



TEMA 1 -2018:

Tejido adiposo como órgano endocrino: Modelo de morbilidad en el síndrome metabólico entre otros.

Recibido: 27/07/2018

Aceptado: 15/09/2018

¹ Fernando Morales González

² Jazmín Jimenez Badilla

¹ Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas, Sistema de Estudios de Postgrado de la Universidad de Costa Rica. Médico Residente en Medicina Interna, Sistema de Estudios de Postgrado de la Universidad de Costa Rica- Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fmorales@medicos.cr

² Estudiante de Maestría en Nutrición Clínica y Dietética, Universidad Internacional Iberoamericana. Licenciada en Nutrición.

Resumen

El tejido adiposo se ha considerado inicialmente como un reservorio energético sobre el cual dicho entendimiento se ha ampliado profundamente concediéndole de manera creciente un rol metabólico, endocrinológico e inmunológico cada vez mayor principalmente por su correlación en el estado patológico a múltiples morbilidades mayores de alta prevalencia y mortalidad. Siendo quizá la patología cardiovascular el principal exponente de mortalidad en el perfil epidemiológico de países desarrollados y de múltiples países en vías de desarrollo se hace especial énfasis en el síndrome metabólico como una de las traducciones mórbidas más relevantes al estudiar la adiposidad excesiva.

Abstract

Adipose tissue has initially been considered as an energetic reservoir on which this understanding has been profoundly broadened, giving it increasingly a metabolic, endocrinological and immunological role, mainly due to its correlation in the pathological state to multiple major morbidities of high prevalence and mortality. Being perhaps the cardiovascular pathology the main exponent of mortality in the epidemiological profile of developed countries and of many developing countries, special emphasis is placed on the metabolic syndrome as one of the most relevant morbid translations when studying adiposity excess.

Palabras clave

Adiposidad; tejido adiposo; síndrome metabólico; resistencia a la insulina; obesidad. Fuente: NLM, MeSH.

Key words

Adiposity; adipose tissue; metabolic syndrome; insulin resistance; obesity. Source: NLM, MeSH.

Introducción

El tejido adiposo (TA) es una fuente importante de citocinas y esa adiposidad contribuye con un medio predominantemente proinflamatorio principalmente en su región visceral comportandose como un órgano endocrino dinámico, así como un tejido metabólico muy activo. (1)

La obesidad se caracteriza por un aumento en el número de células grasas, el tamaño de las células grasas o una combinación de ambos. Más recientemente, hay evidencia de que la inflamación de bajo grado dentro del tejido adiposo produce una disregulación de la producción de adipocitocinas, lo que contribuye a la fisiopatología del síndrome metabólico. En el estado obeso, el tejido adiposo está infiltrado por macrófagos inflamados que liberan TNF- α e IL-6, lo que vincula la obesidad, la inflamación y la resistencia a la insulina. (2)

El TA produce y secreta factores inflamatorios, que son bien conocidos por tener un papel importante en el proceso aterosclerótico. Colectivamente, estos factores se llaman adipocitocinas o adipocinas. Estos incluyen TNF, leptina, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), IL-6, resistina y angiotensinógeno. Los niveles séricos de adipocinas están elevados en humanos y animales con exceso de adiposidad, y la grasa visceral parece producir varias de estas adipocinas más activamente que el tejido adiposo subcutáneo. (3)

Es importante destacar que la distribución del tejido adiposo visceral y subcutáneo difiere entre hombres y mujeres. Una mayor capacidad de respuesta del tejido adiposo visceral a los factores lipolíticos, así como la administración directa de adipocinas y ácidos grasos libres al hígado, vincula el tejido adiposo visceral a un estado proinflamatorio que puede afectar el metabolismo hepático y la homeostasis corporal total. (4) El tejido adiposo subcutáneo, por otro lado, es el principal productor de leptina que ejerce algunos beneficios metabólicos sobre la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de la glucosa y los lípidos. (5)

El exceso de peso corporal como marcador de aumento de adiposidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar y morir a causa de muchas enfermedades, incluido el cáncer, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. (6)

