

Escuela de Medicina de La Habana.

## LAS ADIPOCITOQUINAS EN LA GÉNESIS Y EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO

*Sergio Santana Porbén*<sup>1</sup>.

### RESUMEN

La visión clásica del tejido adiposo como un almacén pasivo de triglicéridos ha cambiado drásticamente en años recientes luego de la identificación de las adipocitoquinas: proteínas sintetizadas por el adipocito y liberadas a la circulación sanguínea, que pueden influir sobre la homeostasis de la energía metabólica y la respuesta de las células/tejidos/órganos de la economía a la acción de la insulina. Mientras algunas de las adipoquinas incrementan la sensibilidad tisular a la estimulación de la insulina, y con ello, la utilización de glúcidos y triglicéridos, otras hacen a la célula periférica resistente a la influencia de esta hormona pancreática, lo que resulta en hiperglicemia e hipertrigliceridemia. La transición entre un estado insulino-permisivo y otro insulino-resistivo depende del tamaño y la distribución topográfica del tejido adiposo. Un mejor entendimiento de la estructura, propiedades y funciones de las Adipocitoquinas pudiera resultar en una superior comprensión de la génesis y evolución del Síndrome metabólico asociado a la Obesidad, y con ello, en nuevas terapias farmacológicas para el tratamiento de las complicaciones del mismo. No obstante, se ha revelado que la reducción de la grasa corporal, y la redistribución de la misma, resultan en cambios notables de la producción y la actividad de las adipocitoquinas. Se insiste entonces en la reeducación del sujeto obeso sobre la necesidad de la modificación de hábitos y estilos de vida que traigan consigo la prevención de la aparición de las formas clínicas del Síndrome metabólico. *Santana Porbén S. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del Síndrome metabólico. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20(2):304-17. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

*Descriptor DeCS:* Adipocitoquinas / Obesidad / Síndrome metabólico / Tejido adiposo.

---

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente de Bioquímica. Escuela de Medicina de La Habana.

Recibido: 24 de Mayo del 2010. Aceptado: 27 de Julio del 2010.

*Sergio Santana Porbén.* Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico-Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: [ssergito@infomed.sld.cu](mailto:ssergito@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

Las ominosas consecuencias del Síndrome metabólico asociado a la Obesidad han desterrado la arraigada percepción de la “inercia” (léase pereza) metabólica del tejido adiposo\*. La ocurrencia de este síndrome, que se distingue por la resistencia periférica a la acción de la insulina, que resulta en hiperglicemia e hiperinsulinemia; hipertrigliceridemia, deposición hepática de triglicéridos, que antecede a la esteatosis hepática no alcohólica; hiperuricemia, hipertensión arterial, y aterosclerosis agravada, que evoluciona rápidamente hacia la enfermedad arterial oclusiva;<sup>1</sup> parece depender de la distribución topográfica de la grasa corporal.<sup>2</sup> Existe abundante evidencia epidemiológica de que la acumulación preferencial, en un sujeto obeso, de la grasa intra-abdominal, rodeando los órganos gastrointestinales, resulta en un riesgo incrementado de sufrir trastornos cardiovasculares, respecto de otras localizaciones, como la subcutánea o la glútea.<sup>3</sup>

La realización de que los desarreglos humorales y funcionales que acarrea el Síndrome metabólico no pueden ser explicados enteramente por un efecto de sustitución mecánica de los tejidos magros por grasa ha abierto nuevas avenidas en el entendimiento de las complejas relaciones entre el tejido adiposo, de un lado, y los órganos y demás tejidos de la economía, por el otro.<sup>4-5</sup> En consonancia con ello, se ha conformado una hipótesis interesante: el tejido adiposo pueda actuar “a-distancia”,

afectando las estructuras y funciones de otros tejidos, mediante sustancias químicas con propiedades hormonales.<sup>6-7</sup> El tejido adiposo podría tenerse entonces como el mayor órgano endocrino de la economía, capaz de sintetizar y secretar hormonas específicas que pueden modular la sensibilidad de las células periféricas a las acciones de la insulina.

Se ha reconocido en el tejido adiposo a una entidad secretora de productos humorales capaces de ejercer sus acciones remotamente sobre células, tejidos y órganos periféricos. Muchos de estos productos también son elaborados y lanzados a la circulación por células especializadas del sistema inmune, como los macrófagos. Entre estos productos humorales, se han identificado citoquinas, entre ellas, el  $\alpha$ TNF y la IL-6; componentes de la ruta alternativa del complemento; el inhibidor del activador del plasminógeno; y el factor de crecimiento que une heparina, de estructura similar al factor de crecimiento epidérmico.<sup>8</sup> Estas señales moleculares afectan el depósito, la movilización y la combustión de la energía periférica; la homeostasis de la energía; la acumulación de fibrina; y el desencadenamiento y la perpetuación de la respuesta inflamatoria sistémica.

Además de los productos humorales antes descritos, en los últimos años se ha asistido al surgimiento de una nueva categoría de hormonas sintetizadas (exclusivamente o en su mayor parte) por el tejido adiposo: las Adipocitoquinas: proteohormonas cuyas acciones bioquímicas dependen del peso corporal del sujeto.<sup>9-10</sup> El caudal de conocimientos acumulados obliga entonces a una revisión del tema, y la puesta en perspectiva de estas hormonas de cara a una realidad epidemiológica marcada por el vínculo que parece insoluble entre el exceso de peso y las enfermedades crónicas no transmisibles.

