



EL TEJIDO ADIPOSO COMO ÓRGANO ENDÓCRINO

MATERIAL DE APOYO PARA EL CURSO DE FISIOLÓGÍA DE LA FACULTAD
DE VETERINARIA

JULIA GIRIBONI Y MADELEINE GUERRERO
DEPARTAMENTO DE BIOCIENCIAS VETERINARIAS, UNIDAD ACADÉMICA FISIOLÓGÍA
Facultad de Veterinaria, Udelar



Contenido

1. Introducción	1
2. Histología del tejido adiposo.....	1
3. Tejido adiposo blanco	3
3.1 Histología del tejido adiposo blanco.....	3
3.2 Metabolismo del tejido adiposo blanco	3
4. Tejido adiposo pardo.....	5
5. Plasticidad del tejido adiposo.....	6
6. Endocrinología del tejido adiposo: las adipocinas	8
6.1 Leptina	8
6.2 Adiponectina.....	12
6.3 Resistina.....	13
6.4 Visfatina.....	14
6.5 Citocinas proinflamatorias	15
7. Otras funciones endócrinas del tejido adiposo.....	15
7.1 Metabolismo de los esteroides sexuales	15
7.2 Coagulación sanguínea	16
7.3 Sistema renina-angiotensina	16
8. Mantenimiento de la homeostasis de la glucosa	16
8.1 Endocrinología metabólica durante el período posprandial y el ayuno.....	17
9. Referencias bibliográficas	22

Lista de abreviaturas

ACTH	Hormona corticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DHT	Di-hidrotestosterona
GLUT	Transportador de glucosa
IL	Interleucina
IRS	Receptor de insulina
LHS	Lipasa hormono sensible
LPL	Lipoproteín lipasa
NPY	Neuropéptido Y
PAI-1	Inhibidor del activador de plasminógeno
POMC	Proopiomelanocortina
T3	Triyodotironina
TAB	Tejido adiposo blanco
TAG	Triácilglicéridos
TAP	Tejido adiposo pardo
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
UCP-1	Proteína desacoplante tipo 1
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

1. Introducción

Además de su función más conocida como reservorio de energía química, el tejido adiposo cumple con otras funciones importantes como la termorregulación corporal, modelar la superficie corporal y ocupa espacios entre los tejidos y órganos, manteniéndolos en sus posiciones. A esto se suma que en los últimos años, el tejido adiposo dejó de ser visto como un mero tejido de reserva energética para ser considerado como el órgano endócrino más extendido en el organismo. Como órgano endócrino que es, el tejido adiposo secreta gran variedad de sustancias, denominadas *adipocinas*, que ejercen numerosas funciones implicadas en la homeostasis energética y el control del peso corporal. Las adipocinas son moléculas bioactivas y actúan fundamentalmente en el cerebro, el músculo y el hígado, pero también actúan sobre otros sistemas y estructuras del organismo, como el sistema reproductor, el sistema inmune y los vasos sanguíneos.

2. Histología del tejido adiposo

El tejido adiposo es un tipo de tejido conectivo formado por adipocitos asociados de forma libre dentro de una matriz de fibras de colágeno. Si bien la unidad funcional es el adipocito (célula especializada en el almacenamiento de grasa en forma de triácilglicéridos –TAG–), éste no es el único tipo celular, ni siquiera el más abundante. Entre los otros tipos celulares del tejido adiposo se han descrito células madre, pre-adipocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células endoteliales. El tejido adiposo está presente en todos los mamíferos y en algunas especies de animales no mamíferos, y se localiza debajo de la piel (grasa subcutánea), rodeando los órganos internos (grasa visceral), en la médula ósea y en las glándulas mamarias. La grasa subcutánea cumple funciones importantes en la termorregulación, mientras que la grasa visceral sirve de protección a los órganos internos.

Existen dos tipos principales de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco (TAB) y tejido adiposo pardo (TAP) (Figura 1), que se diferencian por: 1) las características

morfológicas de sus células, 2) su color (en su estado fresco), vascularización e innervación, 3) su localización y 4) las funciones que realizan.

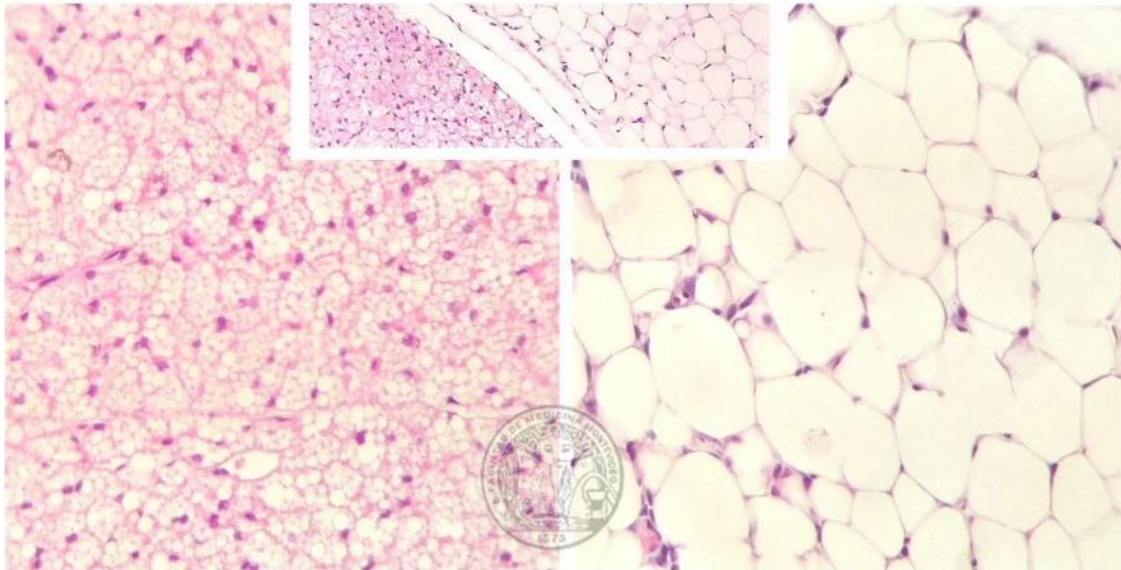


Figura 1. Corte histológico de tejido adiposo pardo (izquierda) y blanco (derecha) teñido con hematoxilina-eosina. En el tejido adiposo blanco se observa una única gota lipídica mientras que en el tejido adiposo pardo se observan múltiples gotas de menor tamaño. Imagen tomada del sitio web del Departamento de Histología y Embriología de la Facultad de Medicina de la Udelar (<http://www.histoemb.fmed.edu.uy/node/348>).

