

Artículo por Invitación

Tejido adiposo como órgano endocrino

Viviana Arroyo J.¹ y Francisco Pérez B.¹

Adipose tissue as an endocrine organ

Departamento de Nutrición,
Facultad de Medicina.
Universidad de Chile.

Correspondencia:

Francisco Pérez Bravo
Departamento de Nutrición,
Facultad de Medicina. Universidad
de Chile.
Avda. Independencia 1027,
Santiago, Chile.
Teléfono: (562) 9786242.
E-mail: fperez@med.uchile.cl

Recibido: 08 de noviembre de 2013
Aceptado: 03 de enero de 2014

Obesity is a condition in which there is excessive accumulation of subcutaneous and abdominal adipose tissue. This adipose tissue is no longer considered inert and dedicated solely to energy storage. For more than a decade is considered in an active tissue in the regulation of physiological and pathological processes, including immunity and inflammation. Adipose tissue produces and releases a variety of adipokines (leptin, adiponectin, resistin, and visfatin) and cytokine pro- and anti-inflammatory (TNF- α , IL-4, IL-6, etc.). Adipose tissue is also implicated in the development of chronic metabolic diseases such as type 2 diabetes or cardiovascular disease. Obesity is therefore an underlying condition for the appearance of inflammatory and metabolic diseases. These adipokines, behave, according to each physiological state, such as a metabolic disrupter. The environment (diet and sedentary lifestyle) have significantly changed the constitution of this adipose tissue, so that patterns of good nutrition and lifestyle play a critical role in the growth of the adipose tissue.

Key words: Adipocyte, inflammasome, adipocytokines.

1. Cambios evolutivos que han afectado el rol ancestral del tejido adiposo

La Teoría de la Evolución sugiere que la selección natural favorecerá a aquellos individuos que exhiban rasgos fenotípicos que se traducen en mayores aptitudes (de supervivencia y fecundidad). ¿Cómo, entonces, es posible que la selección natural haya favorecido la propagación de los genes que predisponen a que lleguemos a ser obesos, un fenotipo que parece generar consecuencias negativas en términos de supervivencia? ¿Cómo hizo la predisposición a la obesidad para evolucionar? ¿Qué eventos claves en nuestra evolución nos ha llevado a la situación actual? Los intentos para explicar este enigma pueden dividirse en tres tipos diferentes. En primer lugar está el punto de vista adaptativo, que sugiere que la obesidad era una condición beneficiosa en el pasado. Sin embargo, en el entorno moderno, dichas consecuencias positivas de la obesidad han sido reemplazadas por impactos negativos. Fue Neel, en 1962, quien por primera vez acuñó el término del “Genotipo Ahorrador”, probablemente la más popular de las interpretaciones de adaptación de la obesidad. En segundo lugar está el punto de vista de la mala adaptación. Esto sugiere que la obesidad nunca ha sido ventajosa, y que a lo largo de la historia la gente nunca fue obesa, salvo bajo raras condiciones genéticas. Sin embargo, la propensión a convertirse en obesos, en las sociedades modernas, es consecuencia de la selección positiva de algún otro

rasgo ventajoso. Un ejemplo de este tipo de explicación es la sugerencia de la variación del tejido adiposo pardo por causas termogénicas en la obesidad. Por último, existe el punto de vista neutro, que sugiere que la obesidad no fue objeto de selección positiva, sino que más bien la predisposición a ser obeso se debe a la deriva génica. Hace varios años ya que se dejó de ver al tejido adiposo como un simple reservorio de energía. En esta pequeña revisión se explorará la función del tejido adiposo como órgano endocrino y cómo mediante la liberación de distintas moléculas participa en la regulación del metabolismo, y en consecuencia, en la predisposición o prevención de enfermedades crónicas.

