

## TEJIDO ADIPOSO Y SU FUNCIÓN ENDOCRINA *ADIPOSE TISSUE AND ITS ENDOCRINE FUNCTION*

\*Hugo Daniel Banegas Hernández, \*Leonardo Flavio Medina Guillen, \* Mónica Fernanda Medina Guillen,  
\*Luis Fernando Montecinos Lemus, \*Gustavo Jared Quintanilla Ferrufino, \*\*Nereida Aceituno Vidaur

### RESUMEN

Recientemente se ha descubierto que el tejido adiposo (TA) tiene una crucial influencia sobre diversos procesos fisiológicos a través de la secreción de múltiples factores endocrinos, paracrinos y autocrinos, conocidos como adipoquinas. Desde su descubrimiento, a gran parte de las adipoquinas se les ha atribuido un importante papel en el metabolismo energético, regulando el almacenamiento y producción de triglicéridos y colesterol. Uno de los descubrimientos más importantes sobre las funciones del tejido adiposo es como el aumento de su tamaño estimula la secreción de citocinas con carácter pro-inflamatorio, influyendo así en el control de su propia celularidad, la angiogénesis y la migración de células inmunes. Estudios recientes han mostrado como, ante cambios en la homeostasia, el tejido adiposo puede modificar los procesos de coagulación y fibrinólisis. La participación del tejido adiposo en la vascularización y la angiogénesis ha dado nuevos y reveladores resultados, centrados en nuevas adipoquinas como la quemerina y la monobutirina. El estudio de las adipoquinas y su gama de efectos sobre el organismo amplían cada vez más el panorama de las funciones del tejido adiposo y su importancia en el control

del metabolismo y la homeostasia. Considerando toda la nueva información disponible, esta revisión bibliográfica busca enumerar, describir y analizar las principales funciones endocrinas del TA. La metodología utilizada para ello consistió en una revisión bibliográfica de tipo descriptivo realizada mediante la revisión sistemática de artículos científicos, consultando diversas bases de datos. Finalmente, se seleccionaron 30 artículos de los últimos cinco años, en español e inglés.

### PALABRAS CLAVE

Adipoquinas, Homeostasis, Metabolismo Energético, Tejido Adiposo.

### ABSTRACT

Recently, it has been discovered that adipose tissue has a crucial influence over diverse physiological processes through the secretion of diverse endocrine, paracrine and autocrine factors, known as adipokines. As it has been known for many years, many of the adipokines secreted by the adipose tissue have an important influence on energy metabolism by regulating the storage and production of triglycerides and cholesterol. One of the most important new findings related to the functions of the adipose tissue is how its increase in size stimulates the secretion of cytokines with pro-inflammatory characteristics, which influence its own cellularity, angiogenesis, and the immune cells migration. Recent studies have shown how faced with changes in homeostasis, adipose tissue may respond by releasing coagulation factors, thereby modifying coagulation and fibrinolysis processes. Adipose tissue direct involvement in vascularization and angiogenesis has been unveiled through the discovery of new adipokines such as quemerine

\*Estudiante de medicina de la Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras (EUCS/UNAH-VS)

fernandaguillen1815@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1479-3980>,

lfmedinag@unah.hn <https://orcid.org/0000-0001-7393-1584>,

hugodaniel96@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1529-342X>,

lfm11018@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-1990-6040>,

gustavoquintanilla35@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6841-1979>.

\*\*Especialista de medicina interna, docente de la Facultad de Ciencias Médicas-UNAH nereida.aceituno@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2843-4586>.

Recibido: 31 de enero del 2019 Aprobado: 15 de octubre del 2019

and monobutyrin. The study of adipokines and their range of effects on the body has broaden the landscape of the functions adipose tissue carry out, and its importance for metabolism and homeostasis. Considering all the new findings and information being generated, this literature review seeks to enumerate, describe and analyze the main endocrine functions of the adipose tissue. The methodology used for this descriptive bibliographic research consisted of a systematic review of scientific articles from diverse data bases. Afterwards, the top 30 articles, in both Spanish and English, were selected as sources for the literature review.

## KEYWORDS

Adipose Tissue, Adipokines, Energy Metabolism, Homeostasis.

## INTRODUCCIÓN

El Tejido Adiposo (TA) es el principal tejido de almacén de energía del organismo, además de atribuírsele la función de aislamiento y protección mecánica para algunos órganos vitales.<sup>(1)</sup> Durante muchas décadas se consideró al tejido adiposo como un depósito inerte de triglicéridos, reconociendo como única función del adipocito, su participación en la regulación de la utilización de las reservas energéticas por el organismo vía lipogénesis y lipólisis. Sin embargo, a mediados de la década de los 90 se identificó la leptina, un factor proteico producido en el tejido adiposo con acción en el sistema nervioso central, y con esto se dio paso a la caracterización de una serie de factores secretados por este tejido: las adipoquinas.<sup>(2)</sup>