---

\* El término “tejido adiposo” comprende 2 entidades anatómo-funcionales diferentes. A los fines de este ensayo, el término se referirá al tejido adiposo blanco. De todas formas, el tejido adiposo pardo, abundante en el feto y el recién nacido, es casi inexistente en el adulto.<sup>11</sup>

Tabla 1. Señales moleculares producidas y segregadas por el tejido adiposo. No se pretende que ésta sea una lista exhaustiva.

Señal	Efecto biológico
TNF- $\alpha$	Acción lipolítica: Incrementa el consumo de energía y reduce la sensibilidad celular a la acción de la insulina
IL-6	Acciones pro-inflamatoria y lipolítica. Reduce la sensibilidad a la acción de la insulina
Adipsina	Activador de la vía alternativa del complemento
Angiotensinógeno	Precursor de la angiotensina II, involucrada en la regulación de la presión arterial sanguínea
Inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1	Inhibe la activación del plasminógeno, y bloquea la fibrinólisis
Factor de crecimiento del endotelio vascular	Estimula la angiogénesis en el tejido adiposo
Factor de crecimiento de acción parecida a la insulina del tipo 1	Estimula la proliferación y diferenciación de los adipocitos
Factor de crecimiento de los hepatocitos	Estimula la diferenciación y desarrollo de los adipocitos
Inhibidor de la migración de los macrófagos	Señal inmunoreguladora con acción paracrina en el tejido adiposo
Lipoproteín-lipasa	Enzima estimulante de la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en los quilomicrones y las VLDL-Colesterol
Transferasa de ésteres del colesterol	Transfiere ésteres del colesterol entre las lipoproteínas
Apo-E	Apoproteína componente de lipoproteínas, como las VLDL
Prostaglandinas	Reguladores de numerosos procesos celulares Participan en la inflamación, la coagulación, la ovulación y la secreción del jugo gástrico
Estrógenos	Producidos por la acción de la aromatasas El tejido adiposo se convierte en la fuente principal de estrógenos en hombres y mujeres post-menopausicas
Glucocorticoides	Generados por la acción de la deshidrogenasa de los 11-hidroxi-esteroides del tipo II, que transforma la cortisona en cortisol en el tejido adiposo
RBP4	Causa resistencia a la acción de la insulina

Fuente: Modificada de: Referencia [7].

De acuerdo con su origen, las Adipocitoquinas pueden ser hormonas producidas, predominante o exclusivamente, por los adipocitos del tejido adiposo blanco, como la Leptina, la Adiponectina, y la Visfatina; hormonas producidas indistintamente por los adipocitos blancos y otras células presentes en el tejido adiposo, como la Resistina; u hormonas producidas tanto por el tejido adiposo como por otros tejidos/órganos. También se ha propuesto otro sistema de

clasificación de las Adipocitoquinas que reflejaría su papel fisiológico putativo. Así, existirían adipocitoquinas que actuarían como factores inductores de resistencia a la Insulina, entre las que se incluirían la Resistina; y otras que sensibilizarían a las células y tejidos de la periferia a la acción de la Insulina, como la Leptina, la Adiponectina, la Visfatina, y la Omentina.

### **La Leptina**

La Leptina (LEP) fue la primera adipocitoquina descrita.<sup>12</sup> El nombre que se le asignó sugería su poder adelgazante, tal y como se observó en los ratones *ob/ob*. La ausencia del gen codificante necesario para la expresión de la adipohormona en estos animales resulta en hiperfagia, hipogonadismo, intolerancia a los cambios en la temperatura, obesidad e insulinoresistencia, características todas del estado de ayuno.<sup>12</sup> Todos estos síntomas pueden ser revertidos tras la administración exógena de LEP.

La LEP representa una proteohormona de 167 aminoácidos con un peso molecular 16 kDa, pertenece a la familia de las citoquinas según los resultados de los estudios de homología estructural, y ejerce sus acciones biológicas a través de receptores específicos.<sup>13-14</sup> Se ha descrito un patrón circadiano de distribución de la LEP en la sangre, y las mayores concentraciones plasmáticas se observan durante la noche.<sup>15</sup>

La LEP es producida predominantemente por los adipocitos blancos del tejido adiposo subcutáneo. Si bien otros tejidos/órganos pueden producir esta adipocitoquina, tales como la placenta, la adenohipófisis, la mucosa del fundus gástrico, el músculo esquelético y el tejido mamario; lo cierto es que el tejido adiposo subcutáneo es responsable de la producción del 80% de la producción total de LEP.

