

Mesa Redonda: El tejido adiposo como glándula endocrina. Obesidad y síndrome metabólico

El tejido adiposo como glándula endocrina

J. ARGENTE, GABRIEL Á. MARTOS-MORENO, MANUEL HERNÁNDEZ

Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El incremento de prevalencia de la obesidad, definida como la acumulación de tejido adiposo por encima de un límite tal que determina un incremento en el riesgo de padecer patologías asociadas, acontecido en las sociedades occidentales en los últimos 30 años, ha focalizado gran parte de la atención de la investigación actual en la comprensión de los mecanismos reguladores de la homeostasis energética y de las alteraciones metabólicas asociadas a su desbalance por exceso.

En la obesidad infantil, debido a la práctica ausencia de recursos terapéuticos, cobra excepcional relevancia un conocimiento fisiopatológico más preciso de sus causas y de sus posibles determinantes genéticos. Uno de los hallazgos más relevantes a este respecto ha sido la constatación, desde los años 90, de que el tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía, sino un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica. Así, se ha comprobado que su célula esencial, el adipocito, expresa, tanto en su membrana celular como nuclear, receptores para las hormonas del resto de ejes endocrinos, catecolaminas (recibiendo, así, señales desde el sistema nervioso) y citokinas.

Pero, sin duda, el avance más notable ha sido el descubrimiento de que no sólo los adipocitos, sino también el resto de componentes celulares de su matriz estromal, sintetizan y liberan al torrente circulatorio diferentes péptidos, deno-

minados adipokinas, que actúan tanto sobre estructuras cerebrales, fundamentalmente el hipotálamo y, en particular el núcleo arcuato, como sobre órganos periféricos. Esto ha provocado un giro en el estudio y comprensión de la fisiología del tejido adiposo, que ha pasado de centrarse en los procesos internos de lipogénesis y lipólisis a focalizarse en la comunicación e interacción del mismo con otros órganos de la economía corporal como fuente de información y regulador activo del control del equilibrio energético y de los procesos metabólicos asociados al mismo.

La importancia de este hallazgo es, si cabe, aún mayor si tenemos en cuenta que el tejido adiposo constituye, en cantidad, el mayor órgano de la economía corporal, recibe una rica vascularización que asegura la circulación sistémica de los péptidos que produce y, sobre todo, tiene un potencial de crecimiento casi ilimitado a cualquier edad.

ADIPOKINAS

Leptina. Receptor de leptina

La función del tejido adiposo, como emisor de señales eferentes por medio de péptidos, comenzó a acaparar atención tras la identificación y caracterización del gen de la leptina (LEP, 7q31.1) en el año 1994, si bien no fue el primer péptido de producción adipocitaria descrito y, posteriormente, de su receptor entre 1995 y 1996. Se trata de

un péptido de 16 kDa de peso molecular cuya secreción procede mayoritaria, pero no exclusivamente, del tejido adiposo. Sus niveles séricos, tanto en adultos como en niños, se correlacionan de forma directa con la masa de tejido graso, el estado nutricional de los individuos y el contenido de triglicéridos de los adipocitos.

Las diferentes isoformas de su receptor se distribuyen tanto en el sistema nervioso central (SNC), como en la periferia. Las isoformas ObRa y ObRc son receptores cortos, localizados predominantemente en la barrera hematoencefálica donde, sobre todo el primero, parecen desempeñar un papel transportador. La forma ObRb es el receptor estructuralmente más largo, que contiene un dominio de señalización intracelular (a través de las vías JAK y STAT); abunda en el hipotálamo y se supone el principal efector de las acciones de esta hormona. Por último, la isoforma Ob-Re es la fracción soluble (y, por tanto, cuantificable en plasma), transporta la leptina a través del torrente circulatorio regulando su aclaramiento y, en consecuencia, su vida media.

Los niveles circulantes de leptina y de su receptor varían de forma inversa tanto a lo largo del desarrollo puberal como en relación con el contenido graso corporal. Ambas condiciones determinan un incremento de la cantidad de leptina libre, que se ha postulado como la fracción activa de este péptido. Más aún, existe un marcado dimorfismo sexual conforme avanza la pubertad, mostrando las mujeres adultas niveles significativamente superiores de leptina e inferiores de receptor que los varones (Argente et al. 1997).