2. La nueva visión del tejido adiposo: un órgano endocrino

El tejido adiposo se ha dividido tradicionalmente en tejido adiposo blanco y pardo, ambos con distintas características histológicas y funcionales. La grasa blanca tiene la función de acumular energía, en forma de triglicéridos, y liberar rápidamente ácidos grasos libres cuando esta energía es necesaria, además de la liberación de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo corporal. La principal función de la grasa parda es la producción de calor, participando así en la regulación térmica del organismo. Ésta es rica en mitocondrias y muy vascularizada (lo que le da su

Artículo por Invitación

coloración oscura), y a diferencia de la grasa blanca, presenta la proteína desacoplante 1 (UCP1) que divide la respiración mitocondrial generando energía como calor, y al igual que la grasa blanca, es capaz de afectar a todo el metabolismo corporal. Cinti y colaboradores han postulado que ambos tejidos son capaces de transformarse en el otro, nombrando a este proceso “transdiferenciación”, de forma que si se está en un ambiente frío la grasa blanca se transformará en grasa parda para suplir esta mayor necesidad térmica. Frente a esto surge el término de grasa brite (Brown + White) o beige, al encontrar adipocitos similares a los pardos entre adipocitos blancos, que expresan UCP1 en menor cantidad. La consideración del tejido adiposo como reservorio de energía ha venido cambiando con los años y desde 1987 se lo considera como el principal sitio de producción de esteroides sexuales. Posteriormente, en 1994, se identificó la leptina, una hormona producida principalmente en el adipocito y desde entonces se ha descubierto una amplia variedad de moléculas, con una gran actividad biológica, producidas y secretadas por los adipocitos, denominadas adipocitoquinas, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la leptina, la resistina, la adiponectina, y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), entre otras. En humanos, las adipocitoquinas, funcionan como hormonas que influyen en la homeostasis energética y regulan la función neuroendocrina, además, afectan funciones del sistema inmune y procesos inflamatorios. El tejido adiposo puede considerarse formalmente como un tejido endocrino, ya que produce y secreta péptidos con diferentes efectos que ejercen su acción en tejidos distantes (efecto endocrino), en contraste con efectos locales (paracrino o autocrino). Las células endocrinas clásicamente son controladas por estímulos externos que generan un mecanismo de retroalimentación.

Estudios experimentales y clínicos en modelos animales y en humanos, respectivamente, han demostrado que las hormonas y citoquinas producidas por los adipocitos ejercen sus acciones en el sistema nervioso central, el músculo, el hígado, y el hueso entre otros muchos tejidos. El tejido adiposo también participa en los procesos de inflamación, regulación metabólica de energía, enfermedad vascular aterosclerótica, síndrome metabólico, y cáncer. En la última década se ha reconocido el importante papel de los adipocitos en la homeostasis de la energía corporal, la sensibilidad a la insulina, y el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

Histológicamente, el tejido adiposo, visto como un órgano, no está formado solamente por los adipocitos, ya que estos constituyen aproximadamente el 60-70% de su estructura. El tamaño de los adipocitos puede variar considerablemente desde 20 a 200 micrómetros de diámetro, lo que significa que pueden en ciertas circunstancias aumentar hasta 1.000 veces su volumen. El resto del tejido está constituido por células sanguíneas, células endoteliales, macrófagos, pericitos y precursores de los adipocitos en distintos grados de diferenciación, ya sean fibroblastos como precursores primarios, y preadipocitos, las que son células intersticiales vacías de lípidos y prontas a transformarse en adipocitos.

3. Tejido adiposo y sistema inmune

Se ha establecido que existe un nexo entre el metabolismo y el sistema inmune. Muchas de las interacciones entre ambos parecen estar manejadas por una compleja red de mediadores solubles producidos por células inmunes y por adipocitos.

