

Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud

Revista incluida en:
repositorio eBUAH y Dialnet

ISSN: 2530-2787

DOI:10.37536/RIECS.2022.7.2

Volumen 9 · Suplemento 1 · Febrero 2024

Publicación semestral

Número Especial Monográfico

*Regulación del metabolismo
energético sistémico por la red de
comunicación entre órganos*

Eduardo Arilla Ferreiro



Presentación del número

Presentación del número especial monográfico de RIECS 2024

Gabriel de Arriba de la Fuente

Director de la Revista Investigación y Educación en Ciencias de la Salud, de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la UAH; Decano/a de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Catedrático/a de Universidad del Dpto. de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá; gabriel.arriba@uah.es; <https://orcid.org/0000-0001-6626-623X>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2024.9.S1.405>

Es un honor para la revista contar con la colaboración del Profesor D. Eduardo Arilla en este número extraordinario. El Profesor Arilla se ha dedicado durante muchos años a impartir la asignatura básica de Bioquímica en nuestra Facultad. Nos consta la pasión con la que ha enseñado a varias generaciones de estudiantes, haciendo fáciles los conceptos complejos relacionados con su asignatura y utilizando ejemplos que han quedado en la memoria de todos. Se ha ganado no solo el respeto sino también la admiración de todos sus alumnos, así como de sus compañeros profesores y de todos los miembros de nuestra Facultad.

El artículo supone una actualización sobre la regulación del metabolismo energético sistémico y su complejidad exponiéndolo de un modo sencillo que facilita la comprensión y la integración de la información dando una visión global de la misma.



© 2024 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Artículo especial

Regulación del metabolismo energético sistémico por la red de comunicación entre órganos

Eduardo Arilla Ferreiro ^{1,*}

¹ Catedrático emérito de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España

* Autor correspondencia: eduardo.arilla@uah.es; <https://orcid.org/0000-0001-6744-6056>

DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2024.9.406>

Introducción

Los seres vivos, entre ellos los humanos, se empeñan en no morir. Parte del esfuerzo y trabajo que permite conservar la vida es consciente, pero por fortuna una parte mucho mayor se lleva a cabo de una forma que no lo es, bajo las órdenes de distintos sistemas de comunicación del organismo tales como el nervioso, el endocrino y el inmune. Recientemente se ha descrito otro sistema de comunicación, la red de comunicación entre órganos.

La multicelularidad implica niveles crecientes de células, tejidos y órganos especializados. Para coordinar estos órganos especializados, es decir sus procesos fisiológicos metabólicos (metabolismo energético e hidrosalino y mineral) y no metabólicos, el organismo precisa la colaboración del sistema neuroendocrino, sistema nervioso autónomo, sistema endocrino de la vitamina D, sistema renina angiotensina, sistema neuro inmune y la red de comunicación entre órganos. Todos estos sistemas de comunicación del organismo permiten mantener el medio interno, líquido extracelular, relativamente constante en sus características físico-químicas (homeostasis). El presente artículo es una introducción al papel que juega la red de comunicación entre órganos en la regulación del metabolismo energético sistémico, y de este modo en el mantenimiento de la homeostasis energética sistémica.

Red de comunicación entre órganos

Los tejidos y órganos se comunican directamente sus estados entre ellos mediante factores secretados, tales como péptidos, proteínas, ácidos grasos, micro RNAs, vesículas extracelulares y células estromales/células madre mesenquimales. Hay factores que actúan sobre tejidos vecinos a los que los han liberado. Otros factores secretados viajan en los vasos sanguíneos. Esta red dispone de proteínas fijadoras y de proteasas que se pueden secretar para modular los factores secretados. Los factores secretados también pueden ser modificados con ácidos grasos, colesterol o glicanos regulando así, su estabilidad, transporte e interacción con componentes abundantes y estables como apolipoproteínas. Estas moléculas pueden entonces liberar estos factores secretados a los tejidos u órganos diana. Finalmente, la señalización puede ocurrir extracelularmente a través de cascadas de proteasas o fosforilación. Estos factores secretados actúan entre órganos para coordinar procesos celulares del organismo en condiciones de homeostasis y de estrés.

Los procesos que pueden ser conectados entre órganos incluye el metabolismo, la captación de nutrientes, la división celular, el movimiento celular, la biogénesis de organelos y la secreción de señales locales y sistémicas.

Los factores secretados son importantes en mediar las interrelaciones metabólicas entre tejidos para mantener la homeostasis sistémica de nutrientes y de energía. La red de comunicación entre órganos cambia durante el desarrollo, el envejecimiento y en la enfermedad.

Los tejidos y órganos especializados metabólicamente se comunican entre ellos en la salud y en la enfermedad secretando proteínas, lípidos, RNAs pequeños no codificantes y vesículas extracelulares. La mayoría de los tejidos y órganos pueden comunicarse entre ellos localmente o a distancia de una manera autocrina / paracrina / endocrina. La comunicación entre tejidos y entre

órganos se está reconociendo cada vez más como una vía crítica para mantener la homeostasis y la adaptación en la enfermedad.

La comunicación entre diferentes tejidos y órganos permite la coordinación del metabolismo de tejidos y órganos especializados. Una comunicación entre órganos anormal está implicada en la existencia y progresión de muchas enfermedades. Varias condiciones patológicas, tales como la obesidad y la diabetes tipo 2, se caracterizan por una pérdida o excesiva comunicación entre órganos que contribuye al desarrollo de la enfermedad.

El aumento en la incidencia de la obesidad y trastornos metabólicos asociados, incluyendo la diabetes tipo 2, ha renovado el interés en la red de la comunicación entre órganos.

La comunicación entre órganos mediada por proteínas secretadas es fundamental en la homeostasis metabólica. Todavía la función de muchas proteínas secretadas circulantes permanece desconocida.

Los factores secretados por distintos órganos son los siguientes:

1. Vesículas extracelulares
2. Micro RNAs
3. Células estromales/células madre mesenquimales (fuera de los objetivos del presente artículo)
4. Productos de la microbiota intestinal
5. Organoquinas
6. Metaboquinas

1. Vesículas extracelulares

Las vesículas extracelulares o exosomas son vesículas pequeñas compuestas de una bicapa lipídica conteniendo varias proteínas, RNAs y lípidos bioactivos. Actúan como mensajeros intercelulares que dan la capacidad de comunicar entre ambas células del mismo tipo y otros tipos celulares.

Las vesículas extracelulares una vez liberadas a la circulación pueden alcanzar potencialmente cualquier órgano al que transfieren su carga de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos los cuales ejercen efectos biológicos potentes sobre las células diana. Esta es un área de investigación en rápida expansión. Se ha demostrado que las vesículas extracelulares transportan mediadores de comunicación entre el corazón, músculo esquelético, riñones, médula ósea, pulmones, hígado, tejido adiposo y cerebro.

Las vesículas extracelulares se producen endógenamente y contienen varios tipos de moléculas. Dependiendo de su tamaño y origen las vesículas extracelulares se clasifican en cuerpos apoptóticos, microvesículas y exosomas. Una función fundamental de las vesículas extracelulares es mediar la comunicación intercelular.

En términos de origen, las microvesículas y los cuerpos apoptóticos derivan directamente de la membrana plasmática, mientras que los exosomas se originan a partir de los endosomas. Los endosomas forman el cuerpo multivesicular y posteriormente se fusionan con la membrana plasmática para liberar exosomas.

Los exosomas son vesículas (de aproximadamente entre 40 -150nm) derivadas de endosomas que transportan proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y facilitan las comunicaciones intercelulares.

Una vez liberadas a la circulación, las vesículas extracelulares pueden alcanzar potencialmente cualquier órgano al cual le pueden transferir su carga de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (mensajeros y micro RNAs) y factores de transcripción, que ejercen potentes efectos biológicos sobre las células que los reciben y modulan su expresión génica. Estas vesículas se han propuesto como un nuevo modo de comunicación intercelular en la regulación metabólica sistémica y en varios procesos fisiopatológicos.

Las vesículas extracelulares tienen un papel en la regulación de la homeostasis metabólica. Se ha descrito muy recientemente qué hay vesículas extracelulares que sirven en procesos metabólicos como la función de la célula beta pancreática, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico.

Hay datos que proponen que la función de las vesículas extracelulares en la regulación metabólica tiene lugar a través de modular la función inmune.

Se ha comunicado que exosomas liberados por adipocitos estimulan la diferenciación de monocitos en macrófagos activos e inducen un aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y el TNF-alfa.

Las vesículas extracelulares se liberan a la circulación sanguínea con el ejercicio y pueden estar implicadas en la comunicación entre órganos. Además de proteínas, los exosomas transportan ácidos nucleicos (DNA, RNAs mensajeros (mRNAs), microRNAs y otros RNAs no codificantes). Los niveles de los diferentes componentes de los exosomas dependen en su mayor parte del estado funcional de las células que los producen, es decir, si están estimuladas, transformadas, en reposo o estresadas.

Las vesículas extracelulares son mediadores de la comunicación entre células y transfieren su carga de una célula donadora a una célula diana.

Tabla I Principales tipos de vesículas extracelulares y sus propiedades

	Exosomas	Microvesículos	Cuerpos apoptóticos
Tamaño	40 – 150 nm	100 – 1000 nm	1000 nm
Origen	Endosoma tardío (cuerpo multivesicular)	Membrana plasmática	Célula apoptótica (membrana plasmática)
Funciones principales	Transmisión de proteínas y RNAs	Transmisión de RNAs y DNAs	No está definido claramente
proteínas	1.Componentes del complejo de clasificación endosomal necesario para el transporte (ESCRT) 2.Moléculas de adhesión (tétraspaninas: CD63, CD9) 3.Transporte de membrana / proteína de fusión (flotilinas, anexinas) 4.Presentación de antígeno (MHCI) 5.Transducción de señal 6.Enzimas 7.Proteínas del citoesqueleto 8.Otras proteínas citosólicas (TSG101) 9.Proteína de choque térmico (ASP70)	1.Integrinas 2.Flotalinas 3.Selectinas 4.CD40 5.Metaloproteinasas	1.Anexinas 2.Histonas
Lípidos	Ácido lisofosfatídico Colesterol Ceramida Esfingomielina Fosfatidilserina (en baja concentración)	Colesterol (alta cantidad) Esfingomielina Ceramida Fosfatidilserina (alta concentración)	Fosfatidilserina (alta concentración)
Ácidos nucleicos	RNA m mi RNA	RNA m mi RNA	RNA m mi RNA Fragmentos de DNA

2. Micro RNAs (miRNAs)

Recordemos brevemente que la mayoría de nuestro genoma no está implicado directamente en la síntesis de proteínas, sino más bien, en la producción de RNAs no codificantes (nc RNAs) con funciones reguladoras. Entre las varias especies de RNA se encuentran los micro-RNAs (mi RNAs). Los mi RNAs son pequeñas moléculas de RNA no codificante, endógenas, que constan de 19 a 25 pares de bases, que se unen específicamente a genes diana y que controlan la expresión de múltiples genes a nivel postranscripcional.

Estudios funcionales han revelado el papel importante de los mi RNAs en muchos procesos fisiológicos, tales como el metabolismo, la diferenciación celular, la embriogénesis, la organogénesis y la apoptosis entre otros.

Recientemente se ha propuesto que los mi RNAs circulantes puedan contribuir a la comunicación intercelular. Incluso los mi RNAs se han introducido en la terapéutica o como dianas de tratamiento de enfermedades. En el presente tema nos interesan los mi RNAs en la regulación de la homeostasis sistémica del metabolismo energético mediante la red de comunicación entre órganos.

En la comunicación célula - célula, los mi RNAs se podrían transferir directamente a las células adyacentes por uniones Gap (Gap junctions). Se ha propuesto que los mi RNAs se podrían secretar por la célula donadora y enviar a las células diana vía exosomas, microvesículas, cuerpos apoptóticos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) o proteínas fijadoras de RNA (ribonucleoproteínas) o asociados a la proteína Argonauta. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la mayoría de los mi RNAs extracelulares se liberan pasivamente de las células por apoptosis, necrosis o actividad secretora de las mismas y no son transportados. Además, el 95 al 99% de los mi RNAs, están libres de vesículas.

Los mi RNAs son una clase de RNAs no codificante pequeños de 18 a 25 nucleótidos de longitud, que regulan negativamente la expresión génica post-transcripcional.

Recientemente hay un gran entusiasmo en el uso de los mi RNAs como biomarcadores circulantes de enfermedades, tales como el infarto de miocardio, la diabetes y el cáncer. Una de las razones de interés en los mi RNAs como biomarcadores, es su notable estabilidad en la circulación.

Hallazgos recientes han demostrado que los mi RNAs pueden existir dentro de los exosomas, de 30-100nm, que son liberados al torrente vascular y cuyo contenido puede entrar en la célula diana, regulando su expresión génica.

Los mi RNAs circulantes extracelulares se detectan en casi todos los líquidos biológicos. En humanos los mi RNAs circulantes aumentan en respuesta al ejercicio. Los mi RNAs secretados especialmente en vesículas extracelulares tiene efectos paracrinos y endocrinos en diferentes tejidos y así modulan la expresión génica y la función de células lejanas.

La mayoría de los mi RNA exosomales circulantes, derivan del tejido adiposo y pueden viajar al hígado, produciendo cambios funcionales en las células que los reciben. La obesidad puede afectar el contenido de mi RNA en las vesículas extracelulares.

El ejercicio induce la liberación de vesículas extracelulares en la circulación, lo cual puede ser uno de los mecanismos por los cuales el músculo esquelético promueve la comunicación entre órganos.

3. Metabolitos producidos por la microbiota intestinal

Mecanismos propuestos de la comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro
La microbiota intestinal o flora bacteriana o flora intestinal, comprende todos los microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que viven en nuestro intestino. Los metabolitos producidos por la microbiota intestinal que vamos a estudiar en la red de comunicación entre órganos, son ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y neurotransmisores.

3.1. Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs)

Las fibras de la dieta contienen carbohidratos no digeribles, los cuales escapan de la digestión y absorción del intestino delgado y se convierten en SCFAs a través de la fermentación microbiana intestinal, ocurriendo principalmente en el colon. Además, proteínas o péptidos no digeribles pueden

también servir como sustratos para la producción de SCFAs. Los SCFAs se pueden utilizar además para la síntesis de lípidos o de glucosa.

Los SCFAs son los metabolitos principales producidos por la fermentación bacteriana de las fibras de la dieta, acetato, propionato y butirato, son los principales SCFAs. Una pequeña proporción de SCFAs comprenden formiato, valerato y caproato. En el tracto gastrointestinal humano, el colon contiene la mayor concentración de SCFAs en una relación 60:20:20 para acetato, propionato y butirato respectivamente. La microbiota intestinal difiere significativamente en su potencial para producir enzimas para la formación de SCFAs.

Estos polisacáridos indigeribles son atacados por enzimas degradantes de carbohidratos presentes en la superficie de la célula bacteriana. Las hexosas entran en la célula bacteriana y se convierten a través de la glucólisis en piruvato. El piruvato a su vez se convierte en acetyl-CoA y CO₂. Fosfotransacetilasas intercambian un fosfato por CoA para formar acetyl-fosfato. Una acetatoquinasa cataliza la transferencia del fosfato del acetyl-P al ADP, generándose ATP y acetato. Alternativamente, el CO₂ liberado por descarboxilación del piruvato puede entrar en la vía Wood-Ljungdahl, la cual usa una acetogénesis reductiva para formar acetyl-CoA a partir de CO₂ y 5-metiltetrahidrofolato. Una vez formado el acetato se puede exportar desde la célula bacteriana a la luz del intestino, donde se absorbe por el epitelio colónico a través de dos mecanismos.

