

Papel del adipocito en la inflamación del síndrome metabólico

The role of adipocytes in metabolic syndrome inflammation

PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO, LINA PATRICIA PRADILLA,
YALIL BRACHO, GRUPO VILANO • BUCARAMANGA

Resumen

Tradicionalmente considerada una célula de poca actividad metabólica, el adipocito es reconocido como un importante actor de procesos metabólicos, hormonales e inflamatorios. Al momento es bien conocida su capacidad secretora de citoquinas pro-inflamatorias, secreción de péptidos reguladores del peso corporal y del gasto energético (adipocitoquinas), y de sustancias vasoactivas como la angiotensina II (ATII). Los marcadores inflamatorios generados por el adipocito son la proteína C reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Estas sustancias participan en la fisiopatología del síndrome metabólico, una patología de alta prevalencia tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo y son objeto de revisión en este artículo. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 137-140)

Palabras claves: *síndrome metabólico, obesidad, adipocitoquinas, inflamación.*

Summary

The adipocyte, traditionally considered as a cell with little metabolic activity, is now recognized as an important player in metabolic, hormonal and inflammatory processes. Its ability to secrete pro-inflammatory cytokines and to produce peptides in charge of regulating body weight and energy expenditure (adipocytokines) as well as vasoactive substances such as angiotensin II (ATII) is well known. The inflammatory markers produced by the adipocytes include C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL6) and tumor necrosis factor alpha (TNF α). These substances participate in the pathophysiology of the metabolic syndrome, highly prevalent both in developed as well as in developing countries, and are the main focus of this review. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 137-140)

Key words: *metabolic syndrome, obesity, adipocytokines, inflammation.*

con la participación de señales extracelulares y factores de transcripción intrínsecos entre ellos: c-myc, c-fos, c-jun, PPAR- γ , C/EBP α entre otros (1). El aumento de masa grasa blanca puede darse por hiperplasia de células adiposas o por la hipertrofia de los adipocitos ya existentes. Sin embargo, la función que cumplirá el adipocito maduro parece depender de su localización. El adipocito subcutáneo posee características morfológicas y funcionales diferentes al adipocito de localización intraabdominal. El adipocito visceral es de mayor tamaño y tiene mayor capacidad secretora de citoquinas, asociada probablemente a las características que comparte con células del sistema inmune del sistema monocito/macrófago. Los preadipocitos tienen capacidad de fagocitar y pueden transformarse a células similares a macrófagos en respuesta a distintos estímulos (1), además de compartir proteínas similares como la NADPH oxidasa ligada a la membrana (2). Los preadipocitos mantienen su capacidad de diferenciación a lo largo de la vida, en presencia de estímulos nutricionales y hormonales adecuados. La diferencia en las funciones de los adipocitos según su localización fue evidente al observarse que la liposucción de grasa subcutánea no mejora los parámetros de insulinoresistencia como sí lo hace la pérdida total de peso con pérdida de grasa visceral (3). Tampoco se encontró beneficio sobre las concentraciones de marcadores inflamatorios tales como IL-6, PCR, TNF α y adiponectina.

Participación del adipocito en el metabolismo, regulación endocrina e inflamación

Desde el punto de vista metabólico, los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo constituyen la mayor reserva energética del cuerpo, superando al glucógeno, por

Introducción

Múltiples estudios utilizando cultivos celulares sugieren al fibroblasto como la célula precursora de los adipocitos,

Dr. Patricio López-Jaramillo: PhD; Dres. Lina Patricia Pradilla y Yalil Bracho; Grupo Vilano. Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga
Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

contar con una estructura más compacta, mayor densidad energética y naturaleza hidrofóbica. La lipogénesis a partir de la glucosa cuenta en menor medida al depósito de triglicéridos. Las mayores fuentes son los quilomicrones provenientes de la dieta y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de origen hepático. Los triglicéridos son hidrolizados por la lipoproteinlipasa (LPL), enzima sintetizada en múltiples tejidos, principalmente en tejido adiposo y músculo estriado. La acción de la LPL sobre quilomicrones y VLDL libera ácidos grasos que pueden ser captados por los adipocitos. La insulina y el cortisol son las principales hormonas reguladoras de la expresión y actividad de la LPL. La insulina estimula la actividad de la LPL en el tejido adiposo en condiciones anabólicas, mientras en el músculo estriado y cardíaco, la actividad se mantiene alta o se aumenta en condiciones catabólicas. El cortisol parece actuar sinérgicamente con la insulina en la inducción de la LPL en el tejido adiposo *in vitro* y su efecto es claro en los casos de síndrome de Cushing. Por otro lado, la LPL es inhibida por la testosterona, hormona de crecimiento, catecolaminas y factor de necrosis tumoral, entre otros.