Las concentraciones séricas de LEP son dependientes del tamaño del tejido adiposo: se han observado valores aumentados de la hormona en los sujetos obesos, pero disminuidos en aquellos magros.<sup>15</sup> La Insulina promueve la transcripción del gen de la LEP, y con ello, la aparición de la adipoquina en la sangre. Los glucocorticoides, los estrógenos, y las citoquinas pro-inflamatorias promueven el incremento de las concentraciones séricas de

LEP, mientras que la hormona del crecimiento, las hormonas tiroideas, los andrógenos, la melatonina y la estimulación adrenérgica causan una disminución de las mismas. De esta manera, la LEP actúa como un mecanismo de control del tamaño del tejido adiposo en el sujeto sano, no obeso: los niveles plasmáticos de la adipoquina disminuyen cuando ocurre depleción del tejido adiposo, como sucede en el ayuno prolongado; y aumentan si el tamaño del mismo se expande. El tabaquismo también es un factor que deprime los niveles plasmáticos de LEP.

Las concentraciones séricas de LEP son dependientes del sexo, pero las diferencias observadas no son explicadas solamente por las que puedan existir entre hombres y mujeres respecto del tamaño del tejido adiposo. Las mujeres tienen concentraciones de la hormona 2-3 mayores que los hombres.<sup>15</sup>

La LEP interviene en la regulación de la homeostasis de la energía alimentaria, y puede atravesar la barrera hematoencefálica para actuar sobre los centros hipotalámicos de la saciedad, y así, disminuir el ingreso alimentario. La LEP también puede actuar a nivel periférico en el metabolismo de los glúcidos y los lípidos, la angiogénesis, la regulación de la presión arterial, y la formación de la masa ósea, entre otras funciones.<sup>16</sup>

La LEP es también necesaria para la maduración del eje reproductivo, y puede restaurar la pubertad y la fertilidad en las ratas *ob/ob* que no expresan la adipoquina; pero no ejerce efectos ulteriores sobre el embarazo y la lactancia. Asimismo, la LEP puede incrementar la producción de citoquinas, la adhesión de los macrófagos, y la proliferación de las células T, todo lo cual contribuye a incrementar la competencia inmune del sujeto.<sup>16</sup>

El tratamiento con LEP recombinante puede revertir la obesidad, el

hipogonadismo, y las deficiencias de la respuesta inmune mediada por células T que se observan en la deficiencia congénita de la adipohormona. La administración de LEP también puede ser útil en el tratamiento de las complicaciones de la lipodistrofia. Sin embargo, no se han observado resultados importantes tras el uso de LEP en el tratamiento de los desórdenes metabólicos asociados a la obesidad. Los sujetos obesos se vuelven resistentes a los efectos sobre la saciedad y el peso corporal descritos para la LEP en animales de laboratorio.<sup>17-18</sup>

### ***La Adiponectina***

La Adiponectina (ADP) es la proteína más abundante de las existentes en el tejido adiposo, y fue identificada en 1995 en cultivos de líneas celulares de ratón como una proteína de 30 kDa de peso molecular y constituida por 247 aminoácidos. El extremo N-terminal de la proteína contiene un dominio tipo colágeno.<sup>19</sup> Mientras, el extremo C-terminal exhibe un dominio globular homólogo con la molécula C1q de la cascada del complemento, y la familia de las citoquinas triméricas del TNF- $\alpha$ . La secuencia aminoacídica del dominio globular del extremo C-terminal muestra una alta homología con la propia de los colágenos tipo VII y X, y la porción C1q del complemento. Se ha reportado que el dominio globular C-terminal puede proteger al sujeto de los efectos de la aterosclerosis.<sup>20</sup>

La ADP puede circular en sangre en 3 formas diferentes: como trímeros, hexámeros y formas de alto peso molecular, que pueden integrar en una única estructura hasta 18 réplicas de la proteína.<sup>21</sup> Las diferentes isoformas de esta adipoquina muestran diferentes funciones biológicas.<sup>21</sup> La mayoría de las acciones de la proteína que guardan relación con la sensibilidad tisular aumentada a la influencia de la

Insulina se han trazado hasta las formas de alto peso molecular; mientras que los efectos centrales de la ADP han sido atribuidos a las formas triméricas y hexaméricas.<sup>21</sup>

La ADP ejerce su acción a través de receptores específicos. Se han identificado 2 isoformas del receptor de la ADP. La isoforma AdipoR1 se expresa principalmente en el músculo esquelético y muestra una elevada afinidad por la región globular de la adipoquina; mientras que la isoforma AdipoR2 se expresa fundamentalmente en el hígado y une a toda la molécula.<sup>22</sup>

Las funciones más importantes de la ADP son anti-aterogénicas, anti-inflamatorias, y de ampliación de la sensibilidad de los tejidos periféricos a los efectos de la Insulina.<sup>23</sup> La oxidación incrementada de los ácidos grasos, la captura y utilización de la glucosa por el tejido adiposo y el músculo esquelético, y la disminución de la producción hepática de glucosa (y con ello, de las cifras séricas de glucosa, ácidos grasos libres y triglicéridos) son todas facetas de la sensibilidad periférica aumentada a la acción de la insulina. La reducción de la expresión de la ADP en cultivos de adipocitos de ratas causa un aumento significativo de la resistencia a la insulina. La Tiazolidinediona (TZD): un fármaco que sensibiliza a las células a la acción de la Insulina, induce un aumento en la secreción de ADP.<sup>24</sup> Los ratones ADP-deficientes desarrollan una resistencia a la insulina exacerbada tras la ingestión de alimentos.<sup>25</sup> Por el contrario, la sobreexpresión del gen de ADP después de manipulación transgénica de los ratones obesos ob/ob mejora el metabolismo glucídico, independientemente de la pérdida de peso.<sup>26</sup>