Se ha demostrado que las adipoquinas participan en el metabolismo sistémico, procesos inflamatorios, coagulación, resistencia vascular y angiogénesis. Algunas de estas citocinas tienen efecto local, ya sea paracrino o autocrino, mientras otras tienen importantes efectos sistémicos. A través de

estas señales, se coordina información sobre reservas energéticas, apetito, gasto energético y sensibilidad a hormonas claves del metabolismo como la insulina, entre otras. De esta manera, se integran funciones del TA con otros órganos como páncreas, tubo digestivo, hígado y cerebro.<sup>(2,3)</sup> En la última década se ha reconocido el importante papel de los adipocitos en la homeostasis de energía corporal, sensibilidad a la insulina y el metabolismo de carbohidratos y lípidos.<sup>(4)</sup>

El presente trabajo busca enumerar, describir y analizar las principales funciones endocrinas del TA. Para lograrlo, se realizó una revisión bibliográfica de tipo descriptivo realizada mediante la revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos PubMed, Scielo, Science Direct y Google académico, sin restricción de fecha, en los idiomas español e inglés. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio. Se revisaron los resúmenes y en los casos necesarios los artículos completos, teniéndose en cuenta todos los artículos que incluían información sobre las diversas funciones endocrinas del tejido adiposo, seleccionándose finalmente los 30 artículos más completos.

## DESARROLLO

### El adipocito como fuente de citocinas pro-inflamatorias

El tejido adiposo de los pacientes obesos se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos y por cambios en sus funciones metabólicas; está demostrado que el adipocito es el mayor productor de adipoquinas inflamatorias en estas condiciones. Un mecanismo mediante el cual se induce esta producción es el estrés del retículo endoplásmico (entendido como un aumento de sus demandas de funcionamiento) inducido por la obesidad, lo que ocasiona cambios en la arquitectura, aumento en la síntesis de proteínas y de lípidos y perturbaciones en

los flujos de energía y de nutrientes intracelulares en el tejido adiposo.<sup>(4)</sup> Dentro de las adipocinas que llevan a cabo dichas funciones inflamatorias se encuentran:

- **Resistina**

Esencial en el desarrollo de la respuesta inflamatoria y asociada a obesidad en modelos murinos. En el ser humano esta citocina, ejerce un efecto proinflamatorio.<sup>(5)</sup>

- **Interleucina (IL) 6**

La interleucina-6 es una citocina multifuncional, pro inflamatoria, producida por células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo. Estudios recientes señalan que las concentraciones plasmáticas de IL-6 son proporcionales a la masa grasa la cual es estimada mediante el índice de masa corporal (IMC) y otras medidas antropométricas.<sup>(6)</sup>

- **Leptina**

La leptina es una adipocina que deriva del tejido graso blanco principalmente. Tiene una secreción pulsátil y sigue el ciclo circadiano con mayor amplitud de onda en sujetos obesos lo que resulta en niveles mayores circulantes en sangre ( $\geq 15$  ng/mL) frente a personas con IMC normal (1 a 15 ng/mL). La leptina producida en tejido adiposo, una vez liberada al torrente sanguíneo, actúa a través de la activación de su receptor (ObR) ubicado en el sistema nervioso central en el hipotálamo. Se han hecho estudios en los cuales se muestra que sujetos obesos presentan concentraciones séricas elevadas de leptina, lo que planteó el estudio de la «resistencia a la insulina» como origen y/o mantenimiento de la obesidad. Cada día se vislumbran nuevos mecanismos que contribuyen a sugerir la resistencia a la leptina, como causa de obesidad.<sup>(7)</sup>

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

Citocina producida por macrófagos y linfocitos T que invaden el TA, con gran efecto

pro-inflamatorio. Sus efectos se deben a la acumulación de células inflamatorias en el TA y la inducción de la producción de IL-1, IL-2, IL-6, interferón gama (INF- $\gamma$ ), y el mismo factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). El TNF- $\alpha$  tiene un importante papel en la resistencia a la insulina, ya que inhibe la acción de la insulina en los adipocitos a través de inhibidores en la vía de señalización de esta hormona y también está relacionado con la resistencia insulínica periférica. Por tanto, la población de macrófagos M1 (secretores de adipocitoquinas pro-inflamatorias) domina en el tejido adiposo obeso expresando una serie de factores pro-inflamatorios y demuestra una correlación positiva con la resistencia a la insulina.<sup>(8)</sup> El aumento de peso excesivo conduce a la hipertrofia de los adipocitos, produciendo hipo perfusión del tejido y activando a su vez la cascada inflamatoria (infiltración de macrófagos, aumento en la expresión de citocinas, alteraciones de la matriz extracelular y liberación de ácidos grasos) condicionando una elevada tasa de muerte de los adipocitos.<sup>(9)</sup>

### **Metabolismo de triglicéridos**

El TA es el principal reservorio energético del organismo almacenando la energía excedente procedente de la dieta en forma de triglicéridos. El almacenaje y la liberación de los triglicéridos por parte de los adipocitos, son procesos regulados por un amplio espectro de metabolitos que son productos de secreción del TA.<sup>(10, 11)</sup>