Durante el ayuno la presencia de microbiota intestinal es capaz de aumentar el aporte de cuerpos cetónicos al corazón, el cual oxida rápidamente. En ausencia de una microbiota, la pobreza relativa de cuerpos cetónicos está asociada con un aumento compensador en la utilización de glucosa por el corazón. Estos resultados se interpretan del siguiente modo. Los ratones donde se estudió generan acetyl-CoA en el hígado a través de dos fuentes, una fuente deriva de la fermentación microbiana de polisacáridos en el intestino. La microbiota comensal es la fuente principal de acetato en el cuerpo humano. Las bacterias intestinales descomponen los polisacáridos indigeribles de la dieta generando así grandes cantidades de SCFAs en el intestino, siendo el más abundante de ellos el acetato, produciéndose también butirato y propionato. El acetato se produce por la mayoría de las especies bacterianas intestinales a través de la fermentación del piruvato vía acetyl-CoA. Además, las bacterias acetogénicas pueden producir acetato a partir de CO₂ e H₂ a través de la vía reductiva de Wood – Ljungdahl. Los ácidos grasos de cadena corta se absorben eficientemente desde la luz intestinal y pueden servir como fuente de energía para los colonocitos, los cuales consumen la mayoría del butirato producido en el colon. Los SCFAs remanentes entran en el hígado a través de la vena porta donde la concentración relativa de acetato se enriquece debido al metabolismo del precursor gluconeogénico propionato por los hepatocitos. El acetato remanente es liberado al torrente vascular, donde se consume y oxida por tejidos periféricos. La mayoría del acetato circulante (50 μ M a 200 μ M) en el plasma humano, es atribuible directamente al metabolismo procariota en el intestino. El acetato se puede producir en el hígado por el catabolismo oxidativo del alcohol. La membrana plasmática es impermeable a los aniones acetato (CH₃ – COO⁻), pero es permeable a la forma no iónica llamada ácido acético (CH₃-COOH). Sin embargo, dado que el ácido acético es un ácido relativamente débil (pK_a = 4,75), y que el pH en el intestino grueso está entre 5,5 y 7,0, sólo una pequeña fracción de la captación de acetato total por los colonocitos ocurre por difusión pasiva.

La otra fuente de acetato es la oxidación de ácidos grasos derivados de los triglicéridos almacenados en adipocitos. Ahora bien, durante los estados de alta oxidación de ácidos grasos, tal como tiene lugar durante la privación de nutrientes, el acetato generado por fermentación llevado a cabo por la microbiota intestinal, se absorbe desde el intestino y se proporciona a los hepatocitos. En los hepatocitos, el acetato es bien convertido en el citosol a acetyl-CoA para la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis de novo) o para la síntesis de mevalonato o se oxida completamente en la mitocondria después de su conversión a acetyl-CoA. Un cuarto destino para el acetyl-CoA hepático, es la cetogénesis mitocondrial.

El primer mecanismo de absorción del acetato por el epitelio colónico es de difusión pasiva de la forma protonada de acetato (CH₃ - COO⁻), es decir el ácido acético (CH₃ – COOH), lo cual se facilita por la concentración extremadamente alta de acetato y el pH relativamente bajo en el colon proximal y ciego. El segundo mecanismo de entrada es a través del transporte activo de acetato por el

transportador de monocarboxilato, en el cual el acetato es contrtransportado con Na^+ ó H^+ ó intercambiado por HCO_3^- .

3.2. Neurotransmisores

La microbiota intestinal puede generar muchos neurotransmisores tales como ácido γ -aminobutírico (GABA), catecolaminas (dopamina y noradrenalina) y serotonina. Las bacterias de ácido láctico pueden producir GABA a partir de alimentos y bebidas fermentadas enriquecidas con GABA. Bacterias productoras de ácido láctico, tales como las bacterias del género *Lactobacillus*, *bifidobacterium* y *streptococcus* producen la enzima glutámico descarboxilasa, la cual se usa para la producción de GABA a partir de ácido glutámico.

Los SCFAs además de ejercer efectos locales en el tracto intestinal y en tejidos periféricos, juegan un papel fundamental en el diálogo microbiota - intestino – cerebro. Los SCFAs se unen a receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) tales como GPR41, GPR43 y GPR109a, los cuales se expresan en varios tipos celulares. El resultado de la activación del receptor difiere de la célula que lo expresa.

Las vías que enlazan la microbiota intestinal y el SNC son las siguientes:

1. Activación del nervio vago desde el sistema nervioso entérico y transmisión de la señal por el nervio vago al SNC. Este mecanismo no es de la red de comunicación entre órganos, es del sistema neuroendocrino difuso. Lo cito exclusivamente para tenerlo presente.
2. Producción de o inducción de varios metabolitos que pasan a través de la barrera intestinal al sistema circulatorio, y desde el cual pueden atravesar la barrera hematoencefálica para regular funciones neurológicas.
3. Patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs tales como LPS, BLP y PSA) y metabolitos producidos por la microbiota pueden enviar señales al sistema inmunitario.

De los tres mecanismos citados, solamente el sistema circulatorio (2.2.) es el que permite a estos factores secretados por la microbiota intestinal formar parte de la red de comunicación entre órganos.

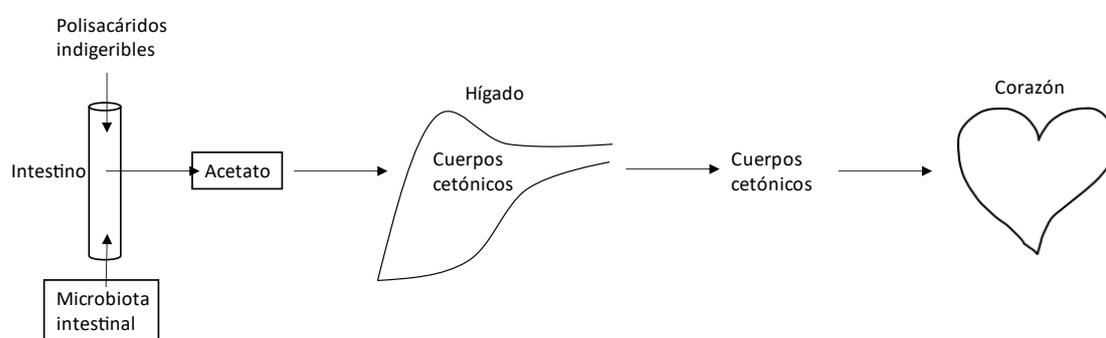


Figura 1 Acetato producido por la microbiota intestinal utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado

4. Organoquinas

Intestino delgado, hígado, hueso, músculo esquelético, músculo cardiaco y tejido adiposo producen unos péptidos conocidos como organoquinas, que incluyen: hormonas gastrointestinales, hepatoquinas, osteoquinas, mioquinas, cardioquinas y adipoquinas respectivamente. Todas ellas actúan de un modo autocrino, paracrino o endocrino.

4.1. Hormonas gastrointestinales que alcanzan los tejidos diana a través del torrente vascular

El papel que juega el intestino en la regulación del metabolismo sistémico se lleva a cabo a través de las acciones de las hormonas liberadas por las células enteroendocrinas presentes en el epitelio de la mucosa intestinal. La liberación de las hormonas intestinales por las células enteroendocrinas tiene lugar en respuesta a varios estímulos luminales y vasculares para provocar una respuesta metabólica

adecuada, bien de una manera endocrina, por paso a la sangre o por activación de circuitos neuronales que comunican con órganos periféricos incluyendo el hígado, tejido muscular, tejido adiposo e islotes de Langerhans del páncreas endocrino. La respuesta por activación de los circuitos neuronales, no corresponde a la red de comunicación entre órganos.

A estudiar el papel del sistema neuroendocrino difuso, en la regulación del metabolismo energético sistémico, al cual pertenecen las células entero endocrinas gastrointestinales, se estudian las acciones de las hormonas intestinales provocadas tanto por su liberación a la sangre, como por la activación de circuitos neuronales que estimulan. En el presente tema, del papel de la red de comunicación entre órganos en la regulación del metabolismo energético sistémico, sólo estudiamos las acciones de las hormonas intestinales liberadas a la sangre y su papel en la regulación del metabolismo sistémico. Sólo se estudian las acciones de las hormonas intestinales liberadas al torrente vascular, puesto que son las que cumplen el requisito para formar parte de la red de comunicación entre órganos, en el cual no interviene el sistema nervioso.

Las células enteroendocrinas son células epiteliales de la mucosa derivadas del endodermo, ampliamente distribuidas a lo largo del tracto gastrointestinal y especializadas en la secreción de hormonas. Las células enteroendocrinas forman el mayor órgano endocrino del organismo y juegan un papel clave en el control de la secreción y motilidad gastrointestinal, la regulación de la ingestión de alimento, los niveles de glucosa postprandial y el metabolismo energético sistémico, qué es lo que nos ocupa en el presente tema.

Las células enteroendocrinas detectan el contenido luminal y basolateral y liberan moléculas que pueden entrar a la circulación para actuar como una hormona clásica sobre órganos dianas, puede actuar localmente sobre células vecinas y sobre distintas vías neuronales incluyendo neuronas entéricas y extrínsecas. Este último aspecto a nivel neuronal, repito se excluye por definición de la red de comunicación entre órganos.

Las hormonas derivadas del intestino influyen un amplio rango de procesos fisiológicos, incluyendo vías metabólicas. Realizan estos papeles reguladores en la homeostasis de la glucosa, control del apetito mediado centralmente y la adiposidad.

4.1.1. Regulación del metabolismo por hormonas intestinales

La regulación del metabolismo energético de todo el organismo, metabolismo energético sistémico, implica la actividad integrada de múltiples actividades tisulares metabólicas, incluyendo el tracto gastrointestinal, el páncreas, el tejido adiposo, el hígado y el sistema nervioso central (SNC). La liberación de una o una combinación de hormonas intestinales bien postprandialmente como la colecistoquinina (CCK), el péptido inhibidor gástrico (GIP), el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT), la oxintomodulina (OXM) y el péptido YY (PYY) o durante periodos de ayuno (greлина y 5-HT) influyen significativamente tanto la homeostasis de la glucosa y como el estado energético total. Cada una de estas hormonas pueden ejercer tales efectos independientemente o pueden actuar de una manera sinérgica para influenciar estos procesos.

A). Homeostasis de la glucosa

El control coordinado de la producción de glucosa endógena y el aclaramiento de la glucosa exógena se requiere para mantener la homeostasis de la glucosa sanguínea.

La producción hepática de glucosa es el determinante primario de la homeostasis de glucosa y está dictada principalmente por la insulina y el glucagón pancreáticos. Además, la recogida de la glucosa postprandial por otros tejidos sensibles a la insulina, tales como el músculo esquelético y el tejido adiposo y la captación de glucosa exógena por el intestino, también determina significativamente los niveles de glucosa periférica. Las hormonas intestinales tienen un papel glucorregulador bien establecido, a través de la activación de receptores expresados en tejidos diana.

Acciones de las hormonas intestinales sobre el páncreas endocrino y el hígado

- Páncreas endocrino: Aunque varias hormonas intestinales aumentan la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) en las células beta pancreáticas y también aumentan la expansión

de la masa de células beta, algunas de estas hormonas incluyendo CCK, GIP, GLP-1, 5-HT y PYY, también se han identificado en el páncreas. Las células enteroendocrinas L y K liberan GIP y GLP-1 respectivamente, en respuesta a la glucosa presente en la luz intestinal y estos dos péptidos entonces estimulan las células beta pancreáticas de una manera endocrina. Mientras que el GLP-1R en célula beta se ha demostrado que es esencial para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, el ligando fisiológico para el GLP-1R permanece sometido a controversia. Los últimos estudios apoyan la idea que el GLP-1 derivado del intestino, en vez del GLP-1 derivado del islote de Langerhans, juega un papel esencial en la glucorregulación. Las células beta pancreáticas también sintetizan y secretan 5-HT y esto es importante para la expansión de la masa de células beta inducida durante la gestación y la cual es esencial para evitar la diabetes gestacional.

- **Hígado:** El hígado es un órgano central en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa con la salida de glucosa hepática a la sangre a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis siendo el principal contribuyente a los niveles de glucosa plasmática en el estado postabsortivo. Durante el periodo postprandial, los hepatocitos aumentan la captación de glucosa y elevan la síntesis de glucógeno en respuesta a la insulina elevada y reduce la salida de glucosa a la sangre en respuesta a la disminución de los niveles plasmáticos de glucagón.

La 5-HT se sintetiza en el intestino por las células enterocromafines, célula enteroendocrina de la mucosa intestinal. La liberación de serotonina por el intestino durante el ayuno, aumenta la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, mientras que inhibe la captación de glucosa por el hepatocito. Todo parece indicar que lo realiza por vía endocrina, es decir que llega al hígado por el torrente vascular.

Quizás la hormona derivada del intestino mejor conocida durante el ayuno es la grelina, la cual en infusión intraduodenal aumenta la producción de glucosa hepática a través de los receptores GSH-R1a presentes en aferentes vagales que llegan al núcleo del tracto solitario y provocan dicha respuesta, pero este efecto no se considera dentro de la red de comunicación entre órganos por tener lugar a través de vías nerviosas. Igualmente, no se considera dentro de la red de comunicación entre órganos los efectos de la CCK en roedores, que suprime la salida de glucosa hepática actuando sobre los receptores CCK-A presentes en aferentes vagales del intestino que se proyectan al núcleo del tracto solitario, una vía de señalización que está alterada en la obesidad inducida por la dieta. En humanos se desconoce si existe tal vía. Lo cito con objeto de no perder una visión general.

Varios estudios in vivo indican que, si bien la infusión de CCK desciende los niveles de glucosa plasmática postprandial, esto esté probablemente mediado por su efecto inhibitorio sobre el vaciamiento gástrico o su acción insulino-trópica potencial, más que por efecto directo sobre el hígado.

Varias hormonas derivadas del intestino contribuyen a la salida de glucosa del hígado a través de su capacidad para aumentar la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Además, el aclaramiento de insulina por el hígado contribuye significativamente a la acción de la insulina, al controlar el hígado de este modo la disponibilidad de insulina en los tejidos periféricos.

La liberación postprandial de GLP-1 atenúa la producción hepática de glucosa, independientemente de sus efectos sobre los islotes pancreáticos potencialmente a través de la activación del GLP-1R presente en nervios aferentes vagales que inervan la vena porta, lo cual no forma parte de la red de comunicación entre órganos

B). Movilización de energía

Varias hormonas intestinales ejercen sus efectos metabólicos sobre el tejido adiposo, influenciando diferentemente la captación, utilización y almacenamiento de lípidos.

- **5-HT:** Muchos de los efectos obesogénicos de la 5-HT están mediados a través de su acción sobre adipocitos mientras que la 5-HT estimula la lipólisis potentemente en el tejido adiposo blanco (WAT) para liberar ácidos grasos y glicerol, disminuye la beta oxidación de ácidos grasos en el hígado y en el BAT, previniendo así a estos tejidos de la utilización de los ácidos grasos libres disponibles nuevamente. Además, la 5-HT reduce el gasto energético previniendo que el WAT

se vaya convirtiendo en tejido adiposo pardo (BAT). La 5-HT junto con la grelina disminuye la capacidad termogénica del BAT, y por lo tanto aumentan la conservación de energía.