Mientras mayores sean las concentraciones séricas de ADP, menor el riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>20</sup> Las concentraciones séricas de ADP son

significativamente mayores en mujeres que en hombres, lo que pudiera explicar la baja incidencia de eventos cardiovasculares relacionados con la aterosclerosis en el sexo femenino. Las concentraciones séricas de la ADP disminuyen tanto en la Obesidad como en la Diabetes mellitus tipo 2.<sup>23</sup>

Se han descrito varias acciones vasculares de la ADP, entre ellas, la vasodilatación, la supresión de la expresión de receptores conocidos como barredores de las moléculas de adhesión vascular; reducción de la expresión del  $\alpha$ -TNF; disminución del efecto de los factores de crecimiento sobre la musculatura lisa vascular; inhibición de los efectos de las LDL lipoproteínas de baja densidad oxidadas sobre el endotelio; aumento de la producción de óxido nítrico; estimulación de la angiogénesis; disminución del grosor de la túnica íntima y la musculatura lisa secundaria al daño de la pared arterial; e inhibición de la migración y proliferación de las células endoteliales.<sup>27</sup>

Se ha sugerido también que la ADP ejerce los efectos descritos sobre la homeostasis de la energía alimentaria después de estimulación directa de estructuras hipotalámicas.<sup>28</sup> La ADP está presente en el líquido cerebroespinal como trímeros y hexámeros, y puede incrementar el ingreso alimentario al estimular la actividad AMP-quinasa hipotalámica durante el ayuno.<sup>28</sup>

El uso de la ADP o sus receptores como objeto de intervenciones farmacológicas se ha visto complicado por la presencia de las diferentes isoformas de la adipohormona, la existencia de varios tipos de receptores específicos que exhiben afinidades únicas para las isoformas descritas, y los efectos propios de la ADP en los tejidos objeto de la acción biológica. La administración de ADP a ratones diabéticos puede reducir la hipoglicemia al aumentar la sensibilidad tisular a la insulina.<sup>25,29</sup> Tras la inyección de

ADP, se observa un incremento de la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético, con disminución de los niveles séricos de glucosa, ácidos grasos libres, y triglicéridos.<sup>30</sup>

### ***La Resistina***

La Resistina pertenece a una familia de proteínas ricas en cisteína denominadas colectivamente “moléculas-parecidas-a-la-Resistina”<sup>†</sup>, y se ha aislado como una cadena polipeptídica de 12.5 kDa de peso molecular producida por los adipocitos blancos y pardos de los ratones.<sup>31</sup> Debido al segmento rico en cisteína presente en el extremo C-terminal de la proteína, la Resistina se dimeriza para formar homo- o heterodímeros.<sup>32</sup>

La presencia de la Resistina se ha identificado en otros tejidos periféricos, a saber el hipotálamo, la hipófisis, las cortezas suprarrenales, el páncreas, el tubo gastrointestinal, los miocitos, el bazo, y los leucocitos.<sup>33</sup> El contenido tisular de Resistina disminuye por la acción de la Insulina y citoquinas como el TNF $\alpha$  y la endotelina-1. Por el contrario, el contenido tisular se incrementa por acción de la Hormona del crecimiento, los esteroides sexuales, situaciones de hiperglicemia, y algunas citoquinas pro-inflamatorias como son la Interleuquina-6, y lipopolisacáridos especificados.<sup>33</sup>

La Resistina actúa como una antagonista de las acciones de la Insulina.<sup>34</sup> La concentración sérica de esta adipocitoquina está

---

<sup>†</sup> Las proteínas más representativas de esta familia son la RELM- $\alpha$  (también conocida como FIZZ1), descubierta en el exudado broncoalveolar obtenido después de la exposición a alérgenos; la RELM- $\beta$  (FIZZ2), que se expresa abundantemente en los tumores de colon, y la Resistina (FIZZ3), descrita en el tejido adiposo. Las siglas FIZZ se refieren a la expresión inglesa “Found-In-Inflammatory-Zone”, que alude a las circunstancias en las que estas proteínas se han aislado e identificado.<sup>35</sup>

contra-rregulada por la Rosiglitazona y otros ligandos del  $\gamma$ -receptor activado por el receptor nuclear del proliferador de peroxisomas, como la Tiazolidinediona (TZD). Se cree que este  $\gamma$ -receptor sea el regulador principal de la adipogénesis y el metabolismo de los adipocitos. La Resistina se identificó inicialmente como el producto de un gen supresor de la acción de la TZD en cultivos de adipocitos murinos.<sup>33-34</sup> Las concentraciones séricas de Resistina disminuían en el ratón después de tratamiento con TZD, y aumentaban en los animales que mostraban resistencia a la insulina. La neutralización de la Resistina circulante con un anticuerpo específico mejoraba la sensibilidad a la acción de la insulina y el transporte de glucosa en animales de laboratorio, indicando con ello que la producción hepática de glucosa era el sitio de acción de esta adipoquina.<sup>33</sup>

