

FUNCIONES ENDOCRINAS DEL TEJIDO ADIPOSO. Revisión

Yamileth Marcano, Jeaneth Torcat, Luisa Ayala, Beatriz Verdi, Carolina Lairret, Merling Maldonado, Josefa de Vegas.

Departamento de Nutrición y Dietética del Centro Médico de Caracas. Caracas, Venezuela.

RESUMEN

El tejido adiposo se considera en la actualidad como un órgano con función endocrina, capaz de secretar diversas sustancias que están relacionadas directamente en la aparición de la obesidad. Es la principal reserva energética del organismo y su unidad funcional es el adipocito. Se distinguen dos tipos de tejido adiposo, el blanco y el pardo o marrón; el primero, es donde tiene lugar su función endocrina y se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo, dividido en dos compartimientos: subcutáneo y visceral. Entre el grupo de sustancias secretadas por el tejido adiposo se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal: leptina y adiponectina; en el sistema inmune: factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 1 y 6; en la función vascular: angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; en el desarrollo de la resistencia a la insulina: resistina. El conocimiento de estas sustancias abre una nueva ventana para la explicación de la génesis de la obesidad y para la efectividad en la búsqueda del tratamiento futuro.

Palabras Clave: Tejido adiposo, órgano endocrino, obesidad.

ABSTRACT

Adipose tissue has been considered as an endocrine organ which is able to secreting several peptides directly involved with obesity. Adipose tissue is also the main body energetic storage and its functional unit is the adipocyte. Two types of adipose tissue are known: white and brown adipose tissue; the first one has an endocrine function and it is widely spread in whole body including two compartments: subcutaneous and visceral. Peptides secreted by adipose tissue are involved in different systems: body weight regulation: leptin, adiponectin; immune system: alpha tumour necrosis factor, interleukin 1 and 6; vascular function: angiotensin and plasminogen activator inhibitor-1; and insulin resistance pathogenesis: resistin. The knowledge of these substances open a new door for understanding of obesity and its treatment.

Key Words: Adipose tissue, endocrine organ, obesity.

En los últimos años la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública, con aumento del riesgo de comorbilidades en la población mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) "La Obesidad es una acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, a un nivel tal que deteriora la salud"¹. Diversos estudios² han demostrado que el tejido adiposo no es un tejido metabólicamente inactivo, como inicialmente se consideró, ya que posee la capacidad de actuar como un órgano endocrino mediante la secreción de diferentes sustancias que actúan modulando los depósitos de grasas lo cual explicaría de forma metabólica la génesis de la obesidad.

En el 2002, Prins³ concluyó que es evidente que la función endocrina del adipocito influye directamente

sobre otros sistemas orgánicos, incluyendo el cerebro, hígado y músculo esquelético. Según Kershaw y Flier⁴, el tejido adiposo no solo responde a señales aferentes de los sistemas hormonales tradicionales y del sistema nervioso central sino que también expresa y secreta factores con función endocrina importante. Por tal razón, se hace necesario el conocimiento del tejido adiposo en su forma estructural, metabólica y endocrina, estudiándose algunas de las sustancias u hormonas secretadas por el mismo.

TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es donde el organismo guarda su principal reserva energética⁵. Se encuentra distribuido en distintos sitios del organismo. Estos

Artículo recibido en: Noviembre 2005. Aceptado para publicación en: Enero 2006.

Dirigir correspondencia a: Lic. Yamileth Marcano: Centro Médico de Caracas: Av. Eraso, Plaza Estanque, Edif. Principal Centro Médico de Caracas, Piso 2, Departamento de Nutrición y Dietética. Tlf. 0212 555 9288. lelitaym@hotmail.com

depósitos se encuentran a escala dérmica, subcutánea, mediastínica, mesentérica, perigonadal, perirrenal y retroperitoneal. Además, se distinguen dos grandes tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo o marrón. Ambos no presentan diferencias únicas y exclusivamente en cuanto a coloración, sino también en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El balance entre las áreas blancas y pardas puede verse modificado en respuesta a distintos factores tales como el frío, el calor, la obesidad, la edad, entre otros⁶. Este tejido tiene la capacidad de acumular grasa cuando el aporte energético es excesivo, y de movilizarla cuando el organismo requiere energía; para esto contiene todas las enzimas de la lipólisis y de la lipogénesis⁵.