La relación epidemiológica entre la adiposidad visceral y la enfermedad metabólica degenerativa es robusta, pero los vínculos causales han sido difíciles de establecer. El crédito para el primer reconocimiento formal de que las distribuciones particulares de la grasa corporal humana pueden asociarse con la enfermedad metabólica generalmente se da al médico francés Jean Vague, quien publicó una serie de documentos durante la década de 1950 que informaban que en la parte superior del cuerpo (androide) la obesidad se encontró con mayor frecuencia en individuos que padecen diabetes, gota y aterosclerosis que la obesidad de la parte inferior del cuerpo (ginecoide). (7) (8)

Puede denominarse síndrome metabólico (SM) al conjunto de diversas alteraciones metabólicas que puede experimentar el ser humano, este síndrome está constituido por factores como la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial y la hiperglucemia. (9)

Cuando se habla de esta patología, se toma en cuenta un grupo de problemas de salud causados por la combinación tanto de factores genéticos como de factores asociados al estilo de vida, existe una relación evidente entre la sobrealimentación y la ausencia de actividad física; ello se asocia al exceso de grasa corporal, generalmente acumulada a nivel abdominal, por su parte la inactividad física favorece el desarrollo de insulinoresistencia. (10)

Discusión

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición norteamericana (NHANES) III señaló que la prevalencia de este síndrome en Estados Unidos es de 34 % hombres y 35% mujeres. Por otra parte, un estudio en Francia, en población entre las edades de 30 y 64 años, mostró que la prevalencia es menor del 10% para cada sexo, el 17,5 % de los afectados son de edades entre 60 y 64 años de edad. (11)

Fisiopatología del Síndrome Metabólico

La primera definición oficial del síndrome metabólico fue establecida por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1998. En concreto, esta definición afirmaba que el síndrome está definido por la presencia de diabetes tipo 2 o alteración de la tolerancia a la glucosa, coincidiendo con al menos dos de los cuatro factores que se citan a continuación: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y rastros de proteína en la orina (microalbuminuria). (12)

La fisiopatología del síndrome no está completamente dilucidada, la resistencia a la insulina es considerada como la responsable mayor de las distintas anomalías que se presentan, principalmente la hiperglucemia, la HTA, el aumento en la producción hepática de la VLDL y triglicéridos, y la estimulación de la proliferación endotelial, por acción sobre receptores endoteliales, causante del inicio del proceso de aterosclerosis. (13)

La insulinoresistencia es aquella definida como la incapacidad de cierta cantidad de insulina endógena o exógena para aumentar la cantidad la entrada y salida de la glucosa por varios tejidos periféricos, como el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. (14)

Los ácidos grasos libres (FFA) se liberan de manera abundante a partir de la masa total del tejido adiposo, pero estos ácidos provocan en el hígado que se aumente la producción de glucosa, triglicéridos y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Es muy común encontrar anomalías en los lípidos/lipoproteínas entre las cuales se hallan disminución del colesterol de las HDL y un aumento de las LDL. Los FFA también causan una disminución de la sensibilidad de la insulina en los músculos, al inhibir la recaptación de glucosa regulada por dicha hormona. Otros factores relacionados son la disminución en el fraccionamiento de glucosa que conlleva a la formación de glucógeno y más acumulación de los lípidos en los triglicéridos. Los constantes aumentos de la glucosa circulante y de los FFA provoca que aumente la secreción de insulina por el páncreas y por tal motivo, se da la hiperinsulinemia. (15)

Esta última provoca que se haga más intensa la reabsorción de sodio y que se aumente la actividad del sistema nervioso simpático, lo cual causa hipertensión y que se genere un aumento de los FFA circulantes. (15)

La genética del síndrome metabólico no es sencilla, se recogieron 44 loci asociados con la obesidad en estudios genómicos y de ligamiento. Las regiones 3p, 15p y 18q están asociadas con la obesidad y la diabetes. También la región 7q, donde se localiza el gen de la leptina, parece relacionarse con la hiperinsulinemia, la hipertensión y la obesidad. (16)