Dentro de estos metabolitos, una de las principales proteínas involucradas es la Lipasa de Lipoproteínas (LPL), producida en el tejido muscular y adiposo. Esta proteína luego de ser secretada por los adipocitos, permanece anclada de forma inactiva en los capilares de este tejido donde ejercerá su función. La LPL necesita de su cofactor (apolipoproteína C-II) para activarse, dicha apolipoproteína se encuentra en las Lipo-

proteínas de muy baja densidad (VLDL), que son las proteínas encargadas de transportar los triglicéridos en la sangre. La LPL que permanece en los capilares, se activa al entrar en contacto con la apo C-II de las VLDL circulantes, al activarse, cataliza la hidrólisis de los triglicéridos de las VLDL en ácidos grasos y glicerol.<sup>(12)</sup> Los ácidos grasos liberados son moléculas capaces de atravesar la membrana plasmática de los adipocitos, dentro del adipocito se esterifican con una molécula de glicerol para ser almacenados en forma de triglicéridos, este proceso es conocido como lipogénesis.<sup>(2)</sup>

El TA libera distintas adipoquinas que tienen importantes funciones en el control del metabolismo de triglicéridos. Dos de las principales son la leptina y la adiponectina. La leptina inhibe la lipogénesis llevada a cabo por LPL y favorece la lipólisis, promoviendo un incremento en los niveles circulantes de triglicéridos.<sup>(4,10,13)</sup> Por su parte, la adiponectina favorece la disminución de los niveles de triglicéridos ya que estimula la función de la LPL y con ello conlleva la captación de más triglicéridos circulantes. También actúa de forma indirecta, al promover el uso de ácidos grasos y glucosa por parte del músculo e hígado.<sup>(4,13)</sup>

El TA también libera citocinas que participan en la regulación de los niveles de triglicéridos en el organismo. Dentro de estas citocinas se encuentra el TNF- $\alpha$  que se relaciona de forma cercana con trigliceridemias. El TNF- $\alpha$  inhibe la acción de la LPL y promueve la producción de triglicéridos por parte del hígado y su posterior liberación.<sup>(4,10)</sup> La disminución de LPL no permite que el exceso de triglicéridos producido sea almacenado, aumentando así los niveles de triglicéridos circulantes de forma exponencial. Otras citocinas como IL-6, IL-10, interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) e IFN  $\gamma$  tienen efectos parecidos, aunque en menor escala, aunados a la estimulación de la lipólisis en los adipocitos.<sup>(10,11)</sup>

### Metabolismo de retinol

Los retinoides son micronutrientes liposolubles que participan en la visión, inmunidad, reproducción y desarrollo de tejidos indiferenciados. El retinol de la dieta (RD) se esterifica con ácidos grasos de cadena larga y se almacenan en forma de éster retinílico (ER) en el hígado (hasta 80%) donde están depositados en gotas de lípidos de las células estrelladas hepáticas.<sup>(14)</sup>

En la circulación, el RD se une a la proteína de unión al retinol 4 (RBP4) y es transportada a las células por una proteína de membrana estimulada por el ácido retinoico 6 (STRA6).<sup>(14,15)</sup> Esta proteína se ha visto aumentada en personas obesas y sus niveles elevados se encuentran relacionados con la resistencia a la insulina. Un mecanismo molecular por el cual RBP4 puede ejercer tal efecto es sugerido debido al reciente descubrimiento de que STRA6 no es sólo un transportador de vitamina A, sino también un receptor de señalización de superficie. La unión de RBP4 a STRA6 induce la fosforilación de un residuo de tirosina en el extremo C del receptor, activando una cascada de señalización JAK/STAT. Por consiguiente, en las células que expresan STRA6, tales como adipocitos, RBP induce la expresión de genes diana STAT que suprimen la señalización de insulina.<sup>(15)</sup>

La disponibilidad del RD en almacenes endógenos está determinada por la síntesis e hidrólisis de éster retinílico. En las células estrelladas hepáticas, RD es esterificado por la acción de lecitina: Lecitin retinol aciltransferasa (LRAT). Los ratones deficientes de LRAT sólo poseen pequeñas cantidades de ER en las células estrelladas hepáticas y son más susceptibles a desarrollar deficiencia de retinoides. Sin embargo, estos ratones muestran niveles elevados de ER en el TA blanco y son capaces de esterificar RD en otros tejidos. La movilización de RD a partir de almacenes ER requiere la actividad

de enzimas que poseen actividad de ER Hidrolasa (ERH). Hasta la fecha, muy poco se sabe sobre las lipasas involucradas en la movilización del ER en las células estrelladas hepáticas. Aunque se ha informado que una serie de enzimas hidrolizan ER in vitro, la lipasa sensible a las hormonas (LSH) y el epitelio pigmentario de la retina 65 (EPR65) son las únicas enzimas conocidas, que han mostrado afectar el metabolismo de los retinoides. Sin embargo, la LSH es difícilmente detectable en células hepáticas estrelladas y la EPR65 se expresa específicamente en el epitelio pigmentario de la retina, controlando el metabolismo retinoide en el ojo.<sup>(14)</sup>