Además de sus efectos centrales, la leptina presenta un neto efecto termogénico periférico, modulando también procesos inmunológicos, hematopoyéticos e incluso reproductivos.

Adiponectina

Este péptido, de producción exclusivamente adipocitaria y que circula en altas concentraciones (representa el 0,01% del total de proteínas plasmáticas), es especialmente importante en una de las complicaciones derivadas de la obesidad, la resistencia periférica a la acción de la insulina.

Es un péptido con un peso molecular de 30 kDa, codificado por el gen *APM1* (3q27) y compuesto por tres exones codificantes. Puede sufrir modificaciones posttraducciona-

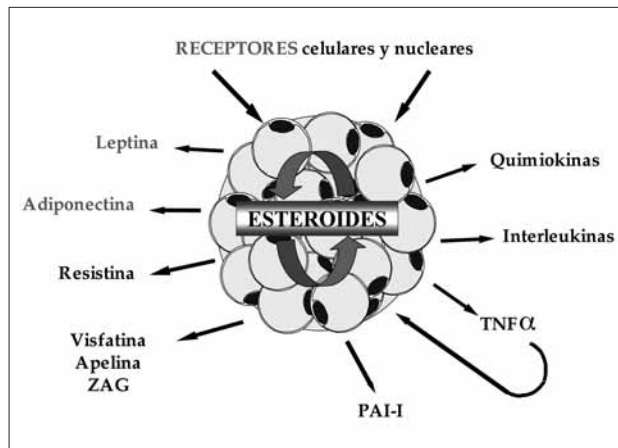


Figura 1. Principales adipocinas secretadas por el adipocito. *Abreviaturas:* ZAG: glicoproteína Zinc- α 2; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; PAI-I: Inhibidor de la activación del plasminógeno número 1.

les, formando asociaciones oligoméricas o procesos proteolíticos que influyen en su capacidad funcional y de unión a sus receptores (superior en las asociaciones de alto peso molecular). Se han caracterizado y secuenciado dos subtipos de "receptores de adiponectina": R1, y R2, de localización ubicua, aunque recientemente también se ha comprobado el efecto de la adiponectina sobre la T-cadherina muscular.

En cuanto a sus mecanismos reguladores, su concentración parece correlacionarse inversamente con el contenido graso corporal, si bien en la infancia esta asociación no está suficientemente aclarada, así como con la insulina o los triglicéridos circulantes, modificándose conforme estos parámetros tienden a la normalización. También existe un marcado dimorfismo sexual en la evolución secuencial de los niveles plasmáticos de adiponectina a partir de la pubertad media, con niveles significativamente superiores en las niñas con respecto a los niños (Martos-Moreno et al. 2006).

Resistina

Este péptido es producido, fundamentalmente, por las células mononucleares de la matriz estromovascular del tejido adiposo y circula en plasma en forma de dímeros unidos por un puente disulfuro.

Aunque en modelos murinos se ha comprobado su correlación directa con la obesidad y el desarrollo de insu-

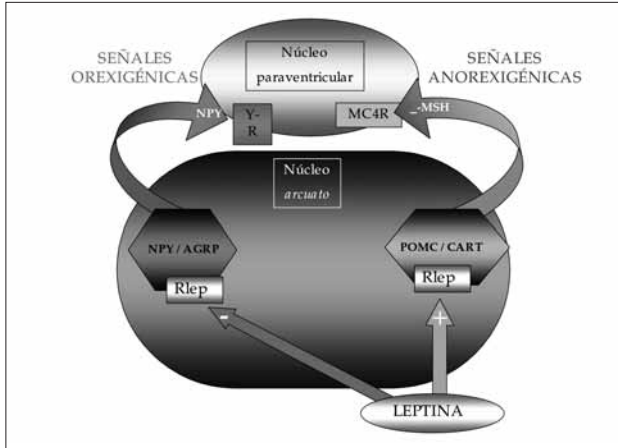


Figura 2. Representación esquemática del mecanismo de señalización de la leptina en el hipotálamo. *Abreviaturas:* YR: Receptores Y; RLEP: receptor de leptina; NPY/AGRP: Neuronas productoras de neuropéptido Y y del péptido relacionado con el gen Agouti; POMC/CART: Neuronas productoras de proopiomelanocortina y del transcrito relacionado con cocaína y anfetamina; MC4R: Receptor número 4 de MSH; α -MSH: Fracción alfa de la hormona estimulante melanocítica; +: estimulación; -: inhibición.