Además, aunque ambos tipos de tejidos derivan de células mesenquimatosas, lo hacen a partir de poblaciones celulares diferentes. Los adipocitos blancos y pardos se originan a partir de células precursoras diferentes, que, por inducción hormonal o acción de diferentes elementos (citocinas, factores de crecimiento, nutrientes, etc.), inician el proceso de adipogénesis a partir del cual se diferencian morfológica y funcionalmente, dando lugar a los adipocitos maduros. Los adipocitos del TAP se originan a partir de una población de células mesodérmicas caracterizadas por la expresión de los marcadores moleculares de la línea muscular (*Myf5* y *Pax7*), mientras que las células del TAB derivan de otra población de células mesodérmicas que no expresan estos marcadores.

El balance entre las áreas de TAB y TAP se modifica en respuesta a distintos factores como pueden ser el frío, el calor, la obesidad, la edad, etc. Las diferencias funcionales y el equilibrio entre la cantidad de TAB y de TAP contribuyen al mantenimiento del balance energético del organismo.

3. Tejido adiposo blanco

3.1 Histología del tejido adiposo blanco

El TAB es el tejido adiposo más abundante del organismo. Recibe también el nombre de tejido adiposo unilocular, ya que sus adipocitos presentan una única gota de lipídica. Esta gota está compuesta fundamentalmente por TAG en estado semilíquido que ocupa la mayor parte del citoplasma, por lo que el núcleo y el resto de los organelos y la mayor parte del citoesqueleto se ubican en la periferia, muy próximos a la membrana plasmática (Figura 2). Alrededor de la gota lipídica hay filamentos intermedios de vimentina (proteína que forma parte del citoesqueleto), que son los encargados de movilizar la gota lipídica al exterior celular.

Los adipocitos blancos son células de gran tamaño (de 50 a más de 100 μm de diámetro) que cuando se encuentran aisladas adoptan forma redondeada, pero en el tejido, cuando se unen entre sí mediante fibras reticulares de colágeno tienen forma poliédrica. Los adipocitos blancos están rodeados por una capa fina de glicocáliz y por gran cantidad de vasos sanguíneos, y se unen entre sí formando lobulillos, que además se unen entre sí formando lóbulos adiposos.

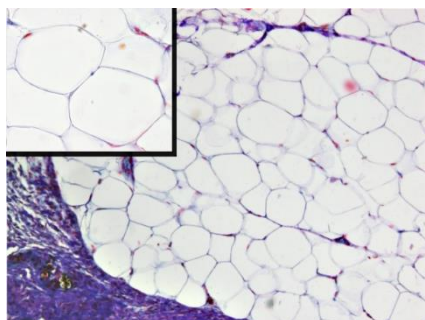


Figura 2. Corte histológico de tejido adiposo blanco visceral de ratón (teñido con tricrómico de Masson). Nótese cómo la gota de lípidos ocupa gran parte del citoplasma celular y la disposición periférica del núcleo. Tomado del Atlas de histología vegetal y animal de Megías et al. (2019).

3.2 Metabolismo del tejido adiposo blanco

El TAB es el principal tejido que almacena energía en el organismo, además de cumplir la función de aislamiento y protección mecánica para algunos órganos vitales. Su función como almacén de lípidos es crucial, ya que disminuye los efectos negativos de los ácidos grasos circulantes y evita la formación de depósitos lipídicos ectópicos. El tejido adiposo

almacena lípidos principalmente bajo la forma de TAG, que están compuestos por moléculas de glicerol esterificado con tres ácidos grasos. Los adipocitos maduros del TAB tienen toda la maquinaria celular necesaria para la lipogénesis y la captación de glucosa, así como para la lipólisis. De esta manera, cuando el aporte de energía al organismo es excesivo o el gasto energético disminuye, el exceso de energía se deposita eficientemente en el TAB principalmente en forma de TAG (lipogénesis). Por otro lado, frente a una situación de escasez de ingesta energética o incremento del gasto energético, el TAB moviliza los depósitos de lípidos liberando ácidos grasos y glicerol (lipólisis), que son transportados a los tejidos a través de la sangre, donde serán oxidados para obtener energía.

Lipogénesis y lipólisis en el tejido adiposo

En la lipogénesis del tejido adiposo, la principal fuente de TAG no es la síntesis *de novo* de ácidos grasos, sino que proviene de los quilomicrones y las VLDL (*very low density lipoprotein*) liberadas por el hígado, que se encuentran en la circulación. Estos TAG son hidrolizados por la enzima lipoproteín-lipasa (LPL), que se encuentra en la pared de los capilares del tejido adiposo, dando lugar a la liberación de ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos son captados a través de transportadores específicos por los adipocitos, donde se re-esterifican con glicerol dando lugar a TAG.

Durante la lipólisis, los TAG se hidrolizan en los adipocitos dando lugar a la liberación de ácidos grasos y glicerol al torrente sanguíneo. Esta reacción está catalizada por la lipasa hormono-sensible (LHS) y otras lipasas del tejido adiposo, que producen ácidos grasos libres y glicerol a partir de los TAG. Los ácidos grasos son liberados a la sangre y son transportados hasta los distintos tejidos donde serán oxidados. El glicerol se utiliza como intermediario de la glucólisis, por lo que también participa en la liberación de energía. Durante el ayuno la gota lipídica disminuye de tamaño como consecuencia de la liberación gradual de TAG, pudiendo observarse varias gotas de menor tamaño. Por el contrario, en situaciones de exceso de energía, la insulina inhibe la LHS y por lo tanto la lipólisis. Además, la insulina estimula la lipogénesis en el TAB porque estimula la captación de la glucosa para la síntesis de TAG, estimulando por ende el almacenamiento de energía en forma de grasa. La movilización de lípidos desde y hacia el TAB constituye el principal mecanismo de regulación a largo plazo del peso corporal, y está regulado por

la insulina, como se mencionó anteriormente y por la leptina, como se explicará más adelante (ver sección 5.1).

