



## Revisión monográfica

# El tejido adiposo como órgano maestro en el metabolismo

Josafat Gutiérrez-Ruiz,\* Mireya Velázquez-Paniagua,\* Bertha Prieto-Gómez\*

### Resumen

La obesidad en nuestro país ha alcanzado proporciones alarmantes. México ocupa el segundo lugar en obesidad en adultos y el primer lugar en obesidad infantil. Múltiples estudios muestran que un incremento en la cantidad de grasa visceral es la responsable de enfermedades como: la diabetes, la hipertensión arterial, el infarto agudo al miocardio y enfermedades cerebrovasculares, entre otras. Por lo que se ha replanteado el papel del tejido adiposo en el organismo y su relación con la génesis de las enfermedades antes mencionadas. Actualmente se conoce que el tejido adiposo no sólo es un almacenador de energía, sino que también es un productor de sustancias conocidas como adipocinas, las cuales tienen funciones endocrinas e inflamatorias. Entre ellas encontramos las siguientes: leptina, adiponectina, resistina, proteína estimulante de acilación (ASP), visfatina, omentina y apelina. Éstas juegan un papel importante en la génesis de la resistencia a la insulina entre otras funciones. Por otro lado, el tejido adiposo también secreta citocinas principalmente inflamatorias como lo son: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e interleucina 6 (IL-6). Estas últimas se ven implicadas en la formación de la placa de ateroma, con el consiguiente riesgo vascular. Cabe señalar que el tejido adiposo está conformado no sólo por adipocitos, sino también por macrófagos, células T, fibroblastos y endotelio. Esta breve revisión analiza y plantea el papel que juega el tejido adiposo en el sistema endocrino e inflamatorio, y su relación con algunas enfermedades crónico-degenerativas.

**Palabras clave:** Tejido adiposo, adipocinas, leptina, adiponectina, resistina, citocinas.

### Introducción

La obesidad pudiera considerarse la enfermedad del siglo XXI, pues a nivel mundial ha alcanzado proporciones alarmantes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el 2005 había en todo el mundo 1,600 millones de

### Abstract

*Obesity in Mexico has reached alarming proportions: it is the country with the highest prevalence of childhood obesity and the second highest in terms of adult obesity. Multiple studies have shown that an increase in the amount of visceral fat is responsible for diseases such as diabetes, hypertension, acute myocardial infarction and stroke, among others. So the role of adipose tissue and its relation with chronic disease is being reconsidered. Many endocrine and inflammatory mediators and compounds are produced by the adipose tissue, and collectively are known as adipokines (leptin, adiponectin, resistin, acylation stimulating protein (ASP), visfatin, omentin and apelin). Adipokines are well known to generate insulin resistance. Inflammatory cytokines such as Tumor Necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin 6 (IL-6), are involved in the formation of the atheromatous plaque and induce endothelial damage. Besides adipocytes, fat tissue contains other cellular elements, such as macrophages, T cells and fibroblast which interact with each other through chemical mediators. This brief review analyzes and present the role of adipose tissue in the inflammatory and endocrine system, and its relationship with some chronic degenerative diseases.*

**Key words:** Adipose tissue, adipokines, leptin, adiponectin, resistin, cytokines.

adultos con sobrepeso (índice de masa corporal 25-29), así como al menos 400 millones de adultos obesos. La OMS calcula que hacia el año 2015 existirán 2,300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad.<sup>1</sup>

En México la situación es desalentadora, debido a que el 63% de los hombres de entre 20 y 59 años padecen

\* Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Fecha de recepción: 01-Abril-2011

Fecha de aceptación: 01-Julio-2011

sobrepeso u obesidad, en las mujeres del mismo rango de edad éstas se presentan en un 70%, lo que coloca a nuestro país en el segundo lugar mundial de obesidad en adultos.<sup>2</sup>

La situación se torna compleja al revisar las estadísticas de obesidad infantil. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (INSP),<sup>3</sup> la prevalencia nacional de obesidad y sobrepeso en niños de 5 a 11 años es de 26%, lo que coloca a México en el primer lugar de obesidad infantil en el mundo.

La importancia de la obesidad radica en las enfermedades que se correlacionan con un aumento en el IMC, como son: diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular, cáncer, entre otras, y que actualmente son las de mayor mortalidad en el mundo y en nuestro país.<sup>4</sup> Múltiples estudios muestran que un incremento en la cantidad de grasa visceral es la responsable de las enfermedades antes mencionadas; por tanto, se ha replanteado el papel del tejido adiposo en el cuerpo humano, pasando de ser un simple reservorio de ácidos grasos a un órgano que participa en procesos endocrinos e inflamatorios, que favorecen la aparición de hipertensión, aterosclerosis y resistencia a la insulina, entre otras funciones. Ésta es una breve revisión del papel endocrino e inflamatorio del tejido adiposo (*Cuadro I*).