linorresistencia, los datos disponibles en humanos son controvertidos. Esto se debe, al menos en en parte, a que la homología entre la proteína de ambas especies no alcanza el 60%. Lo que sí parece probado es que constituye un vínculo con el entorno inflamatorio, presente en la obesidad y la alteración en la señalización insulínica. De hecho, es el tercer análogo de una familia de moléculas denominadas FIZZ (*found in inflammatory zone*).

Citokinas inflamatorias

El tejido graso sintetiza y libera, en cantidad variable, múltiples citokinas entre las que destacan dos de ellas:

"Factor de necrosis tumoral alfa" (TNF- α), producido tanto por los adipocitos como por la fracción estromal del tejido, con niveles tisulares muy superiores a los niveles circulantes. Su efecto endocrino directo parece menos importante que los efectos indirectos resultantes de la modulación auto y paracrina de los ácidos grasos no esterificados, cuya captación por el tejido adiposo disminuye, así como de adiponectina e interleukina 6 (IL-6), cuya expresión inhibe.

"Interleukina 6" (IL-6). Segregada, asimismo, por los adipocitos y la matriz estromovascular, representa un tercio del total de esta citokina circulante; así, se correlacio-

na positivamente tanto con la obesidad como con la resistencia a la acción periférica de la insulina y disminuye con la pérdida de peso. Constituye un predictor del futuro desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, lo que permite establecer una cuantificación fiable del exceso real de tejido adiposo.

Nuevas adipokinas

A lo largo de los últimos años se han descrito nuevos péptidos segregados por el tejido adiposo, algunos de los cuales eran previamente conocidos por su producción y acción en otros órganos. Este es el caso de la **apelina**, ligando del receptor huérfano AJP, con efectos hematopoyéticos, cardiovasculares y neuroendocrinos reconocidos. En el año 2005 se describió que su producción aumentaba a lo largo del proceso de diferenciación adipocitaria, bajo la regulación directa de la insulina, que estimula su secreción.

Entre las nuevas adipokinas descritas en el último año, la **visfatina** ha acaparado la mayor atención. Aunque hasta la fecha el conocimiento referente a la misma es escaso, su mecanismo de acción mediante la estimulación directa del receptor de insulina, su relación con el contenido de grasa visceral y la comunicación de niveles elevados de la misma en sujetos obesos y afectados de diabetes tipo 2, la han convertido en una excelente candidata para posteriores estudios. Asimismo, se constató la producción, por parte de los adipocitos, de la glicoproteína Zinc- α 2 (ZAG), conocido intermediario de la lipólisis asociada a la caquexia tumoral y con potenciales implicaciones terapéuticas futuras.

IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS

Homeostasis energética

El efecto de la leptina en relación con la homeostasis energética, como señal de suficiencia, está bien documentado, así como los cambios adaptativos que genera en respuesta a la ingesta calórica: inhibición del apetito (mediante inhibición del neuropéptido Y y estimulación de la producción de proopiomelanocortina en el núcleo arcuato hipotalámico) e incremento del gasto energético por medio de la estimulación del sistema nervioso simpático. Sin embargo, en situaciones de exceso de reservas energéticas y, por lo tanto, de leptina, como es el caso de la obesidad,

este mecanismo no se muestra tan eficiente, postulándose diversas alteraciones tanto anatómicas como funcionales, de la vía de señalización de la leptina, en esta situación que se ha denominado "resistencia a la leptina". La vía de señalización leptina-proopiomelanocortina es, además, la que aglutina el mayor número de mutaciones monogénicas causantes de obesidad en el ser humano (Martos-Moreno et al. 2005), lo que remarca su importancia en la homeostasis energética humana.