El peso corporal también se regula a corto plazo, a través del control cotidiano del apetito y del metabolismo energético. Esta regulación ocurre a través de la actividad de la grelina y el péptido Y, dos hormonas gastrointestinales con funciones antagónicas. Por un lado, la grelina (sintetizada y liberada por las células del estómago) estimula el apetito, y por otro, el péptido Y (secretado en el intestino) lo inhibe. Además, los niveles plasmáticos de grelina están inversamente relacionados con el peso corporal. El aumento en el peso corporal es consecuencia de un aumento de la ingesta, pero también porque la grelina estimula cambios morfogenéticos en el TAB al estimular la diferenciación de los preadipocitos a adipocitos e inhibir la apoptosis de los adipocitos. Además, la grelina inhibe la lipólisis, inhibe la oxidación lipídica y aumenta la lipogénesis y captura de TAG en los adipocitos.

4. Tejido adiposo pardo

El TAP recibe su nombre por su coloración más oscura, la que se debe a la abundancia de citocromooxidasa dentro de las mitocondrias de los adipocitos y a su irrigación profusa. Los adipocitos del TAP son multiloculares, ya que presentan múltiples y pequeñas gotas lipídicas, suelen tener forma poliédrica y son de menor tamaño que los que se encuentran en el TAB, con un diámetro de entre 30 y 40 μm (Figura 3). Además de contener mayor cantidad de vasos sanguíneos, el TAP también recibe una innervación mucho más abundante que el TAB. A diferencia de los adipocitos del TAB, en estos adipocitos se encuentran grandes cantidades de colágeno entre las mitocondrias y las gotitas lipídicas. Este tipo de tejido adiposo se encuentra en los animales recién nacidos, en la zona inter-escapular (protegiendo al corazón), en las axilas, en la nuca, y alrededor de los grandes vasos. En los animales adultos, el TAP se encuentra en algunas especies de roedores y en especies que hibernan, mientras que en todos los demás, es inexistente o sumamente escaso.

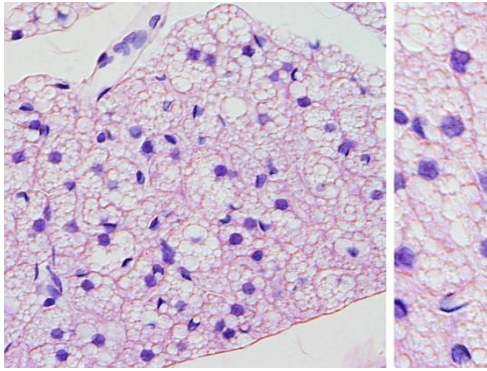


Figura 3. Corte histológico de tejido adiposo pardo de ratón (teñido con hemaroxilina-eosina). Cada adipocito tiene múltiples gotas lipídicas y su núcleo es redondeado. Tomado del Atlas de histología vegetal y animal de Megías et al. (2019).

El TAP tiene la función fisiológica de metabolizar los ácidos grasos produciendo calor. Esta función específica está sustentada por la elevada proporción UCP-1 (*uncoupling protein-1*, proteína desacoplante tipo 1) termogenina, una proteína que desacopla la cadena de transporte de electrones de la producción de ATP (bloquea la ATP-sintetasa), de manera que el gradiente de protones resultante se disipa en forma de calor.

El funcionamiento del TAP está regulado por el sistema nervioso simpático. La liberación de noradrenalina induce la transformación de la grasa almacenada en calor a través de aumentar directamente la expresión del gen UPC-1 en los adipocitos.

5. Plasticidad del tejido adiposo

Recientemente se descubrió que, en determinadas condiciones, el TAB es capaz de modificar su composición celular. En roedores se demostró que animales que son expuestos de forma crónica al frío o que se someten por períodos prolongados a dietas obesogénicas, ciertas regiones del TAB se convierten en tejidos más similares al TAP. En el primer caso, esta modificación del tejido representa una forma de adaptación a las bajas temperaturas, ya que le permite una mayor producción de calor, mientras que en el segundo caso, parece ser una adaptación para el almacenamiento del exceso de energía. Aunque es un área que aún se encuentra en estudio, se cree que células precursoras de los adipocitos blancos se pueden transformar en adipocitos similares a los pardos dependiendo

del estímulo que reciban a través de un proceso de transdiferenciación¹ celular. De aquí surge el concepto de un tercer tipo celular, los adipocitos beige o *brite*, que son similares a los adipocitos pardos por su capacidad termogénica (expresan la proteína UCP-1) y que se infiltran en el TAB. Los adipocitos pardos y beige se consideran dos tipos celulares diferentes ya que tienen origen celular diferente. Mientras que los adipocitos pardos se originan a partir de células progenitoras miogénicas esqueléticas comunes ($Myf5^+/Pax7^+$), los adipocitos beige tienen el mismo origen celular que los adipocitos blancos (Figura 4).