### Tejido adiposo como órgano endocrino

Se sabe que el tejido adiposo no sólo es un órgano almacén de energía, sino que también sintetiza un gran número de proteínas de modo paracrino, endocrino y autocrino, y que además controla diversas funciones relacionadas con el metabolismo. A estas proteínas se les conoce como adipocinas. Se han descrito más de 50 de éstas, sin embargo no se ha determinado la función exacta de todas ellas (*Figura 1*).

### Leptina

La leptina fue la primera hormona descubierta que es secretada por el adipocito. Investigaciones sobre la mutación de un gen, que a la postre se le conocería como *lepob*, demostraron que la ausencia de éste y de su producto logró producir ratones obesos (*ob/ob*), que carecían del reflejo de saciedad a nivel hipotalámico.<sup>5</sup>

La leptina es una hormona con un peso de 16 kilodaltons (kDa), que se expresa primordialmente en el adipocito, aunque también se ha reportado su secreción en la placenta, músculo esquelético, estómago e intestino.<sup>6</sup>

Las concentraciones séricas de la leptina se encuentran reducidas durante el ayuno y en pacientes con un IMC

menor a 25, mientras que éstas se encuentran aumentadas en pacientes obesos.<sup>7</sup>

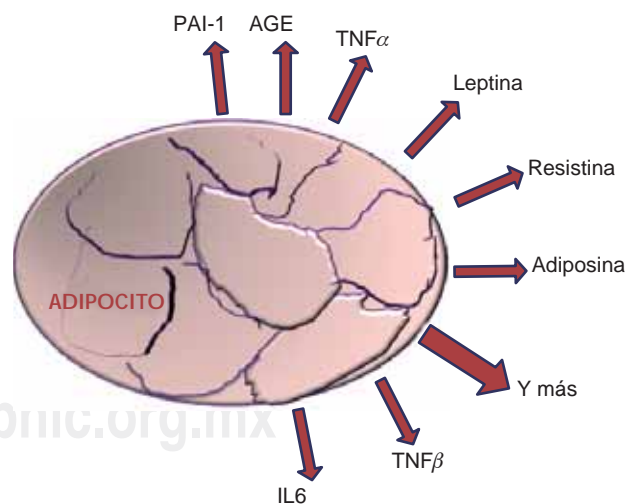
Esta adiponectina cruza la barrera hematoencefálica mediante un transportador saturable que la lleva de la circulación al tejido nervioso, teniendo como órgano blanco al hipotálamo, primordialmente el centro de la saciedad en donde disminuye los niveles del péptido Y, produciendo la sensación de saciedad. Su mecanismo de acción es por medio de receptores transmembrana acoplados a 5'-AMP proteína cinasa (AMPK). Estos últimos también se encuentran en el hígado y el músculo, acoplados a vías anabólicas como lo son: la síntesis de proteínas, síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos, provocando disminución de la resistencia a la insulina.<sup>7</sup>

Dentro del SNC también regula diversos procesos endocrinológicos. Se ha demostrado que la administración exógena de leptina facilita la secreción de GnRH,<sup>8</sup> y parece alterar la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como la secreción de Gh y de la prolactina.<sup>7-9</sup>

Se ha demostrado que la hiperleptinemia induce señales inflamatorias teniendo efectos sobre células de la respuesta inmune principalmente en la Th1, además propicia el ingreso del colesterol a los macrófagos, lo que contribuye al estado inflamatorio que se suscita durante la obesidad.<sup>9</sup>

### Adiponectina

Es conocida también como AdipQ o proteína adipocítica relacionada al complemento, ésta es secretada específica-



**Figura 1.** El adipocito genera gran cantidad de sustancias llamadas adipocinas que actúan de manera paracrina, endocrina y autocrina. Cada día se descubren nuevas adipocinas. Todas ellas son fundamentales para el entendimiento de algunas enfermedades crónicas.

mente en el tejido adiposo en grandes cantidades, tiene un peso de 30 kDa y sus concentraciones séricas van de los 5 a los 30nM; sus valores son tres veces más altos en suero femenino que en el masculino. Sus nombres alternativos se deben a su estructura molecular, la cual se asemeja al factor del complemento C1q.<sup>8,10</sup>

La adiponectina actúa a través de dos receptores específicos. El primero llamado AdipoR1 que se expresa específicamente en el músculo, y el segundo llamado AdipoR2 expresado en el hígado, este último activa al receptor nuclear PPAR- $\gamma$  provocando la disminución de glucogenólisis hepática y la oxidación de ácidos grasos, lo que conlleva a una mayor sensibilidad a la insulina.<sup>11</sup>

En humanos se ha determinado que las concentraciones de adiponectina se reducen al aumentar la obesidad, siendo más dramática su caída en las mujeres.<sup>12</sup>

