

El tejido adiposo: una nueva *glándula* del sistema *endocrino*

Arturo Zárate, Renata Saucedo y Lourdes Basurto

En los últimos años, la información acumulada ha permitido definir al tejido adiposo como una glándula de secreción interna que sirve como guardián de la reserva energética del cuerpo y participa en el equilibrio metabólico. El tejido adiposo es proporcionalmente el más extenso de los componentes de la constelación de glándulas del cuerpo (el sistema endocrino), y tiene adicionalmente la capacidad de una permanente renovación celular.

Tejido graso

Se ha descubierto que las células de grasa o adipocitos, en lugar de ser simplemente almacenes energéticos, poseen un extraordinario dinamismo que se relaciona con numerosas funciones cruciales del organismo. El adipocito es una fuente abundante de moléculas que pasan a la circulación y se diseminan por todo el organismo humano actuando como mensajeros, y que de esta manera modulan y regulan diversas reacciones en el cerebro, hígado, músculo, sistema inmunitario y gónadas.

El tejido graso es el principal almacén energético del organismo. Tiene un mecanismo propio de control que le permite suministrar energía en respuesta a un sistema de señalización hormonal que mantiene el equilibrio metabólico. Además, los adipocitos participan indirectamente en el proceso de la coagulación sanguínea y contribuyen a modular el estado de vasoconstricción (el diámetro de los vasos sanguíneos). Otra función del adipocito se relaciona con la actividad del sistema in-

munitario, ya que interviene en la respuesta inflamatoria. Por otra parte, mantiene una comunicación con el cerebro para informarle de la magnitud del tejido adiposo y contribuir así en la regulación del apetito y la saciedad.

El tejido adiposo contiene enzimas que permiten procesar compuestos esteroides para fabricar hormonas como estrógenos y andrógenos. También tiene la capacidad de transformar andrógenos en estrógenos. Como en la mujer posmenopáusica la producción de estrógenos en los ovarios es prácticamente nula, el adipocito se encarga de aportar los estrógenos y andrógenos que se encuentran en la circulación. Cerca de la mitad de la testosterona circulante en la mujer se forma en el tejido graso a partir de precursores esteroides.

A su vez, los esteroides sexuales determinan las diferencias que hay en la distribución del tejido adiposo entre sexos; en el hombre un exceso de estrógenos o una deficiencia de andrógenos produce una distribución feminoide del tejido adiposo y una mayor cantidad de éste. En la mujer, la mayor proporción de grasa se encuentra en las caderas y en los muslos, mientras que después de la menopausia el tejido graso se localiza preferentemente en la región intra-abdominal. En el hombre adulto se forma mayor cantidad de tejido adiposo en el abdomen.

El tejido adiposo secreta varias proteínas, conocidas como *adipocitocinas*, que ejercen su acción biológica sobre múltiples sistemas y regulan diversos procesos metabólicos, esencialmente en el hígado y el músculo esquelético (Figura 1). Una acción esencial de las adi-