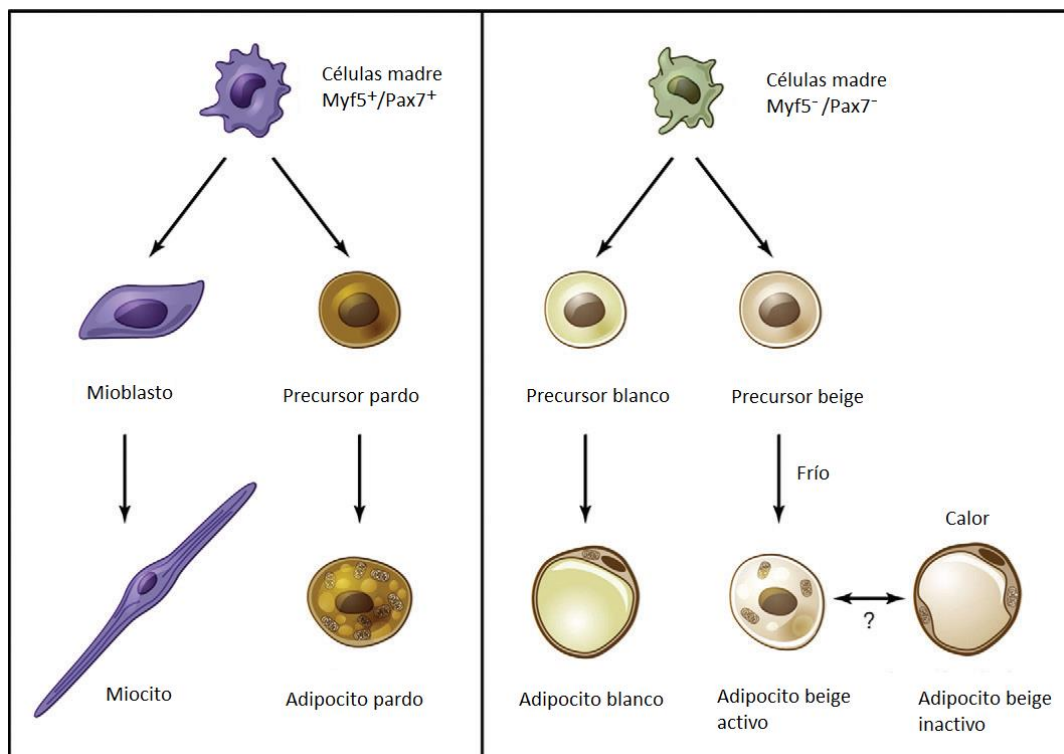


Figura 4. Diferenciación celular de adipocitos blancos, pardos y beige o *brite*. Modificado de Rosen y Spiegelman (2014).

Por otro lado, el TAP también puede modificar su aspecto, aunque no debido a procesos de transdiferenciación celular. En este caso, en situaciones en la que no se necesita producir calor, los adipocitos pardos disminuyen en cantidad y se tornan similares a los blancos, ya que disminuyen la cantidad de gotas lipídicas en su citoplasma.

¹La transdiferenciación es el proceso mediante el cual una célula diferenciada se transforma en otro tipo diferente de célula, o cuando una célula madre ya diferenciada da lugar a células que no son de su mismo fenotipo.

6. Endocrinología del tejido adiposo: las adipocinas

Las adipocinas son proteínas sintetizadas y secretadas por el TAB en su conjunto, aunque su síntesis principal ocurre en otros tipos celulares diferentes a los adipocitos presentes en el tejido, como los macrófagos infiltrados. Las adipocinas son muy diversas en cuanto a la estructura química y a la función fisiológica, y curiosamente muchas de ellas están relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo citocinas proinflamatorias clásicas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas IL-1 e IL-6. Las adipocinas también incluyen proteínas que intervienen en la regulación de la ingesta y de balance energético (leptina), en la función vascular (angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), en el metabolismo lipídico, en la homeostasis glucídica (adiponectina, resistina, visfatina), en la angiogénesis, así como factores de crecimiento y proteínas de fase aguda y respuesta al estrés. La endocrinología del tejido adiposo es un área relativamente reciente de estudio, por lo que el descubrimiento de nuevas adipocinas continúa. En las secciones siguientes se describen las adipocinas más conocidas hasta el momento y sus funciones, aunque existen muchas más.

6.1 Leptina

La leptina debe su nombre al término griego *leptos* que significa delgado. Si bien cumple varias funciones, el rol más claro de la leptina es que actúa como una señal de saciedad. De esta manera participa en la regulación del peso corporal inhibiendo la ingesta de alimentos y estimulando procesos metabólicos que conducen a liberación de energía. Los defectos en la producción de leptina, ya sea su déficit o sobreproducción, causan obesidad severa, hiperlipidemia y resistencia a la insulina.

Síntesis y secreción de la leptina

La leptina es una hormona proteica producto del gen Ob/Ob y circula en sangre libre o unida a proteínas (en animales obesos predomina la que circula libre). El TAB produce el 95% de esta hormona, principalmente el subcutáneo. De hecho, su producción es proporcional a la cantidad de tejido adiposo corporal y al estado nutricional. El 5%

restante se produce en los huesos, cartílagos, dientes y cerebro, y durante la preñez en la placenta.

La secreción de leptina sigue un ritmo circadiano: a lo largo de las 24 h del día se secretan 3,6 pulsos, con un pico máximo a las 2 pm. Su secreción se relaciona con la secreción de insulina y cortisol, y también está relacionada con el consumo de alimentos ya que se secreta generalmente entre 2 y 3 h luego de la ingesta, pero disminuye durante el ayuno o la restricción calórica.

Como se mencionó anteriormente, el principal factor de control de la secreción es la cantidad de TAB, ya que la frecuencia de pulsos de secreción varía de acuerdo a la adiposidad. Sin embargo, la secreción de leptina también es controlada por diversos factores que afectan directamente su síntesis. Por ejemplo, la secreción de leptina aumenta en respuesta a la insulina, los glucocorticoides, la IL-1 y el TNF- α , y disminuye si aumentan la adrenalina, la hormona de crecimiento y las hormonas tiroideas.

Mecanismo de acción de la leptina

Los receptores de leptina se denominan Ob-R y pertenecen a la familia de los receptores de citocinas². Existen varias isoformas del receptor de leptina (6 en ratones y 5 en humanos) que se encuentran distribuidos por casi todos los tejidos. Se diferencian en la longitud de las proteínas que forman la porción citoplasmática y pueden agruparse en 3 categorías: largos, cortos y una isoforma más corta.

Cuando la leptina se une a su receptor éste se activa, inicia la señal y desencadena la cascada de fosforilación a través de la vía *Janus kinasa* (Jak/STAT3). La activación de esta vía de señalización actúa directamente sobre el núcleo de las células blanco regulando su actividad transcripcional (es decir, regula la producción de proteínas de las células

² Un receptor de citocinas es aquel asociado a una vía de señalización intracelular, caracterizado por pertenecer a la familia de los receptores con actividad enzimática intrínseca o asociada y por poseer como ligandos a algunas citoquinas (por ejemplo, interleucinas). Poseen una porción transmembrana y una porción extracelular con multitud de láminas β , JAK quinasas asociadas intracelularmente. La vía de transducción de la señal implica la activación de los factores de transcripción STAT, vía del PI3 quinasa, vía del IP3/DAG y vía Ras asociada a MAPK. De este modo, su activación mediante un estímulo externo provoca una cascada de reacciones enzimáticas internas por mediación de segundos mensajeros.

blanco). La activación de estas vías de señalización celular activa la AMP quinasa, disminuye de la actividad de la acetil-CoA carboxilasa de los ácidos grasos y esto a su vez disminuye la actividad del malonil-CoA (cuya acción principal es la síntesis de TAG y ácidos grasos). Además, la leptina favorece la oxidación mitocondrial de ácidos grasos mediante dos mecanismos. Por un lado, como consecuencia de la disminución del malonil-CoA, aumenta la actividad de la carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1), favoreciendo el transporte de los ácidos grasos al interior de la mitocondria, donde se produce su oxidación. Y, por otro lado, la leptina aumenta la actividad de enzimas mitocondriales involucradas en la oxidación de ácidos grasos.