- Grelina y GIP: La grelina junto con el GIP aumenta el almacenamiento de lípidos al aumentar la lipogénesis.
- CCK y GLP-1: Por otra parte, hormonas intestinales que aumentan la capacidad termogénica de los adipocitos, pueden prevenir el desarrollo de obesidad, pero por un mecanismo distinto al de la red de comunicación entre órganos, que estamos considerando en este artículo y que lo comento, para evitar posibles confusiones. En roedores, la CCK y el GLP-1 están implicados en la termogénesis inducida por la dieta en el BAT, al activar aferentes vagales que a su vez aumenta la actividad simpática sobre el BAT. El papel de GLP-1 en la capacidad termogénica es menos clara, no obstante, en varios ensayos clínicos con exposición aguda a agonistas de GLP-1R, liraglutide y exenatide, no mostraron diferencias en el gasto energético en reposo, mientras que la exposición prolongada a estos agonistas aumentó el gasto energético. En la red de comunicación entre órganos no llega la señal por vía nerviosa, sino por vía autocrina, paracrina o endocrina. Esto no quiere decir que una señal de la red de comunicación entre órganos no afecte al tejido nervioso como diana de su efecto, que si que tiene lugar en algunos casos, como veremos a continuación. Lo que quiero decir, es que no usa una vía nerviosa para llegar la señal a la célula diana.
- Secretina: Un estudio reciente mostró que la secretina induce potentemente la termogénesis del BAT prandial independientemente de la actividad simpática.

El tejido adiposo además de su papel crítico en el almacenamiento de energía y regulación térmica, es un regulador prominente del metabolismo periférico a través de la secreción de una serie de hormonas derivadas del adipocito, llamadas adipoquinas, como veremos más adelante en este tema. Hay hormonas intestinales que tienen la capacidad de alterar la liberación de estas adipoquinas, las cuales poseen otro mecanismo secundario por el cual regular el metabolismo periférico.

La 5-HT atenúa la liberación de adiponectina a partir del WAT, una adipoquina sensibilizante de insulina, antilipogénica y antiaterogénica.

El GIP aumenta la expresión y estimula la secreción de la osteopontina, una adipoquina proinflamatoria derivada del WAT que está implicada en el desarrollo de la resistencia a la insulina inducida por obesidad.

C). Saciedad y conducta alimenticia

Las hormonas derivadas del intestino delgado juegan un papel integral en la regulación del apetito, el cual a su vez controla la ingestión de alimento, uno de los pilares principales del mantenimiento del balance energético. Este efecto regulador del apetito lo llevan a cabo las hormonas intestinales tanto por vía nerviosa como endocrina. Vuelvo a repetir que la endocrina es la que interviene en la red de comunicación entre órganos. Expongo en primer lugar la vía nerviosa y sólo a modo de recordatorio y con objeto de evitar posibles confusiones. Las hormonas intestinales anorexigénicas CCK, GLP-1, oxintomodulina y PYY se liberan postprandialmente para inducir saciedad y así reducir la ingestión de alimento, mientras que los niveles de hormonas orexigénicas, grelina y el péptido similar a la insulina-5 (INSL5) se elevan durante el ayuno para inducir hambre y aumentará la conducta alimenticia. Las hormonas intestinales liberadas por las células enteroendocrinas estimulan las fibras nerviosas vagales mediante activación de receptores localizados sobre las terminaciones nerviosas vecinas, las cuales se proyectan a los núcleos que controlan el apetito en el tronco encefálico.

Los efectos anoréxicos de la CCK y del GLP-1 se atenúan significativamente en pacientes vagotomizados, mientras que los receptores de grelina presentes en terminaciones nerviosas aferentes gástricas, median la alimentación inducida por grelina. La obesidad inducida por la dieta altera esta vía de señalización neuroendocrina entre el intestino y el cerebro, reduciendo la actividad de las hormonas anorexigénicas y causando hiperfagia.

Ahora vemos el efecto de las hormonas intestinales dentro de la red de comunicación entre órganos, que nos ocupa. Las hormonas intestinales también pueden llevar a cabo un efecto regulador del apetito de una manera endocrina, pues a través de la circulación sanguínea llegan a los capilares fenestrados de la barrera hematoencefálica los atraviesan y alcanzan el núcleo arcuato en el hipotálamo, así como el núcleo del tracto solitario (NTS) y el área postrema en el tronco encefálico. Estos núcleos juntos, forman los centros clave del apetito en mamíferos. Dentro del núcleo arcuato, las neuronas orexigénicas del Péptido relacionado con agouti/Neuropéptido Y (AgRP/NPY) se activan durante el ayuno e impulsan la búsqueda y el consumo agudo de alimentos. La grelina activa potentemente las neuronas AgRP, mientras que la CCK, 5-HT y PYY, hormonas que se liberan postprandialmente, suprimen la actividad de las neuronas AgRP. La ingestión aguda de alimento inhibe rápidamente el disparo de las neuronas AgRP, produciendo así la desinhibición de las neuronas de proopiomelanocortina (POMC) anorexigénicas vecinas.

La activación de las neuronas POMC en el núcleo arcuato reduce la ingestión de alimento. El agonista del GLP-1R, liraglutide, actúa sobre el GLP-1R presente en las hormonas POMC del núcleo arcuato, para reducir la ingestión de alimento y proteger a los ratones de la obesidad inducida por la dieta. Dentro del tronco encefálico, las neuronas del NTS y adyacentes del área postrema se activan por señales de saciedad derivadas del intestino, principalmente a través de fibras aferentes sensitivas del vago y en menor extensión por hormonas circulantes derivadas del intestino. Similar a las neuronas del núcleo arcuato, el NTS y el área postrema producen tanto NPY como POMC y tienen conexiones recíprocas con el núcleo arcuato que permite una comunicación extensa entre el tronco encefálico y el hipotálamo para regular la conducta alimenticia. Esta vía regula el apetito central.

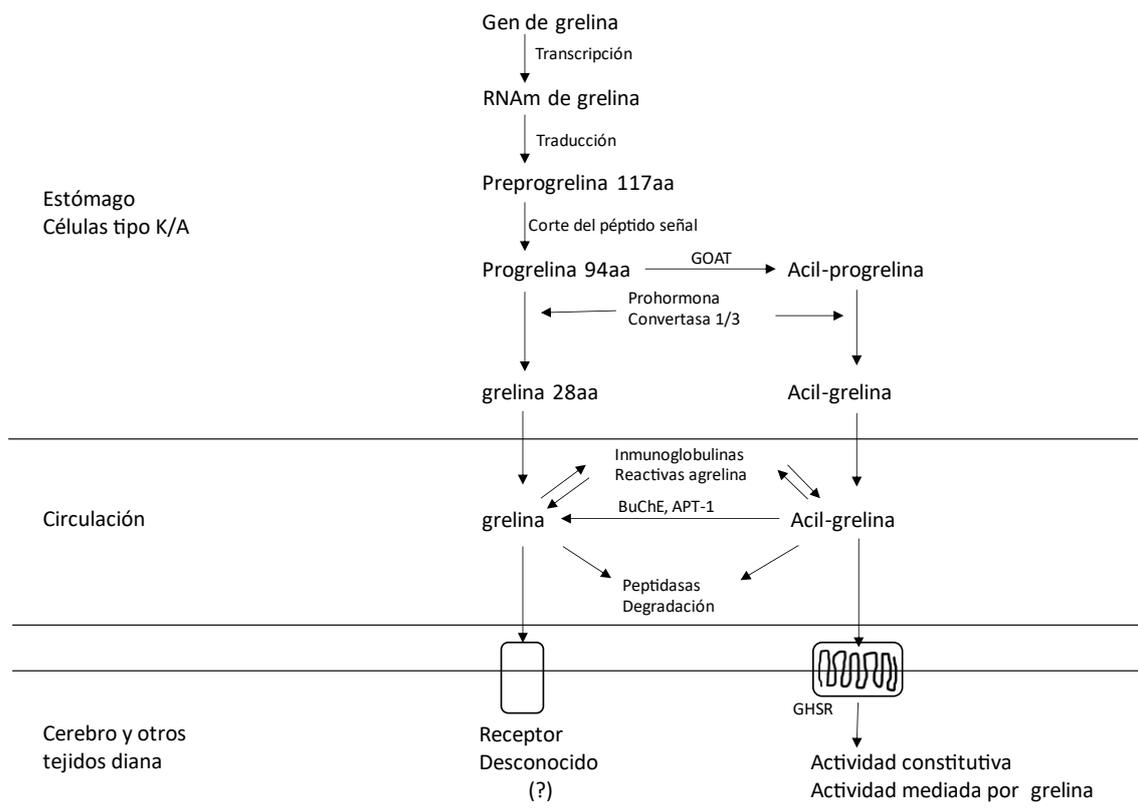


Figura 2 Biosíntesis de la grelina. Abreviatura: GOAT: Grelina-O-aciltransferasa.

Tabla III Regulación de la secreción de grelina

(+) Estímulos	(-) Inhibidores
Ayuno bajo BMI	GH
GHRH	GHS grelina
Leptina	Glucosa
Parasimpático	Ingestión de alimento
Testosterona	Insulina
H. Tiroideas	Py
	Somatostatina
	Urocortina - 1

4.2. Hepatoquinas

El hígado como órgano clave en la detección de nutrientes, está expuesto a cambios en la disponibilidad de estos a través del eje intestino-hígado o podríamos decir sistémicamente y regula el metabolismo energético de todo el organismo. El hígado comunica con otros órganos metabólicos importantes para mantener el balance energético produciendo y liberando hepatoquinas, las cuales juegan un papel importante en la red de comunicación entre órganos. Varias hepatoquinas poseen la capacidad metabólica de regular una gran variedad de procesos fisiológicos en múltiples tejidos extrahepáticos y participan en la homeostasis metabólica.

El hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo y el hueso producen y secretan mensajeros peptídicos que se conocen con el nombre de hepatoquinas, mioquinas, adipoquinas y osteoquinas respectivamente. Todos estos mensajeros peptídicos como acabamos de ver, se conocen con el nombre de organoquinas, y realizan un diálogo entre los diferentes órganos y actúan por vía endocrina, autocrina o paracrina. Las organoquinas se producen exclusivamente por el tipo de célula paraneuronal del respectivo tejido u órgano.

Las hepatoquinas son moléculas de señalización secretadas por el hígado que permiten la comunicación entre el hígado y tejidos periféricos. El hígado responde a estímulos hormonales y metabólicos secretando proteínas similares a hormonas, las hepatoquinas que ayudan a mantener la homeostasis sistémica, es decir la de todo el organismo.

Los hepatocitos constituyen alrededor del 80% del volumen y del 70% del total del número de células del hígado. Los hepatocitos de ratón liberan más de 500 proteínas secretadas. Hay evidencias que demuestran que los factores secretados por los hepatocitos median activamente la regulación metabólica entre el hígado y otros órganos. En esta revisión se citan órganos o células diana de hepatoquinas importantes y sus funciones biológicas en la regulación del metabolismo sistémico sin considerar sus otras funciones.

4.2.1. Proteínas similares a la angiopoyetina (ANGPTLs)

Las ANGPTLs son una familia de glicoproteínas secretadas principalmente por el hígado y todas ellas comparten un dominio de bobina enrollada N-terminal y un dominio similar al fibrinógeno C-terminal excepto la ANGPTL 8, la cual carece del último. Hasta la fecha, se han identificado ocho ANGPTLs (ANGPTL1-ANGPTL8) y todas son capaces de regular la angiogénesis como angiopoyetinas. Las proteínas similares a angiopoyetina juegan un papel importante en el metabolismo lipídico. Las ANGLPT 3, 4, 6, y 8 están implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas y modulan los niveles de lípidos plasmáticos a través de la regulación de la lipoproteína lipasa (LPL) y de la lipasa endotelial dependiente de la hidrólisis de triglicéridos. La ANGPTL3 se sintetiza y secreta principalmente por el hígado, mientras que la ANGPTL4 y ANGPTL8 también se expresan en otros tejidos, tales como el tejido adiposo. La ANGPTL3 inhibe la LPL, lo cual induce a un depósito aumentado de ácidos grasos derivados de lipoproteína en el tejido adiposo blanco.

4.2.2. ANGPTL4

La ANGPTL4 se produce en varios órganos incluyendo el tejido adiposo y el hígado. En humanos la ANGPTL4 se expresa principalmente en el hígado, seguido del tejido adiposo. La ANGPTL4 se refirió originalmente como un factor adiposo inducido por el ayuno, con su expresión aumentada en múltiples tejidos en condiciones de ayuno o hipoxia. De un modo similar, los niveles de transcritos de ANGPTL4 en el hígado aumentan en el ayuno a través del receptor α activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α) y se suprime tras realimentación. La ANGPTL4 eleva los niveles de triglicéridos plasmáticos a través de inhibir la actividad LPL y suprimir el aclaramiento plasmático de lipoproteínas que contiene triglicéridos. El extremo C-terminal de la ANGPTL4 aumenta la lipólisis en el adipocito.

4.2.3. ANGPTL6

La ANGPTL6, también referida como factor de crecimiento relacionado con la angiopoyetina, es otra proteína circulante secretada principalmente por el hígado en la sangre con un papel en el metabolismo de la glucosa y en el metabolismo lipídico.

La ANGPTL6 activa la quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK), en paralelo con un aumento de la señalización de la insulina en el músculo esquelético. La ANGPTL6 inhibe la gluconeogénesis hepática por supresión de la actividad de Foxo 1

4.2.4. ANGPTL8

La ANGPTL8 también se conoce como lipasina, betatrofina y RIFL (refeeding induced in fat and liver). La ANGPTL8 se produce y se secreta principalmente en el hígado y en el tejido adiposo humano y de ratón. La ANGPTL8 no opera sola con respecto a la regulación de la LPL, sino que forma un complejo con la ANGPTL3 para provocar un máximo efecto inhibitorio sobre la actividad LPL. La ANGPTL8 actúa como un inhibidor endógeno de la ANGPTL4, impidiendo así su capacidad para inhibir la actividad LPL. Estudios recientes, comunican un efecto marginal de la ANGPTL8 sobre la proliferación de la célula β -pancreática. La ANGPTL8 promueve la lipogénesis por aumento de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1 (SREBP1).

La ANGPTL8 suprime la lipólisis por disminución de la expresión de la triacilglicérido lipasa adiposa y de la lipasa sensible a hormonas a través de la activación de Akt y mTOR. Un aumento de expresión de ANGPTL8 en el hígado, mejora la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa con aumento de fosforilación de Akt y mejora de la señalización de la insulina en hepatocitos primarios.

La expresión de ANGPTL8 aumenta en respuesta al ayuno / realimentación, hiperglucemia, hiperlipidemia y estrés del retículo endoplásmico.