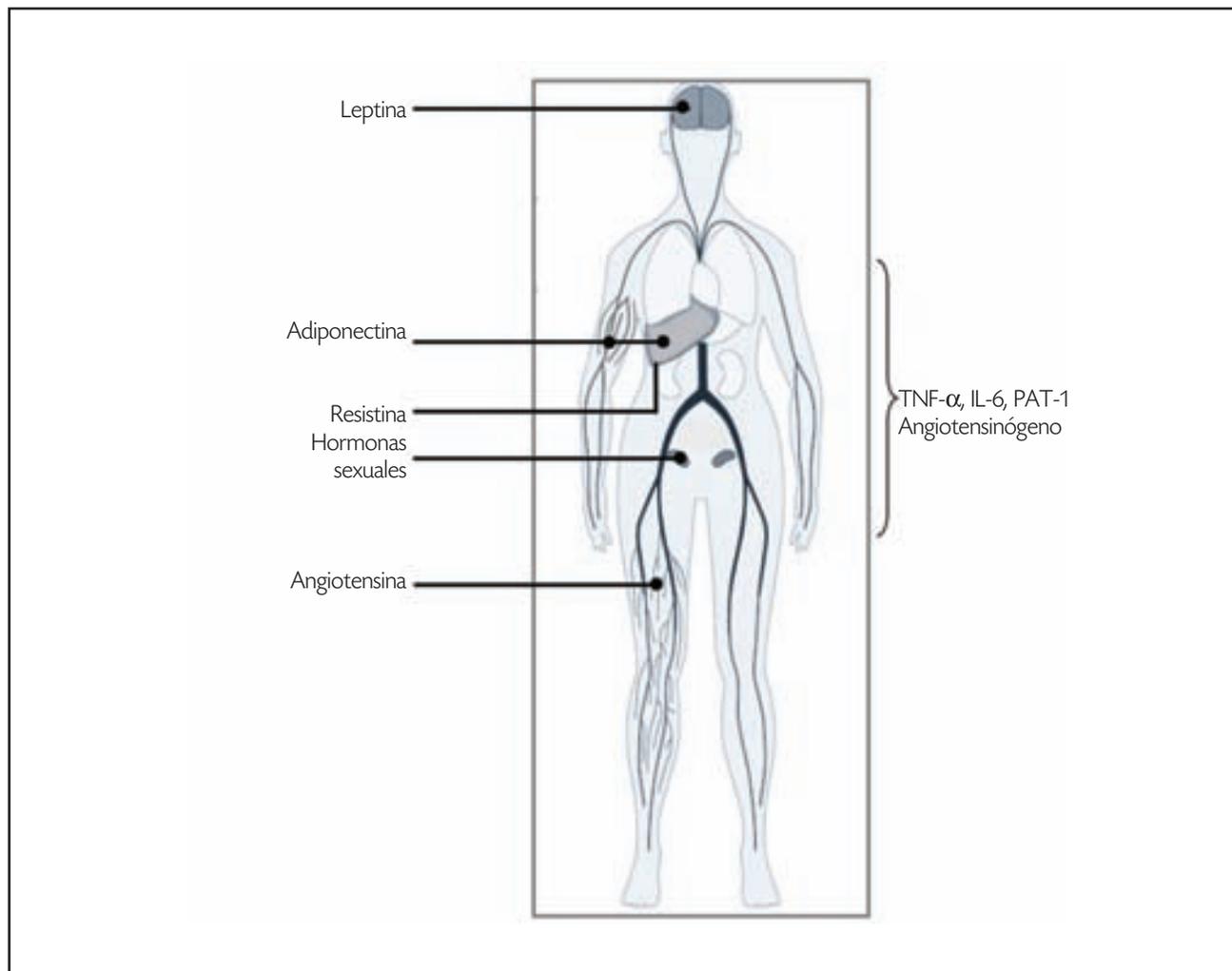


Figura 1. Secreción de hormonas por el adipocito y su efecto sobre varios tejidos como cerebro, hígado y vasos sanguíneos. La interleucina (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) son dos de las hormonas que participan en la respuesta inflamatoria. Por otra parte, a partir de precursores esteroides el adipocito fabrica tanto estrógenos como andrógenos.

pocitocinas es su participación en la respuesta de las células a la insulina en la sangre (Figura 2), lo que favorece la correcta utilización de glucosa y el metabolismo de los ácidos grasos. La leptina y la adiponectina favorecen la acción de la insulina; por el contrario, otras citocinas como la resistina, el factor de necrosis tumoral α y la interleucina-6 interfieren con ella, participando así en lo que se conoce como “resistencia a la insulina”.

Leptina

La leptina fue la primera hormona descubierta en el adipocito de roedores. Es una proteína que cons-

ta de 167 aminoácidos; su masa molecular es de 16 kilodaltons. Se ha demostrado que establece una comunicación directa con el sistema nervioso central, participando en la regulación del apetito e interactuando con varios neuropéptidos y con la insulina. El descubrimiento de la leptina permitió establecer que una mutación del gen que codifica a esta hormona ocasiona obesidad masiva y diabetes en el ratón. Posteriormente se demostró que la mutación del gen que codifica los receptores de esta hormona originaba el mismo trastorno metabólico (Figura 3). Con base en estos experimentos, surgió la idea de que la leptina podría ser la “hormona antiobesidad”, pero hasta ahora los estudios clínicos no han mostrado su efectividad en el trata-