Los niveles disminuidos de la adiponectina se correlacionan con un aumento en la resistencia a la insulina, así mismo favorece a la aterogénesis con el consiguiente riesgo de infarto agudo al miocardio, lo que parece resultante de un incremento en el factor de necrosis tumoral alfa, provocando así un aumento de moléculas de adhesión, además de la transformación de los macrófagos en células espumosas, parte fundamental de la placa del ateroma.<sup>13</sup>

### **Resistina**

Otra de las hormonas secretadas por el adipocito es la resistina, se trata de un péptido de 10 kDa; fue descubierta al estar estudiando sustancias que se expresaban durante la adipogénesis pero que se disminuían con la acción de agonistas del receptor PPAR- $\gamma$ .<sup>7</sup> El RNAm de la resistina ha sido encontrado en grasa visceral, así como en grasa parda; sin embargo, en humanos la expresión de la resistina es mayor en monocitos y en otras células inmunológicas que en el propio adipocito.<sup>14</sup>

Se han encontrado moléculas parecidas a la resistina (RELM)  $\alpha$  y  $\beta$ , las cuales comparten 29 y 37%, respectivamente, de su estructura con la resistina; también se producen en el tejido adiposo, se piensa que la RELM  $\alpha$  se dimeriza con la resistina o con ella misma, lo que sería indispensable para su activación.<sup>15</sup>

En ratones se han descrito las siguientes funciones para la resistina: aumenta la resistencia a la insulina (de ahí su nombre) debido a un aumento en la producción de glucosa a nivel hepático, antagoniza la captura de glucosa en adipocitos, e inhibe la diferenciación de mioblastos.<sup>16</sup>

### **Proteína estimulante de acilación (ASP)**

El adipocito no sólo puede ser considerado como un órgano endocrino, sino también como parte del sistema

inmunológico, esto se ve reflejado en la secreción de diversas citocinas y productos de la cascada del complemento.

Es bien sabido que existe una relación entre el sistema endocrino y el sistema inmunológico que se observa de manera clara en el adipocito, con la síntesis de la ASP. La ASP es el producto de la acción del factor D sobre el factor C3 del complemento y su posterior desarginación. Lo anterior se realiza de la siguiente manera: el adipocito en sí mismo secreta proteína B, C3 y el factor D (adipsina), aunque cabe señalar que estos factores son sintetizados en mayor medida por el hígado. La proteína B y el factor C3 se dimerizan creando así el factor C3B, este factor es cortado por el factor D, obteniendo C3a al que posteriormente se le retirará el grupo arginina, obteniendo de esta manera el ASP. Este péptido fue descubierto al tratar de descubrir las causas de la hiperapobetalipoproteinemia en humanos. Cianflone et al., en 1990, purificaron una proteína de 9 kDa tan buena como la insulina para la esterificación de ácidos grasos.<sup>17</sup>

La ASP es un potente esterificador de ácidos grasos, aumenta su captación e inhibe la lipasa sensible a hormona. Además produce un aumento en la liberación de insulina en las células beta.<sup>17,18</sup>

### **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**

Ésta fue la primera citocina descubierta que secreta el tejido adiposo, y ha sido una de las más estudiadas en el metabolismo. La TNF- $\alpha$  es una proteína con un peso molecular de 17 kDa. Ésta no sólo es secretada por el tejido adiposo sino también actúa sobre él, esto gracias a receptores tipo I y tipo II expresados en el adipocito. El RNA mensajero del TNF- $\alpha$ , y su consecuente síntesis en el tejido adiposo, se ha relacionado de manera directamente proporcional al IMC, así como con la resistencia a la insulina, al porcentaje de grasa corporal, y aumento en los triglicéridos.<sup>19</sup>

El TNF- $\alpha$  disminuye la captación por el adipocito de ácidos grasos no esterificados, lo que genera un aumento de ácidos grasos en la circulación, además tiene efectos negativos sobre el receptor de la insulina (genera resistencia) y actúa de manera paracrina y autocrina modificando la expresión de otras adiponectinas como la leptina. Por otro lado, y generando aun mayores complicaciones, esta citocina inhibe la lipólisis, lo que parece ser mediado por perilipinas (ver más adelante).