4.2.5. Adropina

La adropina es un péptido hormonal secretado principalmente por el hígado y el cerebro y es central en el control del metabolismo del combustible en el corazón. La adropina aumenta la sensibilidad a la insulina, estimulando la oxidación de la glucosa, e inhibiendo la oxidación de ácidos grasos en el corazón del ratón C57 B1/6 y aumenta la síntesis de glucógeno. Se ha propuesto que la adropina, posiblemente a través de un receptor en la membrana plasmática, como receptor acoplado a proteína G19 (GPR19) o algún otro mediador, reduce los niveles proteicos de la piruvato deshidrogenasa 4 (PDK 4) y estimula la ERK $\frac{1}{2}$ MAPK, la cual también se sabe que regula la expresión de la PDK4, provocando una disminución de la fosforilación inhibitoria de la piruvato deshidrogenasa (PDH), enzima limitante de la tasa de oxidación de la glucosa, induciendo a su activación y aumento de oxidación de la glucosa. Por otra parte, la adropina parece reducir la fosforilación de YNK, lo cual inhibe la señalización del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), resultando así una estimulación total de la señalización de la insulina incluyendo la fosforilación de Akt (proteína quinasa B), Foxo 1 (Foxo 1 reduce aún más la expresión de la PDK4) y AS160 (sustrato de Akt de 160 KDa, aumenta la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT4) a la membrana

plasmática, y la captación de glucosa) y la fosforilación inhibitoria de la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK3 β).

Recordemos que la insulina pone en marcha una cascada de transducción de señales que conduce a la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa quinasa y evita la fosforilación de la glucógeno sintasa. La glucógeno sintasa quinasa mantiene la glucógeno sintasa en estado fosforilado inactivo y así la insulina estimula la síntesis del glucógeno.

4.2.6. Fetuina A y Fetuina B

Las fetuinas son glicoproteínas sintetizadas principalmente por el hígado y secretadas al torrente vascular.

Las fetuinas pertenecen a la super familia de proteínas cistatina que median el transporte de múltiples sustancias en la sangre como transportadoras. Mientras que la albúmina sérica es la proteína transportadora plasmática más representativa y abundante en adultos, las fetuinas son más abundantes en sangre fetal y se las ha identificado como las proteínas plasmáticas principales durante la vida fetal. Hay evidencias de que las fetuinas, llamadas fetuina A y fetuina B juegan un papel crucial en una variedad de procesos celulares dentro del contexto de la homeostasis metabólica.

La fetuina A también conocida como α_2 - SH - glicoproteína, es la primera hepatoquina descubierta que media la comunicación entre órganos en la regulación de la homeostasis metabólica. La fetuina A se produce y se secreta principalmente por el hígado. Otras fuentes de fetuina A circulantes incluye el tejido adiposo visceral y subcutáneo.

La fetuina A es un inhibidor del receptor de insulina tirosina quinasa en el hígado, en el tejido adiposo y en el músculo esquelético. La fetuina A inhibe la producción de adiponectina.

La fetuina B similar a la fetuina A, se produce y se secreta principalmente por el hígado y en menor extensión en otros tejidos. La fetuina B induce resistencia a la insulina en hepatocitos cultivados así como en miotubos y promueve la acumulación de lípidos mediante lipogénesis en células ItepG2, presumiblemente por su capacidad que disminuir la actividad AMPK mientras que actúa la señalización SREBP-1c.

4.2.7. FGF21

El FGF21 se expresa en varios órganos incluyendo el hígado, el tejido adiposo blanco y marrón así como en el páncreas, pero el FGF21 circulante deriva principalmente del hígado.

El FGF21 actúa sobre el propio hígado, estimulando la β -oxidación de ácidos grasos libres y suprimiendo la formación de triglicéridos y la producción de VLDL. El FGF21 también disminuye el flujo de lípidos al hígado al inducir el catabolismo de lipoproteínas periférico y suprimir la lipólisis del tejido adiposo. Como resultado, el FGF21 disminuye el contenido hepático y sérico de triglicéridos.

En el tejido adiposo marrón el FGF21 aumenta la sensibilidad a la insulina de un modo agudo y potente promoviendo la utilización de la glucosa para la producción de calor durante la termogénesis. Simultáneamente el FGF21 ejerce la acción prolongada de inducir la pérdida de peso por acción indirecta sobre la termogénesis en el tejido adiposo marrón, probablemente a través de aumentar la estimulación simpática central. En el tejido adiposo blanco, el FGF21 aumenta la sensibilidad a la insulina y suprime la lipólisis.

El ayuno prolongado induce la activación del factor de transcripción receptor α activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α) en el hígado y la posterior producción hepática de FGF21.

El FGF21 hepático atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa en el hipotálamo sobre neuronas del núcleo paraventricular.

El FGF21 activa ERK $\frac{1}{2}$ lo cual estimula la expresión del factor liberador de corticotropina por activación del factor de transcripción CREB1 (de sus siglas en inglés cAMP responsive element binding protein 1) proteína de unión al elemento sensible a AMPc.

Recuerden que ERK $\frac{1}{2}$ (extracelular signal regulated kinase 1 and 2)(Quinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares) es sinónimo de MAP quinasa (proteína quinasa activada por mitógeno). Los dos tipos más importantes de MAP quinasa son ERK-1 y ERK-2 (ERK $\frac{1}{2}$). FGF21 impulsa la

liberación del factor liberador de corticotropina (CRF), la cual estimula la actividad nerviosa simpática. Esto induce a la activación del tejido adiposo pardo por elevación de la UCP1 y aumenta la captación de glucosa, lipólisis y oxidación mitocondrial de ácidos grasos y de glucosa, generación de calor corporal y pérdida de peso. El aumento de los niveles del factor liberador de corticotropina puede estimular también la hipófisis para liberar la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y así la producción de corticosterona (en el ratón), la cual estimula la gluconeogénesis hepática.

Recuerden que la fuente principal de glucosa sanguínea durante el ayuno prolongado es la gluconeogénesis hepática, la cual está regulada por vía endocrina y neural. Por lo tanto, acabamos de ver que el FGF21 mantiene la homeostasis de la glucosa.

4.2.8. Selenoproteína P

La selenoproteína P se identificó inicialmente como una proteína transportadora conteniendo 10 residuos de selenocisteína, siendo responsable del transporte de selenio desde el hígado a tejidos extrahepáticos incluyendo cerebro y testículos.

La selenoproteína P es una glicoproteína secretada principalmente por el hígado.

En cultivo primario de hepatocitos y en miocitos inmortalizados la selenoproteína P inhibe la señalización de la insulina como se ha indicado por disminución de la fosforilación estimulada por insulina del receptor de insulina y Akt, lo cual induce a un aumento en la producción hepática de glucosa y a una disminución de la captación de glucosa por los miotubos.

4.2.9. Quimiotaxina 2 derivada de células leucocitarias (LECT2)

La LECT2 es una proteína secretada por el hígado que inicialmente se identificó como un factor quimiotáctico de neutrófilos, promoviendo el crecimiento de osteoblastos y condrocitos. La LECT2 se expresa y se secreta principalmente por el hígado, y en menor extensión por el tejido adiposo, neuronas, así como por leucocitos.

La LECT2 provoca resistencia a la insulina en el músculo esquelético y promueve la acumulación de lípidos en el hígado.

4.2.10. Folistatina

La folistatina es una glicoproteína secretada que se expresa en casi todos los tejidos del cuerpo siendo el hígado el órgano principalmente responsable de la producción de la folistatina circulante. Tanto la folistatina y el FGF21 se secretan durante la deprivación de energía, como en el ayuno prolongado y en el ejercicio.

El promotor del gen de la folistatina contiene varios elementos de respuesta que responden al AMPc y el AMPc intracelular induce su secreción en los hepatocitos.

La folistatina es un miembro de la familia del factor de crecimiento tumoral β (TGF β) e inicialmente se identificó como un inhibidor de la producción de la hormona folículo estimulante (FSH) en la hipófisis. Posteriormente, se reveló su efecto antagónico de la miostatina, lo cual suprime el crecimiento del músculo esquelético. Ratones con una sobreproducción de folistatina hepática muestran un aumento de la producción de glucosa hepática, así como un agravamiento de la resistencia a la insulina en tejido adiposo y músculo esquelético, acompañado de intolerancia a la glucosa en todo el organismo mientras que la ausencia o disminución de folistatina mejoró la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, se ha comunicado que el aumento de los niveles de folistatina tras el ejercicio, promueve la captación de glucosa y ácidos grasos en el músculo esquelético e induce la diferenciación de adipocitos marrones. Además, la folistatina promueve la termogénesis al elevar la expresión de la proteína 1 desacoplante, tanto en el tejido adiposo marrón como en el blanco.

4.2.11. Hepasocina

La hepasocina también se conoce como proteína 1 relacionada con el fibrinógeno derivado del hepatocito. La expresión de hepasocina está regulada transcripcionalmente por el factor -1α nuclear del hepatocito.

Altos niveles de glucosa promueven la expresión de la hepasocina a través de las vías de STAT3 y PP2 A- HNF1.

La hepasocina aumenta la proliferación de hepatocitos *in vitro* e *in vivo*, reduciendo la apoptosis del hepatocito.

La hepasocina contribuye a la resistencia a la insulina a través de ERK $\frac{1}{2}$.

Otro grupo de investigación ha demostrado que la hepasocina provoca este efecto a través de la activación de JNK y la supresión de la fosforilación basal de AMPK.

Un aumento de expresión de hepasocina en el hepatocito aumenta las enzimas lipogénicas, tales como la ácido graso sintasa, la acetil-CoA carboxilasa y madura la proteína de unión 1 al elemento regulador a esteroides (SREBP1) de una manera dependiente de ERK $\frac{1}{2}$, y así aumenta la acumulación de triglicéridos hepáticos. La hepasocina aumenta la adipogénesis a través de una vía dependiente de ERK $\frac{1}{2}$ -C/EBP β .

4.2.12. Proteína 4 de unión de retinol (RBP4)

Los hepatocitos son la fuente principal del RBP4 circulante, pero los adipocitos también lo secretan. El hígado es el órgano principal, donde la mayoría de la vitamina A de nuestro cuerpo se almacena en forma de ésteres de retinilo. La enzima hepática hidroliza el éster de retinilo en retinol, el cual se une al miembro de la familia de lipocalina, RBP4 en los hepatocitos.

La función principal del RBP4 es transportar retinol en la circulación. Se han identificado dos receptores de RBP4, los cuales son responsables de la captación de retinol a través de la membrana celular. Niveles séricos de RBP4 elevados causa resistencia a la insulina. El RBP4 aumenta la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la producción de glucosa en hepatocitos.

El RBP4 promueve directamente la lipólisis basal en adipocitos y también dispara la inflamación del tejido adiposo, aumentando los macrófagos en el tejido adiposo y la infiltración de células TCD4, produciendo una resistencia a la insulina sistémica.

Un aumento de expresión de RBP4 en adipocitos, también aumenta la expresión del gen gluconeogénico en el hígado. Además, promueve la captación hepática de ácidos grasos libres circulantes derivados del tejido adiposo y la lipogénesis de novo y suprime la oxidación de ácidos grasos libres hepáticos.

El aumento de expresión de RBP4 contribuye a la hiperacetilación de la acil CoA deshidrogenasa de cadena larga a través de la supresión de la actividad del regulador del silenciador de la información (SIRT3).

Los niveles séricos de RBP4 y su expresión en el tejido adiposo aumenta en los sujetos obesos, mientras que sus niveles séricos están disminuidos con el ejercicio y la cirugía bariátrica.

4.2.13. Proteína secretada ácida y rica en proteína 1 de unión a calcio modular relacionada con cisteína (SMOC1)

SMOC 1 pertenece a la familia BM-40, la cual se caracteriza por tener un dominio de unión a calcio extracelular y un dominio similar a la folistatina. SMOC1 es una glicoproteína que muestra una amplia expresión en varios tejidos. SMOC1 regula el desarrollo embrionario incluyendo la diferenciación de osteoblastos, desarrollo ocular y de las extremidades, angiogénesis y procesos fisiopatológicos como la calcificación de la válvula aórtica y la activación de la trombina. SMOC1 es una hepatoquina de respuesta a la glucosa. SMOC1 atenúa la señalización AMPc-PKA y la producción hepática de glucosa y por lo tanto mejora el control glucémico en delgados, prediabéticos obesos y el ratón db/db diabético.

Los niveles plasmáticos de SMOC1 están disminuidos en obesos humanos resistentes a insulina.

4.2.14. Factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15)

El GDF 15, un miembro de la superfamilia del TGF- β , es el ligando del receptor GFRAL que se expresa abundantemente en neuronas del área postrema y en el NTS en humanos y en ratones. Cuando el GDF15 se une a GFRAL, forma un complejo con el correceptor, conocido como reorganizado durante la transfección (RET). Entonces RET es fosforilado, lo cual induce una disminución de la vía de señalización AKt, ERK1 y fosfolipasa C-gamma. Varias citoquinas inflamatorias, tales como IL-1 β , IL-2 y TNF- α aumentan la expresión de GDF15 y por lo tanto los niveles circulantes de GDF 15 están elevados en la diabetes y en enfermedades cardiovasculares.

El GDF15 aumenta la termogénesis, la lipólisis y el metabolismo oxidativo. El tratamiento con GDF15 en humanos, disminuye la ingestión de alimento, produciendo pérdida de peso y mejora la sensibilidad a la insulina, la cual se debió al aumento del metabolismo oxidativo y de la lipólisis.

4.2.15. α 1- Microglobulina

La alfa 1-microglobulina (A1M) o (AMBp) es una glicoproteína pequeña con una masa molecular alrededor de 26KDa y de 183 aminoácidos, que pertenece a la familia proteica de la lipocalina. Un papel biológico principal de la α 1- microglobulina es proteger a células y tejidos del daño oxidativo limpiándolos del hemo libre y especies reactivas de oxígeno. Su principal sitio de expresión es el hígado de donde se secreta a la sangre a través de la cual llega a los distintos tejidos. La A1M se encuentra en la sangre en forma de complejos con IgA, albúmina y protrombina y también en forma libre.

El riñón la extrae rápidamente a través de filtración glomerular. En el riñón, se reabsorbe y se degrada en los túbulos y una mínima fracción pasa a la orina. Su papel biológico se ha descrito como una reductasa y una proteína fijadora de hemo y radicales. Basado en estas propiedades, la α 1-microglobulina se ha demostrado que protege a las células y tejidos contra el hemo, especies reactivas de oxígeno (ROS) y del daño oxidativo inducido por radiación

Tabla III Hepatoquinas. Red de comunicación. Factores secretados entre órganos. Órganos o células dianas de las hepatoquinas y sus funciones

Hepatoquinas	Órganos o células Diana	Funciones
ANGPTL-3	Hígado Músculo Tejido Adiposo Blanco (WAT)	Suprime LPL y lipasa endotelial Aumenta TG y FFA en plasma Aumenta la secreción de VLDL-TG (hígado) Aumenta la captación de VLDC-TG ₁ (WAT) Disminuye la captación de glucosa (WAT) Promueve la lipogénesis y respuesta inflamatoria en el hígado
ANGPTL-4	Células endoteliales vasculares Tejido adiposo blanco	Inhibe la actividad lipoproteína lipasa (LPL) Aumenta los niveles de triglicéridos plasmáticos Suprime la producción de glucosa hepática En la enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD) aumenta la lipólisis en el adipocito
ANGPTL 6	Hígado Musculo-esquelético Tejido adiposo blanco	1. Aumenta la señalización de la insulina en músculo esquelético. 2. Inhibe la gluconeogénesis hepática.