El adipocito representa la unidad básica del tejido adiposo, constituyendo entre uno y dos tercios del mismo^{6,7}. El resto del tejido está formado por células sanguíneas, endoteliales y precursores de los adipocitos con distintos grados de diferenciación, fundamentalmente fibroblastos, aunque también aparecen preadipocitos, células mesenquimales probablemente diferenciadas y células grasas muy pequeñas⁶. El adipocito tiene su origen a partir de células precursoras o preadipocitos, las cuales, bajo el estímulo de numerosas hormonas, citoquinas, factores de crecimiento y nutrientes, inician un proceso de diferenciación morfológica y funcional hasta convertirse en un adipocito maduro, lo que se conoce como adipogénesis, proceso que está presente durante toda la vida^{7,8}.

El crecimiento del tejido adiposo comprende el incremento del tamaño y la formación de nuevos adipocitos, siendo la base para la clasificación de obesidad por hipertrofia e hiperplasia⁹. La obesidad hipertrófica es la propia del adulto, se caracteriza por una gran cantidad de grasa en los adipocitos sin aumento en el número de células. Estos individuos tienden a ser delgados o a mantener su peso promedio hasta los 30-40 años de edad, momento en el que empiezan los cambios de composición corporal (existe aumento del peso y disminución de la masa magra). Esta se puede asociar con un desequilibrio entre la ingesta calórica y su utilización¹⁰. La etapa de la vida en la que las mujeres tienden a aumentar de peso va de los 40 a los 50 años, que corresponde a la época del climaterio y de la menopausia, debido a cambios hormonales, retienen más agua, acumulan más grasa y se vuelven más sedentarias¹⁰.

La obesidad hiperplásica corresponde a una forma clínica de larga duración en la que el número de adipocitos es mayor, así como la cantidad de grasa

que contienen. Estos individuos tienden a ser obesos desde niños y a tener una ganancia importante de peso durante la adolescencia¹⁰. El número de células grasas aumenta más rápidamente durante la infancia mayor y pubertad, pero pueden incrementar durante la vida adulta; este aumento puede llegar a ser de 3 a 5 veces más de lo normal ($40 - 60 \times 10^9$ células en la vida adulta) cuando existe obesidad en la niñez o adolescencia. Un aumento del número total de células grasas se presenta usualmente en individuos que están en 75% por encima de su peso deseable¹¹. El tamaño de los adipocitos puede ser reducido después de una restricción calórica, pero no hay evidencias de que puedan existir pérdidas completas de adipocitos formados⁸.

DIFERENCIAS METABÓLICAS ENTRE TEJIDO ADIPOSO PARDO Y BLANCO

El tejido adiposo pardo fue descrito por primera vez por Galés en 1670. Se plantea que este tejido participa en la regulación del metabolismo y en la termogénesis, siendo abundante en los animales que hibernan, aunque también se ha descrito en no hibernantes, como el hombre, principalmente en la etapa neonatal, en lactantes y niños. En los humanos disminuye marcadamente después de las 8 semanas de vida, aunque sigue habiendo cantidades pequeñas en todas las categorías de edad (en el adulto supone un 1% de la masa corporal). Estos restos se ubican principalmente en sitios centrales e internos distribuidos de manera que el calor que genera caliente la sangre que va a los órganos vitales; se encuentra en la región axilar, subescapular, interescapular, intercostal, cervical, e inguinal^{11,12}. Se caracteriza por poseer adipocitos multiloculares (su citoplasma contiene muchas gotas de lípido) y una gran cantidad de mitocondrias, que le dan su aspecto pardo junto a una alta capacidad oxidativa, necesaria para la disipación energética (termogénesis)^{6,7}.

La formación del tejido adiposo blanco se acentúa a partir del tercer trimestre del embarazo. La expansión del mismo tiene lugar rápidamente desde el primer año de vida y su desarrollo es un proceso continuo a lo largo de la vida. Este tejido está formado por adipocitos uniloculares (cada célula de grasa contiene una sola gota grande de aceite) que contienen mitocondrias⁶. La principal función de este tejido es controlar la ingesta de energía y la distribución de la misma a otros tejidos en los períodos catabólicos⁶. No solo responde a hormonas, sino que también las produce y secreta⁵. Posee una gran capacidad de almacenamiento de triglicéridos⁷.