Acciones biológicas de la leptina

La leptina actúa en tejidos muy diversos, incluyendo hipotálamo, hipófisis, músculo esquelético, gónadas, glándula mamaria, sistema inmune, intestino, riñón, pulmón, corteza adrenal y células beta del páncreas. La leptina funciona como una señal del estado metabólico del adipocito al cerebro. La pérdida de peso resulta en disminución de los niveles de leptina, mientras que el aumento de peso aumenta significativamente la concentración de leptina circulante. En el hipotálamo la leptina actúa inhibiendo la acción del neuropéptido y (NPY), que es orexigénico, es decir que estimula el apetito, y estimulando la acción de la proopiomelanocortina (POMC), la que inhibe el apetito. Dentro del sistema límbico, la leptina también estimula la recaptación de dopamina, por lo que bloquea la sensación de placer producido por la ingesta.

Además de su rol fundamental en el control del peso corporal a través del control de la ingesta de alimentos, la leptina inhibe la lipogénesis y estimula la β -oxidación, aumenta los niveles de la UCP-1 en los adipocitos y estimula la apoptosis de los adipocitos, acciones que al considerarse en conjunto determinan un *efecto anti-obesidad*. A nivel central, la leptina también participa en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la secreción de la hormona de crecimiento y otras hormonas hipofisarias. También activa el sistema nervioso simpático, aumentando el gasto energético. Por otra parte, cumple muchas otras funciones a nivel sistémico, incluyendo la regulación de la presión arterial, la hematopoyesis, la angiogénesis, el crecimiento y desarrollo de los huesos y tiene un rol crítico en la reproducción, ya que su déficit o carencia impide la maduración puberal.

Eje adipo-insular: relación entre leptina, insulina y glucagón

La secreción de la leptina y la insulina se encuentran íntimamente ligadas: la insulina estimula la secreción de leptina (y la leptina disminuye en respuesta a la disminución de la insulina), pero la leptina inhibe la secreción de insulina, de forma que se establece una retroalimentación entre las células β del páncreas y el TAB. Ambas hormonas tienen efectos antagónicos en el metabolismo de lípidos. Mientras la insulina favorece el almacenamiento de lípidos en forma de TAG, la leptina favorece la oxidación de los lípidos.

A nivel del páncreas, la leptina también actúa sobre las células α e inhibe la secreción de glucagón, que tiene funciones opuestas a la insulina, ya que aumenta la glucemia (estimula la síntesis de glucosa y la glucogenólisis). Al inhibir la secreción de glucagón, se estimula la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos, por lo que disminuyen tanto sus niveles plasmáticos como el almacenamiento en los tejidos, lo que protege a los mismos del daño por deposición de lípidos. De esta manera queda en evidencia que el eje adipo-insular (tejido adiposo-páncreas endócrino) es clave en el mantenimiento del balance energético, y la disfunción de este eje está relacionado con el desarrollo de obesidad y diabetes.

Frente a un aumento plasmático de ácidos grasos (frecuente en individuos obesos y con diabetes) se desarrolla resistencia a la insulina tanto en el músculo esquelético como en el hígado. Esta insulino-resistencia determina que la insulina no produzca sus efectos fisiológicos, llevando a un fallo en la inhibición de la lipólisis que normalmente se debería producir, teniendo como resultado un aumento en la formación de los depósitos de grasa corporal.

Por último, la leptina y la insulina tienen una señalización cruzada a nivel del receptor de insulina (IRS) y del fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3-kinasa). Así, la leptina activa el JAK-2, el cual induce la fosforilación del IRS-2 activando la PI3-kinasa, incrementando la captación de glucosa. Cuando ocurre una falla en la señalización de la leptina a nivel de su receptor, como en la obesidad, se produce la lipotoxicidad: se incrementa la síntesis de ácidos grasos y de TAG provocando hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, la falla de las células β del páncreas y finalmente diabetes, además de la acumulación de lípidos

en el músculo esquelético e hígado, así como esteatosis cardiaca. Estas anomalías se observan en estados de lipoatrofia generalizada y en el síndrome metabólico. Dichas anomalías parecen ser revertidas o prevenidas por una adecuada señalización de la leptina a nivel de su receptor.

6.2 Adiponectina

La adiponectina se sintetiza exclusivamente en el tejido adiposo, principalmente en el tejido adiposo visceral pero también en el subcutáneo.

Mecanismo de acción de la adiponectina

La adiponectina actúa a través de receptores denominados adipo R1 y adipo R2. Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo. Los adipo R1 son muy abundantes en el músculo esquelético y los adipo R2 mayormente en el hígado. Ambos incrementan la fosforilación de la AMP-quinasa (AMPK), una enzima que interviene en las acciones que aumentan la sensibilidad a la insulina y es la responsable directa o indirecta de las acciones de la adiponectina.

Acciones de la adiponectina

La adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina a través de una acción sinérgica con la leptina a través de sus órganos blanco fundamentales, que son el hígado y el músculo esquelético. De forma general, la adiponectina disminuye la cantidad de ácidos grasos libres, aumenta la oxidación y disminuye la liberación hepática de glucosa. En el músculo esquelético, la adiponectina estimula el uso de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos. A continuación, se detallan las acciones de la adiponectina sobre sus principales tejidos blanco, incluyendo además del hígado y músculo esquelético al propio tejido adiposo y el endotelio vascular.

- 1) Sobre el hígado: regula dos enzimas clave para la gluconeogénesis como la fosfoenol-piruvato-carboxi-kinasa y la glucosa- 6-fosfatasa, que lleva a la disminución de la producción de glucosa.
- 2) Sobre el músculo esquelético: aumenta la actividad de los receptores de insulina (por fosforilación del propio receptor y también del sustrato del receptor IRS-1) favoreciendo la sensibilidad a la insulina. Esto conduce a un aumento de la captación de glucosa, por aumento de la cantidad de transportador de glucosa-4 (GLUT-4) y aumenta la producción de lactato. Mediante fosforilación inhibe la enzima acetil-CoA carboxilasa favoreciendo la β -oxidación de los ácidos grasos.
- 3) Sobre el tejido adiposo: por un lado, favorece la diferenciación de los adipocitos, y por otro, regula positivamente la acción de la LPL (por lo que aumenta el catabolismo de los quilomicrones y VLDL), estimula la captación de glucosa y la oxidación de ácidos grasos.
- 4) Sobre el endotelio vascular: inhibe la expresión de moléculas de adhesión plaquetaria y activa la enzima óxido nítrico sintetasa, favoreciendo la formación de óxido nítrico que funciona como vasodilatador. Además, suprime la expresión de diferentes factores de crecimiento, lo cual impide la proliferación y migración de células del músculo liso vascular. Todos estos efectos contribuyen al mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos e inhibe el desarrollo de arterosclerosis.