Periféricamente, modula la acción de la quinasa dependiente de AMP (AMPK), sensor energético de la célula, encargada de la puesta en marcha o inhibición de los procesos anabólicos y catabólicos de la célula.

Pese a que comienzan a describirse efectos termogénicos centrales de otras adipokinas, como la adiponectina o la IL-6, la acción fundamental de estas hormonas se desarrolla en los órganos periféricos por medio de la AMPK.

Sensibilidad a la insulina

La adiponectina es la adipokina con una mayor influencia positiva sobre la sensibilidad a la acción de la insulina puesto que, al igual que la leptina, estimula la oxidación de ácidos grasos, reduciendo su concentración intracelular, que se sabe, interfiere en la señalización de la insulina. Además, favorece el desplazamiento de los transportadores de glucosa (sobre todo Glut-4) a la superficie del miocito e interactúa con el receptor de insulina, favoreciendo la captación de glucosa. Por otra parte, inhibe las principales enzimas gluconeogénicas hepáticas, disminuyendo la liberación de glucosa por el hígado. La recientemente descrita visfatina, es capaz de estimular directamente el receptor de insulina, si bien sus bajos niveles séricos cuestionan la trascendencia fisiológica real de su acción.

El resto de las adipokinas contribuye a generar resistencia a la acción de la insulina, fundamentalmente impidiendo la adecuada fosforilación de su receptor y de sus substratos, aunque también interfiriendo sus vías de señalización secundaria o impidiendo el adecuado funcionamiento de los transportadores celulares de glucosa.

Patología cardiovascular

El contenido de grasa corporal total y su acumulación visceral son factores de riesgo aceptados para el desarro-

llo de patología coronaria en el contexto del denominado síndrome metabólico. Pero, además, el contenido y distribución de la grasa adipocitaria, así como el tamaño de los adipocitos, determina diferencias sustanciales el perfil de adipokinas circulantes, que influyen en el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares.

Así como, ocurría con la acción de la insulina, la adiponectina ejerce múltiples efectos beneficiosos regulando el tono vascular, mejorando el perfil lipídico y contrarrestando la aterogénesis y el riesgo de rotura y desprendimiento de la placa de ateroma por diversos mecanismos.

Por el contrario, la estimulación simpática desencadenada por la leptina favorece el incremento de la tensión arterial, mientras que el ambiente inflamatorio generado por quimio y citokinas en la pared vascular y la síntesis, principalmente por la grasa visceral, de factores procoagulantes como el inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1) incrementan el riesgo de patología coronaria. En este aspecto destaca el potencial papel patológico del TNF- α producido por el tejido adiposo periarteriolar que, en un efecto paracrino, determina un incremento de la producción de óxido nítrico que ocasiona una vasoconstricción arteriolar mantenida.

Otras implicaciones

Son múltiples las implicaciones fisiopatológicas de las adipokinas, derivadas de su interrelación con el resto de los órganos. Las más conocidas son las de la leptina, la cual, debido a la influencia que ejerce sobre la producción del NPY hipotalámico, modula la actividad de algunos de los ejes hormonales, con especial importancia de los ejes gonadotropo y tireotropo.

Especialmente importante, es la gran cantidad de adipokinas que dan lugar, en situaciones de obesidad, a la generación de un entorno inflamatorio. Conviene reseñar que este efecto no se limita a la acción inflamatoria directa de interleukinas y factores de crecimiento, sino que el tejido adiposo también produce una gran cantidad de factores quimiotácticos, entre los que destaca la proteína de quimioatracción de macrófagos (MCP), capaz de transformar la conformación celular del propio tejido adiposo así como su perfil secretor.

Entre el resto de las implicaciones de las adipokinas, se cuentan efectos de modulación inmunológica, angio-

génesis, hematopoyesis, osteogénesis o proliferación celular. En relación con este último, se ha postulado una posible implicación de la leptina y la adiponectina en la aparición o progresión de determinados tipos de neoplasias, con efecto estimulador e inhibidor de la mitosis, respectivamente.