En 1947, Jean Vague¹³ menciona, por primera vez, la posibilidad de que los riesgos de salud, atribuibles a

la obesidad, pudieran estar en relación con los depósitos regionales de grasa corporal, sobre todo, en relación a la grasa que se dispone en la parte superior del tronco⁸. El tejido adiposo se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo, pudiéndose dividir en dos grandes compartimientos, subcutáneo y visceral⁷.

Los depósitos subcutáneos de grasa abdominal están ubicados inmediatamente por debajo de la piel regional y comprenden alrededor del 80% de la grasa corporal total^{7,8}. En el segmento inferior corporal todos los depósitos son subcutáneos; los dos principales sitios de acumulación son las regiones femorales y glúteas⁸.

La grasa visceral está contenida en la parte interna de las cavidades corporales, envolviendo órganos, sobre todo abdominales y está compuesta por la grasa mesentérica y la grasa de los epiplones, estos depósitos representan cerca del 20% del total de la grasa corporal en el hombre y aproximadamente el 6% en la mujer⁸. Una de las características más sobresalientes del tejido adiposo visceral es su sensibilidad a estímulos lipolíticos y su relativa insensibilidad a señales antilipolíticas, que determinan secreciones tónicas de ácidos grasos libres hacia la circulación portal, estableciendo así, el primer paso en una serie de eventos que terminan con la generación de resistencia a la insulina⁸.

El cuerpo humano acumula grasa bajo dos formatos: *ginecoide*, más común entre mujeres, consiste en la acumulación de grasa periférica y femoroglútea (cuerpo en forma de pera), y *androide* que la concentran en la cintura y abdomen (cuerpo en forma de manzana). La segunda ocurre con mucha mayor frecuencia entre los varones, asociándose con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas¹⁰. Resulta de gran interés conocer el patrón de distribución de la grasa corporal; así, el índice cintura-cadera (C/C) es aceptado como un buen indicador de la obesidad central y, aunque no están claramente definidos los valores a partir de los cuales se observa un aumento del riesgo cardiovascular y metabólico, se han propuesto como valores delimitadores del riesgo > 1 en los hombres y $> 0,85$ en las mujeres. Estudios epidemiológicos trasversales de diferentes comunidades autónomas españolas sitúan valor de riesgo para C/C en > 1 para los hombres y $> 0,90$ para las mujeres^{7,14}. En algunos trabajos se ha observado que el riesgo de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad aumenta en los hombres a partir de una circunferencia de la cintura ≥ 120 cm y en las mujeres ≥ 80 cm¹⁴.

FUNCIÓN SECRETORA

Estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto la gran importancia del adipocito como órgano secretor de ciertos péptidos u hormonas con acción endocrina, paracrina y autocrina. En este grupo de sustancias secretadas se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), en el sistema inmune (factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), interleuquina 1 y 6 (IL-1, IL-6), en la función vascular (angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) y en el desarrollo de la resistencia a la insulina (resistina), entre otras⁶.

Leptina

Fue descubierta en 1994 por el grupo de Friedman y ha sido descrita como una hormona peptídica que contiene 167 aminoácidos y se produce casi exclusivamente en el tejido adiposo^{3,15}. La leptina es secretada por el adipocito y sintetizada por el gen *ob* o gen *lep* que se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo blanco, aunque también se ha demostrado su producción en otros tejidos como el fondo del estómago, el músculo esquelético y la placenta¹⁶. Además de su función para la regulación del apetito, es importante en la estimulación del gasto energético, en la maduración sexual, fertilidad, hematopoyesis y en la actividad del eje hipotálamo – hipófisis – gónadas¹⁷. La leptina actúa como una señal "adipostática" negativa, frenando el apetito a través de una acción hipotalámica sobre los neuropéptidos cerebrales orexigénicos y aumentando la producción o los niveles de los neuropéptidos que inhiben la ingesta; de esta manera ejercen un papel importante sobre el metabolismo de los lípidos^{9,18,19}.

