Venezuela. Médico Jefe, Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" . Caracas, Venezuela

sarafindel@hotmail.com

Durante las últimas décadas la obesidad ha pasado de ser un problema puramente estético, con poca repercusión fisiopatológica, a ser una verdadera epidemia que afecta más de un tercio de la población occidental y con fuertes repercusiones especialmente en el área cardiometabólica. El antiguo concepto del tejido graso como un simple depósito de energía sin más participación metabólica ha sido abandonado y por el contrario el tejido adiposo se ha constituido en uno de los órganos endocrinos más complejos y fascinantes. El mundo industrializado parece haber transformado uno de los sistemas orgánicos más antiguos, que permitió la supervivencia del ser humano en difíciles circunstancias de conservación de energía y de lucha contra infecciones en el origen de las enfermedades que con mayor frecuencia nos afectan en la actualidad.

En la obesidad predomina el tejido adiposo visceral, caracterizado por cambios morfológicos y funcionales que los convierten en fuente de citoquinas, conocidas en la actualidad como adipoquinas, que conducen a un estado inflamatorio crónico de bajo grado. La repercusión de estas alteraciones se refleja en resistencia a la insulina, lesión endotelial y finalmente aterogénesis, que conducen a complicaciones metabólicas y cardiovasculares crónicas, tales como diabetes mellitus 2, enfermedad hipertensiva, enfermedad vascular periférica y enfermedad coronaria.

Un gran cúmulo de evidencia demuestra que el tejido adiposo, incluyendo adipocitos, preadipocitos y tejido estromal constituye un órgano metabólicamente activo el cual desempeña un papel central en la homeostasis energética. De hecho, es una estructura capaz de alterar sus propias características funcionales y morfológicas de acuerdo con las condiciones fisiológicas o patológicas predominantes. En la actualidad el tejido adiposo se considera como un órgano endocrino muy importante, y se han identificado múltiples sustancias producidas en él, con actividad tanto paracrina como endocrina. Factores tan importantes como los ácidos grasos libres (AGL) son liberados del adipocito y se encuentran fuertemente relacionados tanto como causa y consecuencia de resistencia a insulina y DM2. Provenientes de la lipólisis que no es adecuadamente suprimida en condiciones de resistencia, los AGL interfieren con la señalización intracelular desencadenada por la insulina y con el metabolismo de

los hidratos de carbono. También el tejido adiposo es capaz de producir péptidos con influencia sobre las cascadas inflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas, el término recientemente acuñado de adipocitoquinas o adipoquinas refleja en parte el nuevo concepto acerca del tejido graso, a la vez que sugiere una influencia directa sobre la inflamación.

El tejido adiposo es uno de los tejidos más abundantes y representa alrededor del 15-20% del peso corporal del hombre y del 20-25% del peso corporal en mujeres.

Existen dos tipos de tejido adiposo:

El tejido adiposo blanco, es el más abundante del organismo humano adulto y por lo tanto el mayor reservorio energético, éste depósito se hace en forma de TAG, proveniente estos de los quilomicrones y VLDL circulantes. Es éste tejido adiposo blanco el que se pone de manifiesto como órgano productor de sustancias con acción endócrina, paracrina y autocrina.

El tejido adiposo pardo es el encargado de la termogénesis, su color se debe por la gran cantidad de mitocondrias que posee, las cuales expresan altas cantidades de UCP (proteína desacopladora); proteína que produce una fosforilación oxidativa desacopladora, lo que produce disipación de energía en forma de calor.

En condiciones normales el 80% del tejido adiposo está localizado en el tejido celular subcutáneo (TCS o hipodermis), mientras que el tejido adiposo visceral (TAV) representa menos del 20%. El TAV está constituido por adipocitos de un tamaño más reducido, con menor capacidad de almacenamiento, más vascularizado, con una mayor inervación simpática y con gran número de receptores β 3-adrenérgicos, lo que facilita una mayor actividad metabólica.

En el tejido adiposo se produce lipogénesis que es la síntesis de triglicéridos a partir de glicerol y ácidos grasos y la lipólisis que es la hidrólisis de los triglicéridos en esos mismos constituyentes. Ambos procesos son simultáneos y el predominio de uno de ellos determinará la dirección del metabolismo del tejido adiposo.