Sin embargo, no parece ser que la Resistina juegue un papel importante en la génesis de la Obesidad en los seres humanos. En el hombre, la producción de Resistina se ha trazado hasta los macrófagos infiltrantes del tejido adiposo, y otras células involucradas en la respuesta inmune, pero la expresión del gen de la Resistina es despreciable, cuando no nula, en los adipocitos.<sup>33-34</sup> La asociación entre el exceso de peso y las concentraciones séricas de Resistina es débil. Aún así, se piensa que la Resistina esté implicada en la etiopatogenia de la resistencia de la insulina mediada por la Obesidad, así como de la Diabetes mellitus tipo 2. Además, la Resistina ha sido propuesta también como una citoquina pro-inflamatoria.<sup>33</sup>

### ***La Visfatina***

La Visfatina es una adipoquina producida preferentemente por el tejido adiposo visceral.<sup>36</sup> Es también conocida como el factor amplificador de las colonias

de células pre- $\beta$  (PBEF), después de haber sido identificada en linfocitos<sup>†</sup>. La expresión tisular de esta adipoquina, y las concentraciones séricas, se incrementan en paralelo con la Obesidad abdominal.<sup>37-38</sup> Las concentraciones séricas de Visfatina se pueden incrementar en otros estados de resistencia periférica a la acción de la Insulina, como la sepsis y el distrés respiratorio.<sup>39</sup> La Visfatina también exhibe propiedades anti-apoptóticas, y estimula la proliferación celular.<sup>39</sup> Sin embargo, todavía no se ha podido una asociación clara e inequívoca entre la producción tisular y la liberación a la sangre de esta adipoquina y el depósito de grasa abdominal, por un lado, y las manifestaciones del Síndrome metabólico, por el otro.<sup>39</sup>

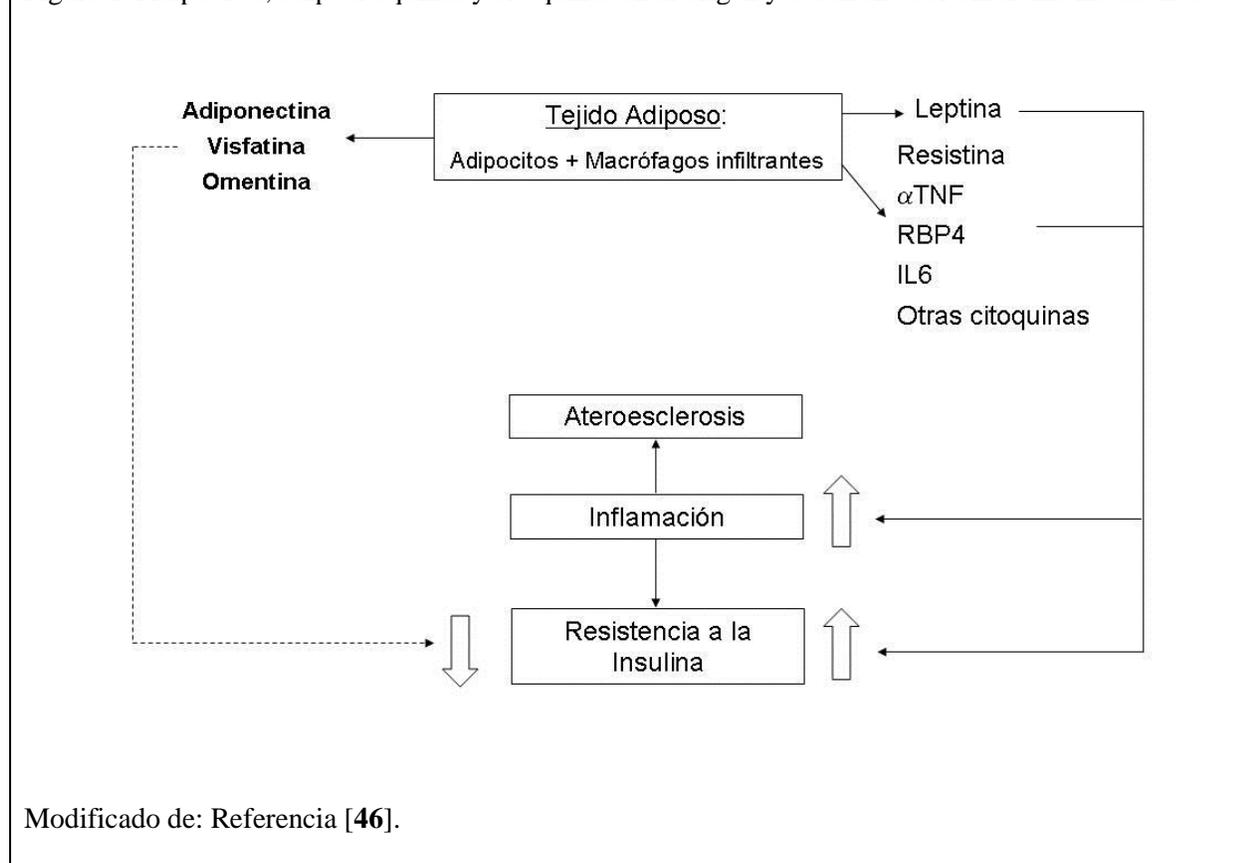
### ***La Omentina***

La Omentina es una adipocitoquina expresada por el tejido adiposo omental.<sup>40</sup> La Omentina humana es un péptido de 313 aminoácidos, y cuenta con un dominio relacionado con el fibrinógeno. Los estudios preliminares sugieren que la Omentina incrementa la captación de glucosa mediada por la Insulina en cultivos de adipocitos.<sup>41</sup> No obstante, los mecanismos de acción de la Omentina, incluyendo los tejidos- y órganos-diana de la acción, las características del receptor específico, y las vías de transducción de la señal, están todavía por ser elucidados.<sup>42</sup>