### **Interleucina 6 (IL-6)**

Esta citocina es secretada por una gran cantidad de células, dentro de las que destacan: macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, adipocitos, e incluso el músculo esquelético; de modo similar al TNF- $\alpha$ , ésta tiene efectos

endocrinos, paracrinos y autocrinos. Es una citocina que pesa alrededor de 22 a 27 kDa, tiene un receptor similar al receptor de la leptina, y para su función es necesario la dimerización y la unión a su receptor transmembranal.<sup>20</sup>

La expresión de la IL-6 es mayor en adipocitos de grasa visceral que en los periféricos, cabe mencionar que el 90% de su síntesis se lleva a cabo en células del tejido adiposo distintas al adipocito (por ejemplo, linfocitos T). La expresión de IL-6 es mayor en pacientes obesos, hasta en un 30% del total de la circulante. En estos pacientes, ésta proviene del tejido adiposo.<sup>21</sup> La IL-6 aumenta la lipólisis y la oxidación de grasas, ésta también se relaciona con la resistencia a la insulina. Se ha descubierto que la IL-6 a nivel hepático provoca resistencia a la insulina y posteriormente diabetes.<sup>21</sup>

### Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El tejido adiposo produce varias proteínas del sistema regulador de la tensión arterial, dentro de éstas se encuen-

tran: renina, angiotensinógeno, angiotensina (AT I y AT II). Debido a que dentro del tejido adiposo se encuentra la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la AT I puede convertirse en AT II. Además existen la quimasa, la catepsina D y G, que también pueden producir AT II; también el tejido adiposo expresa receptores de AT I y II.

La expresión de angiotensinógeno, ECA y de los receptores de AT I, se encuentran en mayor cantidad en la grasa visceral que en la grasa subcutánea. Al igual que otras adiponectinas, este sistema se ve incrementado en la obesidad, lo que explica la relación entre la obesidad y la hipertensión arterial, constituyentes del síndrome metabólico.<sup>22</sup>

Los componentes del tejido adiposo juegan un papel distinto que el de la regulación de la tensión arterial. Se ha observado que el angiotensinógeno (producido por el hígado y en segundo lugar por el tejido adiposo) propicia un aumento en la masa adiposa, esto probablemente a causa del incremento consecuente de la AT II dentro del tejido adiposo. Se ha mostrado que la AT II es capaz de

**Cuadro I.** Moléculas secretadas por el tejido adiposo, la mayoría de ellas parece tener una acción paracrina o autocrina en el propio tejido. Los datos que no se presentan están aún en controversia.

Molécula	Peso molecular	Órgano blanco	Receptor
Leptina	16 kDa	Adipocitos, placenta, m. esquelético, estómago, intestino, SNC	Ob-R
Resistina	~ 12 kDa	Músculo, adipocito, hígado, vasos	¿PPARg?
Adipopectina	30 kDa	Músculo, hígado, adipocito, endotelio	adipo R <sub>1</sub> , adipo R <sub>2</sub>
Angiotensinógeno angiotensina II	~ 57 kDa	Suprarrenales	AT <sub>1</sub> , AT <sub>2</sub>
Adipsina/Proteína estimulante de la acilación (ASP)	14 kDa	Adipocitos	¿?
Receptor del activador peroxisoma proliferante gamma		Hígado, corazón, enterocitos, g. adrenales, endotelio	PPARs
Adipsina/Proteína estimulante de la acilación (ASP)	14 kDa	Adipocito	¿?
Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)	52 kDa	Riñón, pulmón, homeostasis, regulación de la fibronólisis, angiogénesis y metástasis	¿?
TNA-alfa	17 kDa	Todas las células, excepto eritrocitos	TNF-R1 y 2
IL-6	22-27 kDa	Músculo, hígado	
Visfatina	52 kDa	Hígado y músculo esquelético	¿Insulínico?
Apelina		Cerebro, corazón, riñón, músculo, estómago, tejido adiposo, vasos	APJ
Omentina		Hígado, músculo, tejido adiposo subcutáneo	
Metalotioneína			
Factor Agouti			
Estrógenos			
Vitamina D			

promover el crecimiento y la diferenciación del adipocito, al promover la lipogénesis e indirectamente al incrementar la síntesis de prostaglandinas.<sup>23</sup>

### *Inhibidor del activador del plasminógeno*

Es una proteína miembro de la familia de inhibidores de serina proteasa, secretada por múltiples células y dentro de las que se encuentra el tejido adiposo, particularmente en la grasa visceral es donde se secreta en mayor cantidad. Como su nombre lo indica, es una proteína que inhibe la formación del trombo al inhibir al factor activador del plasminógeno. Su incremento se ha asociado con la obesidad, la diabetes mellitus 2 y con el síndrome metabólico; se ha mostrado que la pérdida de peso, la restricción calórica y el ejercicio, reducen sus niveles circulantes.<sup>23,24</sup>

### *Otras adiponectinas*

Se han descubierto nuevas proteínas y moléculas que son secretadas por los diversos componentes del tejido adiposo; sin embargo, aún se desconoce su expresión, regulación y todas sus funciones dentro de la economía. Entre ellas, se pueden mencionar a las siguientes:

- **Visfatina:** se encuentra elevada en la diabetes, así como en estados de obesidad; fue identificada como un factor de colonias de células pre-B, y aparentemente juega un papel secundario en la regulación del metabolismo de la glucosa.<sup>25</sup>
- **Omentina:** es un péptido que, al igual que una gran parte de las adiponectinas, es secretado en mayor cantidad por la grasa visceral; se produce principalmente en el componente estromal del tejido adiposo y su función aún es desconocida, pero llama la atención que esta hormona no se secreta en el tejido adiposo de ratones.<sup>26</sup>
- **Apelina:** es producida por el tejido adiposo como un prepeptido de 77 aa, que da origen a péptidos de 36, 17 y 13 aminoácidos; de estos dos últimos el más activo es una adiponectina que tiene un efecto vasodilatador dependiente del endotelio, debido a la estimulación del óxido nítrico (ON); sin embargo, también tiene efecto vasoconstrictor por su acción sobre la musculatura vascular, aunque cabe resaltar que su efecto final es la vasodilatación. Además tiene propiedades anorexigénicas, angiogénicas y endocrinas (inhibe la secreción de la hormona antidiurética, aumenta la ACTH y el cortisol, suprime el FSH, LH y TSH).<sup>27,28</sup>

### *El tejido adiposo y la inflamación*

Gran parte de las especies «inferiores»; entre ellas, los insectos, utilizan solamente la inmunidad innata como única respuesta a infecciones; esto lo hacen a partir de un órgano llamado «órgano graso», el cual presenta receptores tipo Toll, los cuales responden a componentes de la pared de hongos y bacterias. Este receptor al verse activado inicia la secreción de citocinas inflamatorias; además, él mismo tiene la capacidad de fagocitar y algo sumamente interesante es que actúa sobre el hígado en el almacenamiento de lípidos. Lo que sugiere que el tejido adiposo puede realizar funciones inflamatorias. Actualmente se propone que el tejido adiposo tiene la habilidad de realizar funciones en el sistema inmune relacionadas principalmente con la inmunidad innata.<sup>29</sup>

Para comprender las funciones inflamatorias del tejido adiposo, es necesario reconocer que éste se encuentra integrado no sólo de adipocitos, sino también por macrófagos, preadipocitos, fibroblastos, linfocitos (al parecer pudiesen ser los orquestadores de la respuesta inflamatoria del tejido adiposo), y que además es un órgano altamente vascularizado, lo que permite la distribución de sus secreciones a toda la economía.

Los macrófagos tienen un papel principal en la inflamación, tanto dentro del tejido adiposo como a nivel sistémico; sin embargo, los adipocitos también han demostrado tener propiedades inflamatorias por sí mismos. Al igual que los macrófagos, los adipocitos son sensibles a diversos agentes infecciosos mediante los receptores tipo Toll de lipopolisacáridos, así como a mediadores inflamatorios que provienen de la circulación como el TNF- $\alpha$ , que actúa a través de receptores p55 y p75 estimulando NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-11 e interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ).<sup>29,30</sup>

Los adipocitos, al ser estimulados, ya sea con endotoxinas o por componentes de la pared celular, aumentan la expresión de receptores tipo Toll, receptores de lecitinas y receptores de interleucinas, propiciando así una mayor autoactivación, para poder responder de manera enérgica ante los estímulos externos por medio de diversas citocinas, que pueden actuar de manera local o de manera sistémica como lo son: TNF- $\alpha$ , inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-15, factor de crecimiento de hepatocitos, haptoglobina, factor de complemento B, D, C3, prostaglandina E2 y adipocinas.<sup>30,31</sup>

Cabe señalar que la expresión de la respuesta inmune es diferente durante el desarrollo de los adipocitos; por ejemplo, en el periodo embrionario se expresa en mayor cantidad el NF- $\kappa$ B, y se secretan en mayor medida ciertas interleucinas como la IL-6. Por otra parte, en el adipocito maduro, el receptor inducible de LPS tiene una actividad más reducida.<sup>32</sup>

### *El adipocito en la obesidad*

Cuando una persona se convierte en obesa sus adipocitos se alargan, el tejido adiposo altera su funcionamiento disminuyendo y/o aumentando la producción de sus adipocinas, lo que conlleva a una alteración en el metabolismo y producción de inflamación.

En pacientes obesos se ha descrito que, durante el ayuno, la cantidad de ácidos grasos libres y de glicerol se ve aumentada, lo que conduce a la resistencia a la insulina y a las enfermedades concomitantes. Lo anterior se debe a que en los pacientes obesos existe una falla en la expresión de las perilipinas, éstas son fosfoproteínas encontradas en la superficie de los triacilglicérols que funcionan como «guardianes» de los triacilglicérols, impidiendo la acción de la lipasa, frenando así su liberación, lo que se ve afectado en pacientes obesos.<sup>9,33</sup> Las razones por las cuales el adipocito aumenta la expresión de diversas adipocinas no se han dilucidado.