### Metabolismo del Colesterol

El tejido adiposo blanco (TAB) produce moléculas de naturaleza lipídica como los prostanoides, colesterol y hormonas esteroideas.<sup>(1)</sup> El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se lleva al hígado mediante 2 vías: una directa, la HDL cede el colesterol y en la cual se ve implicado el receptor SR-BI, mediando una sesión selectiva de colesterol, proceso que no supone su captación. También existe la captación y degradación alternativa de las HDL con apolipoproteína E (apo E), ligando de los receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL). La otra vía es indirecta, en donde la transferencia de los ésteres de colesterol a las lipoproteínas con apo B (quilomicrones, VLDL y LDL) es mediada por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la consecuente captación hepática de dichas lipoproteínas mediante el receptor de LDL. Esta proteína favorece la redistribución de ésteres de colesterol y triglicéridos entre las lipoproteínas plasmáticas, además de la conversión de VLDL a LDL.<sup>(16)</sup>

### Leptina y balance energético

La leptina es una citoquina secretada por el TA cuya principal función es la regulación del peso corporal mediante la inhibición del

apetito y el incremento del gasto energético.<sup>(17,18)</sup> Luego de ser secretada por los adipocitos, entra al torrente sanguíneo, hasta llegar a su receptor en el núcleo arcuato del hipotálamo en donde inhibe el neuropéptido Y (NPY) suprimiendo el apetito.<sup>(17)</sup> La termogénesis periférica es otro efecto del aumento de la leptina en el organismo. Este sistema de regulación del apetito se ve afectado cuando existe un exceso de TA, particularmente en personas obesas. El aumento en la concentración de leptina en personas obesas ocasiona el desarrollo de resistencia a la misma.<sup>(17)</sup>

En años recientes se han encontrado otras funciones de la leptina en el organismo, entre ellas están: la activación de la lipólisis en el TA, inhibición de las células beta del páncreas evitando que se secrete insulina, evita la generación de esteroides estimulada por la insulina en los ovarios, y una función inmunoreguladora. Cuando hay ingreso de alimento en el organismo, incrementa los niveles de glucosa sanguínea y esto estimula la producción de insulina.<sup>(17)</sup> La insulina circulante estimula la producción de leptina, que a su vez inhibe la insulina y envía señales al hipotálamo para la supresión del apetito. Cuando no se consumen alimentos, la leptina ayuda a reducir el gasto energético, para conservar glucosa en el organismo y mantener los órganos vitales.<sup>(17)</sup>

### Control de la celularidad en el TA

El TA se compone por distintos tipos de células, entre ellas fibroblastos, células endoteliales, pericitos, células del sistema inmune, preadipocitos y adipocitos. Hasta hace pocos años, se creía que el número de adipocitos estaba predeterminado desde los principios del desarrollo y por ende, la capacidad expansiva del TA se debía exclusivamente a la capacidad hipertrófica de los adipocitos.<sup>(1)</sup> Descubrimientos recientes muestran la capacidad del tejido de expandirse mediante la diferenciación de preadi-

pocitos a adipocitos, la migración de células inmunes y el crecimiento de ciertos tipos celulares dentro del tejido. Los cambios en la celularidad del TA están controlados por expresiones genéticas, estímulos externos y liberación de citocinas por el mismo TA.<sup>(19)</sup>

Los principales cambios en la celularidad del TA ocurren en la relación preadipocito/adipocito. Ante estados de un balance energético positivo sostenido en el tiempo, la necesidad de almacenar mayor cantidad de energía en forma de grasa da lugar a la diferenciación celular de preadipocitos a adipocitos.<sup>(20)</sup> Este proceso complejo y altamente organizado comienza con la familia de factores de activación y factores de transcripción de la Proteína Activadora 1 (AP-1). Estos factores de activación y transcripción dan pie a la expresión del receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR $\gamma$ ), el cual suele denominarse como el factor principal en la regulación de la diferenciación celular de los predipocitos. Existen otras proteínas y factores de transcripción con papeles importantes en la diferenciación, la mayoría de las cuales regulan la expresión del PPAR $\gamma$ . Las familias de Factores de transcripción tipo kruppel (KLFs), en su mayoría, y de unión a proteínas CCAAT (C/EBPs), así como las proteínas con funciones regulatorias, como Proteína 1 de unión a los elementos regulatorios de esteroles (SREBP-1) y proteína de señal traductora y activadora de transcripción (STATs) ejercen un control positivo sobre la diferenciación; mientras que las familias de factores de transcripción GATA y algunos miembros de la familia de factores de transcripción KLFs ejercen un control negativo.<sup>(1,20)</sup> Otro elemento regulador con acción negativa sobre la diferenciación de los preadipocitos es la liberación de citocinas como TNF- $\alpha$  y las IL- 1 e IL- 6; estas citocinas restringen el proceso de diferenciación.<sup>(3)</sup> El último elemento regulador importante en la diferenciación de preadipocitos a adipocitos son

las glucoproteínas de la familia Wnt. Dichas glucoproteínas se secretan de forma paracrina y autocrina ejerciendo un control negativo que impide la diferenciación de los preadipocitos.<sup>(20)</sup>

La migración de células inmunes en dirección al TA causa un importante aumento en la celularidad del TA. La secreción de citocinas pro-inflamatorias por parte del TA expandido es el principal desencadenante de la infiltración del tejido por células inmunes.<sup>(21)</sup> La hipertrofia de los adipocitos altera la secreción de adipoquinas cambiando su perfil secretor a uno pro-inflamatorio.<sup>(22)</sup> La secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL- 6, IL- 8, IL-10 y proteínas quimioatrayentes del monocito (MCP) son las principales responsables de la infiltración del TA por células inmunes.<sup>(21,22)</sup>