6.3 Resistina

La resistina es secretada por adipocitos maduros del tejido adiposo visceral y su función está relacionada con el desarrollo de la resistencia a la insulina. Su secreción se encuentra fuertemente controlada por condiciones nutricionales y hormonales: existen bajas concentraciones en el ayuno y su nivel aumenta con la ingesta. La insulina suprimiría el gen de expresión de la resistina en los adipocitos, y la hiperglucemia promovería su expresión. Aún no se conocen los mecanismos de señalización involucrados en su mecanismo de acción.

Debido a su acción en el desarrollo de la resistencia a la insulina, la resistina tiene efectos antagónicos a la insulina ya que reduce el transporte de glucosa al músculo esquelético y

al tejido adiposo. Además, promueve la proliferación y activación de células musculares lisas y células endoteliales y estimula la expresión de moléculas de adhesión. Por otra parte, se sugiere un rol de la resistina en los estados inflamatorios.

6.4 Visfatina

La visfatina se expresa abundantemente en el tejido adiposo visceral y sus niveles plasmáticos se relacionan positivamente con el tamaño de los depósitos grasos viscerales. Inicialmente se creía que no existía ninguna correlación con la grasa subcutánea, por lo que se denominó visfatina (del inglés *visceral fat*), pero actualmente se sabe que, aunque en menor medida, también se secreta por el tejido adiposo subcutáneo, así como por la médula espinal, el hígado y el músculo esquelético, donde está implicada en una gran variedad de funciones.

La visfatina tiene acciones insulino-miméticas mediadas por la interacción de ésta con el receptor de insulina, aunque lo hace sobre un lugar diferente. Se demostró *in vitro* que tanto en adipocitos como en miocitos, la presencia de visfatina en el medio de cultivo incrementa significativamente la captación de glucosa y el depósito de TAG, pero disminuye la producción de glucosa en hepatocitos de forma similar a la insulina, y a dosis semejantes. Además, al igual que la insulina, la visfatina estimula la expresión de genes adipogénicos y lipogénicos en cultivos de adipocitos. Estudios *in vivo* en ratones obesos e insulino-resistentes demostraron que la administración de visfatina mejora la sensibilidad a la insulina y conduce a una disminución significativa de los niveles circulantes de glucosa e insulina. Además, se sugirió que el efecto hipoglucemiante de ambas hormonas, insulina y visfatina, podría ser aditivo, pese a que las concentraciones circulantes de visfatina son significativamente menores que las de la insulina en condiciones fisiológicas.

Aunque se ha detectado expresión del ARNm y secreción de visfatina en pre-adipocitos, su producción aumenta considerablemente tras la diferenciación a adipocitos maduros, lo cual sugiere una posible implicación de esta adipocina en el desarrollo y la diferenciación

de los adipocitos y, por tanto, en el control de la adiposidad. Por último, diversos trabajos han demostrado la capacidad de la visfatina de inducir la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que contribuyen a disminuir la sensibilidad a la insulina.

6.5 Citocinas proinflamatorias

La expresión y secreción de citocinas, por ejemplo, el TNF- α y la IL-6, aumentan proporcionalmente con la adiposidad y estimulan la expresión de leptina. El TNF- α cumple un rol importante en el metabolismo energético y previene la obesidad al inhibir la captación de ácidos grasos y la lipogénesis (inhibe la expresión de la LPL), aumentar la lipólisis y facilitar la apoptosis de los adipocitos. El TNF- α además produce resistencia a la insulina al disminuir la activación del receptor para insulina (disminuye la fosforilación del IRS-1), y disminuye la síntesis y la translocación del GLUT-4. Por su parte, las IL-1 e IL-6 también se secretan en proporción directa con la adiposidad, y su expresión y secreción es mucho más importante en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo. Estas interleucinas estimulan la lipólisis e inhiben la esterificación, favoreciendo la liberación de ácidos grasos, disminuyendo los depósitos de TAG. Además, inhiben la adipogénesis, lo que también tiene como resultado una disminución del peso corporal.

7. Otras funciones endócrinas del tejido adiposo

7.1 Metabolismo de los esteroides sexuales

El tejido adiposo contiene enzimas para la síntesis de estrógenos, andrógenos y aromatasa para la conversión de andrógenos a estrógenos, así como también enzimas que inactivan a la di-hidrotestosterona (DHT). Se ha observado que a mayor cantidad de grasa corporal hay mayor conversión de andrógenos a estrógenos y mayor inactivación de DHT, lo que favorecería el desarrollo de hipogonadismo en individuos obesos.

7.2 Coagulación sanguínea

Las proteínas involucradas en el proceso de coagulación y fibrinólisis están alteradas en la obesidad. Por ejemplo, el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (que inhibe la conversión de plasminógeno a plasmina, enzima encargada de la fibrinólisis) aumenta proporcionalmente con la cantidad de tejido adiposo visceral. Por otro lado, gracias a su acción angiogénica, la leptina puede afectar la estructura vascular y gracias al receptor plaquetario de leptina, contribuye a la trombosis (formación de coágulos).

7.3 Sistema renina-angiotensina

Muchas de las proteínas involucradas en el sistema renina-angiotensina se expresan en el tejido adiposo disminuyendo durante el ayuno y aumentando luego de la alimentación. De hecho, la mayor fuente extrahepática de producción del angiotensinógeno es el tejido adiposo. El angiotensinógeno regula la cantidad de sangre que recibe el tejido adiposo y por ende el flujo de ácidos grasos desde éste. Además, el aumento de la síntesis de angiotensinógeno induce un aumento en la cantidad de tejido adiposo, ya que la angiotensina II actúa localmente como factor trófico para la formación de nuevo tejido adiposo. Por otro lado, la angiotensina II estimula la lipogénesis y la diferenciación de los adipocitos.

