

## El tejido graso como modulador hormonal -1

**E**l tejido graso como modulador hormonal (síndrome metabólico, Cushing sub-clínico y hormonas sexuales):

Cambios hormonales asociados a la obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento patológico de grasa corporal que se asocia a un mayor riesgo para la salud. Se produce por un balance calórico positivo crónico con duración al menos de uno o dos años, ya sea por elevado aporte calórico, reducción del gasto energético o, en la mayoría de los casos, por una combinación de ambos factores.

Actualmente se considera a la obesidad la epidemia del siglo XXI, afectando a hombres y mujeres de todas las

Nutri Salud es una empresa dedicada a promover la salud y el estilo de vida saludable en las personas de toda edad o sexo, con interés fundamental en la conservación y recuperación de una condición nutricional óptima mejorando la auto-estima y procurando ayudar a sus pacientes en todo momento.

edades. En Latinoamérica, según la O.P.S., la prevalencia de obesidad en adultos es de 19% para los hombres y 25% para las mujeres, siendo más prevalente a mayor edad, en el sexo femenino y en el estrato socioeconómico bajo. Esto en relación con una obesidad manifiesta con un IMC o índice de masa corporal (peso/estatura al cuadrado) mayor de 32, existiendo otro problema, quizás más serio desde el punto de vista epidemiológico al que llamaremos SOBREPESO y que implica un IMC entre 26 y 31 y en este caso la prevalencia supera al 35% de los adultos de sexo masculino y al 50% de las mujeres latinoamericanas.

La obesidad, especialmente la de tipo central o androide, con una relación cintura/cadera superior a 0.9, se asocia a una mayor prevalencia de patologías crónicas, tales como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insulino resistencia (IR), colelitiasis, hígado graso no alcohólico (EHNA), dislipidemia, cardiopatía coronaria, cáncer, enfermedades respiratorias, psiquiátricas y osteoarticulares, las cuales limitan las expectativas y calidad de vida, representando un serio problema para la salud pública mundial.

Las causas de la obesidad son siempre, de origen multifactorial, con factores genéticos, metabólicos, endocrinológicos y ambientales. Sólo 2-3% de los obesos tendría como causa una patología endocrinológica definida, entre las que destacan el hipotiroidismo (que produce

---

leve alza de peso), síndrome de Cushing, hipogonadismo y lesiones hipotalámicas asociadas a hiperfagia.

En contraste el exceso progresivo de tejido graso puede producir alteraciones de la regulación, metabolismo y secreción de diferentes hormonas, los cuales serán reversibles con la baja de peso y sobre todo con el aumento de la actividad física, siendo el ejemplo clínico más importante el del hiperinsulinismo secundario a resistencia a insulina relacionada con sobrepeso.

Hay definitivamente algunos trastornos hormonales que se han derivados del aumento del tejido graso el cual actúa como un modulador o disruptor de la fisiología endocrina, con especial referencia al cortisol, los andrógenos, la hormona del crecimiento y eje tiroideo. O sea estudiar al tejido adiposo como órgano endocrino activo productor de factores que afectan el funcionamiento normal de otras glándulas endocrinas.

Se ha comprobado que el tejido adiposo no sólo almacena grasa, sino que secreta numerosas sustancias siendo el órgano endocrino de mayor tamaño del organismo, equivalente a 10 a 60% del peso total de un individuo según su composición corporal e IMC.

A diferencia de otras glándulas endocrinas, la masa grasa es variable y puede aumentar o disminuir progresivamente de tamaño dependiendo de la edad, ingesta alimentaria, actividad física, programación perinatal y predisposición genética.

Anteriormente se creía que el tejido graso estaba formado solo por adipocitos o sea células cuya única función es acumular triglicéridos pero eso ha cambiado y se demuestra que hay diferentes tipos de células dentro de ese tejido como pre-adipocitos, fibroblastos, macrófagos de tejido adiposo, y células endoteliales. En humanos, la lipólisis (hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos) es regulada por el balance controlado de los receptores andrógeno-B lipolítico y el receptor androgénico  $\alpha 2A$ , mediando la anti-lipólisis. Los adipocitos tienen un papel fisiológico importante en la regulación de los niveles de los triglicéridos y los ácidos grasos libres, así mismo determinan la resistencia a la insulina.