La gran cantidad de receptores para dis-

tintos estímulos, explican la sensibilidad y adaptación del tejido adiposo a las múltiples circunstancias metabólicas. Los receptores mejor conocidos son:

1. Receptores a la insulina. Poseen actividad antilipolítica.
2. Receptores adrenérgicos. Conjuntamente con los receptores a la insulina son los más significativos en el metabolismo del tejido adiposo. Los receptores α 2 tienen un efecto antilipolítico y los β 1 y β 2 son lipolíticos. En los humanos se ha demostrado recientemente la existencia del receptor β 3 en los tejidos adiposos blanco y pardo, vesícula biliar e intestino.
3. Receptores a los glucocorticoides. Modifican la respuesta de otros receptores a sus hormonas efectoras, participando por este mecanismo en el metabolismo y distribución del tejido adiposo. Modulan permisivamente a los receptores β 2 del tejido adiposo.
4. Receptores acoplados a Gi, con efecto antilipolítico. A este tipo de receptores se ligan la adenosina, la prostaglandina E2, el polipéptido YY y el neuropéptido Y.
5. Receptores a la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Su importancia es desconocida, aunque se sabe que durante el primer año de vida la TSH es la principal hormona lipolítica.
6. Receptores a la hormona de crecimiento (GH). La GH tiene acciones lipolíticas modificando la respuesta de otros receptores a sus hormonas específicas.
7. Receptores a las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas tienen efecto lipolítico sobre las células adiposas, aumentando la respuesta β adrenérgica a las catecolaminas.
8. Receptores a las hormonas sexuales. En el tejido adiposo se encuentran receptores a andrógenos y estrógenos (aunque estos últimos en concentración fisiológicamente insuficiente). En los preadipocitos y adipocitos se ha demostrado un receptor a los andrógenos, evidenciando una correlación entre el desarrollo adipocitario y el estado hormonal.

Adipoquinas Inflamatorias Leptina

Este polipéptido descubierto en 1994 ha demostrado tener un papel central en la homeostasis energética. Es producida por el tejido adiposo, y sus concentraciones son proporcionales a la masa de tejido graso corporal. Hasta el momento han sido caracterizados cinco isoformas de receptores de leptina, de las cuales la más estudiada es la Ob-Rb, que a su vez pertenece a la familia de receptores transmembrana para citoquinas. La leptina circula en sangre periférica unida a la forma soluble del receptor (Ob-R). Esta proteína posee dos sitios principales de acción. En el sistema nervioso central (núcleo arcuato del hipotálamo), regula los mecanismos del apetito, reduciendo el consumo alimentario y aumentando el gasto de energía. Por otro lado, en tejidos periféricos como hígado y músculo esquelético, la leptina mejora también los índices de sensibilidad a la insulina.

Resistina

Este péptido de 114 aminoácidos es producido en el tejido adiposo blanco durante la diferenciación de los adipocitos, al igual que en adipocitos maduros; sus concentraciones disminuyen (en animales de experimentación) durante el ayuno prolongado, y aumentan con la ingestión alimentaria. La administración de resistina en ratones normales induce resistencia hepática a la insulina y deteriora la captación periférica de glucosa. Estos datos, sumados a reportes acerca de la capacidad de la resistina para impedir la inhibición de la producción hepática de glucosa mediada por insulina permitían explicar en parte los efectos de la adiposidad sobre la resistencia a la insulina. Sin embargo, los informes de diversos estudios en animales y en humanos han sido contradictorios.

Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)

El TNF- α fue una de las primeras citoquinas identificadas e implicadas en la respuesta inflamatoria sistémica. El TNF- α también ha sido identificado como una adipoquina, y ha sido estrechamente relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad y DM2 (36). El TNF- α es una proteína transmembrana de 27 kDa, la cual es clivada para dar origen a una forma

soluble de 17 kDa, que es la que posee actividad biológica. La actividad del TNF- α sobre la resistencia a la insulina ha sido explicada mediante varias teorías. Entre otras, se ha propuesto aumento en la liberación de AGL de los adipocitos, interferencia con la síntesis de adiponectina con actividad insulino sensibilizante, e interferencia con la señalización intracelular mediada por receptores de insulina. Si bien existen algunos reportes discordantes en la literatura, el papel del TNF- α como una adipoquina inductora de resistencia a la insulina y en general de un medio inflamatorio en el tejido adiposo parece cada vez más real.