La insulina fue la primera señal implicada en la regulación del peso. Cuando se descubrió la leptina o proteína *ob* ("leptos" = delgado), fue reconocida como candidato a la segunda señal de adiposidad, aunque por su importancia es actualmente la primera. Su carencia en el ratón leptin-deficiente (*ob/ob*) conduce a hiperfagia, obesidad, diabetes e infertilidad. Ambas hormonas circulan en el plasma en cantidades proporcionales a la masa grasa, tienen receptores en SNC y se expresan también en tejidos periféricos, incluyendo pulmones, riñones, hígado, páncreas, glándulas adrenales, ovarios, sistema hematopoyético y músculos esquelético¹⁰. La secreción de leptina sigue un ritmo circadiano, con un patrón organizado de pulsaciones, 32 pulsos al día de 3 minutos de duración. La vida media de la leptina es de $24 \pm 4,4$ minutos¹⁰. Los niveles circulantes de leptina se relacionan estrechamente con la cantidad de tejido adiposo, con el índice de

masa corporal y el porcentaje de grasa^{15,19}. Por lo tanto, los individuos obesos tienen altas concentraciones de leptina en plasma¹⁷; éste aumento se ha asociado con una resistencia a la leptina, posiblemente como resultado de una reacción en el transporte de leptina hacia el cerebro¹⁹. La producción de leptina es mayor en los depósitos subcutáneos que en los viscerales. El ayuno prolongado disminuye de manera sustantiva los niveles de leptina, en tanto que la alimentación los aumenta.

Adiponectina

La adiponectina fue caracterizada como forma independiente en los años 1995 y 1996.⁴ También denominada adipoQ, Acrp30, apM1 y GBP28, es una hormona de 244 aminoácidos, considerada como una de las adipocitoquinas más abundantemente secretadas por el adipocito – sus concentraciones plasmáticas fluctúan en humanos entre 5 – 30 mg/ml – pudiendo funcionar, hidroxilada y glucosilada¹⁷. Se han identificado dos receptores diferentes de adiponectina: el receptor adipoR1, que se expresa especialmente en el músculo y el adipoR2, que se expresa primordialmente en hígado¹. Se ha demostrado que la adiponectina posee propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias (sobre los componentes celulares de la pared vascular) e insulinosensibilizantes, ya que es capaz de reducir la producción hepática de glucosa, estimular la beta-oxidación de ácidos grasos (a través de la regulación de la producción o de la actividad de las proteínas asociadas al metabolismo de los triglicéridos)¹⁶, incrementar la fosforilación del receptor de insulina e inhibir la expresión de LDL en los macrófagos y la proliferación de células musculares lisas en la pared arterial¹⁹.

Estudios en humanos señalan que las concentraciones plasmáticas de adiponectina son dos a tres veces mayores en mujeres y, en comparación con sujetos sanos, éstas se encuentran disminuidas en una serie de patologías que constituyen el síndrome metabólico, tales como obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, correlacionándose inversamente con el grado de resistencia a la insulina.¹⁴ La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) aumentan la síntesis de adiponectina en el tejido adiposo blanco¹⁶. Se ha establecido que existe una correlación negativa entre la obesidad y la adiponectina circulante, observándose niveles plasmáticos disminuidos en individuos obesos y aumento en la pérdida de peso¹⁶. La disminución en sus concentraciones está asociada con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia;

además, se ha reportado que pacientes con diabetes tipo 2 y con lipodistrofia generalizada que muestran una marcada depleción del tejido adiposo (como es el caso de las pacientes anoréxicas) presentan de igual forma una disminución en los niveles de adiponectina circulante^{16,20}.

Citoquinas (FNT α , IL-1, IL-6)

Las citoquinas son polipéptidos solubles en agua que se creía eran producidos únicamente por las células del sistema inmune, donde tienen efectos de citólisis, quimiotaxis y estimulación del sistema inmune. Actualmente se sabe que las citoquinas también se producen en diversos tejidos incluyendo el tejido adiposo, donde tienen un papel importante en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, participan en la regulación del balance energético del organismo y se ha sugerido una acción paracrina o autocrina en el propio tejido^{5,6}.

Factor de Necrosis Tumoral (FNT α): Es una citoquina que además de ser producida normalmente por los macrófagos en estados de inflamación crónica y en procesos malignos; también es sintetizada por el tejido adiposo y muscular^{5,7}. Sus efectos biológicos incluyen anorexia, disminución de peso corporal, inducción de saciedad, y reducción del tejido adiposo mediante la estimulación de la lipólisis e inhibición de la expresión de lipoproteína lipasa y GLUT4 (elementos claves para la acumulación de lípidos); por tanto, los niveles del FNT α en el tejido adiposo están correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos grasos^{5,15}.