		3. Aumenta el consumo de oxígeno mitocondrial en el tejido adiposo blanco
ANGPTL 8	Adipocitos Hepatocitos	1. Mejora la señalización de la insulina y suprime la expresión de genes gluconeogénicos en el hígado 2. Suprime la lipólisis en adipocitos y hepatocitos 3. Promueve la lipogénesis en el hígado
Fetuna A	Hígado Monocitos Músculo esquelético Tejido adiposo blanco	<ul style="list-style-type: none"> • Bloquea la señalización de la insulina a través de la inhibición del receptor de insulina tirosina quinasa en hígado músculo esquelético y tejido adiposo • Promueve respuesta inflamatoria (adipocitos y monocitos) • Inhibe la producción de adiponectina
Fetuna B	Hepatocitos Fibras musculares	1. Induce resistencia a la insulina en hepatocitos y fibras musculares 2. Promueve la lipogénesis en adipocitos
FGF 21	Hígado Músculo esquelético Páncreas Sistema nervioso central (SNC) Tejido adiposo blanco y Pardo	1. Promueve la captación de glucosa en adipocitos 2. Estimula la termogénesis (tejido adiposo marrón) 3. Aumenta la secreción de insulina (célula β pancreática) 4. Aumenta la oxidación de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina en hígado y músculo esquelético Disminuye la captación de VLDL Disminuye la lipogénesis hepática Aumenta el gasto energético y disminuye el peso corporal a través de su acción en el SNC Disminuye la ingestión de alcohol y de azúcar
Selenoproteína P	Hígado Músculo esquelético	1. Inhibe la producción de glucosa hepática 2. Disminuye la captación de glucosa en el músculo esquelético
Quimiotaxina 2 derivada de beneocito (LECT 2)	Hígado Músculo esquelético	1. Aumento del cociente M1/M2 e inflamación hepática 2. Desarrollo de resistencia a la insulina en el músculo esquelético 3. Promueve la acumulación de lípidos en el hígado
Folistatina	Hígado Hipófisis Músculo esquelético	1. Inhibición de la producción de la hormona folículo estimulante (FSH, Hipófisis)

	Tejido adiposo blanco y Pardo	<ol style="list-style-type: none"> 2. Supresión del crecimiento del músculo esquelético a través de la antagonización de la miostatina 3. Promueve la resistencia a la insulina en el hígado músculo esquelético y tejido adiposo blanco 4. Aumenta la captación de glucosa y ácidos grasos libres (FFA) en el músculo esquelético después del ejercicio de entrenamiento 5. Induce la diferenciación de adipocitos pardos 6. Promueve la termogénesis en el tejido adiposo pardo
Hepasocina	Hígado Músculo esquelético Tejido adiposo blanco	<ol style="list-style-type: none"> 1. Promueve resistencia a la insulina 2. Adipogénesis en el tejido adiposo blanco
Proteína fijadora de retinol 4 (ERBP 4)	Varios tejidos periféricos incluido retina	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de la lipólisis en adipocitos 2. Promueve disfunción mitocondrial hepática y la esteatosis hepática 3. Los niveles de RBP4 séricos se asocian con resistencia a la insulina y componentes del síndrome metabólico humano 4. Dependiendo de la fuente de RBP4 (adipocitos o hepatocitos) el efecto de RBP cuatro es controvertido 5. El tratamiento con RBP4 aumenta la fosfoerrepiruvato carboxiquinasa (PEPCK) en hígado y altera la señalización de la insulina en adipocitos y músculos 6. La RBP4 secretada por el hígado no tiene efecto sobre la homeostasis de la glucosa en el ratón
Proteína de unión de calcio modular relacionada con la proteína secretada ácida y rica en cisteína (sparc) (SMOC 1)	Hígado Músculo esquelético Etc	Mejora el control glucémico a través de disminuir la expresión de genes gluconeogénicos y así suprimir la producción hepática de glucosa
Factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF 15)	Cerebro Corazón Hígado Músculo esquelético Riñón Tejido adiposo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anorexia 2. Aumenta el metabolismo energético en hígado, músculo y tejido adiposo y disminuye el peso corporal 3. Estimula genes termogénicos y lipolíticos (tejido adiposo marrón y tejido adiposo blanco)

-
4. Mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina
 5. Previene la esteatosis hepática en ratones alimentados con una dieta rica en grasa
-

4.3. Mioquinas

El músculo esquelético además de jugar un papel importante como reservorio y consumidor de energía y tener un papel en el metabolismo de carbohidratos, también tiene unas funciones secretoras sustanciales. Estos productos secretados, llamados mioquinas, son péptidos, citoquinas o factores de crecimiento que muestran una diversidad de acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. Estas moléculas se expresan durante la actividad física y también en reposo, permitiendo la comunicación con otros tejidos corporales y mostrando acciones que se pueden considerar beneficiosas para la mayoría de las mioquinas o relacionadas con alteraciones metabólicas. Se han identificado un gran número de mioquinas aunque otros tejidos también producen algunas. Cada mioquina parece estar relacionada a un tipo específico de fibra muscular y diferentes modalidades de ejercicio físico.

4.3.1. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El BDNF se libera por el músculo y el cerebro después del ejercicio, pero a diferencia de otras mioquinas no se libera al torrente vascular. Se sugiere que el ejercicio estimula la liberación de las mioquinas, catepsina e irisina, las cuales atraviesan la barrera hematoencefálica para inducir la secreción del BDNF cerebral. Este actúa principalmente sobre neuronas a través de receptores tirosina quinasa (TrK), permitiendo su crecimiento y supervivencia y jugando un papel fundamental en la memoria y en el aprendizaje. El BDNF actúa sobre el propio músculo al liberarse en él aumentando la sensibilidad a la insulina.

4.3.2. Decorina

La decorina se ha identificado como una mioquina que es regulada por el ejercicio y actúa como un antagonista de la miostatina. Se une a la miostatina inhibiendo así sus acciones, como consecuencia de este efecto induce hipertrofia del músculo esquelético. En humanos los niveles circulantes de decorina aumentan en respuesta al ejercicio, mientras que el entrenamiento reduce los niveles de miostatina dentro de los músculos y de la sangre.

4.3.3. Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21)

El FGF21 se produce en varios tejidos y por ello se ha clasificado como mioquina, adipoquina y hepatoquina. Los niveles elevados de FGF21 después del ejercicio, revela funciones cruciales para el metabolismo de la glucosa y de lípidos. EL FGF21 aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce los niveles de glucosa plasmáticos y tiene actividad lipolítica, por lo cual disminuye los niveles de triglicéridos plasmáticos.

4.3.4. Interleuquina-6 (IL-6)

La IL-6 es la primera mioquina que se describió. A menudo se caracteriza como una citoquina proinflamatoria producida por varios tejidos, siendo considerada mioquina, adipoquina y hepatoquina. A pesar de considerarse una citoquina proinflamatoria, principalmente debido a su papel como una adipoquina, los niveles de IL-6 se elevan después del ejercicio físico, lo cual promueve la liberación de interleuquina-10 (IL-10), que es una antagonista de la IL-1 y posible inhibidor del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La IL-6 también aumenta la secreción del GLP-1). La explicación es la siguiente.

El músculo esquelético al contraerse durante el ejercicio aumenta la concentración de IL-6 en la circulación.

Recordemos que el GLP-1 es una incretina secretada por las células L intestinales en respuesta a la ingestión de nutrientes. El GLP-1 actúa sobre las células β para inducir la secreción de insulina de una manera dependiente de glucosa.

Las células α pancreáticas adultas producen poco GLP-1.

La IL-6 promueve la producción de GLP-1 y su secreción desde las células L intestinales y las células α pancreáticas.

Se han comunicado contactos intercelulares en los islotes de Langerhans humanos entre las células α y β , apoyando la moción que los productos de las células α puedan actuar de una manera paracrina para regular la célula β . Por lo tanto el GLP-1 derivado de las células α puede actuar localmente sobre las células β para potenciar la secreción de insulina inducida por glucosa, mientras que el GLP-1 derivado de las células L intestinales actuaría localmente disminuyendo la motilidad intestinal y aumentando la saciedad por estimulación neuronal. Dada la corta vida del GLP-1 (< 2 min), parece improbable que el GLP-1 producido en el intestino actúe sobre las células β pancreáticas.

4.3.5. Interleuquina-15 (IL-15)

La IL-15 tiene propiedades antiinflamatorias, principalmente por inhibir la expresión del TNF- α , el cual juega un papel en el estrés oxidativo. La IL-15 también previene la reducción de masa muscular y aumenta la captación de glucosa por el músculo esquelético, por estimular la movilización de transportadores de glucosa (GLUT4) y contribuir a la hipertrofia muscular. Además la IL-15 ayuda a reducir el tejido adiposo visceral sin reducir la grasa subcutánea, mostrando una mejora en el diálogo músculo - tejido adiposo

La liberación de IL-6 por el músculo esquelético inducido por el ejercicio afecta al metabolismo lipídico. Estudios in vitro y estudios en roedores muestran que la IL-6 puede aumentar la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos en el tejido adiposo por un mecanismo que implica la activación de AMPK. Así la IL-6 disminuye la masa de grasa visceral. La IL-6, la irisina y la molécula similar a la meteorina convierten el tejido adiposo blanco en pardo.

4.3.6. Irisina

La irisina es una de las mioquinas identificadas más recientemente y es un producto resultante del corte de la proteína fibronectina transmembrana que contiene el dominio 5, liberado después del corte del grupo carboxilo. La irisina es una proteína transmembrana con un dominio de la fibronectina tipo III secretada después del ejercicio físico. La irisina participa en el proceso de cambio del tejido adiposo blanco a marrón, por aumento de la expresión de la proteína -1 desacoplante de la cadena respiratoria del tejido adiposo marrón, lo cual promueve el gasto energético especialmente en forma de calor, contribuyendo a la pérdida de peso. Por lo tanto, la inducción del adipocito marrón por la irisina, suprime la adipogénesis y la síntesis del colesterol y optimiza la oxidación de lípidos y por extensión la homeostasis lipídica. Además, la irisina parece aumentar la sensibilidad a la insulina promoviendo la movilización del transportador de glucosa en tejidos dependientes de insulina.

4.3.7. Mionectina

La mionectina es una nueva mioquina que pertenecen a la familia de la proteína relacionada con el C1q/TNF (CTRP). La mionectina se expresa predominantemente en el músculo esquelético. Los niveles circulantes de mionectina están estrechamente regulados por el estado metabólico. El ayuno suprime y la realimentación aumenta dramáticamente su RNAm y niveles séricos. La mionectina promueve la captación de ácidos grasos en hepatocitos y adipocitos cultivados, en parte por un aumento de la expresión de los genes CD36, FATP1, Fabp1 y Fabp4 que promueven la captación de lípidos. Estos resultados sugieren que la mionectina enlaza el músculo esquelético a la homeostasis lipídica con el hígado y el tejido adiposo en respuesta a alteraciones en el estado energético.

4.3.8. Miostatina

La miostatina también se conoce como factor de diferenciación de crecimiento 8 y es un miembro importante de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). La miostatina actúa como un facilitador de pérdida de masa muscular, bien por inhibición de factores que promueven el crecimiento tisular o por estimular mecanismos de degradación. Esta reducción de masa muscular, mediada por la miostatina, facilita la aparición de trastornos metabólicos, tales como resistencia a la insulina y acumulación de grasa en el hígado, ya que el músculo esquelético es la fuente principal de captación de glucosa dependiente de insulina. A diferencia de la mayoría de las mioquinas, el ejercicio parece disminuir la expresión de miostatina.

En contraposición a la miostatina, la folistatina, una mioquina y la hepatoquina liberada en el contexto de la actividad física, se opone a las acciones de la miostatina, inhibiéndola directamente a través de su unión con ella. Así la folistatina contribuye al aumento de la masa muscular optimizando la captación de glucosa por el músculo esquelético y la lipólisis en el tejido adiposo.

4.3.9. Proteína secretada ácida y rica en cisteína (SARC)

La SARC se libera en episodios de ejercicio de resistencia e hipertrofia muscular y también se ha relacionado con la optimización de la captación de glucosa por aumento de expresión y translocación de GLUT4 por activación de la vía AMPK.

La SARC también es capaz de inhibir la formación de tejido adiposo, aumentar la liberación de insulina y promover la eritropoyesis. Algunos estudios ponen de relieve el papel de la SPARC en la activación de la apoptosis dependiente de las caspasas 3 y 8.

4.3.10. Proteína similar a la meteorina (METRNL)

La METRNL se regula positivamente después del ejercicio de resistencia, realizando una serie de acciones beneficiosas para el metabolismo de diferentes tejidos. Esta mioquina contribuye a la conversión del tejido blanco en marrón y consecuentemente a un mayor gasto energético a través de la oxidación de la glucosa y de ácidos grasos libres y reducción de la masa grasa. La METRNL también muestra un papel antiinflamatorio, especialmente reduciendo la inflamación del tejido adiposo, aumentando la expresión de macrófagos M2 en el tejido adiposo y mejorando la resistencia a la insulina típica de la obesidad.

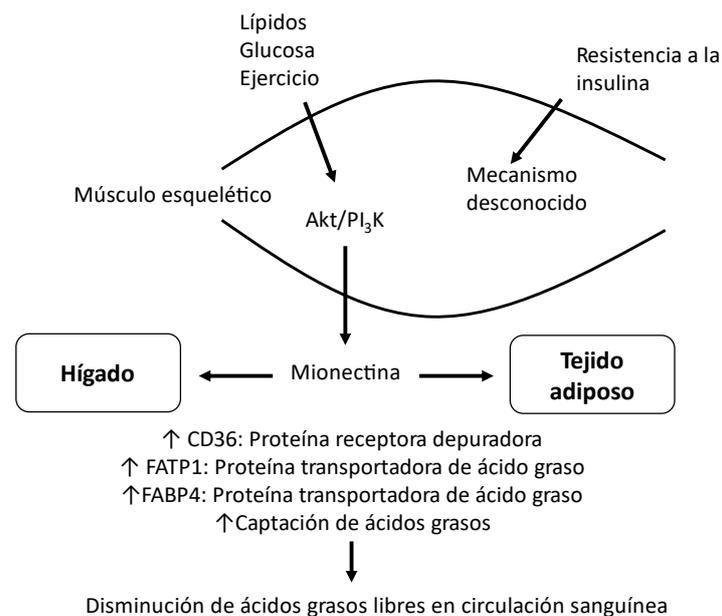


Figura 3 Estimulación de la secreción de mionectina por ejercicio, lípidos y glucosa

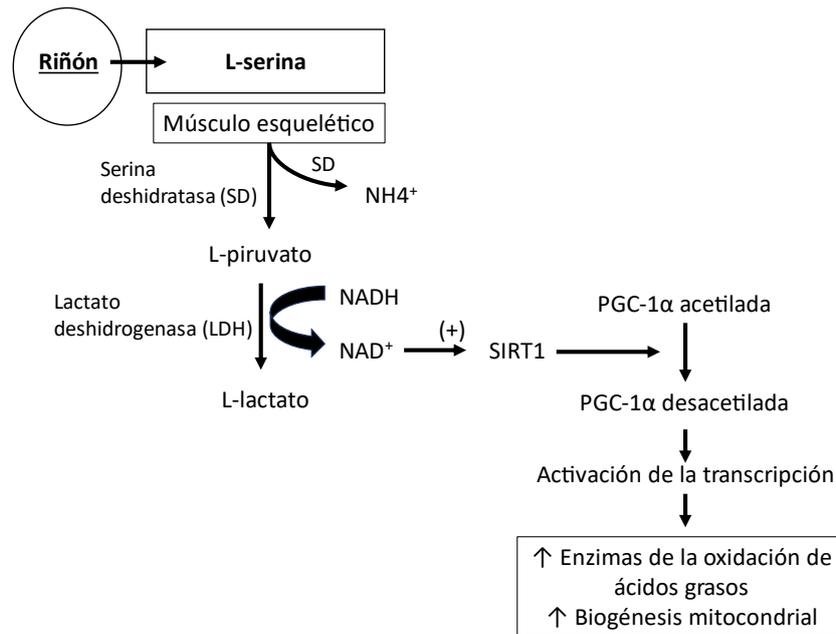


Figura 4 Diálogo del riñón con el músculo esquelético

4.4. Cardioquinas

El corazón requiere un aporte considerable de energía para su bombeo continuo y adaptación continua al estrés hemodinámico. Si la función de bombeo del corazón se reduce, el corazón puede enviar señales a órganos periféricos para reducir su consumo de O_2 y de nutrientes. Alternativamente, el corazón puede instruir a órganos periféricos para que liberen sustratos energéticos, tales como ácidos grasos, para ser proporcionados al corazón para mejorar la contractilidad cardíaca.