En 1993 se descubrió que la expresión del TNF- $\alpha$  se encuentra aumentada en el tejido adiposo obeso de ratones. La síntesis de este factor proinflamatorio puede originarse tanto en el adipocito como en las distintas células que se encuentran en dicho tejido. En el tejido adiposo de ratas obesas, la expresión de IL-6 es mayor cuando se activa el adipocito, así como los macrófagos circundantes del tejido adiposo, lo que hace suponer que existe una relación estrecha entre el adipocito y las células que se encuentran a su alrededor, favoreciendo un aumento de la inflamación cuando el adipocito se encuentra obeso.<sup>29,34</sup>

En diversos estudios se ha observado que en animales obesos y en pacientes que presentan síndrome metabólico aumenta el número de macrófagos en el tejido adiposo, y que éstos vuelven a sus valores normales al disminuir la obesidad; por lo tanto, los macrófagos pueden ser la clave para la génesis de la inflamación. Estos macrófagos, como se mencionó antes, no sólo secretan citocinas proinflamatorias, sino que estimulan al adipocito para que también inicie la secreción de sus adiponectinas.<sup>29,30,35</sup>

La población celular predominante en la obesidad son las células T tipo CD8+, con una disminución de células T tipo CD4+. La infiltración de las células T CD8+ antecede a la infiltración de los macrófagos en el tejido adiposo, por lo que se ha propuesto que la célula es la que inicia la cascada inflamatoria del tejido adiposo. Lo anterior se fundamenta en que el número de TCD8+ se encuentra elevado cuando se presenta resistencia de insulina, y que al transferir estas células a ratones con depleción de células T, éstos pueden desarrollar resistencia a la insulina.<sup>36</sup>

La pregunta es: ¿qué hace que los macrófagos y las células T sean reclutados en el tejido adiposo obeso? Existen

varias hipótesis para contestar esta interrogante. Una de ellas plantea que el adipocito al hipertrofiarse secreta cantidades suficientes de interleucinas para que se genere la quimiotaxis de las células T y la activación de éstas, lo que, a su vez, estimula la atracción y activación de macrófagos que estimulan a los adipocitos para secretar citocinas inflamatorias, perpetuando un ciclo de inflamación que tiene repercusiones no sólo en las paracrinias sino a nivel sistémico.<sup>29,36</sup> Otra teoría supone que los ácidos grasos se unen a los macrófagos por medio de sus receptores tipo Toll, los cuales favorecen la síntesis de interleucinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-6. Estas interleucinas viajan por la circulación y llegan al adipocito activando vías de señalización intracelulares como EKR, p38 cinasa, teniendo como fin la síntesis de citocinas inflamatorias y quimioatrayentes, las que su vez atrae a las células T y a más macrófagos, favoreciendo la migración al tejido adiposo por estas células inflamatorias y perpetuando así la inflamación.<sup>37</sup>

Cualquiera que sea el mecanismo, el resultado es que el tejido adiposo en la obesidad expresa un exceso de citocinas como: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-15, factor de crecimiento del hepatocito, factor de complemento B, D, C3, TNF- $\alpha$ , proteína C reactiva, inhibidor del plasminógeno PAI-1 y angiotensina, entre otras.<sup>33</sup>

### *Inflamación y riesgo cardiovascular*

Desde el tiempo de Hipócrates se conoce que las personas obesas tienen un riesgo mayor de morir prematuramente por causas cardíacas, a diferencia de las que no lo son. En algún tiempo se asoció a la inflamación con el riesgo cardiovascular y se pensaba que la inflamación provenía de la placa de ateroma; sin embargo, hoy la postura es contraria y se postula que la inflamación provocada por la obesidad es la causante de las placas de ateroma responsables de la enfermedad coronaria. Este postulado se estableció al demostrar que un paciente con un estado proinflamatorio, como aquéllos que sufren artritis reumatoide o lupus, e incluso pacientes con infecciones sistémicas por bacterias como clamidia, tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares debido a placas del ateroma.<sup>24</sup>

La primera observación de la relación existente entre la inflamación y el riesgo cardiovascular ocurrió en el año 1954. En ese año se descubrió que los niveles plasmáticos de proteína C reactiva se encontraban elevados tras un evento isquémico, y que este aumento se correlacionaba con un mal pronóstico.<sup>38</sup> Posteriormente se encontró que en pacientes que aún no presentaban infarto pero con riesgo elevado de presentarlo, se encontraban niveles altos de PCR; por tanto, la PCR se propuso como un marcador para futuros eventos cardíacos. Con este descubrimiento,

el mundo empezó a investigar acerca de los factores de inflamación, para poder relacionarlos como factores de riesgo y como desencadenantes de un evento isquémico.<sup>39</sup>