Las células T reguladoras (Treg), son una subpoblación de linfocitos T CD4+ con una potente actividad inmunosupresora y anti-inflamatoria, cuya función es mantener la auto-tolerancia. Se ha demostrado que el tejido adiposo visceral en ratones delgados se encuentra enriquecido con Treg, mientras que existe una disminución significativa de éste en obesos (en ratones y humanos). Recientemente, Wagner y colaboradores, determinaron que los niveles circulantes de Treg eran menores en obesos vs no obesos, mientras que van der Weerd y colaboradores, determinaron que obesos mórbidos presentaban mayores niveles de Treg circulantes que individuos delgados, por lo que aún no está absolutamente claro cómo la obesidad afecta los niveles sanguíneos de Treg. Además de estas discrepancias entre individuos obesos y no obesos, se ha reportado que existen diferencias en los niveles de Treg en ratones hembras alimentados con dieta alta en grasa vs ratones machos alimentados de igual manera. En el caso de las hembras los niveles de Treg (medido a través de la cuantificación del mRNA Foxp3, molécula que se expresa en este tipo de linfocito) en la grasa visceral y gonadal aumentó 6,6 veces con respecto a su nivel al inicio del experimento, mientras que en machos no se encontraron diferencias. La estimulación endógena de Treg se está investigando intensamente como potencial herramienta terapéutica en una variedad de condiciones que compartan alteraciones en el sistema inmune e inflamación crónica.

El efecto terapéutico potencial de modular Treg en patologías asociadas a la obesidad se ha puesto de moda ya que las observaciones preliminares indican que la transferencia de Treg mejora la sensibilidad a la insulina y el daño renal en modelos de ratón con diabetes tipo 2. Se ha postulado que en el tejido adiposo de un obeso se pierde la regulación inmune lo que resulta finalmente en el desarrollo de alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Por esta razón se piensa que aquellos tratamientos que reviertan esta situación y restauren el equilibrio en la regulación inmune podrían ser favorables en la prevención de dichas enfermedades. Por ejemplo, la metformina (droga utilizada en el tratamiento de la diabetes tipo 2), aumenta el número de Tregs en el tejido adiposo lo que contribuiría en la normalización de la actividad inmune en el tejido.

4. Productos del tejido adiposo como disruptores metabólicos

Las adipocinas atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, y en el hipotálamo regulan el balance entre hambre y saciedad. Estas hormonas tienen un rol crucial en el

Artículo por Invitación

control energético del metabolismo al comunicar el status nutricional del organismo como también la sensibilidad a la insulina. La leptina, la adiponectina y la resistina juegan un rol en la homeostasis de la glucosa y algunas de ellas están relacionadas con el desarrollo de enfermedades como diabetes, obesidad, inflamación y síndromes metabólicos y autoinmunes¹³.

Adiponectina: Esta adipocina se sintetiza predominantemente no sólo por los adipocitos, sino también por el músculo esquelético y cardiomiocitos. Es abundante en el plasma y representa el 0,01% de las proteínas plasmáticas (3-30 mg/ml). Es una proteína de 244 aminoácidos que pertenece a la superfamilia del colágeno. Existe como una molécula de 30 kDa (forma de alto peso molecular, HMW) o como fragmentos globulares más pequeños. La versión de HMW predomina en el plasma. Los niveles de adiponectina en plasma aumentan con la pérdida de peso y con fármacos sensibilizadores a la insulina, pareciendo ser inversamente proporcionales a la resistencia a la insulina y obesidad. La adiponectina tiene también propiedades anti-inflamatorias, aumenta la sensibilidad a la insulina, tiene actividad antiaterogénica, promueve la angiogénesis y regula la homeostasis metabólica. Las propiedades anti-inflamatorias se logran a través de la supresión del factor nuclear kappa-B (NF-κB) activado en los macrófagos y monocitos. Por otra parte, la adiponectina inhibe la conversión de macrófagos a células espumosas y reduce la oxidación de las LDL. Por lo tanto, la adiponectina se denomina una «buena» adipocina debido a sus propiedades anti-inflamatorias, anti-aterogénicas y a sus efectos cardioprotectores y promotores de la buena función endotelial.

Leptina: Esta fue la primera adipocina en caracterizarse, una hormona peptídica de 16 kDa codificada por el gen *ob* y producido principalmente por el tejido adiposo blanco, siendo secretada en mayor cantidad por los adipocitos subcutáneos que por aquellos que conforman el tejido adiposo visceral. Su concentración es directamente proporcional a la cantidad de grasa corporal, regula la ingesta de alimentos y el gasto energético mediante la expresión de receptores de leptina (ObRa, ObRb), en el sistema nervioso central. Los niveles de leptina son regulados por el nivel de energía, el consumo de alimentos, varias hormonas y diversos mediadores de la inflamación.