INVESTIGACIÓN TERAPÉUTICA

El incremento de la prevalencia de la obesidad y de los trastornos del comportamiento alimentario en los países desarrollados, han motivado una intensa actividad investigadora dirigida hacia el tejido adiposo, en busca de posibles tratamientos para estas patologías y sus complicaciones asociadas. Así, la síntesis de la molécula de leptina hizo concebir muchas esperanzas en la posible solución de la obesidad. Como mencionamos anteriormente, la mayor parte de pacientes obesos presentan altos niveles circulantes de leptina, por lo que su uso quedó restringido a aquellos pacientes deficientes de la misma o afectados de lipodistrofia, en los que sí demuestra un efecto metabólico beneficioso. El progresivo conocimiento de sus vías de señalización y de los mecanismos que interfieren con las mismas, ha dirigido los esfuerzos investigadores hacia el bloqueo de estos últimos.

Los efectos beneficiosos de la adiponectina sobre los trastornos asociados a la obesidad, apuntaron a este péptido y a sus mecanismos de señalización como posibles dianas terapéuticas. Sus elevados niveles circulantes dirigieron la atención hacia posibles activadores de sus receptores o moduladores de la AMPK, como el fármaco sensibilizante a la insulina metformina, y de los receptores para sustancias proliferadoras de peroxisomas (PPRA α y γ), como la familia terapéutica de las tiazolidinedionas.

Otros agentes terapéuticos como los anticuerpos bloqueantes de TNF α o IL-6, los inhibidores del PAI-1 o los reguladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, están en proceso de desarrollo.

Las líneas de investigación futuras se dirigen hacia dos áreas fundamentales. Por una parte, el incremento de la termogénesis, por medio de la influencia sobre el tejido adiposo marrón, sus receptores para catecolaminas y las proteínas desacopladoras (UCP), implicadas en la disipa-

ción de energía en forma de calor. Por otra parte, la inhibición de la lipogénesis, con especial atención en la señalización de la insulina y de los receptores de endocannabinoides, cuyo antagonista sintético, el rimonabant, se encuentra en fase de comercialización para el tratamiento de la obesidad.

CONCLUSIONES

El descubrimiento paulatino de la secreción, por parte del tejido adiposo, de péptidos con acción a distancia, ha corroborado su papel activo en la comunicación con el resto de estructuras encargadas del control de la homeostasis energética, así como de la regulación de múltiples procesos metabólicos relacionados con la misma.

Los mecanismos de producción, regulación y señalización de estos péptidos, así como los efectos conocidos de los mismos, abren un nuevo campo de investigación para el desarrollo de futuros recursos terapéuticos en patologías como la obesidad que, debido a su prevalencia y a los costes que genera, constituye uno de los principales problemas de salud pública en la sociedad occidental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yekkel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2362-74.
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:2548-56.
3. 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.
4. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin -the controversial, adiponectin- the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; **19**: 525-546.
5. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**: 911-9.
6. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatrics* 1997; **131**: 833-8.

7. Martos-Moreno GA, Argente J. Molecular basis of human obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; **18** (Suppl. 1): 1187-98.
8. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; **26**: 439-51.
9. Martos-Moreno GA, Barrios V, Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6 and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids. *Eur J Endocrinol* 2006 (en prensa).
10. Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab* 2005; **16**: 307-313.
11. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 447-52.
12. Tsuchida A, Yamauchi T, Kadowaki T. Nuclear receptors as targets for drug development: molecular mechanisms for regulation of obesity and insulin resistance by peroxisome proliferator-activated receptor gamma, CREB-binding protein, and adiponectin. *J Pharmacol Sci* 2005; **97**: 164-70.
13. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance-The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1345-6.
14. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; **330**: 280-9.
15. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; **3**: 35-42.
16. Martos-Moreno GA, Argente J. Clinical implications of adipokines in pathophysiology: State of the art. *J Endocrinol Invest* 2006 (en prensa).
17. Klein J, Perwitz N, Kraus D, Fasshauer M. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *Trends Endocrinol Metab* 2006; **17**: 26-32.
18. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005; **184**: 285-93.
19. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; **64**: 355-65.