---

<sup>†</sup> En un ensayo inicial, se describió que la Visfatina poseía acciones similares a la de la Insulina, y era capaz de unirse al receptor específico para la Insulina, a través de un sitio diferente del ligando original.<sup>44</sup> Los trabajos posteriores no pudieron reproducir los resultados originarios. El equipo investigador que publicó el ensayo inicial se retractó de lo anunciado con anterioridad.<sup>45</sup>

Figura 1. Adipocitos, adipocitoquinas y citoquinas en el origen y desarrollo del Síndrome metabólico.



### La Vaspina

La Vaspina se ha identificado recientemente como una adipoquina producida por el tejido adiposo visceral.<sup>43</sup> De acuerdo con los estudios de homología estructural, la Vaspina se ha incluido en la familia de los inhibidores de las proteasas de serina. Esta adipoquina se expresa intensamente en el tejido adiposo visceral, y las concentraciones plasmáticas se encuentran elevadas en sujetos obesos. Los niveles séricos de la adipohormona se normalizan en presencia de la Insulina, o tras de la administración de la Pioglitazone: un medicamento que aumenta la sensibilidad tisular a la acción de la Insulina. La Vaspina puede mejorar la resistencia a la acción de la Insulina y la tolerancia a los carbohidratos

en animales obesos debido a dietas ricas en grasas alimentarias.<sup>42-43</sup>

### Las Adipocitoquinas en la génesis del Síndrome metabólico

Se piensa que la secreción y la acción de las Adipocitoquinas estén reguladas dinámicamente por el estado nutricional del sujeto. Así, en los sujetos normopesos prevalece la sensibilidad a la acción de la Insulina, mediada por la Adiponectina y la LEP; mientras que en los sujetos obesos, predomina la resistencia a la acción de la insulina, mediada por la Resistina, y perpetuada y/o agravada por la reducción en las concentraciones de Adiponectina, y la pérdida de la respuesta celular a la acción de la LEP.<sup>42,46</sup>

En condiciones naturales, en un sujeto normal, no-obeso, la presencia de la ADP hace posible la captación periférica de la glucosa derivada postpandrialmente de la absorción intestinal de los productos de la digestión de los carbohidratos ingeridos en la dieta, en respuesta a la producción pancreática de Insulina. Por su parte, la LEP actúa manteniendo la constancia del tamaño del tejido adiposo. En estas condiciones, la producción de Resistina, si le cabe un rol dentro de la homeostasis del metabolismo energético, es mínima.<sup>42,46</sup> El tejido adiposo responde a éstas, y otras influencias hormonales, promoviendo el depósito de la energía alimentaria en los períodos postpandriales, y la movilización y entrega de la misma a la periferia durante etapas prolongadas de ayuno<sup>§</sup>.

A medida que el tejido adiposo aumenta de tamaño, es infiltrado por macrófagos que responden así a señales quimiotácticas originadas en el mismo<sup>\*\*</sup>. La presencia de estos “macrófagos infiltrantes” induce un estado inflamatorio crónico de bajo grado, fenómeno que marca el vínculo etiopatogénico entre estructuras aparentemente tan dispares como el tejido adiposo y el sistema inmune.<sup>42,46</sup> Los macrófagos recién llegados producen citoquinas proinflamatorias, como la IL-1, la IL-6 y el  $\alpha$ -TNF.<sup>6-8,42,46</sup> Lo que es más alarmante: los macrófagos infiltrantes pueden modificar la estructura y actividad

de los macrófagos residentes en el tejido adiposo, y convertirlos en células productoras de citoquinas proinflamatorias.<sup>9,42,46</sup> Las señales proinflamatorias originadas en el tejido adiposo, a su vez, influyen sobre el adipocito para causar una reducción de la producción de ADP, y un aumento concomitante de la liberación de Resistina, todo lo cual resulta en un aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina.<sup>42,46</sup>

La resistencia periférica a la acción de la Insulina trae consigo otros desórdenes en el metabolismo energético celular/tisular. Los adipocitos sobre-estimulados a consecuencia de los estados prolongados de resistencia a la acción de la Insulina pueden liberar otras citoquinas que, a su vez, desencadenan, perpetúan y/o agravan un estado sistémico de respuesta inflamatoria.<sup>33</sup> La respuesta inflamatoria sistémica, unida a los desórdenes de la regulación del metabolismo de los lípidos, puede iniciar los eventos observados en la aterosclerosis. Por otra parte, las adipoquinas pueden promover la adherencia de los monocitos a las células endoteliales (uno de los eventos iniciales en el desarrollo de la aterosclerosis), y la actividad fagocítica de los macrófagos. En virtud de sus propiedades procoagulantes y antifibrinolíticas, las adipoquinas pueden causar cuadros de hipercoagulabilidad sanguínea, y de esta manera, precipitar eventos trombóticos en un territorio arterial enfermo.<sup>17</sup> Luego, las adipoquinas participan, durante los estados prolongados de inflamación + insulinoresistencia, en la cascada de eventos que conduce eventualmente a la aparición de las diferentes manifestaciones clínicas del Síndrome metabólico, como la Hipertensión arterial, la Diabetes mellitus, y las dislipidemias<sup>††</sup>.