Colektivamente, los estudios genéticos y genómicos combinados con la aleatorización mendeliana han proporcionado evidencia invaluable sobre que la adiposidad generalizada y central casi con certeza tienen un papel causal en el desarrollo de la enfermedad cardiometabólica; está surgiendo un papel causal para los rasgos de adiposidad en el desarrollo de subtipos de apoplejía; y los mediadores potenciales de la adiposidad en la enfermedad cardiometabólica, además de los factores de riesgo convencionales como la presión arterial incluyen resistencia a la insulina, metilación del ADN y metabolitos sanguíneos múltiples. (17)

Bases para el diagnóstico

La definición del SM varía según los distintos consensos internacionales. Cuatro grupos han planteado criterios diagnósticos: la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo de Estudio para la Resistencia a la Insulina (EGIR), el consenso del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) y el consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). (18)

En general, mantienen los criterios, pero discrepan en su medición y puntos de corte. Los consensos de la IDF y del NCEP ATP III eran los más utilizados y difundidos. Este último requiere la presencia de al menos 3 de los siguientes 5 criterios para el diagnóstico: Obesidad central, elevación de triglicéridos, C-HDL bajo, hipertensión arterial y alteración de la glicemia de ayunas (mayor a 110 mg/dl), sin establecer categorías entre los factores. (18)

Posteriormente, la American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) sugirió considerar 100 mg/dL como punto de corte para la glicemia de ayunas. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) establece como requisito básico la presencia de obesidad central y la medición de la circunferencia abdominal. (19)

La principal diferencia entre estas definiciones es que los criterios de IDF consideran la obesidad central como un componente esencial del síndrome metabólico, mientras que los criterios de AHA se centran en la acumulación de factores de riesgo metabólicos.(20)

En 2009, IDF, NHLBI, AHA y otras organizaciones unificaron sus criterios, y estos nuevos criterios son esencialmente similares a los criterios de AHA / NHLBI. (21)

■ **Tabla No. 1. Criterios armonizados multiinstitucionales* para el diagnóstico clínico del síndrome metabólico del 2009**

Medición	Punto de corte categórico
Circunferencia abdominal aumentada	Definido por género, población y país
Triglicéridos elevados (o uso de tratamiento para ello)	$\geq 150\text{mg/dL}$
Colesterol de baja densidad (HDL-C) reducido	$< 40\text{mg/dL}$ hombres, $< 50\text{mg/dL}$ mujeres
Hipertensión arterial (o uso de tratamiento para ello)	$\geq 130\text{mm Hg}$ Sistólica $\geq 85\text{mm Hg}$ Diastólica
Glicemia en ayunas elevada (o uso de tratamiento para ello)	$\geq 100\text{mg/dL}$

Fuente: (21)

*Grupo de Trabajo de la Federación Internacional de Diabetes sobre Epidemiología y Prevención (IDF); Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre(NHLBI); Asociación Americana del Corazón(AHA); Federación Mundial del Corazón(WHF); Sociedad Internacional de Aterosclerosis(IAS); y Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad(IASO).

El punto de corte propuesto de circunferencia abdominal para Costa Rica no se encuentra bien dilucidado, por el momento se utiliza el corte propuesto por la Federación Internacional de Diabetes para originarios étnicos de América Central y del Sur de 90cm en hombres y 80cm en mujeres. (22)

En un metanálisis de 22 estudios con 12.199 casos de cáncer de tiroides se encontró un riesgo estadísticamente significativo del 25% de cáncer de tiroides en personas con sobrepeso y un riesgo de cáncer de tiroides 55% mayor en individuos obesos en comparación con sus pares de peso normal. Con un aumento de riesgo conferido: Cada aumento de 5 unidades en el índice de masa corporal (IMC) se asoció a 30%, 5 kg de aumento de peso se asoció a 5%, 5 cm de aumento en la cintura o circunferencia de la cadera se asoció a 5% y 0.1 unidades de aumento en la relación cintura-cadera se asoció a 14% de aumento. (23)

Otro estudio realizando una revisión sistemática con 204 metanálisis investigó las asociaciones entre siete índices de adiposidad y el desarrollo o la muerte a partir de 36 cánceres primarios y sus subtipos, encontrando evidencia fuerte de asociación significativa entre 11 histologías neoplásicas, a saber: adenocarcinoma esofágico, mieloma múltiple, cáncer de cardiaca gástrico, colon, recto, sistema de vías biliares, páncreas, mama, endometrio, ovario y riñón. (24)