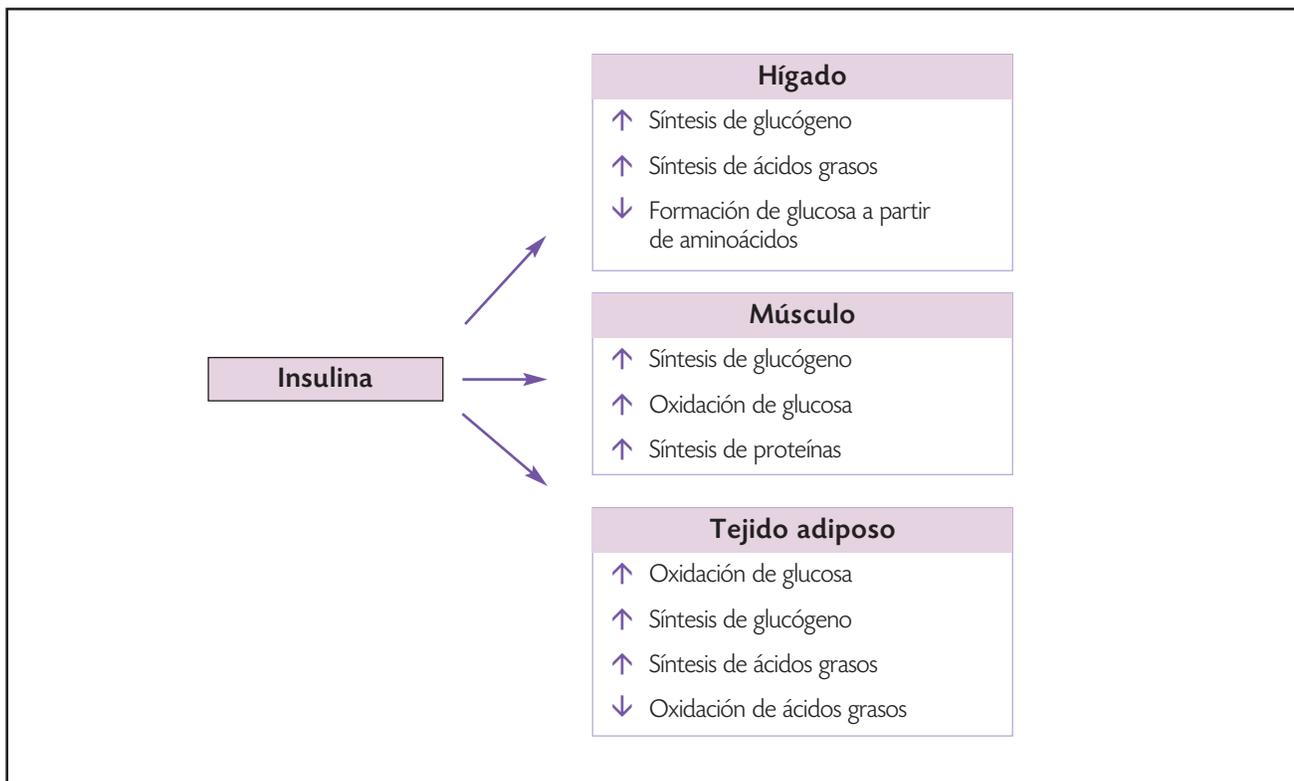


Figura 2. Esquema de la acción de la insulina en los tres tejidos que tienen un papel fundamental en el metabolismo.