Hay evidencias crecientes que sugieren que el corazón es un órgano que secreta proteínas llamadas cardioquinas, para la comunicación entre órganos y entre células.

Entre las cardioquinas se incluyen el factor natriurético atrial (ANF), péptidos natriuréticos tipo B (BNP), angiotensina II, factor de diferenciación del crecimiento (GDF)-15, similar a la folistatina 1, miostatina, activina A y Fstl3. Estas cardioquinas, juegan papeles fisiológicos y patológicos en la regulación del crecimiento, fibrosis, hipertrofia y remodelación. Sin embargo, mucho menos se sabe acerca del papel de las cardioquinas en mediar el diálogo metabólico entre el corazón y tejidos periféricos.

El factor natriurético atrial inhibe la glucólisis, aumenta la gluconeogénesis en el hígado de la rata y regula la lipólisis y la movilización de lípidos en adipocitos humanos. Los péptidos natriuréticos cardíacos también elevan el coactivador 1α PPAR γ (PGC- 1α) y la proteína 1 desacoplante (UCP1) en adipocitos, induciendo un aumento en la biogénesis mitocondrial, termogénesis y gasto energético. Aunque el significado funcional de la interacción entre el corazón y los tejidos periféricos a través de péptidos natriuréticos permanece mal conocido, estas observaciones sugieren que el corazón puede regular el metabolismo en el tejido adiposo a través de cardioquinas.

El corazón controla el metabolismo energético sistémico, la masa grasa y el peso corporal vía micro RNA – 208^a (mi R-208 a) y señalización de la unidad 13 del complejo mediador (MED13). El miR-208 a está codificado por un intrón del gen de la cadena pesada de la 1α miosina (MHC) y se requiere para aumentar la regulación del β MHC y el crecimiento cardíaco en respuesta a una sobrecarga de presión o ante un hipotiroidismo. MED13 es una diana directa de mi R-208 a y como tal está regulada negativamente por mi R-208 a.

MED 13 controla la transcripción génica a través de receptores de hormonas tiroideas y otros receptores nucleares de hormonas que regulan la homeostasis cardíaca y energética sistémica.

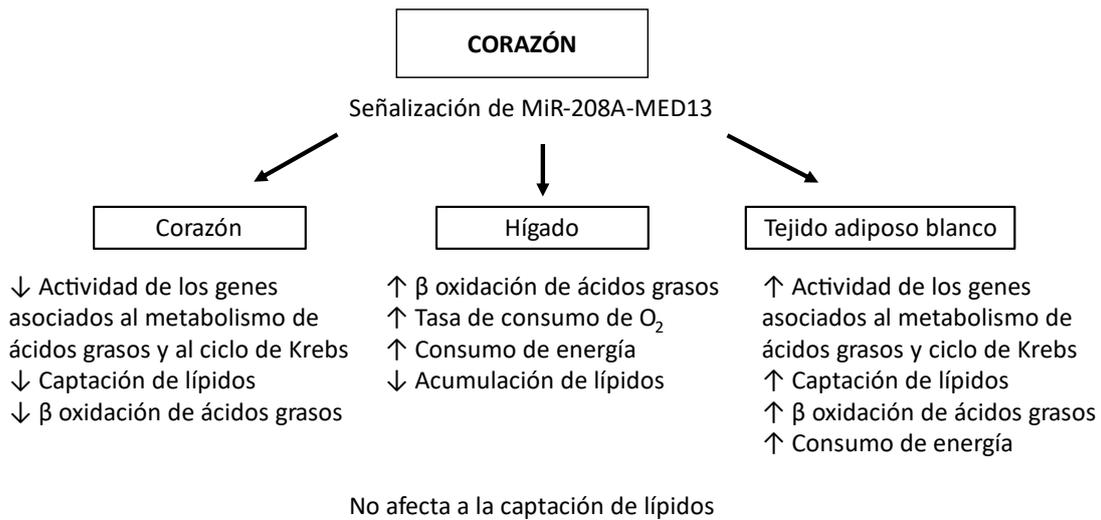


Figura 5 Señalización de MiR-208A-MED13 en el corazón

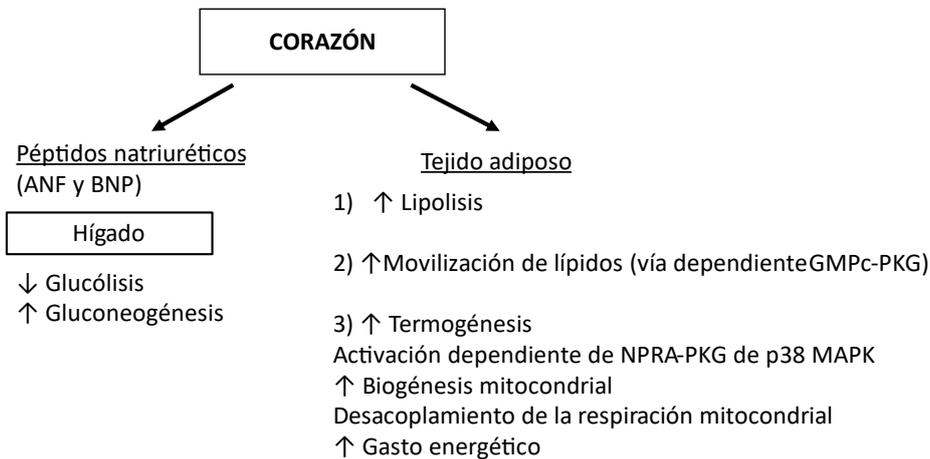


Figura 6 Comunicación entre el corazón y el hígado y tejido adiposo

4.5. Adipoquinas o Adipocitoquinas

Los adipocitos maduros son capaces de secretar un gran número de péptidos bioactivos, los cuales debido a que producen más de un efecto, se consideran mediadores autocrinos, paracrinos o endocrinos implicados en la regulación de varios procesos fisiológicos.

Entre las adipocitoquinas se pueden distinguir tanto “adipocitoquinas clásicas” las cuales están implicadas principalmente en el control del balance energético, metabolismo de la glucosa y de lípidos, sensibilidad a la insulina, presión sanguínea y angiogénesis (adiponectina, leptina y resistina), y un número sustancial de adipocitoquinas implicadas en la inflamación (citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)). Debido a sus funciones endocrinas, las adipocitoquinas establecen una red intensa de comunicación entre el tejido adiposo y otros tejidos y órganos tales como el hígado, el cual puede responder con la producción de moléculas circulantes específicas llamadas hepatoquinas.

4.5.1. Adiponectina

La adiponectina es una proteína ácida de 244 aminoácidos que se expresa abundantemente en células adiposas del tejido adiposo blanco y marrón.

En condiciones normales el gen de la adiponectina (AMP1) se expresa exclusivamente en el tejido adiposo. La adiponectina es abundante en plasma. Los niveles plasmáticos de adiponectina pueden estar reducidos con el aumento de las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 presentes en la obesidad, además la adiponectina también se eleva en plasma con el aumento de la miostatina, una mioquina que puede elevar la masa del tejido adiposo.

Se han identificado dos receptores de adiponectina. Adipo R1 un receptor para la adiponectina globular y se expresa abundantemente en el músculo esquelético, mientras que el Adipo R2, un receptor para la adiponectina de longitud total se expresa principalmente en el hígado.

La adiponectina globular aumenta la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético y en el hígado. La adiponectina globular activa la AMPR en el músculo esquelético estimulando la oxidación de ácidos grasos vía activación de la quinasa activada por mitógeno P38 y PPAR α . La adiponectina globular al promover la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético, disminuye la acumulación de lípido intramuscular, preservando así la sensibilidad a la insulina.

La adiponectina también contribuye a la lipólisis en el músculo esquelético y en el hígado.

La acción de la adiponectina comienza tras su unión a sus receptores Adipo R1 ó R2, lo cual induce la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), lo cual induce una reducción de la lipogénesis y gluconeogénesis y un aumento de la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo blanco.

A). Acción de la adiponectina sobre el músculo esquelético a nivel del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada.

Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) son los aminoácidos esenciales: leucina, isoleucina y valina. Su homeostasis está determinada en su mayor parte por la actividad catabólica de varios órganos incluyendo, hígado, músculo y tejido adiposo.

La captación de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) está facilitada por la subunidad ligera, conocidas como portador de soluto familia 7 miembro 5 (SLC 7 a 5) de un complejo proteico heterodimérico, cuya expresión está regulada por los micro RNA27a (miR27a), micro RMA29a (mi R29a) y el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ). El portador de soluto familia 3 miembro 2 (SLC3a2) codifica la subunidad pesada del complejo CD98, el cual actúa como una chaperona molecular para asegurar la propia inserción del complejo dentro de la membrana plasmática. Intracelularmente, los aminoácidos de cadena ramificada experimentan una transaminación reversible catalizada por la aminotransferasa de cadena ramificada citoplásmica (BCATc) o mitocondrial (BCATm) para generar cetoácidos de cadena ramificada (BCKA₁). La expresión de la aminotransferasa de cadena ramificada (BCAT) está regulada por dos factores de transcripción principales, el factor similar a Kruppel-15 (KLF15) activado por glucocorticoides y el coactivador 1 α PPAR- γ (PGC1 α).

Por lo tanto, el primer paso del catabolismo de los BCAA genera los correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKA), los cuales se descarboxilan irreversiblemente por el complejo deshidrogenasa de α -cetoácido de cadena ramificada (BCKDH). Este complejo enzimático es la enzima limitante del catabolismo de los BCAAs. Por lo tanto, la regulación de su actividad es importante para mantener la homeostasis sistémica de los BCAAs y de los BCKAs correspondientes.

B) Regulación de la deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDA) por la adiponectina.

Recordemos que el segundo paso del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) es la descarboxilación oxidativa irreversible de los α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKA). Esta reacción está catalizada por el complejo de la deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH) la cual se localiza en la matriz mitocondrial.

Este complejo consta de tres componentes catalíticos: E1: una descarboxilasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKA) heterotrimérica (a2b2); E2: una dihidrolipoiltransacilasa homo-24-merica y E3: una dihidrolipoamida deshidrogenasa homodimérica (DLD). In vivo, la actividad de la

BCKDH está regulada por modificación covalente postraduccional implicando fosforilación y desfosforilación de la subunidad α de E1.

La regulación inhibitoria del BCKDH ocurre por fosforilación en la ser 293 de la subunidad α del componente E1 por la BCKDH quinasa (BCKDHKo BDK), resultando una disminución de la actividad.

La activación del complejo de la BCKDH está facilitada por una proteína fosfatasa mitocondrial 1K dependiente de Mg^{2+} y Mn^{2+} la cual fosforila la subunidad α del componente E1 de la BCKDH. Esta proteína fosfatasa 2C en la mitocondria (PP2Cm) está codificada por el gen PPM1K.

La distribución tisular de la actividad total de la BCKDH en humanos muestra su valor más alto en riñones, los más bajos en intestino delgado e indetectable en páncreas.

A diferencia de la BCAT, la actividad de la BCKDH en el músculo esquelético es significativamente baja durante el reposo, estando la mayoría del complejo enzimático en su estado inactivo fosforilado. Así el músculo esquelético tiene la capacidad de transferir nitrógeno eficientemente desde los BCAAs al α -cetoglutarato y también una alta liberación de BCKAAs en vez de oxidarlos in situ. A pesar de la gran liberación de BCKAAs desde el músculo esquelético, sus niveles circulantes son muy bajos. Los niveles de actividad extremadamente altos de la BCKDH en los hepatocitos, asegura la oxidación completa de los BCKAAs. La regulación de la BCKDH en el hígado es especialmente crítica porque la abundancia de esta enzima en el hepatocito es responsable de aclarar el exceso de los BCKAAs.

Con respecto a la red de comunicación entre órganos, la actividad de la BCKDH está regulada por la adiponectina, la cual regula positivamente la expresión del PPM1K correspondiente a la PP2Cm de un modo de pendiente de AMPK.

El RNA mensajero de la PP2Cm también está regulado por micro RNAs. Micro RNA 204 y micro RNA 211 suprimen la expresión del gen PPM1K de la PP2Cm en células humanas y de ratón mientras que el micro RNA 22 es específico de células humanas.

C) Adiponectina a nivel renal

Los podocitos, células epiteliales de la capa visceral de la cápsula de Bowman (epitelio glomerular), expresan receptores de adiponectina Adipo R1. Hay estudios que sugieren que la adiponectina protege contra la albuminuria a través de la vía de su receptor Adipo R1 estimulando AMPK e inhibiendo la generación de especies reactivas de oxígeno.

4.5.2. Adipsina

La adipsina es una parte integral del sistema del complemento

El factor D (FD) del complemento, también llamado adipsina, es una serina proteasa con un papel crucial en la activación de la vía alternativa del sistema del complemento. El FD se secreta por distintos tejidos y tipos celulares, aunque la fuente principal en humanos son los adipocitos maduros y los macrófagos presentes en el tejido adiposo.

En la vía de activación del complemento, la adipsina está implicada en la formación de la convertasa C3bBb, la cual corta C3 a C3a y C3b y entonces C3a es cortada por una carboxipeptidasa para producir C3adeArg, la cual también se llama proteína estimulante de acilación. La célula β -pancreática posee el receptor de C3a, el C3aR1. El C3a aumenta la secreción de insulina en un 30 a 40 % y por un mecanismo que incluye aumento del flujo de Ca^{2+} al interior de la célula β y de los niveles intracelulares de ATP acoplado a la respiración celular. Un aumento de adipsina podría aumentar la expresión de C3a y la activación del C3aR. Estos resultados sugieren que en la adipsina aumenta la primera fase de la secreción de la insulina y el mecanismo al menos en parte, es por interacción de C3a a su receptor C3aR1.

La adipsina facilita la captación de glucosa y aumenta la síntesis de triglicéridos en adipocitos.