Interleuquina 6 (IL-6)

Al contrario del TNF- α , IL-6 se encuentra en grandes concentraciones en el torrente sanguíneo, y ejerce su efecto en forma endocrina. Es producida en múltiples tipos celulares, en particular en el tejido inmunológico, endotelio, muscular y adiposo. Algunos informes sitúan el sitio de producción en el tejido estromal adipocitario. Al igual que la leptina, actúa por medio de un receptor proteico transmembrana (gp 130), por medio del cual reduce y perpetúa reacciones inflamatorias. Los niveles circulantes de IL-6 se correlacionan estadísticamente con el IMC, con presencia de resistencia a la insulina y con intolerancia a los hidratos de carbono. En algunos estudios la IL-6 predice además el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 e infarto agudo de miocardio (43, 44). En sujetos sanos la infusión de IL-6 incrementa la glicemia, induce insulinoresistencia y dislipidemia(43). Por su parte, la reducción de peso disminuye su concentración tanto circulante como en adipocitos. No es claro el mecanismo de acción de IL-6 sobre la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, parece inducir supresión de señales intracelulares de citoquinas, mediante estímulo de la expresión del supresor de señal de citoquinas 3 (SOCS 3), lo que afecta negativamente la transducción intracelular tanto de insulina como leptina. Además IL-6 antagoniza la secreción de adiponectina.

Desde hace una década vienen apareciendo reportes acerca de otras moléculas implicadas en inflamación, disfunción endotelial y compromiso del sistema fibrinolítico.

Estas sustancias, entre las que resaltan la

proteína quimioatrayente de macrófagos y monocitos 1 (MCP-1), el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) han demostrado también ser adipoquinas (39). Componentes del sistema renina angiotensina aldostona (SRAA) como la angiotensina II también son expresados en tejido adiposo, y sus acciones (retención de sodio, aumento del tono y proliferación vasculares) proveen, sumadas a disfunción endotelial, otro eslabón de unión entre la obesidad y la hipertensión arterial y por ende síndrome metabólico.

Adipoquinas Antiinflamatorias Adiponectina

Es secretada específicamente en adipocitos como una proteína de 30 kDa, conserva gran homología con el colágeno tipo VIII y X, al igual que con el componente C1q del complemento.

Sus niveles se correlacionan negativamente con insulinoresistencia, masa grasa (en particular de distribución visceral), dislipidemia y DM2 (47). En sangre circulan dos isoformas principales de adiponectina, la molécula completa (fAd) y una fracción globular (gAd), resultante del clivaje de fAd. Igualmente han sido clonados dos tipos de receptores de adiponectina, los cuales son proteínas de siete dominios transmembrana, no asociados con proteína G. AdipoR1 es el primero, posee gran afinidad por gAd y es expresado principalmente en tejido muscular esquelético. Por su parte, adipoR2 es más abundante en hígado y su afinidad es intermedia para fAd y gAd.

El o los mecanismos por medio de los cuales la adiponectina actúa no han sido aún caracterizados del todo. Sin embargo, uno de ellos parece ser aumentar la oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular esquelético, lo cual reduce la cantidad de AGL circulantes inductores de insulinoresistencia (48). Adicionalmente se ha propuesto disminución en la producción hepática de glucosa, inhibición de la expresión de moléculas de adhesión endoteliales (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) y de TNF- α .

Si bien aún hace falta mayor investigación, la adiponectina se perfila como una adipoquina con importante actividad antiinflamatoria, moduladora del daño endotelial e insulino sensibilizante que probablemente

brindará alternativas terapéuticas en paciente obesos y diabéticos tipo 2.

Síndrome Cardiometabólico

Los descubrimientos recientes según los cuales el tejido adiposo secreta adipoquinas han revelado que el exceso de grasa, en particular a nivel visceral, es capaz de crear un "ambiente inflamatorio", con incremento en especial en las concentraciones de TNF- α , IL-6, PAI-1, leptina, fibrinógeno y componentes del SRAA.

Estos datos acercan dos tipos de tejidos aparentemente diferentes: el tejido adiposo y el sistema inmune. Las investigaciones han demostrado una infiltración del tejido adiposo, particularmente visceral, por parte de macrófagos en obesidad. Los mediadores inflamatorios no sólo son producidos por los adipocitos, sino por células del sistema reticuloendotelial y por preadipocitos. La expresión de genes que codifican la síntesis de mediadores inflamatorios se encuentra aumentada en el tejido estromal adipocitario, en el que se encuentran los macrófagos y los preadipocitos. Éstos últimos también sintetizan citoquinas al ser estimulados por TNF- α . Podría postularse en este contexto cómo los cambios en el tamaño del tejido adiposo inducidos por la ganancia de peso generarían secreción adipocitaria de citoquinas (TNF- α), la cual, a su vez induciría síntesis y liberación de factores quimioatrayentes de células del sistema reticuloendotelial por parte del tejido estromal adipocitario. El resultado final sería infiltración del tejido graso por parte de macrófagos, y perpetuación de la inflamación, disfunción endotelial y aterogénesis. El tejido adiposo realizaría entonces un papel tanto de causa como de objetivo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado y provee una relación directa con otros componentes del síndrome metabólico. La vía final común es la aterosclerosis, causante de enfermedad vascular generalizada, conduciendo a hipertensión arterial, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica.