La leptina regula la homeostasis energética del organismo e interfiere con varias funciones neuroendocrinas e inmunes, siendo así un enlace entre el sistema inmune y la homeostasis de energía. La leptina actúa centralmente en el hipotálamo para reducir la ingesta de alimentos y aumentar la utilización de la energía y sus niveles se correlacionan directamente con la masa de tejido adiposo blanco. En los obesos, hay altas concentraciones de leptina - directamente debido a aumento de la masa de tejido adiposo. Esta paradoja de la elevada concentración de esta molécula de saciedad en la obesidad puede explicarse en parte por la resistencia de la leptina a través de un aumento en los niveles de supresor de citoquinas como SOCS3. La leptina se ha demostrado que

regula diversos mediadores de la inflamación vascular como TNF alfa, IL-2, IL-6, MCP-1, ROS y citoquinas de tipo Th1. Diversos estudios clínicos han demostrado una correlación positiva entre la leptina y PAI-1, factor de von Willebrand y los niveles de fibrinógeno en plasma y una correlación inversa con la proteína C reactiva. Los receptores de leptina se encuentran distribuidos a lo largo de las distintas células del cuerpo como también en células malignas. La leptina ha sido implicada como factor de crecimiento por su capacidad de producir angiogénesis en condiciones de hipoxia en cáncer de mama metastásico; la angiogénesis es crucial en el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones asociadas.

Visfatina: Esta adipocina de 52 kDa, producida principalmente en la grasa visceral de los seres humanos y los ratones, fue descubierta en el año 2005 y se ha encontrado que los niveles circulantes son mayores en personas obesas y en diabéticos tipo 2. Visfatina parece mediar la inflamación endotelial vascular mediante la inducción de la expresión de las moléculas de adhesión (VCAM-1 e ICAM-1) a través de la activación del complejo NF-κB. Visfatina también parece mediar respuestas inflamatorias en los monocitos por inducción de citoquinas pro-inflamatorias IL-1B, IL-6 y TNF alfa.

Resistina: Es una molécula de 114 aminoácidos, rica en cisteína, que debe su nombre a su resistencia a la acción de la insulina. Fue primeramente identificada en ratones obesos, en donde su expresión era mayor en la grasa blanca que en la parda. En los humanos, la resistina, se expresa fundamentalmente en los macrófagos y se ha observado que los niveles circulantes de ella están aumentados en personas obesas.

Referencias bibliográficas

1. Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. 2012. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev* 34 (3): 413-438.
2. Hassan M, Latif N, Yacoub M. 2012. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol* 9 (12): 689-702.
3. Cinti S. 2011. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med* 43 (2): 104-115.
4. Tilg H, Moschen AR. 2006. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 6 (10): 772-783.
5. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. 2009. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 15 (8): 930-939.
6. Wagner NM, Brandhorst G, Czepluch F, Lankeit M, Eberle C, Herzberg S, et al. 2013. Circulating regulatory T cells are reduced in obesity and may identify subjects at increased metabolic and cardiovascular risk. *Obesity (Silver Spring)* 21 (3): 461-468.
7. Chen X, Wu Y, Wang L. 2013. Fat-resident Tregs: an emerging guard protecting from obesity-associated metabolic disorders. *Obes Rev* 14 (7): 568-578.
8. Van der Weerd K, Dik WA, Schrijver B, Schweitzer DH, Langerak

Artículo por Invitación

- AW, Drexhage HA, et al. 2012. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes* 61 (2): 401-408.
9. Pettersson US, Walden TB, Carlsson PO, Jansson L, Phillipson M. 2012. Female mice are protected against high-fat diet induced metabolic syndrome and increase the regulatory T cell population in adipose tissue. *PLoS One* 7 (9): e46057.
10. Han JM, Levings MK. 2013. Immune regulation in obesity-associated adipose inflammation. *J Immunol* 191 (2): 527-532.
11. Al-Suhaimi EA, Shehzad A. 2013. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res* 18: 12.