Interleuquina-1 (IL-1) e Interleuquina-6 (IL-6): Son citoquinas proinflamatorias sintetizadas por adipocitos, células endoteliales, macrófagos y linfocitos activados; sus concentraciones se correlacionan positivamente con la obesidad, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina^{4,7}. Estimulan la lipólisis e inhiben la esterificación, favoreciendo la liberación de ácidos grasos y disminuyendo los depósitos de triglicéridos, lo que se suma a sus acciones para disminuir de peso⁷. También, inhiben la adipogénesis y disminuyen la secreción de adiponectina⁴. El tejido adiposo aporta normalmente, en condiciones no inflamatorias, alrededor de un tercio de las concentraciones plasmáticas circulantes de IL-6, siendo éstas proporcionales al grado de adiposidad e IMC y, por lo tanto, elevadas en la obesidad, disminuyendo con la pérdida de peso⁷. La secreción y expresión de IL-6 es 2 a 3 veces mayor en el tejido visceral en relación con el tejido subcutáneo. En el SNC los niveles de IL-6 se correlacionan negativamente con la masa grasa en humanos, sugiriendo deficiencia de IL-6 central en la obesidad¹⁰. La síntesis de IL-6 es

estimulada principalmente por FNT α y catecolaminas e inhibida por glucocorticoides, mientras que la insulina no la modifica⁷. Se ha reportado que la IL-6 tiene múltiples efectos en diversos tejidos, donde actúa junto con IL-1 como pirógeno endógeno, estimulando la termogénesis⁵.

Resistina

Hormona adipocitaria de 114 aminoácidos, conocida también como FIZZ3 (found in inflammatory zone), descrita por Steppan y cols en el 2001²¹. Se le denominó resistina, por inducir resistencia a la insulina en roedores normales cuando se les administraba exógenamente y disminuirla en modelos de obesidad animal cuando se la neutralizaba con anticuerpos o agonistas del PPAR (receptores nucleares en la célula adiposa)⁷. Es un péptido secretado específicamente por los adipocitos, muy abundante en el tejido adiposo blanco y en menor cantidad en el pardo. La expresión de su gen es inducida durante la diferenciación de los adipocitos. Se ha encontrado que circula en el suero del ratón donde el gen se expresa como un ARNm de 750 residuos aproximadamente²². Tiene una acción paracrina, junto al FNT α , atenuando los efectos anabólicos de la insulina, pero con mecanismos de acción todavía sujetos a controversia, dado los resultados contradictorios en las escasas investigaciones realizadas⁹. La administración de un anticuerpo antiresistina a ratones con obesidad inducida por la dieta, mejora los niveles sanguíneos de glucosa e insulina⁹. Algunos estudios²¹ demuestran que los niveles séricos de resistina estaban aumentados en estados de resistencia a la insulina, sin embargo, otros²¹ detectaron niveles bajos de ARNm de resistina en tejido adiposo, mientras que los delgados tienen niveles indetectables. Algunos estudios²³ muestran correlación con el índice HOMA, pero no hay correlación con el índice de masa corporal²⁴.

Visfatina

Fue identificada por Fukuhara y cols²⁵, es una molécula que se expresa en la grasa visceral en más altos niveles que en la grasa subcutánea. Se denominó visfatina por su abundancia en el tejido visceral y resultó que ya había sido identificada como un factor de crecimiento para células B tempranas llamado factor aumentador de colonias de células pre B (FACCB). Los niveles séricos de visfatina aumentan paralelamente con la cantidad de grasa visceral pero no con la subcutánea, tanto en humanos como en ratones²⁶. En ratones, con la inyección de visfatina recombinante, se ha observado una disminución en la concentración de glucosa plasmática similar a la inducida por la inyección de

insulina, sugiriendo que la visfatina puede ser una molécula mimética de la insulina. En estos ratones, la suplementación crónica de visfatina resulta en una ligera reducción de la concentración plasmática de glucosa y en una disminución de los niveles de insulina²⁶.