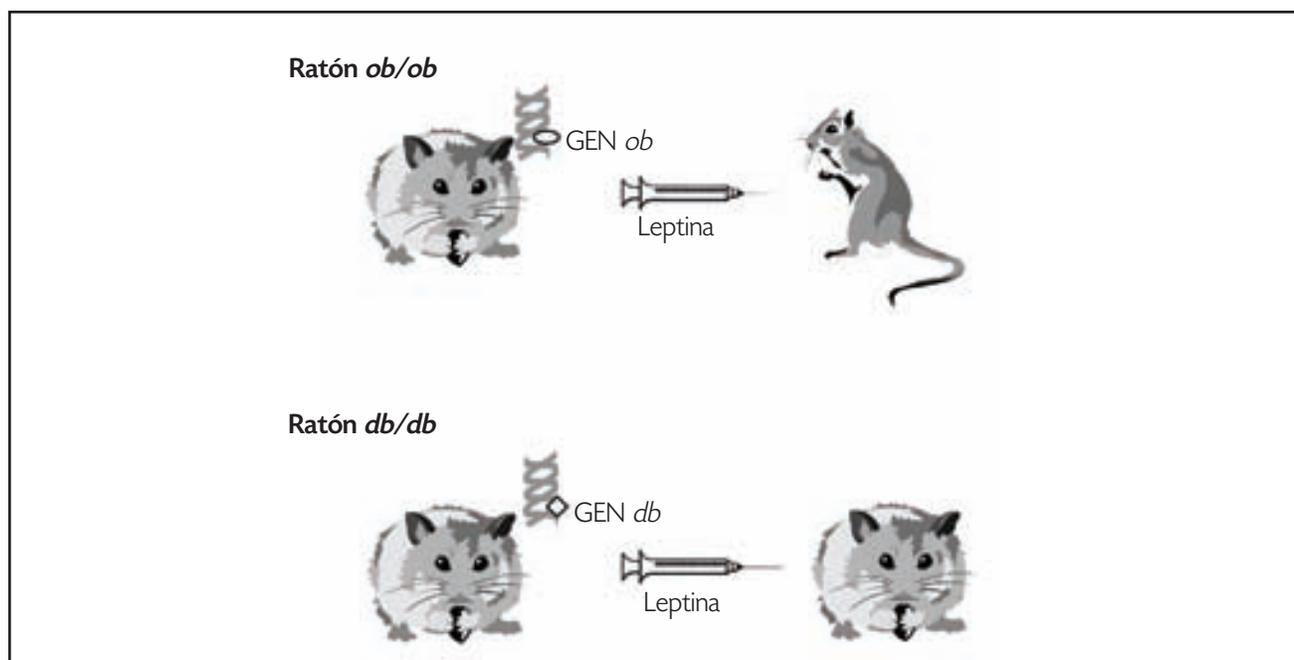


Figura 3. En el ratón conocido como "*ob/ob*" existe una mutación del gen que codifica la síntesis de leptina, por lo que desarrolla obesidad y altos niveles de carbohidratos en la orina (glicosuria). En forma experimental la administración de leptina sintética corrige este trastorno. Por otra parte, el ratón "*db/db*" se caracteriza por una mutación en el gen que codifica al receptor de la leptina, por lo que la administración de leptina es incapaz de corregir el fenotipo de obesidad.

miento de la obesidad, excepto en casos excepcionales, en familias que tienen una mutación genética similar a la encontrada en los roedores.

Los adipocitos secretan leptina en proporción directa a la cantidad de tejido adiposo y al estado nutricional del individuo; sin embargo, la cantidad de leptina circulante desciende cuando se consumen pocas calorías y disminuye el peso corporal. Dicha disminución produce una respuesta fisiológica adaptativa que provoca aumento del apetito; así se podría explicar por qué las personas sometidas a reducción del peso tienen dificultad para mantenerlo. Otra observación es que las personas obesas frecuentemente tienen una alta concentración de leptina, lo cual se ha interpretado como un estado de resistencia celular a la acción de esta hormona; incluso, la administración de leptina sintética tiene un efecto nulo sobre la obesidad. Se ha observado que la administración de leptina a una persona diabética aumenta el nivel de glucosa en su sangre, lo que sugiere que este efecto se lleva a cabo a través de una disminución de la resistencia a la insulina.



Adiponectina

La siguiente hormona descubierta en el tejido adiposo fue la *adiponectina*, proteína de 247 aminoácidos. Su actividad biológica la ejerce particularmente sobre el hígado y el músculo, donde regula el equilibrio metabólico y la disposición de la reserva energética corporal. Una de las acciones favorables y esenciales de la adiponectina es la sensibilización al efecto de la insulina: existe una relación directa entre los niveles circulantes de adiponectina y la sensibilidad a la insulina (Figura 4).