La grasa abdominal tiene un metabolismo diferente, siendo más propenso a inducir resistencia a la insulina. Esto explica porque la obesidad central es un precursor de la intolerancia a la glucosa siendo un factor independiente a enfermedades cardiovasculares (aún en la ausencia de diabetes mellitus e hipertensión) como demuestran Dhaliwal y Welborn en una publicación de mayo del 2009, en la revista *American Journal of Cardiology*.

En la Universidad de Wake Forest se descubrió que los individuos que sufrían de niveles altos de estrés tenían niveles más altos de grasa visceral en el cuerpo. Esto sugiere una posible causa-efecto donde el estrés promueve la acumulación de grasa, lo cual se convierte en la causa de cambios hormonales y metabólicos que contribuyen a la aparición de enfermedades cardiovasculares y otros problemas de salud.

Recientes avances en biotecnología han permitido la cosecha de tejido adiposo de células adultas, permitiendo la estimulación del tejido utilizando las propias células del paciente. Aunado a eso se sabe que las células diferenciadas en adipocitos tanto de humanos como de animales, pueden ser reprogramadas a ser células pluripotenciales sin la necesidad de células de cultivo (células madre del tejido adiposo). El uso de células propias del paciente reduce el riesgo de rechazo y evita problemas éticos asociados al uso de células madre de un embrión.

Diferentes células del tejido graso secretan numerosos factores o adipoquinas que participan en el metabolismo sistémico, la regulación del ciclo menstrual, la coagulación y resistencia vascular. Algunos de estos factores tienen efecto principalmente paracrino y otros tienen importantes efectos sistémicos describiéndose recientemente el eje hipotálamo-hipófisis-tejido adiposo.

Destacan dentro de los factores secretados la leptina, que participa en la regulación del balance energético y la secreción de gonadotrofinas; el PAI-1, y el angiotensinógeno en la homeostasis vascular e hipertensión arterial; la resistina, adiponectina, TNF  $\alpha$  y visfatina en promover o disminuir la insulino resistencia; IL-6, TNF  $\alpha$ , y PPAR que participan en el proceso de microinflamación; y enzimas que participan en la regulación hormonal, activando o inactivando hormonas, como la aromatasa a los andrógenos y la  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa al cortisol ( $11\beta$ -HSD).

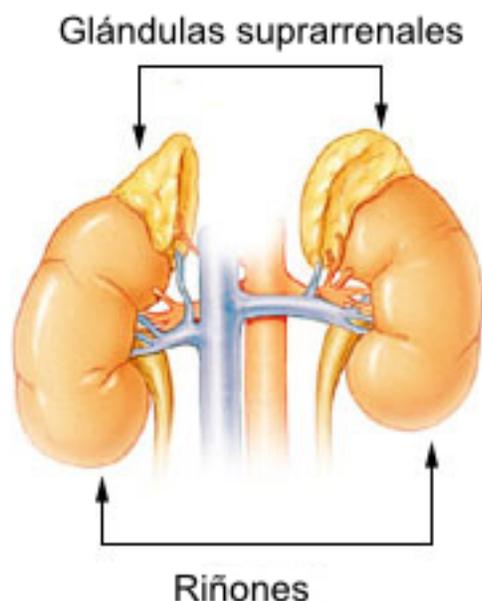
La obesidad y el cortisol tienen relaciones muy interesantes ya que el cortisol es uno de los esteroides más importantes en la especie humana y controla el metabolismo lipídico, proteico y glucídico. Además, es importante en el manejo hidroelectrolítico y de la presión arterial y retención o excreción de sodio condicionando «EDEMA O RETENCION DE LIQUIDO RELACIONADO A LA OBESIDAD».