4.5.3. Asprosina

Los adipocitos maduros proceden de los preadipocitos, los cuales proceden a su vez de células madre mesenquimales. Las células madre mesenquimales producen la proteína profibrilina-1 presente en la matriz extracelular. La profibrilina -1 se procesa por una furina endoproteasa que corta los predominios N-y C-terminales dando lugar a la fibrilina 1 madura de unos 320KDa y a los propépticos N y C-terminales. El propéptido C-terminal se conoce como asprosina y se libera a la sangre. Debemos tener presente que el corte de la región C-terminal de varias proteínas de la matriz extracelular, producen péptidos circulantes completamente diferentes a las proteínas de la matriz extracelular de la que proceden.

Los adipocitos blancos son la fuente primaria de asprosina. Dado que en la asprosina aumenta los niveles de glucosa en plasma y los niveles de asprosina circulante están aumentando en el ayuno (una condición basal de glucosa) y disminuye por la alimentación (una condición de glucosa alta), es posible que la glucosa pueda servir de supresor de los niveles de asprosina plasmática en un asa de regulación negativa.

La asprosina es una hormona inducida por el ayuno que promueve la producción de glucosa en el hígado y estimula el apetito en el hipotálamo activando de vía de señalización del AMPc.

La asprosina promueve la gluconeogénesis a través de su receptor OLF734 acoplado a proteína G (GPCR) que activa la vía de señalización del AMP cíclico activando la PKA. Hallazgos recientes muestran que la asprosina atraviesa la barrera hematoencefálica para activar el circuito de alimentación hipotalámico y aumentar el apetito por lo que es una hormona orexigénica. Aumenta del consumo de alimento a través de proteínas neuronales relacionadas con agouti (AgRP).

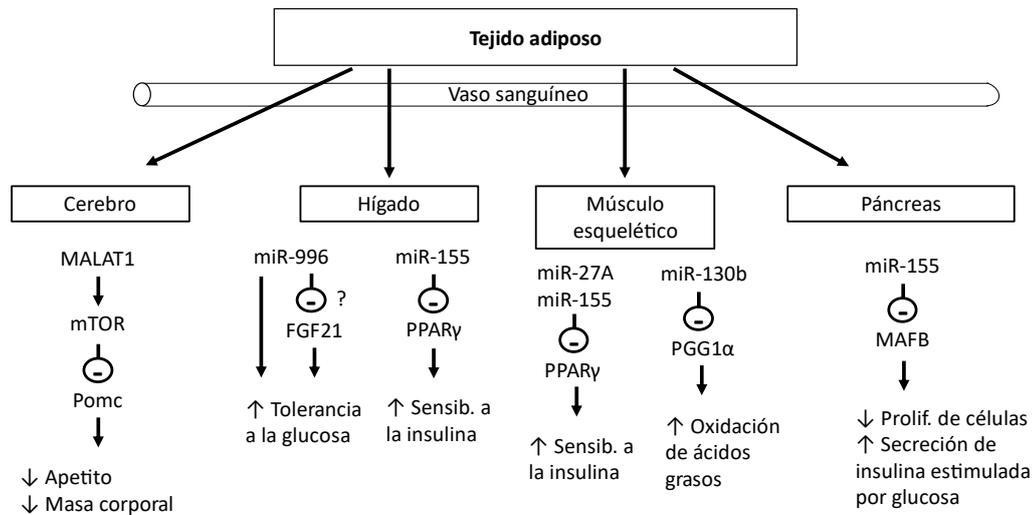


Figura 7 Diálogo inter-órgano mediado por vesículas extracelulares del tejido adiposo en la regulación del metabolismo sistémico.

	Insulina	Adiponectina
Glucólisis	↑	----
Glucógenolisis	↓	↓
Oxidación de lípidos	↓	↑
Gluconeogénesis	↓	↓
Glucogenogénesis	↑	----
Lipogénesis	↑	↓

Figura 8 Efectos de la insulina y de la adiponectina.

Tabla IV Características principales de las adipoquinas

Adipoquina	Acciones
Adiponectina	1) En el SNC promueve un aumento en la ingestión de alimentos 2) En el hígado y en el músculo esquelético aumenta la oxidación de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina
Asprosinina	1) Aumenta el consumo de alimento y el peso corporal 2) Acelera la producción de glucosa hepática
Familia con similitud de secuencias al miembro 19, A5 (FAM19A5)	Inhíbe la proliferación y la inflamación de la célula muscular lisa vascular relacionada con la enfermedad cardiovascular a través de la obesidad
Fetulina	Asociada a la resistencia a la insulina y a la inflamación
Factor de crecimiento de fibroblasto 21 (FGF21)	1) Favorece la conversión del tejido adiposo blanco en marrón 2) Oxidación de lípidos 3) Termogénesis 4) Estimula la expresión de la adiponectina en el torrente vascular
Interleuquina-6(IL-6)	1) En el tejido adiposo tiene acción proinflamatoria 2) Actúa en la inhibición de la expresión del sustrato-1 del receptor de insulina (IRS1) y del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en adipocitos
Leptina	1) Actúa en el sistema inmune aumentando las citoquinas proinflamatorias 2) En el SNC promueve una disminución de la ingestión de alimento y un aumento en el gasto energético global 3) En el músculo esquelético actúa en la captación y oxidación de glucosa y ácidos grasos libres (FFA) 4) En el hígado aumenta la oxidación de ácidos grasos y reduce la acumulación de lípidos
Lipocalina 2 (LCN2)	1) Transporte de ácidos grasos y hierro 2) Regulación de la inflamación
Nesfatina-1	Induce saciedad, lo cual promueve una reducción del peso corporal. También puede regular la distensión y motilidad gástrica a través de la vía de la melanocortina en el núcleo central de la amígdala
Omentina	1) Aumenta la acción de la insulina y, consecuentemente, la captación de glucosa 2) Actúa como un factor antiaterosclerótico
Progranulina	1) La hiperprogranulinemia está asociada con resistencia a la insulina y deficiente señalización de la insulina 2) Tiene propiedades antiinflamatorias
Proteínas relacionadas con C1q/TNF (CTRP)	1) Regulación del metabolismo de la glucosa y de lípidos en tejidos periféricos e ingestión de alimento. 2) Regulación de procesos inflamatorios del tejido adiposo

4.5.4. Leptina

La leptina es una adipocina de 16 kDa que se sintetiza en los adipocitos y actúa como una hormona. El gen *OB* especifica la leptina

A). Papel de la leptina en la homeostasis energética

El núcleo arcuato del hipotálamo es un sitio crítico de acción de la leptina. Es una región donde la barrera hematoencefálica está modificada especialmente para permitir el acceso de péptidos periféricos (ej. leptina e insulina) a sus receptores. La leptina actúa sobre dos poblaciones de neuronas en el núcleo arcuato. A través de su unión al receptor *ObRb*, la leptina estimula neuronas directamente para secretar POMC, una proteína precursora que es cortada para dar la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH). El α -MSH es un neuropéptido anorexigénico que disminuye la ingestión de alimento mediante la activación de los receptores de melanocortina-4 (MC4R) y melanocortina-3 (MC3R). La leptina también estimula las neuronas POMC para secretar el transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART), el cual también suprime el apetito. Tanto la expresión de CART y de POMC están disminuidas en estados de deficiencia de leptina.

Se ha descrito que la leptina en conjunción con la estimulación de las neuronas POMC en el núcleo arcuato, inhibe las neuronas AgRP/NPY que coexpresan los neuropéptidos orexigénicos AgRP y NPY. AgRP antagoniza la señalización α -MSH / MC4R e inhibe la actividad del MC4R. El NPY aumenta el apetito eficazmente y reduce el gasto energético. La leptina inhibe el efecto orexigénico de estas neuronas por hiperpolarización de canales de K^+ sensibles a ATP, disminuyendo así la tasa de disparo de potenciales de acción.

El núcleo arcuato no es la única área del hipotálamo implicada en la regulación de la homeostasis energética por leptina. El *ObRb* está muy disperso en el SNC, justificando el núcleo arcuato, sólo un 15 a 20 % de las neuronas que expresan *ObRb*. El hipotálamo ventromedial es otro sitio clave de la acción de la leptina. Neuronas que expresan *ObRb* en el hipotálamo ventromedial, proyectan impulsos excitadores a las neuronas POMC en el núcleo arcuato. También se ha demostrado que la leptina estimula la secreción de dos neuropéptidos anorexigénicos expresados en el hipotálamo ventromedial el factor esteroideogénico-1 (SF-1) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

El SF-1 es un factor de transcripción necesario para el desarrollo del hipotálamo ventromedial.

El BDNF es una neurotrofina que promueve el desarrollo cerebral y regula la ingestión de alimento. Los ratones con deficiencia parcial del receptor tirosina quinasa B (TrkB) del BDNF, muestran hiperfagia y obesidad cuando se les alimenta con una dieta rica en grasa.

El núcleo paraventricular (PVN) también contiene neuronas que expresan el *ObRb* y tienen numerosas proyecciones de neuronas desde el núcleo arcuato que contribuyen a la regulación de la ingestión de alimento y peso corporal. La leptina aumenta a la expresión de pro-TRH y de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en neuronas del núcleo paraventricular. La leptina puede también regular indirectamente la homeostasis energética a través de su influencia sobre los ejes hipotálamo-hipofiso-tiroideo e hipotálamo-hipofiso-adrenal.

El área hipotalámica lateral, la cual se ha descrito como un centro de hambre, contienen neuronas que expresan los neuropéptidos orexigénicos, hormona concentrante de melanina (MCH) y la orexina, las cuales están influidas por la leptina.

La administración intracerebroventricular (ICV) de MCH induce un aumento de la ingestión de alimento en ratas. La leptina disminuye la expresión del gen de MCH *in vitro* y la administración ICV de leptina antes de la inyección de MCH previene un aumento de consumo de alimento en ratas. La leptina también inhibe la expresión de orexina por hiperpolarización y disminución de la tasa de disparo de las neuronas de orexina. En ratas, la administración central de orexina estimula la ingestión de alimentos y el ayuno aumenta la expresión del RNAm de orexina. Recientemente se ha identificado en el área hipotalámica lateral otra población de neuronas que expresa el *ObRb* y estas neuronas tienen un efecto liberador / inhibidor de GABA sobre la ingesta de alimentos.

La leptina actúa a través de sus receptores que se expresan en neuronas del área hipotalámica lateral para modular el sistema dopaminérgico mesolímbico y suprime la alimentación. Para ello tiene lugar la acción de la leptina sobre sus receptores *LepRb* en neuronas GABAérgicas del área

lateral hipotalámica. Estas neuronas inervan densamente el área tegmental ventral del sistema dopaminérgico mesolímbico. Así la acción de la leptina vía Lep Rb, presentes en neuronas GABA en el área lateral hipotalámica, aumentan la expresión de la enzima tirosina hidroxilasa (enzima limitante de la síntesis de dopamina) en el área tegmental ventral y el contenido de dopamina en dicha área de los animales deficientes de leptina. Así la acción de la leptina vía LepRb en el área hipotalámica lateral modula el sistema dopaminérgico mesolímbico y disminuye la alimentación. Este efecto no tiene lugar a través de los Lep Rb presentes en neuronas del área tegmental ventral.

Los LepRb presentes en el área hipotalámica lateral, enlazan la acción anoréxica de la leptina al sistema dopaminérgico mesolímbico.

Además del hipotálamo, los ObRb se expresan ampliamente en el complejo dorsal del vago y otras estructuras del tronco encefálico caudal. El complejo dorsal del vago incluye el área postrema, el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo motor dorsal del nervio vago (DMV) y se ha implicado como un sitio crucial de control de la cantidad de alimento ingerido. En ratones, la administración de leptina periférica induce fosforilación de STAT3 en neuronas del NTS y del DMV. En otros ratones, la administración de leptina directamente en el complejo dorsal del vago reduce significativamente la ingestión de alimento y el peso corporal. En el NTS, la leptina puede actuar sinérgicamente con señales de saciedad periférica como el GLP-1 y la CCK.

B). Papel de la leptina sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

Aunque la leptina estimula la secreción de hormona luteinizante (LH), las neuronas que producen la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH) no expresan ObRb. Estudios recientes han propuesto que la leptina media la función reproductora por activación de neuronas que proyectan sus aferencias a las neuronas de GnRH presentes en el área preóptica y otras áreas hipotalámicas.

Estudios recientes sugieren que la leptina puede mediar sus acciones sobre el eje reproductor a través de la regulación de las Kisspeptinas, productos del gen Kiss1 y de la neuroquinina B. En animales, varias Kisspeptinas estimulan la liberación de GnRH y aumentan los niveles de LH, de la hormona folículo estimulante (FSH) y de la testosterona. Aproximadamente un 40% de células que expresan el RNAm de Kiss1 en el núcleo arcuato, coexpresan el RNAm de los ObRb. Una subpoblación de neuronas en el núcleo arcuato coexpresan Kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina, otro péptido que está implicado en la regulación por retroalimentación de las neuronas de GnRH. Estas neuronas también contienen receptores de leptina y así pueden mediar los efectos del estado nutricional y del estrés sobre el eje hipotálamo hipofiso gonadal.

C). Papel de la leptina sobre el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo

La leptina media su influencia sobre el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo regulando la expresión de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH). La leptina estimula directamente las neuronas del núcleo paraventricular (PVN) que expresan TRH para aumentar la expresión del gen proTRH. La leptina también influencia indirectamente las neuronas de TRH en el PVN a través de señales desde el núcleo arcuato, como melanocortinas que pueden estimular el eje tiroideo y el AgRP pueda inhibirlo. La leptina aumenta las convertasas 1 y 2 de la prohormona (PC1 y PC2), las cuales permiten que se obtenga TRH desde proTRH, en el PVN. En estados de ayuno, los niveles de PC1 y PC2 están disminuidos y la leptina restaura sus niveles previos al ayuno. En roedores, la deprivación calórica suprime rápidamente la expresión de TRH en el PVN, induciendo una disminución de los niveles de T₄ y de T₃ y la leptina revierte estos cambios.

D). Papel de la leptina sobre el eje hipotálamo-hipofisario: La leptina inhibe la secreción de la hormona de crecimiento (GH)

Recientemente se ha demostrado que neuronas POMC estimulan neuronas de somatostatina (SS) hipotalámicas. Las neuronas POMC liberan α -MSH y las neuronas de SS tienen receptores para α -MSH, los MC4R.

La SS inhibe la secreción de la hormona de crecimiento (GH), por lo tanto, las neuronas POMC al estimular las neuronas de SS hipotalámicas, inhiben la secreción de GH.

La leptina estimula las neuronas de POMC y por lo tanto inhibe la secreción de GH. Por otra parte, la alimentación excesiva induce una resistencia a la leptina y por lo tanto una disminución de la expresión de POMC, lo cual disminuye la SS, lo cual aumenta la secreción de GH.

E). Leptina y control neural del tejido adiposo

Algunas de las neuronas dentro del SNC que se conectan con el tejido adiposo, expresan receptores de leptina. Estas regiones cerebrales incluyen núcleos del tronco encefálico (específicamente el NTS y núcleos del rafe, tales como el núcleo pálido del rafe), núcleos del cerebro medio (tal como el núcleo gris periacueductal (PAG) y núcleos del cerebro anterior (tales como el núcleo arcuato, hipotálamo dorsomedial (DMH), núcleo lateral (LH), núcleo paraventricular (PVH), núcleo supraquiasmático (SCN) y área preóptica (POA) del hipotálamo). Estas estructuras contienen neuronas que expresan niveles considerables de receptor de leptina.