Otro factor importante en los cambios de celularidad que el TA puede experimentar responde al crecimiento del tejido vascular. Con el aumento tanto hipertrófico como hiperplásico del TA en casos de desbalance energético positivo, la vasculatura inicial del tejido no puede satisfacer la mayor demanda de oxígeno y nutrientes, por lo cual se liberan citocinas y factores que promuevan la angiogénesis.<sup>(2)</sup> Dentro de las principales moléculas liberadas por el TA que actúan a nivel endotelial y promueven su crecimiento se encuentran el factor de crecimiento endotelial vascular, TNF- $\alpha$ , adiponectina, resistina y monobutirina.<sup>(2,23)</sup>

### **Adipoquinas y coagulación sanguínea**

La relación entre los cambios en el TA y los cambios en la hemostasia ha sido establecida por diversos experimentos. Se ha demostrado que existen niveles elevados de factor VII, factor VIII, fibrinógeno, factor de von Willebrand e inhibidor del activador de plasminogeno (PAI-1) relacionados con un crecimiento del TA.<sup>(24)</sup> Los cambios en la hemostasia y el proceso de fibrinólisis son

consecuencia de la liberación de citocinas pro-inflamatorias con efectos sistémicos, mediadores de los procesos hemostáticos, hormonas y factores de crecimiento.<sup>(24)</sup>

#### • **Leptina**

La leptina tiene un efecto potenciador de la coagulación a través de su acción sobre las plaquetas.<sup>(25)</sup> Las plaquetas presentan receptores para leptina, la cual al unirse activa una cascada de señalización que termina con la liberación del calcio intracelular, fosfolipasa C y fosfoquinasa C. Los niveles circulantes de leptina se ven elevados en relación al aumento del TA, por lo cual es común que personas con sobrepeso u obesidad presenten respuestas de coagulación más potentes ante daños vasculares.<sup>(24,25)</sup>

#### • **Adiponectina**

La producción de adiponectina por parte del TA es constante, pero alteraciones en su expresión pueden ocurrir debido a procesos de expansión e inflamación del TA.<sup>4</sup> La reducción de los niveles de adiponectina, subsecuente a la expansión y posterior inflamación del tejido, tiene efectos negativos sobre el proceso de fibrinólisis y facilita la formación de trombos.<sup>(24)</sup>

#### • **TNF- $\alpha$ e IL-6**

El factor de necrosis tumoral alfa y la IL - 6 son dos de las principales citocinas pro-inflamatorias. El TNF- $\alpha$  y la IL-6 actúan de forma indirecta en el control de la hemostasia a través de la inducción de la síntesis de factores de coagulación y otras proteínas de fase aguda. El efecto de estas citocinas también puede ser directo, actuando sobre el endotelio vascular y desencadenando la cascada de coagulación.<sup>(24)</sup> Su efecto potenciador sobre la coagulación aumenta proporcionalmente al aumento de TA en el organismo.<sup>(4,24)</sup>

El TNF- $\alpha$  también puede actuar de forma paracrina aumentando la producción de

inhibidor de PAI-1, afectando así la capacidad fibrinolítica del organismo.<sup>(26)</sup>

#### • **Factor tisular**

El factor tisular es uno de los elementos principales en la cascada de coagulación, siendo este el factor desencadenante. Su producción en el TA es regulada de forma paracrina por el mismo tejido a través de citocinas pro-inflamatorias y la leptina.<sup>(24)</sup> El aumento de la expresión de citocinas pro-inflamatorias y de leptina por parte del TA va aunado de un aumento en la síntesis de factor tisular. El aumento en la síntesis de factor tisular crea un estado pro-coagulante a nivel sistémico.<sup>(24)</sup>

#### • **Inhibidor del activador de plasminógeno 1**

PAI-1 es una proteasa que se sintetiza en diferentes tejidos y tipos celulares del cuerpo, y cuya función es inactivar el activador de plasminógeno, crucial para el proceso de fibrinólisis.<sup>(26)</sup> La síntesis de PAI-1 por el TA se da predominantemente a nivel visceral y es regulada por distintos estímulos y citocinas que actúan de forma paracrina.<sup>(4,26)</sup> La producción de citocinas pro-inflamatorias como TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$  ejercen un control paracrino sobre la síntesis de PAI-1, aumentando sus niveles circulantes e inhibiendo así el proceso de fibrinólisis en el organismo.<sup>(24)</sup>

#### **Otras adipocinas**

##### • **Quemerina**

La quemerina es una adipocina y un marcador de inmunidad.<sup>(27)</sup> Diversos estudios sugieren su participación en la regulación del desarrollo del adipocito y su función metabólica.<sup>(27,28)</sup> Recientemente se identificó la primera función biológica del gen de la quemerina, llamado tazarotene-induced gene 2 (TIG2) o respondedor al receptor del ácido retinoico 2 (RARRES2), como ligando del receptor huérfano acoplado a la proteína