En términos de mortalidad por neoplasias también se ha encontrado que los pacientes de esta patología con adiposidad subcutánea inferior tienen un mayor riesgo de mortalidad y que los pacientes con una adiposidad subcutánea alta experimentaron un tiempo medio de supervivencia significativamente mayor en comparación con aquellos con una adiposidad subcutánea inferior. Además, tener una adiposidad visceral alta sin una alta adiposidad subcutánea aumenta el riesgo de mortalidad. Esto correlaciona con las implicaciones inmunoinflamatorias que se registran principalmente a costa del componente visceral. (25)

En el modelo de la afección cardiovascular más allá de los efectos clásicos descritos por el SM se debe tomar en cuenta al aumento del gasto cardíaco relacionado con la obesidad, la hipertensión, la disregulación metabólica y el estrés oxidativo, la apnea obstructiva del sueño, el aumento de la grasa epicárdica y la infiltración grasa miocárdica contribuyen a la hipertrofia excéntrica y concéntrica característica de la insuficiencia cardíaca relacionada con la obesidad. La miocardiopatía por obesidad es independiente de los efectos cardíacos de la hipertensión, la diabetes y la aterosclerosis y, a menudo, es poco reconocida.(26)

A nivel endotelial hay niveles aumentados de moléculas de adhesión a la circulación; E-selectina, P-selectina y molécula de adhesión intracelular-1. La vasodilatación endotelial dependiente se ve afectada por la obesidad, especialmente la obesidad visceral. (27)

En el campo de las enfermedades autoinmunes también se ha descrito el papel de esta condición por cuanto se ha encontrado que la adiposidad visceral se asocia con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluida la inflamación vascular en la psoriasis. Esta relación con la inflamación vascular se mantuvo sólida más allá de los factores de riesgo cardiovascular para la adiposidad visceral en comparación con la adiposidad subcutánea. Después del tratamiento de la psoriasis, la mejoría en la inflamación vascular y la adiposidad visceral en un estudio con uso de tomografía de emisión de positrones (PET) sugiere que la modulación del volumen adiposo visceral puede jugar un papel en la reducción de la inflamación vascular y el posterior riesgo de enfermedad cardiovascular en un estado inflamatorio crónico. (28)

Conclusiones

El tejido adiposo se ha dejado de entender como un simple reservorio de moléculas energéticas potenciales sino en realidad como un intrincado órgano con funciones endocrinológicas e inmunológicas.

El síndrome metabólico es una entidad clínica de asociaciones nosológicas con una relación fisiopatológica en común que requieren de un abordaje integral para su adecuado manejo clínico. El mismo es actualmente un problema de salud pública tanto en países industrializados principalmente como en vías de desarrollo que al ser el modelo patológico con mayores implicaciones en mortalidad debe ser claramente entendido.

Dentro de su variada fisiología se propone a la resistencia a la insulina como el eje fisiopatológico con implicaciones no solo en el metabolismo de la glucosa sino además en adiposidad, tono vascular y presión arterial, proliferación celular y oncogénesis entre otros lo cual lo hace un blanco terapéutico idóneo.

Al intentar realizar un abordaje genético de esta entidad la cantidad de loci involucrados en la producción proteica clave para la regulación energética entre otras funciones alteradas en esta patología son tan variados que se describe como poligenética con múltiples cromosomas implicados dificultando su completo entendimiento a la fecha.