Desde un punto de vista evolutivo, también son evidentes las relaciones entre el sistema inmune y el tejido adiposo, como representante del estado nutricional de los individuos. Evolutivamente uno de los sistemas que más se ha conservado en humanos es el de conservación de energía. De acuerdo

con la teoría del Gen Oportunista (Thirfty Gene), en etapas iniciales de nuestra evolución se desarrollaron sistemas altamente efectivos para acumular la escasa energía disponible, dando lugar a la aparición del tejido adiposo. La falta de desarrollo industrial implicaba largas jornadas de ejercicio físico exhaustivo para conseguir cantidades escasas de alimentos. Esta energía debía acumularse de manera eficiente, para ser utilizada posteriormente entre otros, con el fin de defender el organismo frente a innumerables infecciones. El precio, sin embargo, ha sido la susceptibilidad genética, en algunos individuos y grupos poblacionales, a desarrollar un estado inflamatorio crónico en un tejido adiposo cada vez más abundante y disfuncionante. En efecto, la sociedad industrializada ha cambiado las condiciones: ha aumentado dramáticamente el consumo de alimentos ricos en calorías, y se ha reducido de igual manera la actividad física.

Los sistemas de acumulación energética y de respuesta inmune, por su lado, no parecen haberse adaptado correctamente en todos los casos. Los mecanismos que inicialmente nos permitían sobrevivir podrían haberse vuelto contra-productivos y causantes de inflamación crónica, resistencia a la insulina, disfunción endotelial y aterogénesis.

En el cada día más amplio espectro del tejido adiposo como órgano endocrino existe un desbalance entre las adipocinas proinflamatorias y aquellas aparentemente antiinflamatorias (en especial la adiponectina, cuyo papel ya fue mencionado). Si bien los factores genéticos relacionados con la resistencia a la insulina no son modificables por los métodos disponibles en la actualidad, la carga ambiental sí lo es. Los estudios en los cuales se ha demostrado la participación de mediadores inflamatorios como causa de resistencia se han apoyado también en la influencia que tiene el uso de conductas y sustancias insulino sensibilizantes y antiinflamatorias. Así, la reducción de peso se acompaña de un cambio correspondiente en el tamaño adipocitario, al igual que de disminución en los niveles de adipocinas proinflamatorias, mientras que hay aumento en

aquellos de adiponectina y mejoría de los índices de disfunción endotelial.

La dieta y el ejercicio, en el contexto de la resistencia a la insulina, se comportarían entonces como verdaderos antiinflamatorios.

Bibliografía

AHIMA, R. S., FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-32.

KERSHAW, E. E., FLIER, J. S., Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56.

HOTAMISLIGIL, G. S., SPIEGELMAN, B. M., Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-78.

CIANFLONE, K., MASLOWSKA, M., SNIDERMAN, A. The acylation stimulating protein-adipsin system. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995 May;19 Suppl 1:S34-8.

FRUHBECK, G., GOMEZ-AMBROSI, J., MURUZABAL, F. J., BURRELL, M. A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-E847.

GODÍNEZ, GSA. Bases moleculares de la obesidad *Rev Endocrinol Nutr* 2002; 10 (3).

MAEDA, N. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, and adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-2099.

YUDKIN, J. S., STEHOUWER, C. D., EMEIS, J. J. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19: 972-8.

BODEN, G., SHULMAN, G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin

resistance and b-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*, 2002; 32 (3): 14-23.

PAJVANI, U. B., DU, X., COMBS, T. P. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormones Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-9085.

PAJVANI, U. B., HAWKINS, M., COMBS, T. P. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione: mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152-12162.

XU, H., BARNES, G. T., YANG, Q. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance. *J Clin Invest*, 2003; 112: 1821-1830.

PHILLIPS, S. A., KUNG, J. T. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Diabetes Care* 2003; 26:2442-2450.

ALBERTI, K. G., ZIMMET, P., SHAW, J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059-62.

MIRANDA, J. P., DE FRONZO, R. A., CALIFF, R. M. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149:33-45.