Otra observación interesante es que al aumentar la cantidad del tejido adiposo bajan los niveles de adiponectina, y esto pudiera ser una explicación indirecta de por qué la obesidad incrementa el riesgo de diabetes y la enfermedad cardiovascular, que es una de las complicaciones tardías de esta enfermedad. En la actualidad se estudia el beneficio de prevenir la enfermedad cardiovascular isquémica con la administración de adiponectina. Es interesante que la adiponectina tiene un efecto parecido a ciertos fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes como las tiazolidinedionas, que tienen la característica de mejorar la sensibilidad a la insulina.

En el hígado, la adiponectina bloquea el ingreso de ácidos grasos no esterificados, estimula su oxidación y reduce la salida de la glucosa a la circulación sanguínea. Por otra parte, en el músculo incrementa la captación de glucosa y promueve la oxidación de los ácidos grasos (Figura 4). En el endotelio de la pared vascular, la adiponectina inhibe la adhesión de monocitos y colateralmente impide que los macrófagos se conviertan en células espumosas y que proliferen las células migratorias de músculo liso, disminuyendo así el riesgo de aterosclerosis. Este efecto benéfico protector sobre la pared vascular se acompaña de una mayor síntesis de óxido nítrico y de la promoción de formación de vasos sanguíneos.

Resistina

Es un polipéptido de 12 kilodaltons que se produce preferentemente en el tejido graso de las vísceras. Tiene una estructura similar a las proteínas involucradas en el proceso inflamatorio, y ha sido

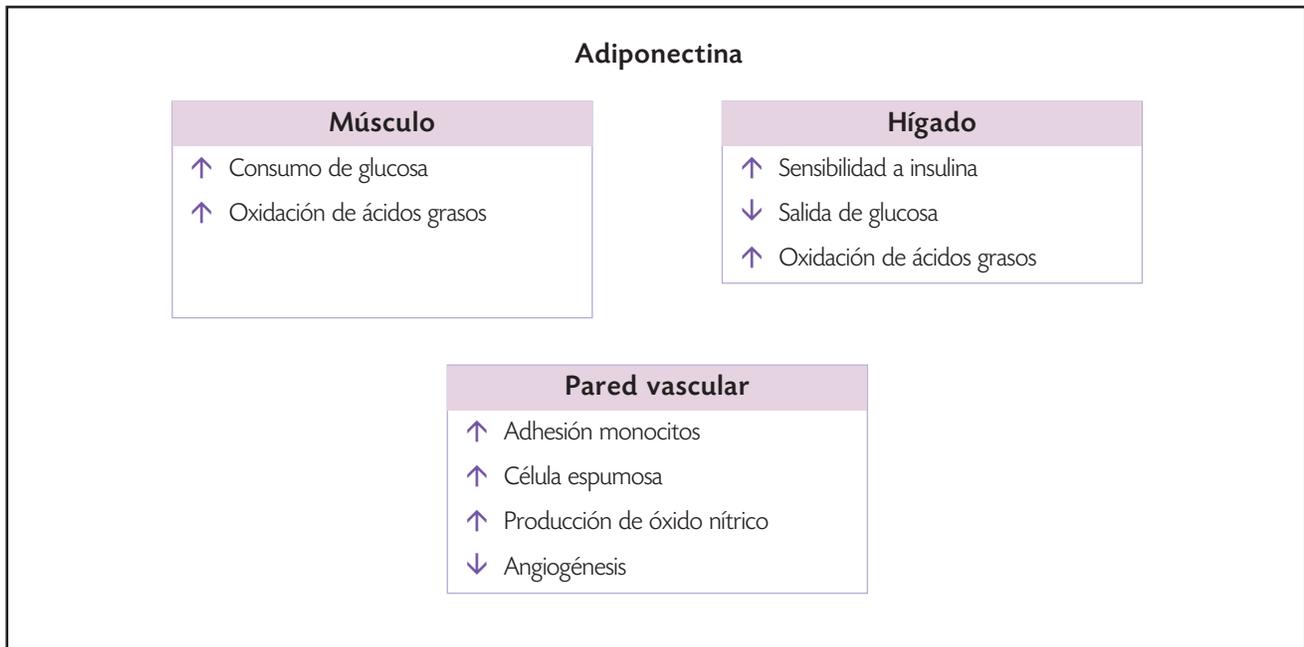


Figura 4. La adiponectina actúa esencialmente sobre el músculo y el hígado para sensibilizar a la acción de la insulina. En consecuencia, participa favorablemente en el metabolismo de la glucosa y las grasas. Por otra parte, sobre el endotelio vascular la adiponectina interfiere con el desarrollo de aterosclerosis.