El papel del tejido adiposo como órgano endocrino surge desde la década del 80, a partir del reconocimiento de su participación en el metabolismo de esteroides sexuales y la producción de adiposina (4). En 1994 con la identificación de la leptina se confirmó la función endocrina de los adipocitos (5). Desde entonces se han descubierto gran cantidad de péptidos con acciones hormonales, reguladores del gasto energético, de la sensación de saciedad y participan en el metabolismo de macronutrientes.

La leptina (del griego leptos, delgado) se secreta a partir del tejido adiposo de acuerdo con el estado nutricional y a la masa grasa corporal, proviniendo en su mayoría de la grasa subcutánea (6). Su expresión y secreción es estimulada por la insulina, glucocorticoides, TNF α y estrógenos, y es inhibida por actividad β 3 adrenérgica, andrógenos, ácidos grasos libres, hormona de crecimiento y agonistas PPAR- γ (7). Sus efectos sobre la ingesta y gasto energético son mediados por vías hipotalámicas, mientras otros efectos ocurren por acción directa sobre tejidos periféricos incluyendo músculo y células β -pancreáticas (8). Inicialmente se consideró la leptina como una hormona anti-obesidad, pero luego se determinó que los pacientes obesos tenían altos niveles circulantes de la hormona y que era más probable la existencia de un estado de leptinorresistencia, cuyos mecanismos aún no se han aclarado totalmente (8). La leptina interactúa con otros sistemas hormonales del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, gonadas, tiroides, etc. Otros efectos de la leptina incluyen regulación de la función inmune, hematopoyesis, angiogénesis y desarrollo óseo (9).

La adiponectina, cuyo mRNA se expresa exclusivamente en el tejido adiposo, mantiene una concentración plasmática inversamente proporcional a la masa grasa corporal, especialmente en casos de obesidad visceral. Tam-

bién se reduce su concentración en pacientes diabéticos, con enfermedad coronaria y en sujetos hipertensos (10). Se han documentado propiedades antiaterogénicas de la adiponectina, al inhibir la expresión de moléculas de adherencia (VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina) a través del bloqueo de la activación del factor nuclear $\kappa\beta$ (11). Otras adipocitoquinas identificadas son la resistina, la visfatina y el factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico ligado a la heparina, cuyas funciones no están totalmente definidas.

Diversas citoquinas proinflamatorias se han identificado a partir de células adiposas, entre ellas PCR, IL6 y TNF α . Un hallazgo relevante constituyó el aislamiento de mRNA de PCR en adipocitos. Ratones *knock-out* para adiponectina mostraron mayores concentraciones plasmáticas de PCR que los ratones silvestres y se demostró una fuerte correlación negativa entre mRNA de adiponectina y mRNA de PCR en el tejido adiposo humano, lo que sugiere que el aumento de la concentración de PCR puede explicarse parcialmente por un estado de hipoadiponectinemia (12). La IL6 se correlaciona con el índice de masa corporal y se ha determinado su producción en los adipocitos viscerales en relación 3:1 comparada con las células adiposas subcutáneas. La IL6 se origina también en células inmunes, estroma vascular, endotelio y monocitos, participando como un mediador inflamatorio. Contribuye al aumento en la concentración de triglicéridos en los sujetos obesos al disminuir la producción de LPL y aumentar la secreción hepática de triglicéridos. Su síntesis aumenta concomitante con los de TNF α , otra de las citoquinas inflamatorias que se encuentran elevadas en pacientes con síndrome metabólico. Se ha propuesto que IL6 participe en el aumento de la concentración de angiotensinógeno en el adipocito especialmente visceral. El TNF α es producido principalmente por monocitos, linfocitos, adipocitos y músculo. Ejerce sus acciones a través de dos receptores de membrana (TNFR1 y 2), los cuales sufren proteólisis de su porción extracelular al interactuar con su ligando, dando origen a las fracciones solubles del receptor. Se reportó sobreexpresión del mRNA de la forma soluble del TNFR2 en tejido adiposo, inducida por ácidos grasos libres y triglicéridos y una correlación con el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera (14). TNF α es capaz, además, de suprimir la LPL a nivel de RNAm y proteico y de estimular la producción de endotelina 1 y angiotensinógeno en adipocitos cultivados (15).