<sup>§</sup> El hígado satisface las necesidades celulares/tisulares de energía durante el interpandrio mediante el suministro a la periferia de glucosa sintetizada *de novo* gracias a la gluconeogénesis. Si se prolonga el ayuno, y agotado el glucógeno hepático, el tejido adiposo se convierte en un emisor de ácidos grasos para sostener la actividad muscular esquelética.

<sup>\*\*</sup> A semejanza de otros tejidos y órganos, existe una población de macrófagos propia del tejido adiposo, que se encarga de la reparación y remodelación continuas del mismo. Estos “macrófagos residentes” son capaces de producir citoquinas contra-inflamatorias como la IL-10.<sup>48</sup>

<sup>††</sup> Las adipoquinas también han sido involucradas en la génesis del cáncer en virtud de la capacidad demostrada de inducir la formación de nuevos vasos

### *Las Adipocitoquinas, la restricción de la energía alimentaria y el ejercicio físico*

El tratamiento de la Obesidad y las formas clínicas del Síndrome metabólico descansa sustancialmente en la disminución del tamaño, y con ello, la redistribución topográfica, del tejido adiposo, mediante la reducción del peso corporal en el sujeto obeso.<sup>47</sup> La pérdida de peso puede ser lograda después de cirugía bariátrica; como respuesta a intervenciones farmacológicas; y tras cambios en los hábitos y estilos de vida, entre ellos, la restricción de la energía alimentaria y la práctica del ejercicio físico.

La reducción del peso corporal del sujeto obeso reduce los niveles séricos circulantes de la mayoría de las adipocitoquinas pro-inflamatorias, atenúa la inflamación crónica existente, mejora la función endotelial, y amplía la sensibilidad periférica a la acción de la insulina.<sup>42,46</sup> Se ha descrito que la pérdida de peso resulta en un incremento de las concentraciones plasmáticas de ADP, disminución de los valores circulantes de Resistina, y ampliación de la sensibilidad a la acción de la LEP.<sup>53-55</sup> De esta manera, se logra el tránsito del sujeto obeso de un estado insulino-resistivo a otro insulina-permisivo. El número de macrófagos infiltrantes en el tejido adiposo disminuye sustancialmente como respuesta a la pérdida de peso, lo que explicaría la caída de la producción de las citoquinas pro-inflamatorias que se observa con la reducción del peso corporal.<sup>42,46</sup> Los cambios descritos son más llamativos cuando la reducción del peso corporal es igual o mayor del 10%.<sup>56</sup>

---

sanguíneos y la proliferación celular, como parte de un escenario dominado por la insulinoresistencia y la inflamación crónica. Las adipocitoquinas podrían entonces convertirse en la clave que explique la asociación observada previamente entre la Obesidad y ciertas formas de cáncer. Para más detalles: Consulte las referencias: [49]-[52].

### CONCLUSIONES

Un mejor entendimiento de la estructura, propiedades y funciones de las Adipocitoquinas pudiera resultar en una mejor comprensión de la génesis y evolución del Síndrome metabólico asociado a la Obesidad, y con ello, en nuevas terapias farmacológicas para el mejor tratamiento de las complicaciones clínicas.<sup>57-58</sup> Los equipos médicos de asistencia disponen de innumerables opciones para la reducción del peso corporal en el sujeto obeso complicado con algunas de las facetas clínicas del Síndrome metabólico. Los beneficios y los riesgos implícitos en la selección de una u otra opción están fuera del alcance de esta revisión. El lector interesado puede acudir a textos complementarios para una mejor información.<sup>59-61</sup> Sin embargo, se hace necesario insistir en la reeducación del sujeto obeso para que modifique hábitos y estilos de vida que hagan posible la reducción del peso corporal sin recurrir a terapias costosas, riesgosas, y muchas veces de poco valor demostrado. La restricción de la energía alimentaria vehiculada en la dieta regular del sujeto y la realización de cambios en la composición nutrimental de la misma, unida a la práctica sistemática y regular de ejercicio físico, permiten la reducción del peso corporal y la minimización de las complicaciones clínicas y metabólicas asociadas al Síndrome metabólico a una fracción del costo de cualquiera de las terapias farmacológicas y quirúrgicas anunciadas.<sup>62-63</sup>

### SUMMARY

*The classical vision of adipose tissue as a passive storehouse of triglycerides has dramatically changed in recent years after the identification of adipocytokines: proteins synthesized by the adipocyte and released to the bloodstream, which are able to influence upon the homeostasis of metabolic energy and the*