8. Mantenimiento de la homeostasis de la glucosa

Aunque la ingesta de alimentos no es continua en ninguna especie, la glucemia debe mantenerse estable dentro de unos niveles bastante estrictos (40 a 60 mg/dL en rumiantes y 80 a 120 mg/dL en no rumiantes). Esto se debe a que los glúcidos, y fundamentalmente la glucosa, son la principal fuente de energía del organismo. Además, la glucosa representa la única fuente de energía utilizable por el sistema nervioso central, lo que reafirma aún más la importancia de la homeostasis de la glucemia. Por lo tanto, existen mecanismos para almacenar energía luego de la ingestión, digestión y absorción de nutrientes durante la fase post-absortiva o posprandial (en concreto la glucogenogénesis

y lipogénesis) así como para su liberación durante las fases interdigestivas (entre ingestas) y el ayuno (concretamente glucogenólisis, lipólisis y gluconeogénesis).

La ingesta de alimentos se regula principalmente en el hipotálamo, más precisamente en el núcleo arcuato, el núcleo infundibular y el paraventricular en respuesta a modificaciones del balance energético del organismo. En estos núcleos hipotalámicos se interpretan las señales de hambre y saciedad y se elaboran respuestas para estimular o inhibir la ingesta y para regular el gasto energético. El gasto energético se regula a través de aumentar o disminuir el metabolismo basal (mediante la estimulación del sistema nervioso simpático o parasimpático y de la función tiroidea).

El control homeostático de la glucosa depende del balance entre el ingreso y el gasto de energía y está dado por la interrelación de diferentes glándulas y tejidos, incluyendo el páncreas, el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. Aunque durante mucho tiempo el tejido adiposo no se consideró como un componente central en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, actualmente es evidente que las alteraciones en la adiposidad tienen profundas consecuencias sobre el metabolismo glucídico. De hecho, es ampliamente reconocido que tanto la obesidad como la lipodistrofia (ausencia parcial o total de tejido adiposo), están fuertemente asociadas con la resistencia a la insulina y con estados de hiperglucemia sostenida. El rol del tejido adiposo en el mantenimiento de la glucemia está dado principalmente a través de la acción de las adipocinas, que evitan la hiperglucemia (como por ejemplo la leptina, la adiponectina y la visfatina) o que tienen efectos hiperglucemiantes (como por ejemplo la resistina, el TNF- α y la IL-6).

8.1 Endocrinología metabólica durante el período posprandial y el ayuno

El período posprandial es el que tiene lugar luego de la ingesta de alimentos (durante las 4 a 6 h posteriores), y se caracteriza por la liberación desde el tubo digestivo hacia la sangre de moléculas de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, entre otros elementos (enzimas y hormonas gastrointestinales). Estos son los sustratos a partir de los cuales se producen todos los cambios metabólicos implicados en el mantenimiento de la

homeostasis de la glucemia. Por lo tanto, en el período posprandial se producen cambios metabólicos que llevan a restablecer los niveles de glucosa y también de lípidos a los niveles preprandiales o de ayuno. La duración del periodo posprandial depende de la composición de los alimentos ingeridos y es mayor cuando se consumen alimentos con alto contenido de grasa que cuando se consumen alimentos con alto contenido de hidratos de carbono.

El periodo posprandial se caracteriza por una serie de adaptaciones metabólicas que incluyen el aumento en la síntesis y secreción de insulina y una disminución simultánea en la concentración de glucagón en respuesta al aumento de la glucemia. El resultado es la disminución de la glucemia a través de la metabolización de la glucosa, inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, depósito del exceso de glucosa en forma de glucógeno en el hígado y además favorece el anabolismo lipídico y proteico. También son importantes en este punto la leptina, que actúa como señal de saciedad en el hipotálamo, y de la adiponectina, que actúa en sinergia con la insulina contribuyendo a la disminución de la glucemia.

Por el contrario, el ayuno es la situación metabólica resultante de la falta de ingreso de nutrientes al organismo. En respuesta a ello, se ponen en marcha mecanismos que llevan a la producción de sustratos energéticos que aseguran la disponibilidad de energía para el metabolismo cerebral y otros órganos vitales. Las modificaciones metabólicas que se producen durante el ayuno van cambiando a lo largo del tiempo, de manera que se modifican los productos energéticos consumidos (glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos). Dependiendo del tiempo de ayuno se pueden distinguir las alteraciones metabólicas inmediatas, las de las primeras 48 h y las que tiene lugar días o semanas después de su inicio.

De manera general, durante el ayuno disminuye el consumo de glucosa por parte del músculo, el tejido adiposo y el hígado, y se favorecen mecanismos de producción de glucosa y otros nutrientes, como ácidos grasos y cuerpos cetónicos. El músculo utiliza rápida e inmediatamente las reservas de glucógeno y cuando éstas se agotan, utiliza sus reservas de TAG y ácidos grasos. Luego, utiliza los cuerpos cetónicos, y el último escenario es el uso de sus propias proteínas y aminoácidos para la gluconeogénesis.

Según Alberro et al. (2004), los cambios metabólicos que se producen en el ayuno se pueden agrupar en: *a)* señales bioquímicas y hormonales: disminución de la glucemia, disminución de la insulinemia, aumento de las hormonas contrarreguladoras de la glucemia (glucagón, noradrenalina y cortisol), disminución de la leptina, aumento del NPY, aumento de los glucocorticoides, disminución de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y modificación de las concentraciones de otras hormonas; *b)* procesos metabólicos desencadenados por las señales descritas en el punto *a*: glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis, cetogénesis, proteólisis y disminución del consumo energético; *c)* producción de productos energéticos: glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos, entre otros, y *d)* cambios en la composición corporal: disminución de las reservas de glucógeno, modificaciones en la cantidad de tejido adiposo y muscular (que se traducen en cambios en el peso corporal y la adiposidad), así como también cambios en la cantidad de agua y los electrolitos en los diversos tejidos.

A continuación, se describen algunas de las señales bioquímicas más importantes del punto *a* en el mantenimiento de la glucemia durante el ayuno.