La visfatina, como la insulina, estimula la utilización de glucosa por los adipocitos y las células musculares y suprime la liberación de glucosa por los hepatocitos. Fukuhara y cols²⁵, demostraron que la visfatina se une a un receptor insulínico pero no compete con la insulina, proponiendo que las dos proteínas se unen en sitios diferentes. Sin embargo, en estudios con ratones, se ha demostrado que existen diferencias importantes entre la visfatina y la insulina, ya que se ha observado que los niveles de visfatina no se modifican significativamente durante el ayuno o la alimentación, mientras que los niveles de insulina plasmática aumentan con la alimentación y disminuyen en el ayuno²⁶.

El descubrimiento de la visfatina puede ser una nueva luz en la homeostasis de la glucosa, los lípidos y en otros aspectos relacionados con la insulina. La relación potencial entre ésta y el síndrome metabólico amerita investigaciones posteriores ya que sus niveles plasmáticos aumentan en proporción a la acumulación de grasa visceral²⁵. La expresión de esta proteína está regulada en la inflamación y en la sepsis, y puede inhibir la apoptosis de los neutrófilos, implicando otras funciones más que sus efectos miméticos de la insulina¹⁸.

Inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1)

Es una proteína que se sintetiza principalmente en el hepatocito y las células endoteliales, aunque en menor cantidad también la producen los adipocitos, las plaquetas y las células musculares lisas⁵. Tiene como función la regulación del sistema fibrinolítico impidiendo el paso de plasminógeno a plasmina, principal enzima implicada en la destrucción del trombo, mediante la inhibición del activador tisular del plasminógeno⁷. Su concentración en plasma se correlaciona con el tejido adiposo visceral, siendo mayor en este que en el tejido adiposo subcutáneo^{3,4}. Los niveles circulantes del PAI-1 están incrementados en la obesidad presentando una fuerte correlación con la insulinemia, hipertrigliceridemia e índice de masa corporal. Estos altos niveles producen un desequilibrio hacia un estado procoagulante por alterar la fibrinólisis, lo que eleva de manera importante el riesgo cardiovascular y por lo que se considera un factor de riesgo para accidente cerebrovascular, infarto y muerte súbita⁷. Se ha observado que existe una disminución de su concentración con la reducción de peso por pérdida de masa grasa.

Pacientes diabéticos normopeso no muestran elevación en los niveles sericos de PAI-1⁵.

La insulina, la angiotensina II y el factor de crecimiento transformante b son los principales inductores de la síntesis del PAI-1 en el tejido adiposo⁵. El FNTa, IL-1B son los que estimulan su secreción y también contribuyen a la elevación de su concentración; mientras que fármacos como glucocorticoides y tiazolidinediona lo disminuyen^{5,7}. Estudios recientes realizados por Ma et al²⁷, señalan que el PAI-1 pudiera estar involucrado en la regulación del peso corporal y por tanto contribuir al desarrollo de la obesidad, según se extrae de los experimentos genéticos realizados en ratones carentes de esta proteína, que experimentan resistencia a la obesidad inducida por una dieta alta en grasa, posiblemente por un incremento en su metabolismo basal en comparación al grupo control⁷.

Angiotensinógeno

Se sintetiza principalmente en el hígado, aunque su ARNm se encuentra en otros tejidos, incluyendo el tejido adiposo, siendo éste el segundo productor; la expresión de los receptores de angiotensinógeno es mayor en el tejido visceral en comparación con el subcutáneo⁴. En el tejido adiposo, la concentración disminuye durante el ayuno y aumenta durante la alimentación, de igual forma se pueden encontrar concentraciones elevadas en sangre de pacientes obesos^{5,28}. Además, parece jugar un papel importante en la retención de sodio y en el incremento de la presión arterial mediado por los nervios renales²⁹. El angiotensinógeno es el sustrato de la renina, la cual lo convierte en angiotensina I, el precursor de angiotensina II, quien aumenta la lipogénesis e influye en la diferenciación del adipocito.^{5,10} Todos los componentes del sistema renina – angiotensina se expresan en el tejido adiposo^{17,28}. Diversos estudios en ratones han demostrado que la carencia de angiotensina por el no funcionamiento del gen para angiotensinógeno origina hipotensión arterial con la homeostasis del sodio alterada, resistencia a la ganancia de peso inducida por la dieta y adipocitos hipotróficos, sugiriendo que la angiotensina II, actúa como un factor trófico para el desarrollo del tejido adiposo⁷.