La demostración de la existencia del sustrato para la producción de ATII en el adipocito (16) lo convierten en una célula tanto productora como efectora de ATII. Aunque la mayor parte del angiotensinógeno se produce en el hígado, su mRNA fue aislado también en adipocitos especialmente aquéllos de localización visceral. La ATII estimula la actividad de NADPH oxidasa, generando anión superóxido, el cual afecta directamente la función endotelial, aumenta la expresión y actividad de moléculas de adhesión

celular, favoreciendo la adhesión de monocitos y plaquetas a la superficie endotelial (17). Además, la ATII posee actividad procoagulante debida a que estimula la formación de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (18). El mecanismo por el cual la ATII derivada del adipocito se asocia a insulinoresistencia no se ha aclarado. Sin embargo, el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina sugieren no sólo una reducción del riesgo de desarrollo de diabetes, sino también en la capacidad de reducir los niveles de PCR (19-21).

Papel de los productos de secreción del adipocito en enfermedad cardiovascular

Se conoce de tiempo atrás la asociación entre altas concentraciones de PCR y enfermedad cardiovascular. En múltiples estudios se observó que los pacientes con manifestaciones ateroscleróticas como infarto agudo de miocardio y angina inestable presentan aumentados niveles de PCR, demostrándose además que PCR es un buen parámetro no sólo de inflamación sistémica sino que tiene capacidad pronóstica para evolución y riesgo cardiovascular (22). Además, la PCR se ha mostrado como un buen marcador de efectividad de terapias hipolipemiantes como las estatinas, en prevención primaria cardiovascular (23). La asociación entre altas concentraciones de PCR y riesgo de enfermedad cardiovascular está relacionado con el efecto que la inflamación produce sobre la función endotelial. Así, nosotros reportamos mayores concentraciones de citoquinas inflamatorias y PCR en mujeres embarazadas con pre-eclampsia y disfunción endotelial (24, 25). Igualmente evaluamos el efecto de la obesidad sobre la presión arterial y demostramos que la presión arterial aumenta a la par con el índice de masa corporal y reportamos que la PCR es un factor de riesgo independiente para HTA esencial (26). Recientemente se demostró que el aumento de PCR asociado a obesidad está presente desde la infancia y adolescencia asociado con activación de células endoteliales y plaquetas (27, 28). En niños de peso normal, nosotros encontramos una asociación directa entre la concentración de PCR con la relación peso para la talla y las cifras de presión arterial sistólica (datos no publicados).

El aumento en la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en países en vía de desarrollo, tiene un origen multifactorial. En su génesis participan el proceso de urbanización, los cambios en el estilo de vida, en patrones dietarios y del nivel de estrés, procesos todos que favorecen la obesidad y el riesgo cardiovascular. Como se ha expuesto anteriormente, el aumento de tejido adiposo, especialmente visceral, se asocia con mayores concentraciones circulantes de sustancias proinflamatorias y aterogénicas, empezando desde la niñez. Estos resultados resaltan la necesidad de encaminar las políticas de salud hacia la prevención de la obesidad, desde temprano en la vida de los individuos, como intervenciones prioritarias para reducir las ECV.

Agradecimientos

A Cociencias, por el soporte financiero a los proyectos números 6566-04-12914 y 6566-04-10247. Diferencias funcionales del adipocito visceral y subcutáneo.

Referencias

1. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; **278**:9850-55.
2. Krieger-Brauer HI, Kather H. Human fat cells possess a plasma membrane-bound H₂O₂-generating system that is activated by insulin via a mechanism bypassing the receptor kinase. *J Clin Invest* 1992; **89**:1006-13.
3. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; **350**:2549-57.
4. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; **45**:277-82.
5. 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.
6. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; **21**:697-738.
7. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**:1407-33.
8. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; **59**:305-31.
9. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:2548-56.
10. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005; **5**:34-9.
11. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; **100**:2473-6.
12. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; **107**:671-4.
13. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:847-50.
14. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL, Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; **46**:451-5.
15. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 1997; **15**:163-7.
16. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:3925-9.
17. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; **346**:1999-2001.
18. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; **95**:995-1001.
19. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; **353**:611-6.
20. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; **359**:995-1003.
21. Koulouris S, Symeonides P, Triantafyllou K, Ioannidis G, Karabinos I, Katostaras T, et al. Comparison of the effects of ramipril versus telmisartan in reducing serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; **95**:1386-8.
22. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107**:391-7.
23. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measure-

ment of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary event. *N Engl J Med* 2001; **344**:1959-65.

24. **Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P.** Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; **75**:243-49.
25. **Lopez-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA.** C-reactive protein and cardiovascular diseases in Andean population. *Circulation* 2002; **105**:E10.
26. **Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao**

AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; **19**:857-61.

27. **Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E.** C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2004; **50**:1762-8.
 28. **Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC, et al.** Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**:3145-52.
-