Actualmente se conoce que existe una relación incuestionable entre PCR y la obesidad, y con ello el incremento de sufrir una afección cardíaca. Se ha demostrado que en niveles elevados de PCR se asocian con un aumento en las proteínas de adhesión vascular ICAM-1, VCAM-1, E-selectina y P-selectina, que son fundamentales para la formación de la placa de ateroma; pues estas moléculas permiten la adhesión de macrófagos al endotelio, que a la postre, se convertirán en células espumosas tras la fagocitosis dentro del endotelio de material lipídico por la acción de receptores tipo Toll. Además, la P-selectina propicia la agregación plaquetaria, lo que puede condicionar la aparición de trombos en arterias de pequeño calibre como las coronarias, produciendo isquemia al tejido irrigado.<sup>40</sup>

El endotelio no sólo aumenta las moléculas de adhesión, también propicia un desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, por medio del aumento del receptor de la angiotensina 1, el aumento de la síntesis de endotelina 1 y por la inhibición de la síntesis de ON. Todo ello provoca como resultado final vasoconstricción, lo que conlleva a daño vascular, hipertensión y a isquemia coronaria.<sup>41</sup>

La PCR también aumenta la inflamación, pues favorece la síntesis de IL-1 $\beta$ , PAI-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP-1) por el endotelio. Estas citocinas también juegan un papel importante en la génesis de la placa de ateroma y, por tanto, de enfermedad cardiovascular.<sup>42</sup>

Otra de las citocinas que se encuentran estrechamente ligadas a la patología cardíaca (principalmente vascular) es la TNF- $\alpha$ . Ésta, como se ha comentado, es secretada por el tejido adiposo en estados de obesidad, por los macrófagos del sistema inmunitario.<sup>33</sup>

En el endotelio, el TNF- $\alpha$  aumenta la expresión de moléculas de adhesión que propician la pavimentación de monocitos y, por consiguiente, la formación de la placa de ateroma.<sup>43</sup>

Otro de los principales efectos del TNF- $\alpha$  es la estimulación de la síntesis de PCR, lo que genera un círculo vicioso que resulta en la formación de la placa de ateroma y en el aumento del riesgo cardiovascular de la siguiente manera: la ingesta hipercalórica provoca obesidad, el tejido adiposo en estado de obesidad aumenta la síntesis de factores proinflamatorios entre los que destaca el TNF- $\alpha$ , éste provoca aumento de la síntesis de PCR, la cual a su vez aumenta al TNF- $\alpha$  incrementándose así el mismo riesgo.<sup>44,45</sup>

De igual modo que el TNF- $\alpha$ , la IL-6 también aumenta la formación PCR, además la IL-6 disminuye la actividad

de la lipoproteína lipasa, lo que provoca un aumento en la fagocitosis de lípidos por parte de los macrófagos; por ello, al verse aumentada la IL-6 se incrementa el riesgo cardiovascular. Por otro lado, la IL-6 estimula el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, al que se le ha involucrado en la generación de la obesidad central, hipertensión y resistencia a la insulina, todos también riesgos para la producción de isquemia a nivel cardíaco.

## Conclusiones

La participación del tejido adiposo, del sistema inmune y del sistema endocrino, se ha correlacionado estrechamente con la obesidad e inflamación, lo que conlleva al aumento del riesgo cardiovascular, principalmente al propiciar la génesis de placas de ateroma. Además, la obesidad provoca la síntesis de diversas hormonas que también juegan un papel importante en la patología vascular, ya sea incrementando la resistencia a la insulina, o provocando aumento de la tensión arterial, o incluso propiciando inflamación.

El estudio de la obesidad y de todos los factores implicados en ella proporcionará una mejor visión acerca de los futuros blancos farmacológicos para enfermedades subsecuentes como la diabetes o el infarto agudo al miocardio; sin embargo, para poder controlar los efectos a largo plazo que propicia la obesidad, debemos prevenirla con medidas eficientes y certeras, enfocadas a los grupos más vulnerables.

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud, en su página de Internet: [www.who.org](http://www.who.org)
2. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, en la página de internet: <http://calderon.presidencia.gob.mx/prensa/salud/?contenido=36246>
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Disponible en [http://www.insp.mx/ensanut/resultados\\_ensanut.pdf](http://www.insp.mx/ensanut/resultados_ensanut.pdf)
4. Dirección General de Epidemiología 2010. En su página de Internet: <http://www.spps.gob.mx/unidades-de-la-subsecretaria/dgepl.html>
5. Zahng 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: 425-432.
6. Pérez M. El adipocito como órgano endocrino, implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med* 2007; 15: 225-242.
7. Rajala M, Sherer P. Minireview: The adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144: 3765-3773.
8. Miner J. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 2004; 82: 935-941.
9. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res* 2008; 103: 467-476.