El aumento del cortisol o glucocorticoides en la sangre, se observa en el síndrome de Cushing, tanto endógeno o exógeno. Este hipercortisolismo genera un fenotipo caracterizado por obesidad centrípeta, diabetes o resistencia insulínica e hipertensión arterial, asemejándose mucho a

las alteraciones descritas en la obesidad central y sus trastornos metabólicos asociados, que característicamente presenta niveles de cortisol plasmáticos normales pese a tener una tasa de secreción de cortisol aumentada o sea que no se puede diagnosticar por laboratorio por lo que en pacientes obesos con acumulación de grasa peri abdominal y estrías cutáneas se debe sospechar un hÍper cortisolismo o sea un Cushing sub-clínico.

Dadas las semejanzas existentes entre el síndrome metabólico (SM) que incorpora la obesidad central, la hipertensión, la dislipidemia y la resistencia a insulina con el hipercortisolismo, se ha planteado que podría haber una alteración a nivel tisular en la regulación del cortisol.

El control local de la producción de glucocorticoides está a cargo de la enzima 11 $\beta$ -HSD1, la cual convierte la cortisona inactiva en cortisol, incrementando así la estimulación del receptor nuclear específico. Esta enzima está ampliamente expresada en hÍgado y tejido adiposo visceral y subcutáneo, pero también en glándulas suprarrenales, ovario, placenta y células dendríticas del sistema nervioso.



La sobreexpresión de la 11 $\beta$ -HSD1 en animales transgénicos resulta en hÍgado graso y dislipidemia, HTA, obesidad y resistencia a la insulina o sea, en síndrome metabólico y estudios en humanos han demostrado que los obesos expresan más la 11 $\beta$ -HSD1 en tejido graso en comparación con sujetos no obesos, observándose que el cortisol

generado localmente repercutiría en el grado de diferenciación de los adipocitos. Se establecería entonces un círculo vicioso en los obesos debido a que la mayor expresión de 11 $\beta$ -HSD1 visceral promueve la acumulación de más tejido adiposo metabólicamente activo. zzz

Debido a estos nuevos hallazgos, algunos autores consideran a la obesidad como un síndrome de Cushing visceral, planteando que el hipercortisolismo generado a nivel local tendría un papel fundamental en la perpetuación de la obesidad y en la patogenia de muchos trastornos metabólicos asociados. Esto abre un interesante campo de investigación para un futuro tratamiento farmacológico de la obesidad y del SM utilizando inhibidores específicos de la enzima 11 $\beta$ -HSD1.

#### Obesidad y andrógenos

La distribución de la grasa corporal sigue un patrón dimórfico. En los hombres la acumulación de tejido graso es de predominio central o abdominal con mucha grasa dentro del peritoneo y en la región retro-peritoneal, lo que se ha denominado obesidad de tipo androide. En la mujer en cambio, se describe la obesidad de tipo periférica o ginecoide, con una mayor acumulación de grasa en la región glúteo-femoral.

La grasa visceral presente en la obesidad central, que incluye el tejido omental, mesentérico y retroperitoneal, es reconocida en la actualidad como la manifestación de mayor prevalencia del SM, identificado como un perímetro abdominal aumentado y es la que más se asocia a diabetes tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular aumentado.

La relación entre el hipogonadismo y la adiposidad es compleja. Parte de la información relevante proviene del estudio de obesos con hipopituitarismo donde la condición de hipogonadismo se asocia a cambios en la composición corporal, caracterizados por menor masa magra y aumento de la masa grasa.

Pero más interesante aun es comprobar que el fenómeno inverso, es decir que los sujetos obesos suelen tener más hipogonadismo. Así, se ha demostrado que la cantidad de tejido adiposo visceral se asocia inversamente a los niveles de testosterona plasmática y con problemas como la disfunción erectil.

Estudios epidemiológicos prospectivos muestran que tanto el hipogonadismo es predictor de un mayor riesgo de desarrollar SM y DM2, como que la presencia de SM es un factor de riesgo de desarrollar hipogonadismo tanto en hombres como en mujeres.