implicada en el desarrollo de resistencia a la insulina en los roedores. Hasta ahora los estudios en el humano han dado resultados controvertidos, por lo que sólo en algunas especies animales se ha demostrado el efecto metabólico.

Factor de necrosis tumoral- α

Es una proteína de 26 kilodaltons que se fabrica en mayor proporción en la grasa subcutánea, donde produce resistencia a la insulina. Sus efectos se han relacionado con el desarrollo de obesidad, diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular.

Interleucina-6

Esta citocina de 22 a 27 kilodaltons se produce en mayor proporción en el adipocito del tejido visceral y en los macrófagos que se encuentran en la vecindad. La concentración de interleucina-6 guarda una relación inversa con la adiponectina, por lo que se pueden considerar como hormonas de acción biológica opuesta. La interleucina-6 produce resistencia a la

insulina y promueve la respuesta inflamatoria; su concentración aumenta con la obesidad y por ello se supone que participa en el desarrollo de la diabetes *mellitus* y la enfermedad cardiovascular. Se ha propuesto que las mediciones clínicas de interleucina-6 se podrían utilizar como un marcador bioquímico de riesgo de trombosis y de resistencia a la insulina.

Inhibidor del activador de plasminógeno

Es una proteína que se fabrica en diferentes células y en el tejido adiposo, preferentemente el visceral. Se le atribuyen acciones inhibitorias sobre la fibrinólisis (disolución de coágulos), así como efectos sobre la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis y aterogénesis). El inhibidor del activador de plasminógeno se encuentra elevado en la obesidad asociada con resistencia a la insulina, por lo que también es un marcador clínico de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. Al mejorar la sensibilidad a la insulina mediante reducción en el peso corporal o con la administración de metformin o de tiazolidinedionas

se reducen los niveles del inhibidor del activador de plasminógeno.

Proteínas del sistema renina-angiotensina

El tejido adiposo puede fabricar proteínas que poseen actividad similar a los constituyentes del “sistema renina-angiotensina”, involucrados en la regulación del tono vascular y la secreción de aldosterona. Así se explica por qué en casos de un aumento del tejido adiposo se presenta hipertensión arterial asociada con trastornos de la coagulación y de la fibrinólisis.



Obesidad

Tal vez el gran interés por el estudio de la fisiología del tejido graso y la función de los adipocitos ha sido consecuencia del incremento en la cantidad de personas obesas que se observa en la mayor parte del mundo. Dicho incremento ha generado la necesidad de conocer sus determinantes genéticos, hormonales y ambientales. La obesidad por sí misma se considera como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a su asociación con trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, diabetes e hipertensión arterial. Por otra parte, el exceso de tejido adiposo también contribuye al desarrollo de los procesos preinflamatorios que se ha sugerido que intervienen en la génesis del cáncer, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y aterosclerosis.

Desde el punto de vista clínico se han descrito dos tipos de obesidad: uno cuando predomina en el abdomen, que se conoce trivialmente como “obesidad en forma de manzana”; el otro, preferentemente en las caderas y muslos, que se conoce como “obesidad en pera” (Figura 5). El primer tipo se acompaña de un mayor riesgo de diabetes, alteraciones en el nivel de grasas en la sangre (dislipidemias) y enfermedad cardiovascular, porque se piensa que la grasa visceral (del epiplón y el mesenterio) propia de este tipo de obesidad tiene una potente actividad metabólica. Por esto último se ha propuesto que es de gran utilidad conocer la distribución de la grasa corporal, ya que un incremento en la circunferencia del abdomen tiene más significado clínico que la sola determinación del índice de masa corporal. Una circunferencia abdominal por arriba de 88 centímetros en la mujer o 102 centímetros en el hombre indica obesidad visceral, y por ende un probable “síndrome metabólico” con todas sus consecuencias. Otro hallazgo interesante es que la liposucción que elimina la grasa subcutánea sólo posee un efecto cosmético y no mejora el trastorno metabólico; en contraste, el tratamiento