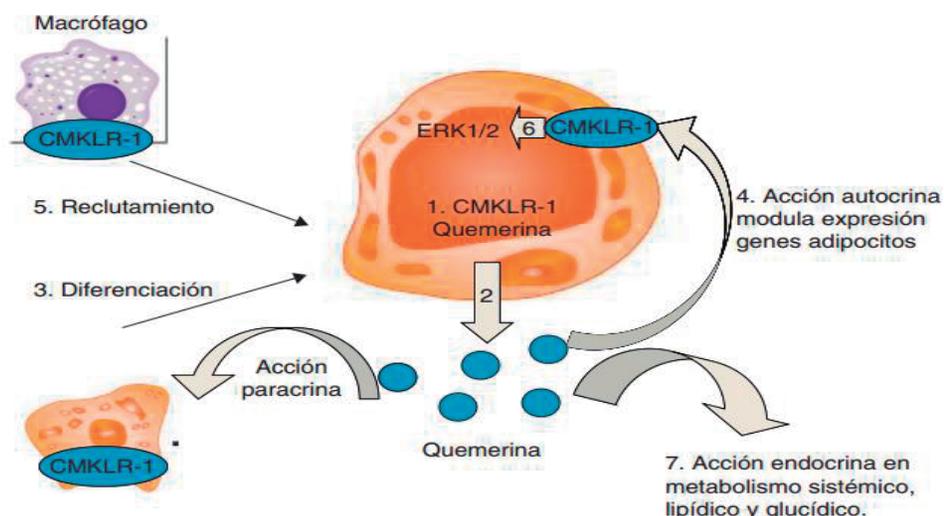
G, CMKLR1.<sup>(28)</sup> Su función inmune mediante el CMKLR1 se expresa en varias células inmunes, promoviendo la quimiotaxis. Sus valores séricos se correlacionan con las concentraciones de las citoquinas pro-inflamatorias IL-6, TNF- $\alpha$  y proteína C reactiva.

La quemerina tiene un efecto pro-inflamatorio o anti-inflamatorio dependiendo de la proteasa que la procesa y los péptidos resultantes que se unen a CMKLR1. La fragmentación proteolítica mediada por las serín-proteasas liberadas por los neutrófilos producen péptidos pro-inflamatorios, mientras los macrófagos activados liberan cisteín-proteasas que generan péptidos antiinflamatorios. Ya que los neutrófilos son las primeras células del sistema inmune en llegar al área de inflamación, es probable

que la producción de péptidos pro-inflamatorios anteceda la generación de péptidos con actividad antiinflamatoria, favoreciendo el manejo de la respuesta inflamatoria y su intensidad.<sup>(28)</sup>

Su relación con el TA blanco se descubrió en 2007, observándose que expresaba elevadas concentraciones de quemerina y su receptor CMKLR1, identificándose como una nueva adipocina autocrina y paracrina (Figura No.1). La pérdida de la expresión de la quemerina o de CMKLR1 en pre-adipocitos afecta gravemente al proceso de diferenciación a adipocitos maduros y modifica la expresión de genes cardinales en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, influyendo en la adipogénesis y homeostasis metabólica de los adipocitos.<sup>(28)</sup>

**Figura No. 1: Papel de la quemerina y su receptor CMKLR1 en la biología del tejido adiposo.**



Fuente: Flores Le Roux JA, Benaiges Boix D, Botet Montoya JP. 2011.<sup>(28)</sup>

La quemerina activa vías angiogénicas elementales e induce la angiogénesis in vitro. Así pues, la elevada expresión y secreción de quemerina durante la adipogénesis podrían facilitar el crecimiento del TA al inducir la angiogénesis y amplificar la vascularización del TA.<sup>(28)</sup>

Asimismo, se ha referido una relación positiva entre los niveles de quemerina y leptina, resistina, proteína C reactiva, TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>(28)</sup>

La evidencia experimental sustenta la función de la quemerina en aspectos de la fisiología/fisiopatología humana que incluyen la obesidad, la inflamación y la resistencia a la insulina; y establece al TA como su fuente principal en estos casos.<sup>(28)</sup>

#### • Monobutirina

La vasculatura presente en el TA tiene un papel crucial en el mantenimiento de condiciones homeostáticas. El TA posee una abundante irrigación que le permite recibir el exceso energético del cuerpo en forma de grasas, transportar las adipoquinas liberadas por el tejido, e incluso es fuente de múltiples citocinas propias del TA.<sup>(29)</sup>

Debido a la importancia que una adecuada vasculatura representa para el TA, existen diversas adipoquinas con funciones regulatorias de la angiogénesis. Una de las adipoquinas de mayor importancia en la regulación de la angiogénesis es la monobutirina.<sup>(23,30)</sup> Esta molécula lipídica, también conocida como 1-butilglicerol, posee funciones promotoras de la angiogénesis. Esta adipocina actúa de forma paracrina siendo liberada por adipocitos para actuar sobre el endotelio.<sup>(23)</sup>

La función de la monobutirina adquiere mayor relevancia en estados de expansión por parte del TA. Como se ha mencionado con anterioridad, el crecimiento del TA de forma acelerada suele resultar en la hipoxia del mismo tejido.<sup>(3)</sup> La monobutirina es una de las principales adipoquinas encargadas de evitar la hipoxia y asegurar que el proceso de crecimiento del TA y la angiogénesis ocurran en sincronía.<sup>(23)</sup>