Referencias Bibliográficas

1. Lyon CJ Law RE Hsueh WA. *Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis*. Endocrinology. junio de 2003;144(6):2195-200.
2. Coelho M Oliveira T Fernandes R. *State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ*. Arch Med Sci. 2013;2:191-200.
3. Ahima RS Flier JS. *Adipose tissue as an endocrine organ*. Trends Endocrinol Metab TEM. octubre de 2000;11(8):327-32.
4. Girard J Lafontan M. *Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism*. Diabetes Metab. noviembre de 2008;34(5):439-45.
5. Ebadi M Baracos VE Bathe OF Robinson LE Mazurak VC. *Loss of visceral adipose tissue precedes subcutaneous adipose tissue and associates with n-6 fatty acid content*. Clin Nutr. diciembre de 2016;35(6):1347-53.
6. Dixon JB. *The effect of obesity on health outcomes*. Mol Cell Endocrinol. marzo de 2010;316(2):104-8.
7. Vague J. *The Degree of Masculine Differentiation of Obesities*. Am J Clin Nutr. 1 de enero de 1956;4(1):20-34.
8. Montague CT O'Rahilly S. *The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity*. Diabetes. 1 de junio de 2000;49(6):883-8.
9. Weiss R Bremer AA Lustig RH. *What is metabolic syndrome, and why are children getting it?: Metabolic syndrome in children*. Ann N Y Acad Sci. abril de 2013;1281(1):123-40.
10. Roberts CK Hevener AL Barnard RJ. *Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training*. En: Terjung R, editor. Comprehensive Physiology [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013 [citado 5 de junio de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c110062>

11. Ford ES Giles WH Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 16 de enero de 2002;287(3):356-9.
12. Crepaldi G Maggi C.S. El síndrome metabólico: Un contexto histórico. *Diabetes Voice*. 51(1):8-10.
13. Park SK Larson JL. The Relationship Between Physical Activity and Metabolic Syndrome in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2014;29(6):499-507.
14. Shin J-A Lee J-H Lim S-Y Ha H-S Kwon H-S Park Y-M et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J Diabetes Investig*. julio de 2013;4(4):334-43.
15. Yadav D Choi E Ahn SV Baik SK Cho Y zoo Koh SB et al. Incremental Predictive Value of Serum AST-to-ALT Ratio for Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG Study. Lu S-N, editor. *PLOS ONE*. 25 de agosto de 2016;11(8):e0161304.
16. Laclaustra Gimeno M Bergua Martínez C Pascual Calleja I Casasnovas Lenguas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol Supl*. enero de 2005;5(4):3D-10D.
17. Holmes MV Pulit SL Lindgren CM. Genetic and epigenetic studies of adiposity and cardiometabolic disease. *Genome Med* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 7 de mayo de 2018];9(1). Disponible en: <http://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-017-0474-5>
18. Eckel RH Grundy SM Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. abril de 2005;365(9468):1415-28.
19. Martínez R G Alonso K R Novik A V. Síndrome metabólico: Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. *Rev Médica Chile* [Internet]. mayo de 2009 [citado 5 de junio de 2018];137(5). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000500014&lng=en&nrm=iso&tlng=en
20. Yamagishi K Iso H. The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. *Epidemiol Health*. 6 de enero de 2017;39:e2017003.
21. Alberti KGMM Eckel RH Grundy SM Zimmet PZ Cleeman JI Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 de octubre de 2009;120(16):1640-5.
22. Garvey WT Mechanick JI Brett EM Garber AJ Hurley DL Jastreboff AM et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. julio de 2016;22(Supplement 3):1-203.
23. Schmid D Ricci C Behrens G Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis: Adiposity and thyroid cancer. *Obes Rev*. diciembre de 2015;16(12):1042-54.
24. Kyrgiou M Kalliala I Markozannes G Gunter MJ Paraskeva E Gabra H et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 28 de febrero de 2017;j477.
25. Ebadi M Martin L Ghosh S Field CJ Lehner R Baracos VE et al. Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *Br J Cancer*. 27 de junio de 2017;117(1):148-55.
26. Wong C Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. septiembre de 2007;4(9):480-90.
27. Arcaro G Zamboni M Rossi L Turcato E Covi G Armellini F et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. septiembre de 1999;23(9):936-42.
28. Rivers JP Powell-Wiley TM Dey AK Rodante JA Chung JH Joshi AA et al. Visceral Adiposity in Psoriasis is Associated With Vascular Inflammation by 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Beyond Cardiometabolic Disease Risk Factors in an Observational Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. febrero de 2018;11(2):349-57.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no se dieron situaciones de conflicto de interés en este reporte.