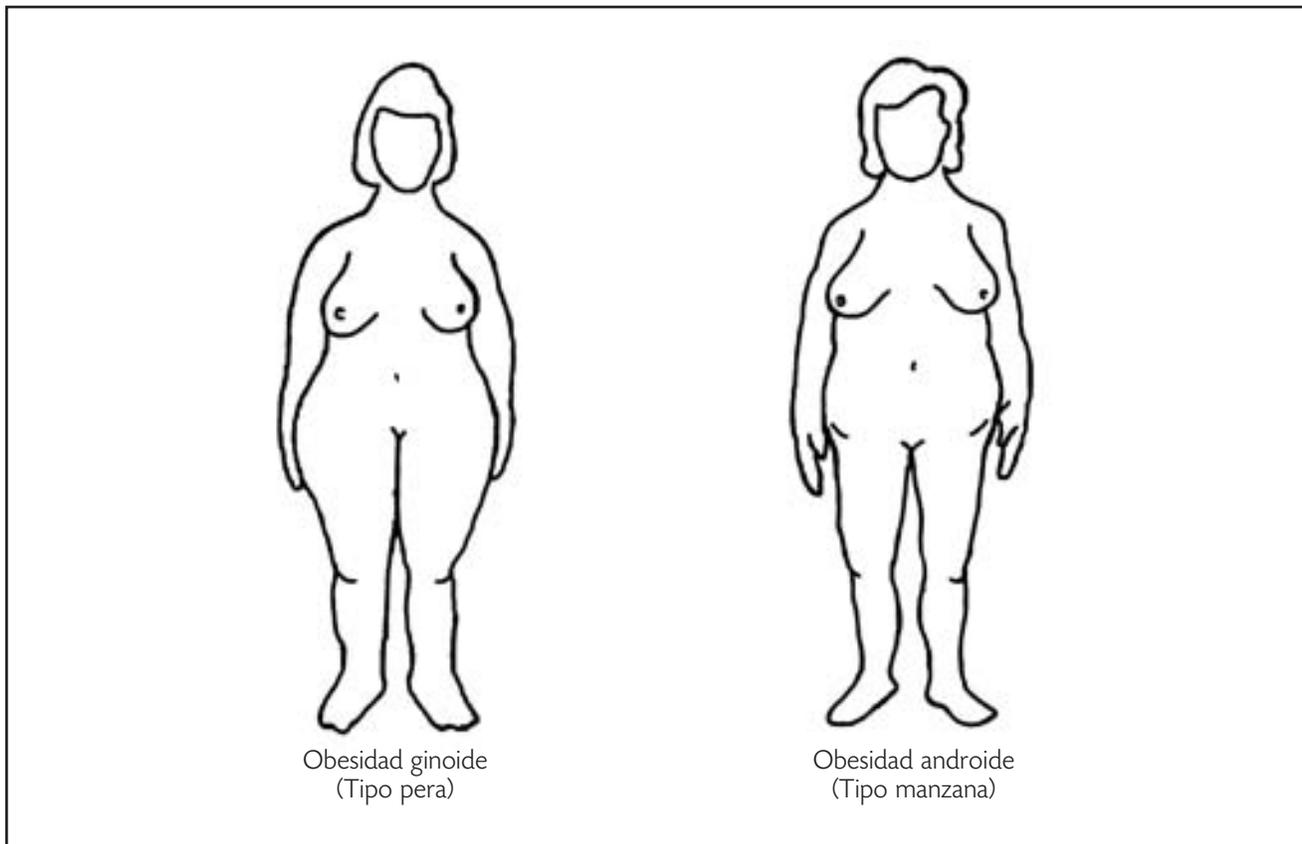


Figura 5. Se ilustran los dos tipos de obesidad de acuerdo con el predominio del tejido adiposo. La obesidad abdominal se asocia a un mayor riesgo de complicaciones metabólicas.

de la obesidad mediante dieta hipocalórica junto con una actividad física regular produce un cambio favorable en el metabolismo.