#### Conclusión

El estudio del tejido adiposo ha permitido el descubrimiento de sus diversas funciones: el metabolismo de triglicéridos, colesterol y retinol, la liberación de citocinas pro-inflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ , leptina, resistina, entre otras) y secreción de nuevas adipoquinas (quemerina y monobutirina). El estado pro-inflamatorio creado por el mismo tejido adiposo a través de la liberación de estos elementos conduce a cambios metabólicos y sistémicos que resultan en resistencia a la insulina, crecimiento del tejido adiposo por medio del aumento de los depósitos de adipocitos y angiogénesis (aumentando el riesgo de obesidad), alteración en la respuesta inmune y coagulación (interrumpe el proceso fibrinolítico favoreciendo un estado procoagulante) cambiando así su concepción, pasando a ser un órgano endocrino que amplía el panorama de complicaciones secundarias a obesidad, dentro de las cuales destacan Diabetes mellitus tipo II, alteraciones cardiovasculares, dislipidemias, etc.

#### AGRADECIMIENTOS

Se le agradece la colaboración a María Elena Espinal Rodríguez, estudiante de odontología de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras por la diligencia a colaborar con la búsqueda de material bibliográfico para la realización de esta revisión.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esteve Ràfols M. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición* [internet]. 2014 [consultado 3 de junio de 2017];61(2):100-112. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-tejido-adiposo-heterogeneidad-celular-diversidad-S1575092213001411>.
2. Reyes M. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Rev Méd Clín Las Condes* [internet]. 2012 [consultado 15 de mayo de 2017];5(2):136-144. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012702900>.
3. Sidhu S, Parikh T, Burman K. Endocrine changes in obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, editores. *Endotext* [internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [consultado 14 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279053/>.
4. García Torres D, Castellanos González M, Cedeño Morales R, Benet Rodríguez M, Ramírez Arteaga I. Tejido adiposo como glándula endocrina: Implicaciones fisiopatológicas. *Rev Finlay* [Internet]. 2011 [consultado 13 de diciembre de 2018];1(2):131-151. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/39/1209>.
5. Martos Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *Anal Ped.* [internet]. 2013 [consultado 2 de junio de 2017]; 78(3): 189.e1-189.e15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4307602/>.
6. Escalona-Villasmil C, Leal-Montiel JY, Ortega Fernández PA, Chávez CJ. Interleucina-6 y resistina en relación con las medidas antropométricas en escolares. *Invest Clin* [internet]. 2016 [consultado 12 de diciembre de 2018]; 57(2): 143-157. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0535-51332016000200004&script=sci\\_arttext](http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0535-51332016000200004&script=sci_arttext).
7. Gómez Á, Palacio J, Jaramillo A, Rosero R. Leptina: más que una adipocina, una herramienta para la comprensión de la obesidad y el riesgo cardiovascular. *Rev colombiana Endocrinol Diabet metabol* [internet]. 2018 [consultado 13 diciembre de 2018]; 5(3): 28-32. Disponible en: <http://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/431>.
8. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp* [internet]. 2015 [consultado 13 diciembre de 2018]; 31(6): 2352-2358. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112015000600003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000600003&lng=es).
9. Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obes Rev* [internet]. 2015 [consultado 15 de mayo de 2017]; 16(2),127–136. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304983>.
10. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2014 [consultado 26 de junio de 2017];15(4):6184–223. 6223. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/15/4/6184/htm>.
11. Morales González F, Jimenez Badilla J. Tejido adiposo como órgano endocrino:

- Modelo de morbilidad en el síndrome metabólico entre otros. *Rev Clin Escuela Med UCR-HSJD* [internet]. 2018[consultado 14 diciembre de 2018];8(5): 1-6. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/35047/34598>.
12. Errico TL, Chen X, Martin Campos JM, Julve J, Escola Gil JC, Blanco Vaca F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. *Clin Invest Arterioscl* [internet]. 2013[consultado 26 de junio de 2017];25(2):98-103.. Disponible en: [https://www.academia.edu/32493596/Mecanismos\\_b%C3%A1sicos\\_estructura\\_funci%C3%B3n\\_y\\_metabolismo\\_de\\_las\\_lipoprote%C3%ADnas\\_plasm\\_PALABRAS\\_CLAVE](https://www.academia.edu/32493596/Mecanismos_b%C3%A1sicos_estructura_funci%C3%B3n_y_metabolismo_de_las_lipoprote%C3%ADnas_plasm_PALABRAS_CLAVE).
  13. Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Report* [internet]. 2015[consultado 14 diciembre de 2018];116(2):87–111. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/278850935\\_Adipose\\_Tissue\\_as\\_an\\_Endocrine\\_Organ\\_An\\_Update\\_on\\_Pro-inflammatory\\_and\\_Anti-inflammatory\\_Microenvironment](https://www.researchgate.net/publication/278850935_Adipose_Tissue_as_an_Endocrine_Organ_An_Update_on_Pro-inflammatory_and_Anti-inflammatory_Microenvironment).
  14. Taschler U, Schreiber R, Chitraju C, Grabner G, Romauch M, Wolinski H, et al. Adipose triglyceride lipase is involved in the mobilization of triglyceride and retinoid stores of hepatic stellate cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* [internet]. 2015 [consultado 2 de julio de 2017];1851(7):937-945. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388198115000657?via%3Dihub>.
  15. Gliniak CM, Brown JM, Noy N J. The retinol-binding protein receptor STRA6 regulates diurnal insulin responses. *J Biol. Chem* [internet]. 2017 [consultado 12 de diciembre 2018]; 292(36): 15080–15093. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/292/36/15080.full.pdf>.
  16. Linton EF, Yancey PG. SR-BI: A Multifunctional Receptor in Cholesterol Homeostasis and Atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab* [internet]. 2017 [consultado 12 de diciembre de 2018]; 28(6):461-472. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438771/pdf/nihms858124.pdf>.
  17. Basain Valdés JM, Valdés Alonso MC, Pérez Martínez M, Jorge Díaz MA, Linares Valdés H. Papel de la leptina como señal aferente en la regulación de la homeostasis energética. *Rev Cubana Pediatr* [internet]. 2016 [consultado 30 de junio de 2017];88(1):74-80. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v88n1/ped09116.pdf> Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=ci\\_arttext&pid=S0034-7531201600010009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=ci_arttext&pid=S0034-7531201600010009&lng=es).
  18. Argente J, Chowen JA. Nuevas funciones neuroendocrinas de la leptina. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* [internet]. 2014 [consultado 30 de junio de 2017];5(Suppl):43-52. Disponible en: <http://endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E9/P1-E9-S305-A224.pdf>.
  19. Galgani JE. Expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica. *Rev. chil. Endocrinol diabetes*[internet]. 2014[consultado 12 de diciembre de 2018];7(1):14-16. Disponible en: [http://www.revistasoched.cl/1\\_2014/4-Galgani.pdf](http://www.revistasoched.cl/1_2014/4-Galgani.pdf).
  20. Rojas J, Wilches-Duran S, et al. Nuevos enfoques moleculares en la. Rojas Gómez DM, Angarita Dávila L, Cohen Massabo MA, Giacometto M, Rojas J, Wilches Duran S, et al. El papel de la Conexina 43. *Arch venez farmacol ter*

- [internet]. 2016[consultado 12 de diciembre de 2017]; 35(4): 86-91 Disponible en: [http://repositorio.unab.cl/xmlui/bitstream/handle/ria/4494/Rojas-Gomez\\_Nuevos\\_enfoques.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unab.cl/xmlui/bitstream/handle/ria/4494/Rojas-Gomez_Nuevos_enfoques.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
21. Crewe C, An YA, Scherer PE. La tríada ominosa de la disfunción del tejido adiposo: inflamación, fibrosis y angiogénesis deteriorada. *J Clin Invest* [internet]. 2017[consultado 12 de diciembre de 2018];127 (1): 74–82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199684/>.
  22. Lee B, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [internet]. 2014 [consultado 12 de diciembre de 2018]; 1842(3): 446-462. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443913001798?via%3Dihub>.
  23. Salajegheh A. *Angiogenesis in health, disease and malignancy*. Switzerland: Springer International Pub; 2016.
  24. Vilahur G, Ben Aicha S , Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovasc. Res* [internet]. 2017 [consultado 12 diciembre de 2018];113:1046-1054. Disponible en: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/113/9/1046/3791215>.
  25. Hunt BJ. Hemostasis at extremes of body weight. *Semin Thromb Hemost* [internet]. 2018 [consultado 12 de diciembre de 2018]; 44(07): 632-639. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1661385>.
  26. Kaji H. Función y regulación del inhibidor del activador del plasminógeno derivado del tejido adiposo. *Compr Physiol* [internet]. 2016 [consultado 12 de diciembre de 2018];6(4): 1873-1896. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27783862>.
  27. Reinoso Barbero L, Díaz Garrido R, Gonzáles Gómez MF, Olarrea J, Gómez Gallego F, Bandrés F. Lipoatrofia semicircular de etiología laboral asociada a alteraciones séricas de adipoquinas. *Med Clín* [internet]. 2015 [consultado 30 de junio de 2017];145(8):338-340. Disponible en: <http://www.fernandobandres.es/wp-content/uploads/2015/10/lipoatrofia-semicircular.pdf>.
  28. Flores Le Roux JA, Benaiges Boix D, Botet Montoya JP. Quemerina: una nueva adipoquina. *Clín Invest Arterios* [internet]. 2011 [consultado 30 de junio de 2017];23(4):175-182. Disponible en: <https://docplayer.es/74795556-Quemerina-una-nueva-adipoquina.html>
  29. Rutkowski J, Davis K, Scherer P. Mechanisms of obesity and related pathologies: The macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J* [internet]. 2009 [consultado 30 de junio de 2017]; 276(20):5738-5746. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-4658.2009.07303.x>.
  30. Cao Y. La angiogénesis como objetivo terapéutico para la obesidad y las enfermedades metabólicas. *Chem Immunol Alergia* [internet]. 2014 [consultado 12 diciembre 2018];99: 170-179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217609> Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2010 [citado 12 Dic 2018]; 9(2):107-115. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217609>.