*response of cells/tissues/organs of the economy to insulin action. While some of the adipocytokines increase the tissue sensitivity to insulin stimulation, and thus, the utilization of glucids and triglycerides, others make the peripheral cell resistant to the influence of this pancreatic hormone, resulting in hyperglycaemia and hypertriglyceridemia. Transition between an insulin-permissive state and other insulin-resistant depends upon the size and topographical distribution of adipose tissue. A better understanding of the structure, properties and functions of adipocytokines might result in a higher appreciation of the onset and evolution of the metabolic syndrome associated with Obesity, and consequently, new pharmacological therapies for treating complications arising from it. However, it has been revealed that reduction of body fat, and its redistribution, result in significant changes of the production and activity of adipocytokines. Reeducation of obese subject on modifying life habits and styles is then emphasized in order to prevent the appearance of the clinical forms of the metabolic syndrome. **Santana Porbén S.** Adipocytokines in the onset and evolution of Metabolic syndrome. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2010;20(2):304-17. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

*Subject headings: Adipocytokines / Obesity / Metabolic syndrome / Adipose tissue.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
2. Seidell JC, Bouchard C. Visceral fat in relation to health: is it a major culprit or simply an innocent bystander? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:626-31.
3. Sethi JK, Vidal Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends in Molecular Medicine* 2005;11:344-47.
4. Shapiro B, Wertheimer E. The metabolic activity of adipose tissue a review. *Metabolism* 1956;5:79-86.
5. Frayn KN. Macronutrient metabolism of adipose tissue at rest and during exercise: A methodological viewpoint. *Proc Nutr Soc* 1999;58:877-86.
6. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1145-58.
7. Fonseca Alaniz MH, Takada J, Alonso Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(5 Suppl):S192-S203.
8. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
9. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005;5:34-9.
10. Staiger H, Haring HU. Adipocytokines: fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:67-79.
11. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84:277-359.
12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ;372:425-32.
13. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ y cols. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
14. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The discovery of leptin and its impact in

- the understanding of obesity. *Eur J Endocrinol* 1996;135:649-50.
15. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3909-13.
  16. Frühbeck G. A heliocentric view of leptin. *Proc Nutr Soc* 2001;60:301-18.
  17. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation* 2008;117:3238-49.
  18. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M 1999 Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282:1568-75.
  19. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF 1995 A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270:26746-9.
  20. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH, Ong LH, Tam S, Tan KC, Janus ED, Lam TH, Lam KS. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007;49:1455-61.
  21. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem J* 2008;409:623-33.
  22. Kadowaki T, Yamauchi T 2005 Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-51.
  23. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
  24. Bodles AM, Banga A, Rasouli N, Ono F, Kern PA, Owens RJ. Pioglitazone increases secretion of high-molecular-weight adiponectin from adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E1100-E1105.
  25. Kim JY, van de WE, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, Schraw T y cols. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007;117:2621-37.
  26. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N y cols. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Med* 2002;8:731-7.
  27. Zhu W, Cheng KKY, Vanhoutte PM, Lam KSL, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:361-74.
  28. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett* 2008;582:74-80.
  29. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
  30. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10.
  31. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone

- resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
32. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004;304:1154-8.
  33. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immunol* 2011;11:85-97.
  34. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J. Intern Med* 2004;255:439-47.
  35. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, Lazar MA. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:502-6.
  36. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-7.
  37. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Bluher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;54:2911-6.
  38. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer III HJ, McGehee Jr RE, Fried SK, Kern PA. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipid and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:666-72.
  39. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S64-S73.
  40. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1253-E1261.
  41. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J y cols. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56:1655-61.
  42. Rosen ED Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006;444:847-53.
  43. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A y cols. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10610-5.
  44. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K y cols. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
  45. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K y cols. Retraction. *Science* 2007;318:565.
  46. Antuna Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diab Metab* 2008;34:2-11
  47. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM y cols. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-83.
  48. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Dile M, Tonos C, Busse R y cols. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: Induction of

- diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004;53:1285-92.
49. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
  50. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res* 2006;55:233-44.
  51. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2569-78.
  52. Masaki T, Yoshimatsu H. Obesity, Adipocytokines and Cancer. *Transl Oncogenomics* 2008; 3:45-52.
  53. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierod MB, Anderssen SA, Jacobs DR Jr, Urdal P y cols. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1293-1301.
  54. Miller GD, Nicklas BJ, Davis CC, Ambrosius WT, Loeser RF, Messier SP. Is serum leptin related to physical function and is it modifiable through weight loss and exercise in older adults with knee osteoarthritis? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1383-90.
  55. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF y cols. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2004;79:544-51.
  56. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM y cols. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:179-87.
  57. Kralisch S, Klein J, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Therapeutic perspectives of adipocytokines. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:863-72.
  58. Kobayashi K. Adipokines: therapeutic targets for metabolic syndrome. *Curr Drug Targets* 2005;6:525-9.
  59. Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008; 9(4 Suppl 1):83S-93S.
  60. Carella AM, Conte M. Therapeutic options for metabolic syndrome in obese patients. *Clin Ter* 2007;158:457-64.
  61. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004094.
  62. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of 3 interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med* 1998; 158:2477-83.
  63. Simpson KA, Singh MA: Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16:241-56.