Hasta ahora el tratamiento de la obesidad ha sido insatisfactorio y por ello se espera que las investigaciones sobre la dinámica del tejido adiposo y los mecanismos acerca del apetito y la saciedad ofrezcan nuevos enfoques terapéuticos.

Lipodistrofias

El estado opuesto a la obesidad es la lipodistrofia, que se caracteriza por la pérdida selectiva de tejido adiposo que puede ser tanto congénita como adquirida y tiene una presentación clínica variada. En la lipodistrofia existe, paradójicamente, resistencia a la insulina, por lo que se puede acompañar de dislipidemia, diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular, situación que ocurre en la obesidad. Se desconoce el me-

canismo de la resistencia a la insulina y se cree que la pérdida abundante de tejido adiposo produce una acumulación de triglicéridos en el hígado y músculo esquelético que intrínsecamente trastorna la sensibilidad a la insulina. Una de las formas más comunes de lipodistrofia adquirida se presenta en personas afectadas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que son tratadas con medicamentos antiretrovirales. La pérdida de la grasa subcutánea se observa sólo en la cara, brazos y piernas, pero respeta al cuello y al abdomen. Otras formas de lipodistrofia afectan regiones aisladas del cuerpo, pero algunas otras son generalizadas y más graves por asociarse con enfermedades autoinmunitarias. La forma congénita de lipodistrofia es heterogénea. Aunque la lipodistrofia es rara, su estudio ha contribuido al avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la fisiología del adipocito. Se cree que estudios de esta naturaleza pudieran contribuir al desarrollo de nuevas terapéuticas para la obesidad.

En conclusión, el tejido adiposo es la última glándula que se incorpora al sistema endocrino: en concierto con el hígado, el músculo esquelético y el páncreas, constituye la cuadrilla sobre la que cabalga la regulación metabólica y energética en el ser humano.

Bibliografía

- Chandran M., S. A. Phillips, T. H. Ciaraldi y R. R. Henry (2003), "Adiponectin: more than just another fat cell hormone", *Diabetes Care* 26: 244-2450.
- Díez, J. J. y P. Iglesias (2003), "The role of the novel adipocyte-derived hormone, adiponectin in human disease", *European J. Endocrinol.* 148: 293-300.
- Friedman, J. M. y J. L. Halaas (1998), "Leptin and the regulation of body weight in mammals", *Nature* 395: 763-770.
- Kershaw, E. E. y J. S. Flier (2004), "Adipose tissue as an endocrine organ", *J. Clin Endocrinol. Metab.* 89: 2458-2556.
- Pittas, A. G., N. A. Joseph y A. S. Greenberg (2004), "Adipocytokines and insulin resistance", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 447-452.
- Zárate, A., L. Basurto y R. Ochoa (2000), "Una nueva hormona: la leptina, rescita la teoría genética de la obesidad", *Ciencia* 51: 5-11.

Arturo Zárate es maestro y doctor en medicina y pertenece al Sistema Nacional de Investigadores. Es investigador titular del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), profesor titular definitivo de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y jefe de la Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas del IMSS, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional. Su área de investigación ha sido la neuroendocrinología, la endocrinología femenina y la bioquímica de hormonas proteicas. Cuenta con más de 400 publicaciones científicas y cerca de dos mil citas bibliográficas.

zaratre@att.net.mx

Renata Saucedo es química farmacéutica bióloga e investigadora asociada del IMSS y maestra en ciencias de la salud por la UNAM. Ha sido ayudante de investigador en el Sistema Nacional de Investigadores y becaria del IMSS y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. sgrenata@yahoo.com

Lourdes Basurto es investigadora asociada del IMSS y candidata al Sistema Nacional de Investigadores; tiene la especialidad de endocrinología en el Hospital General de México y fue becaria del Colegio de Medicina de París en el Hospital Cochin-Port Royal. Estudió la maestría en Ciencias Médicas de la UNAM.

lbasurto@ibt.unam.mx