CONCLUSIONES

Numerosos estudios demuestran que el tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo. El descubrimiento de la leptina, en el año 1994, ha marcado la pauta para el estudio de la función endocrina del tejido adiposo y durante los últimos años se han descubierto numerosos péptidos más. Su importancia radica en la secreción de ciertos

péptidos u hormonas con acción endocrina, paracrina y autocrina, que intervienen en la regulación del peso corporal, en el sistema inmune, en la función vascular, y en el desarrollo de la resistencia a la insulina, entre otras, siendo éstos una ventana para el futuro tratamiento del obeso, ya que la secreción de dichos péptidos se relaciona proporcionalmente con un incremento del tejido adiposo, de aquí, deriva el desarrollo de ciertas comorbilidades en la aparición de la obesidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendivil CO, Sierra ID. Avances en Obesidad. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2004; 52: 270-286.
2. Mohamed-Ali V, Pinkney J, Coppack S. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes 1998; 22:1145-58.
3. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002; 16: 639-651.
4. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an Endocrine Organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-2556.
5. González M, Bastidas BE, Ruiz B, Godínez S, Panduro A. Funciones Endocrinas de la Célula Adiposa. Rev Endocrinol Nutr 2002; 10: 140-146.
6. Moreno MJ, Martínez JA. El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. Anales Sis San Navarra 2002; 25: 29S-39S.
7. Valenzuela A. Tejido adiposo: algo más que grasa corporal. Rev Esp Obes 2004; 2: 327-350.
8. Godínez SA, Marmolejo GE, Márquez E, Siordia JJ, Baeza R. La grasa visceral y su importancia en obesidad. Rev Endocrinol Nutr 2002; 10: 121-127.
9. Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. An Esp Pediatr 2002; 56: 1S-11S.
10. Chiprut R, Castellanos A, Sánchez C, Martínez D, Cortez ME, Chiprut R, Del Conde P. La Obesidad en el Siglo XXI Avances en la etiopatogenia y tratamiento. Gad Méd Méx 2001; 137: 323-331.
11. Bray GA. An Approach to the Classification and Evaluation of Obesity. In: Brodoff BN, Björntorp P. Obesity. J.B. Lippincott Company. Pennsylvania 1992: 294-308.
12. Vidal N, Tirapequi S, Torche M, Urquieta K, Lanzarini E. Hibernoma. Presentación de dos casos clínicos. Rev Chil Cir 2004; 56: 279-282.
13. Vague J. La differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesity. Presse Medicale 1947; 30:339-340.
14. Sociedad española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc) 2000; 115: 587-597.
15. Malacara JM. Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos ¿al fin un tratamiento a la vista?. Rev

- Endocrinol Nutr 2004; 12: 188-198.
16. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-1525.
 17. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191-195.
 18. Gimeno RE, Klamann LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol* 2005, 5: 1-7.
 19. Villaseñor A. El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr* 2002; 10: 135-139.
 20. Tagami T, Satoh N, Usui T, Yamada K, Shimatsu A, Kuzuya H. Adiponectin in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1833-1837.
 21. Steppan C, Bailey S, Bhat S, Brown E, Banerjee R, Wright C, Patel H, Ahima R, Lazar M. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-12.
 22. Lozano O. Adipocitoquinas. *Rev Endocrinol Nutr* 2002; 10: 147-150.
 23. Silha J, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba B, Murphy L. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlation with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:331-5.
 24. Zamora D, Chávez NC, Méndez N. Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina. *Med Sur, México* 2004; 11: 149-159.
 25. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamataka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science* 2005; 307: 426-439.
 26. Hug C, Lodish H. Visfatin: A New Adipokine. *Science* 2005; 307: 366-367.
 27. Ma L, Mao S, Taylor K, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, Brown N, Swift L, McGuinness O, Wasserman D, Vaughan D, and Fogo A. Prevention of Obesity and Insulin Resistance in Mice Lacking Plasminogen Activator Inhibitor 1. *Diabetes* 2004; 53: 336-46.
 28. Ahima RS, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *TEM* 2000; 11: 327-332.
 29. Cano C, Espinosa R, Toiber D. Mecanismos neurohormonales, cardiovasculares y renales en la hipertensión arterial del obeso. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2002; 47: 29-32.