10. Shah A, Metha N, Reilly M. Adipose inflammation, insulin, resistance, and cardiovascular disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 638-644.
11. Kubota N, Terauchi Y, Yamuchi T, Kubota T, Moroi J, Matsui J et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277: 25863-25866.
12. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
13. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
14. Patel L, Buckels AC, Kinghorn et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulates by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 427-476.
15. Blagojevic B, Kratchmarova I, Nielsen M et al. Inhibition of adipocyte differentiation by resistin-like molecule alpha. *J Biol Chem* 2002; 277: 42011-42016.
16. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-β selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-230.
17. Maslowska M, Scantlebury T, Germinario R, Cianflone K. Acute *in vitro* production of acylation stimulating protein in differentiated human adipocytes. *J Lipid Res* 1997; 38: 1-11.
18. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: An update. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 355-365.
19. Ahren BP, Havel PJ, Pacini G, Cianflone K. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1037-1043.
20. Bruun JM, Lihn AS, Verdih C, Pedesen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: *in vivo* and *in vitro* investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E527-533.
21. Greenberg A, Obin M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 461S-465S.
22. Senn JJ, Klover PJ, Novak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furianetto RW, Mooney RA. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 13740-13746.
23. Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 1-9.
24. Berg A, Scherer P. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research* 2005; 96: 939-949.
25. Kishore P, Li W, Tonelli J, Lee D, Koppaka S, Zhang K, Lin Y, Kehlenbrink S, Scherere P, Hawkins M. Adipocyte-derived factors potentiate nutrient-induced production of plasminogen activator inhibitor-1 by macrophages. *Sci Transl Med* 2010; 2: 2015.
26. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, Carter RA, Tichnsky DS, Madan AK. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periaortointimal and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 810-815.
27. Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laureli I, Muller C, Dray C, Schaeffer P, Hérault JP, Savi P, Bono F, Valet P. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *The FASEB Journal* 2008; 22: 4146-4153.
28. Moreno-Aliaga M, Lorente-Cebrián S, Pérez-Echarri N, Martínez-Hernández J. Visfatina, apelina y nuevas moléculas del síndrome metabólico. *Rev Esp Obes* 2008; 6: 205-214.
29. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discovery Medicine* 2009; 8: 55-60.
30. Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, Hawkins M, Yudkin JS. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol* 2009; 29: 210-229.
31. Perry C, Sattar N, Petrie J. Adipose tissue: passive sump or active pump. *The Br J Diabetes Vasc Dis* 2001; 1: 110-114.
32. Harkins J, Moustaid-Moussa N, Chung Y, Penner K, Pestka J, North C, Claycombe K. Expression of Interleukin-6 is greater in preadipocytes than in adipocytes of 3T3-L1 Cells and C57BL/6J and ob/ob Mice. *J Nutr* 2004; 134: 2673-2677.
33. Coppack S. Adipose tissue changes in obesity. *Biochemical Society Transactions* 2005; 33: 1049-1052.
34. Kabayama K, Sato T, Kitamura F, Uemura S, Kang BW, Igarashi Y, Inokuchi J. TNFα-induced insulin resistance in adipocytes as a membrane microdomain disorder: involvement of ganglioside GM3. *Glycobiology* 2005; 15: 21-29.
35. Yamashita A, Soga Y, Iwamoto Y, Yoshizawa S, Iwata H, Kokeguchi S, Takashiba S, Nishimura F. Macrophage-adipocyte interaction: Marked interleukin-6 production by lipopolysaccharide. *Obesity* 2007; 15: 2549-2552.
36. Ilan Y, Maron R, Tukpah AM, Maioli TU, Murugalyan G, Yang K, Wu HY, Weimer HL. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *PNAS* 2010; 107: 9765-9770.
37. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 23-35.
38. Kroop IG, Shackman NH. Level of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954; 86: 95-97.
39. Vasan R, Sullivan L, Roubenoff R et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1486-1491.
40. Driessen W, Danila D, Conyers J, McPherson D, Kee P. Abstract 350: Detection of VCAM-1 expression in inflammatory atherosclerosis using targeted ultrasound-based molecular imaging. *Circulation* 2009; 120: S326.
41. Gössl M, Lerman A. Endothelin beyond a vasoconstrictor. *Circulation* 2006; 113: 1156-1158.
42. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003; 21: 315-25.
43. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868-874.



44. Abramson JL, Lewis C, Murrah NV, Anderson GT, Vaccarino V. Relation of C-Reactive protein and tumor necrosis factor- $\alpha$  to ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Am J Cardiol* 2006; 98: 649-652.
45. Mussad S, Haynes E. Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 98-114.
46. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-Reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-334.

Correspondencia:

Dra. en CBM Bertha Prieto Gómez  
Profesor Titular B, T.C.  
Lab. 501, Departamento de Fisiología,  
Facultad de Medicina. UNAM  
Teléfono: (525) 5623-2346  
Fax: (525) 5623-2341  
E-mail: prieto@servidor.unam.mx