- *Disminución de la glucemia:* ya al comienzo de la fase pos-prandial se produce una disminución de la glucemia, que, aunque es muy leve, desencadena una serie de cambios que evitan una disminución excesiva y demasiado rápida de la glucemia. Esta disminución de la glucemia es lenta, y tras 48 a 78 h de ayuno, se estabiliza alrededor de 45 a 60 mg/dL (en no rumiantes).
- *Disminución de la insulinemia:* el leve descenso de la glucemia lleva a que se produzca una leve disminución de la insulinemia a partir del primer día de ayuno, disminuyendo el consumo de glucosa por parte del músculo, el tejido adiposo y el hígado. Sin embargo, se asegura el aporte de glucosa al cerebro y a los hematíes, ya que es independiente de la insulina (en estos tejidos la glucosa ingresa al interior celular a través de transportadores de glucosa no insulino-dependientes: GLUT-1 en el cerebro y hematíes y GLUT-3 en el cerebro).
- *Aumento de las hormonas contrarreguladoras:* la disminución de la insulina induce un aumento de las hormonas contrarreguladoras glucagón, noradrenalina y cortisol,

lo que resulta en una disminución del consumo de glucosa y en la estimulación de la lipólisis, la gluconeogénesis y la cetogénesis.

- *Disminución de la leptinemia:* la disminución en el consumo de alimentos y también una dieta hipocalórica inducen disminución de las concentraciones de leptina en proporción directa a la pérdida de tejido adiposo, pero durante el ayuno, la disminución de sus concentraciones es mucho mayor que la esperada por la simple pérdida de grasa, por lo que se cree que la disminución de la energía disponible en las células adiposas reduce la cantidad de leptina segregada por unidad de masa grasa. La disminución en la concentración de leptina induce un aumento en la concentración del NPY, por lo que se estimula el consumo de alimentos, que lógicamente no tendrá lugar durante el ayuno.
- *Aumento de los valores del NPY:* este cambio en la concentración del NPY es consecuencia de la hipoinsulinemia e hipoleptinemia observadas durante el ayuno. En estudios en animales, cuando existe un exceso de NPY, se producen cambios neuroendócrinos característicos que consisten en polifagia, disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y aumento de glucocorticoides.
- *Aumento del cortisol plasmático:* el aumento de la concentración de NPY en el ayuno estimula la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal llevando a una mayor producción de corticotropina (ACTH) y cortisol. Esta hormona contribuye a disminuir el consumo de glucosa, por resistencia a la insulina, así como a favorecer la proteólisis y la lipólisis, fuentes de los sustratos imprescindibles para la gluconeogénesis hepática y renal.
- *Disminución de CRH:* durante el ayuno, el aumento de cortisol no está mediada por la CRH, que, por el contrario, disminuye su concentración. Sin embargo, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal aumenta su actividad estimulado por otros mecanismos. El propio aumento de NPY estimula el eje desde el hipotálamo por otra vía diferente de la CRH y, además, los glucocorticoides establecen una retroalimentación positiva con el NPY, lo que determina un aumento aún mayor de éste. Además, existen otros factores estimulantes de la ACTH, como la urocortina y la arginina vasopresina, que pueden activar el eje cuando las reservas corporales de energía están agotadas. Dado que la CRH normalmente reduce la ingestión, estimula al sistema nervioso simpático,

aumenta el gasto de energía y produce pérdida de peso, su disminución en el ayuno produce el efecto contrario, lo que evita mayores pérdidas de energía.

- *Disminución de la actividad del sistema nervioso simpático:* el incremento de NPY disminuye la actividad del sistema simpático. Sin embargo, en las etapas iniciales del ayuno la actividad simpática aumenta junto con un aumento del gasto basal de energía. Se cree que el aumento en la liberación de noradrenalina es consecuencia de la leve disminución de la glucemia que aparece el primer día de ayuno, y que la razón del aumento del gasto energético es el aumento de la noradrenalina y la gluconeogénesis hepática, proceso que consume energía. La disminución neta del gasto energético se observa luego de varios días de ayuno.
- *Otros cambios hormonales:* el ayuno disminuye la concentración de triyodotironina (T3) al disminuir la actividad de la enzima desyodasa tipo I. Además, ocurren otros cambios endócrinos, como aumento en la secreción de GH y disminución en la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y de testosterona (que tienen efectos anabólicos). Todas estas alteraciones hormonales se suman a las demás señales y procesos metabólicos de forma de producir energía y disminuir el gasto energético.

En síntesis, el tejido adiposo, lejos de ser un tejido estático de reserva de energía, es un tejido endócrino activo que no sólo responde a hormonas, sino que también produce y secreta una gran diversidad de adipocinas. Las funciones endócrinas del tejido adiposo incluyen la regulación de la homeostasis de la glucemia, del peso corporal, la sensibilidad a la insulina, el sistema inmune y la función vascular. Cambios en la secreción de algunas adipocinas se vinculan al desarrollo de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, entre otras afecciones.

9. Referencias bibliográficas

- Ahima RS, Flier JS (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. Trends in Endocrinology & Metabolism, 11: 327-332.
- Albero R, Sanz A, Playán J (2004). Metabolismo en el ayuno. Endocrinología y Nutrición, 51: 139-148.
- García Soto N (2007). Leptina. Revista de Endocrinología y Nutrición 15: 132-137.
- Keipert S, Jastroch M (2014). Brite/beige fat and UCP1 - is it thermogenesis? Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics, 1837: 1075-1082.
- Mayorga MP (2007). El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. Revista Med, 15: 225-242.
- Megías M, Molist P, Pombal MA. 2019. Tejidos animales. Atlas de histología vegetal y animal. Recuperado (fecha de consulta 22/04/2021) de: <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>
- Moreno-Aliaga MJ, Lorente-Cebrián S, Pérez-Echarri N, Martínez Hernández A (2008). Visfatina, apelina y nuevas moléculas del síndrome metabólico. Revista Española de Obesidad, 6: 205-214.
- Prolo P, Wong ML, Licinio J (1998). Leptin. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 30: 1285-1290.
- Ràfols ME (2014). Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. Endocrinología y Nutrición, 61: 100-112.
- Rosen ED, Spiegelman B M (2014). What we talk about when we talk about fat. Cell, 156: 20-44.
- Sampath SC, Sampath SC, Bredella MA, Cypess AM, Torriani M (2016). Imaging of brown adipose tissue: state of the art. Radiology, 280: 4-19.
- Tucci S (2008). Grelina en regulación del apetito y papel en obesidad y trastornos alimentarios: abordajes terapéuticos. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 6: 15-23.
- Wang W, Seale P (2016). Control of brown and beige fat development. Nature reviews - Molecular Cell Biology, 17: 691-702.