F). Leptina y el sistema melanocortina

Trabajos recientes, han mostrado la importancia del sistema leptina-melanocortina en el metabolismo del tejido adiposo blanco y marrón. El sistema melanocortina central incluye neuronas de proopiomelanocortina (PMC) productoras de melanocortinas tales como hormona estimulante de α melanocito (α -MSH). Las neuronas POMC se localizan principalmente en el núcleo arcuato, pero también se encuentran en el NTS. Una población distinta de neuronas adyacentes, expresa la proteína relacionada con agutí (AGRP), en el núcleo arcuato, un neuropéptido antagonista selectivo de los subtipos de receptores de melanocortina Mc3r y Mc4r. Estas neuronas AGRP son dianas de leptina y expresan receptores de leptina. La leptina activa las neuronas anorexigénicas POMC en el núcleo arcuato. Los receptores MC4Rs son abundantes en el PVH.

G). Acción de la leptina sobre las células beta pancreáticas.

La leptina inhibe la síntesis de insulina. La leptina disminuye el RNAm de la preproinsulina mediante alteración de la unión del factor de transcripción al promotor de insulina. Un mecanismo potencial, es la inducción de la expresión mediadas por JAK / STAT del supresor de señalización de citoquina 3 (SOCS3) en células α -pancreáticas.

La leptina puede reducir la fosforilación del transportador 2 de la glucosa (GLUT2), el transporte de glucosa y los niveles de ATP intracelular. Además, la leptina activa los canales de K^+ sensibles a ATP e hiperpolariza las células β y por lo tanto disminuye las concentraciones de calcio intracelular, el cual es necesario para la síntesis de insulina. También se ha demostrado que la leptina suprime la secreción de insulina inducida por AMPc a través de la activación de la fosfodiesterasa-3B. La leptina también inhibe la secreción de insulina inducida por PKC. Apoyando esto, la leptina puede inhibir secreción de insulina estimulada por acetilcolina y el GLP-1.

H). Acción de la leptina sobre las células α pancreáticas

La leptina inhibe la secreción de glucagón de las células α pancreáticas por acción directa. Las células α tienen el receptor de leptina. La leptina reduce el RNAm del preproglucagón. Además de la acción supresora directa de la leptina sobre la secreción de glucagón por las células α , la administración ICV de leptina también revierte la hiperglucagonemia en roedores tratados con estreptozotocina (inductor de diabetes experimental) y suprime el contenido de glucagón y los niveles del transcrito de preproglucagón en páncreas de ratones tratados con estreptozotocina. En contraposición, también se ha demostrado que la administración de leptina aumenta la secreción de glucagón inducida por hipoglucemia en ratas a través de la activación del sistema nervioso simpático. Este efecto no se observa cuando se perfunde el páncreas de rata con leptina, lo cual apoya un modo directo de acción de la misma. Por lo tanto, la acción central de la leptina puede tener efectos diferentes sobre la secreción de glucagón cuando se está bajo estresores metabólicos diferentes como

durante los estados de nueva formación ósea y remodelación. Alrededor de los últimos 20 años se ha demostrado que los osteoblastos secretan factores a la sangre que integran los requerimientos metabólicos de la formación de hueso con balance energético global a través de la regulación de la producción de insulina, conducta alimenticia y metabolismo del tejido adiposo.

De los distintos factores secretados por el hueso, sólo comentaremos los mejor conocidos en la regulación del metabolismo energético sistémico.

4.6.1. Osteocalcina

La osteocalcina es la proteína no colágena más abundante en el hueso. La osteocalcina se sintetiza y se secreta por los osteoblastos maduros y los osteocitos.

La osteocalcina experimenta una modificación post traducción dependiente de la vitamina K donde en uno o más de los residuos de ácido glutámico disponibles son γ -carboxilados. Las formas carboxiladas y no carboxiladas de la osteocalcina se encuentran en el suero. Los grupos ácido de γ -carboxiglutámico cargados negativamente unen calcio que está libre en el líquido extracelular o expuesto en la superficie del hueso mineral.

La osteocalcina carboxilada producida por los osteoblastos formadores de hueso, tiene una alta afinidad de unión por la matriz ósea mineralizada. El papel desempeñado por la osteocalcina en el esqueleto permanece poco claro. Hay estudios que sugieren que no influencia la mineralización y otros proporcionan evidencias indirectas de que puede jugar algún papel en el recambio óseo.

A). La osteocalcina en la regulación del metabolismo sistémico de la glucosa

Evidencias recientes, implican a la osteocalcina en la regulación del metabolismo sistémico de la glucosa. Esto incluye por parte de la osteocalcina la estimulación de la secreción de insulina por la célula β pancreática y la promoción de la sensibilidad a la insulina en órganos diana, incluyendo el tejido adiposo y muscular, así como el hígado. Además de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, la osteocalcina modula positivamente la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig.

Evidencias recientes sugieren que la osteocalcina materna, que se sabe que atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica, influencia el desarrollo cerebral fetal. En particular, la osteocalcina se ha implicado como un factor que coordina el desarrollo del aprendizaje espacial y la memoria. La osteocalcina mejora el desarrollo cognitivo en el feto.

B). La osteocalcina y músculo esquelético

1. La señalización de la osteocalcina en las fibras musculares favorece el catabolismo del glucógeno, fuente principal de glucosa para la contracción muscular durante el ejercicio.
2. La osteocalcina promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática de la fibra muscular y aumenta así la captación de glucosa y la glucólisis. Ningún otro ligando propuesto para GPRC6A aumenta la captación de glucosa y la glucólisis en la fibra muscular.
3. La señalización de la osteocalcina en la fibra muscular aumenta la captación de ácidos grasos y su catabolismo.

A través de estas funciones combinadas la señalización de la osteocalcina en las fibras musculares proporciona los átomos de carbono necesarios para promover la actividad del ciclo de Krebs y por lo tanto la producción de ATP que es necesaria para aumentar la función muscular. Que la señalización de la osteocalcina en la fibra muscular es importante principalmente durante el ejercicio, es consistente con la noción de que la regulación endocrina de la captación de nutrientes y su utilización en el músculo difiere en reposo y durante el ejercicio.

Estos hallazgos no excluyen la posibilidad de que otras moléculas distintas a la osteocalcina puedan contribuir a la regulación de la adaptación al ejercicio.

La osteocalcina en fibras musculares aumenta la captación y catabolismo tanto de glucosa, como de ácidos grasos. La osteocalcina estimula el gen de la IL-6 en fibra muscular. La IL-6 es una mioquina cuyos niveles circulantes se elevan durante el ejercicio y aumenta la capacidad de ejercicio. A su vez,

la IL-6 favorece la adaptación al ejercicio, en parte por señalización en el hueso, al aumentar la diferenciación de osteoblastos y la generación de osteocalcina bioactiva.

4.6.2. IGF – 1

El IGF-1 es una cadena peptídica de 70 aminoácidos con un peso molecular de 7,6 KDa. El IGF-1 se secreta principalmente por el hígado y se transporta a los tejidos diana por el torrente vascular. Ahora bien, el hueso produce IGF-1, el cual tiene poco efecto sobre el nivel de IGF-1 en sangre circulante, pero actúa sobre el músculo esquelético. El IGF-1 es un determinante importante de la masa y función muscular. El IGF-1Ec, una isoforma de IGF-1, también llamado factor de crecimiento mecánico (MGF), es muy sensible a la estimulación mecánica. Tengamos presente el estrecho contacto músculo hueso. El MGF aumenta significativamente después del entrenamiento y lesión del músculo esquelético. El MGF puede activar las células satélite musculares, promover la proliferación de mioblastos, mantener la calidad del músculo esquelético local y promover la reparación de tejidos dañados.

El IGF-1 se une a sus receptores (IGF-1Rs) en la membrana de la fibra muscular para iniciar una señal para la síntesis de proteína muscular. La actividad del IGF-1 está estrechamente controlada por una familia de proteínas plasmáticas de transporte, llamadas proteínas fijadoras del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBPs). Una de las funciones más importantes del IGF-1 es regular la síntesis proteica en el músculo esquelético y promover el crecimiento corporal.

4.6.3. Lipocalina (LCN2)

La lipocalina (LCN2) se secreta por osteoblastos y atraviesa la barrera hematoencefálica e inhibe la ingestión de alimento, por unión al receptor de melanocortina4 (MC4R) en el hipotálamo. Además, la lipocalina regula la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. La lipocalina se une a los receptores MC4R en neuronas hipotalámicas del núcleo paraventricular (PVN) y ventromedial (VMH) de hipotálamo y activa señales anorexigénicas dependientes del MC4R.

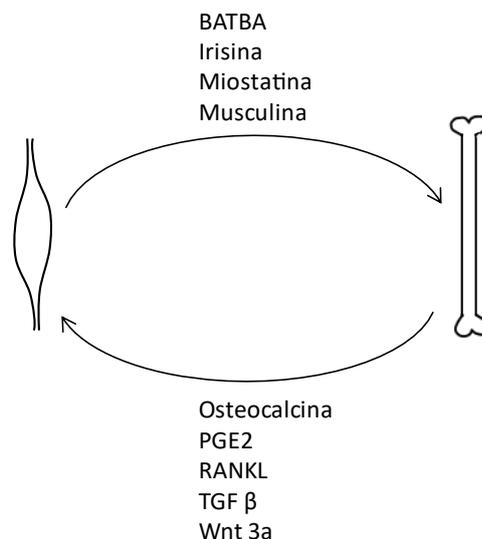


Figura 10 Diálogo entre el músculo y el hueso

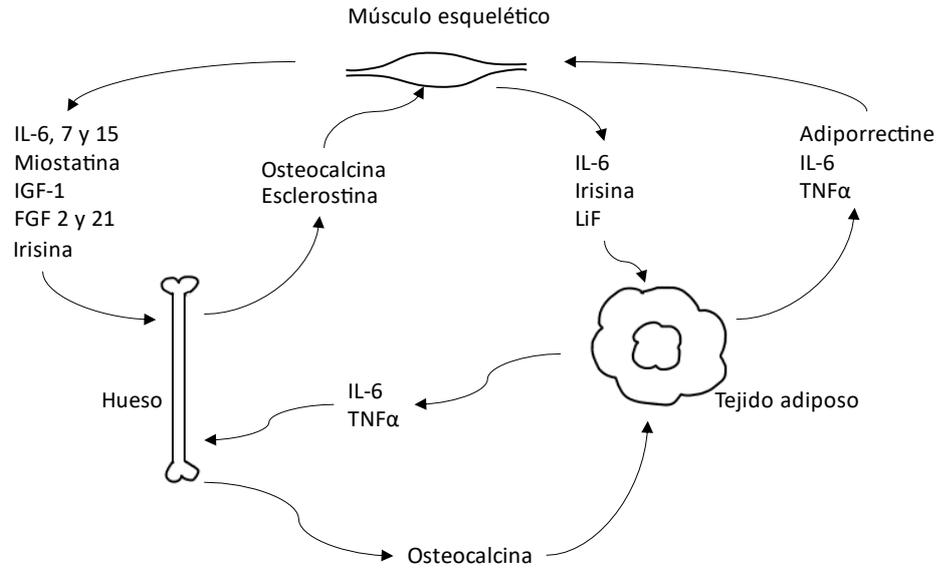


Figura 11 Red de comunicación entre el músculo esquelético, hueso y tejido adiposo

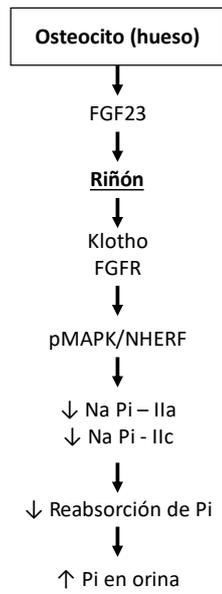


Figura 12 Diálogo entre el hueso (osteocito) y el riñón

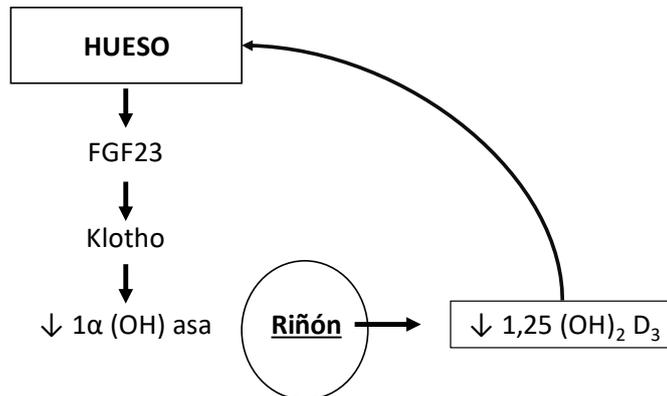


Figura 13 Comunicación hueso – riñón a través de FGF23 y la vitamina D

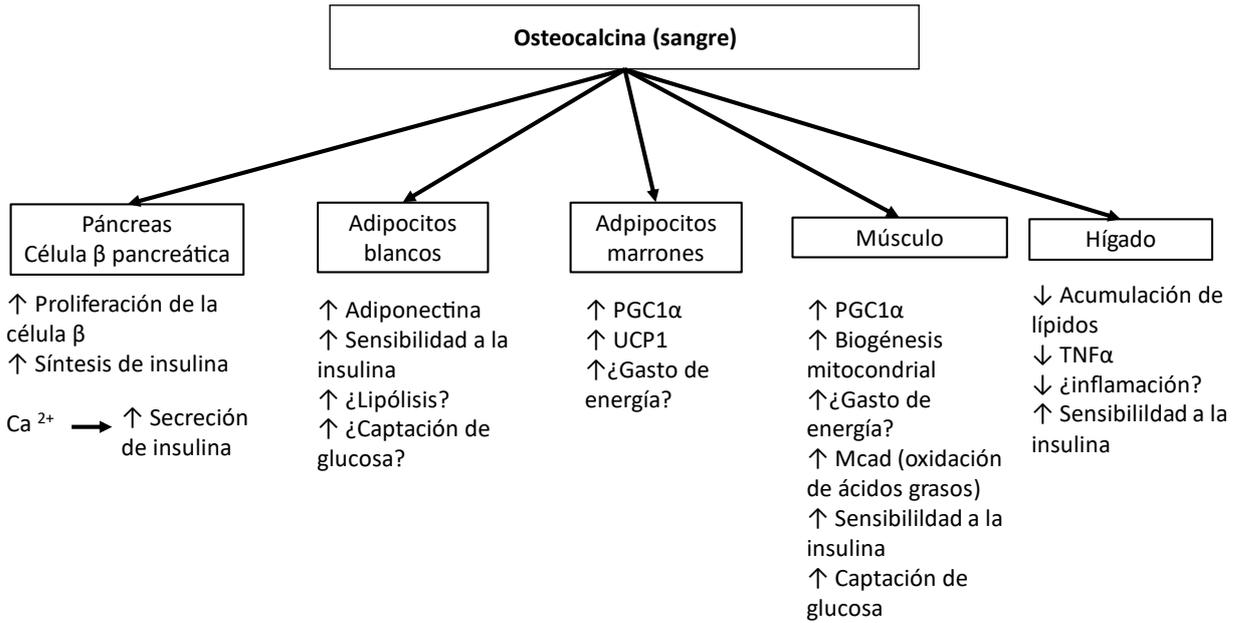


Figura 14 Acciones sistémicas de la osteocalcina

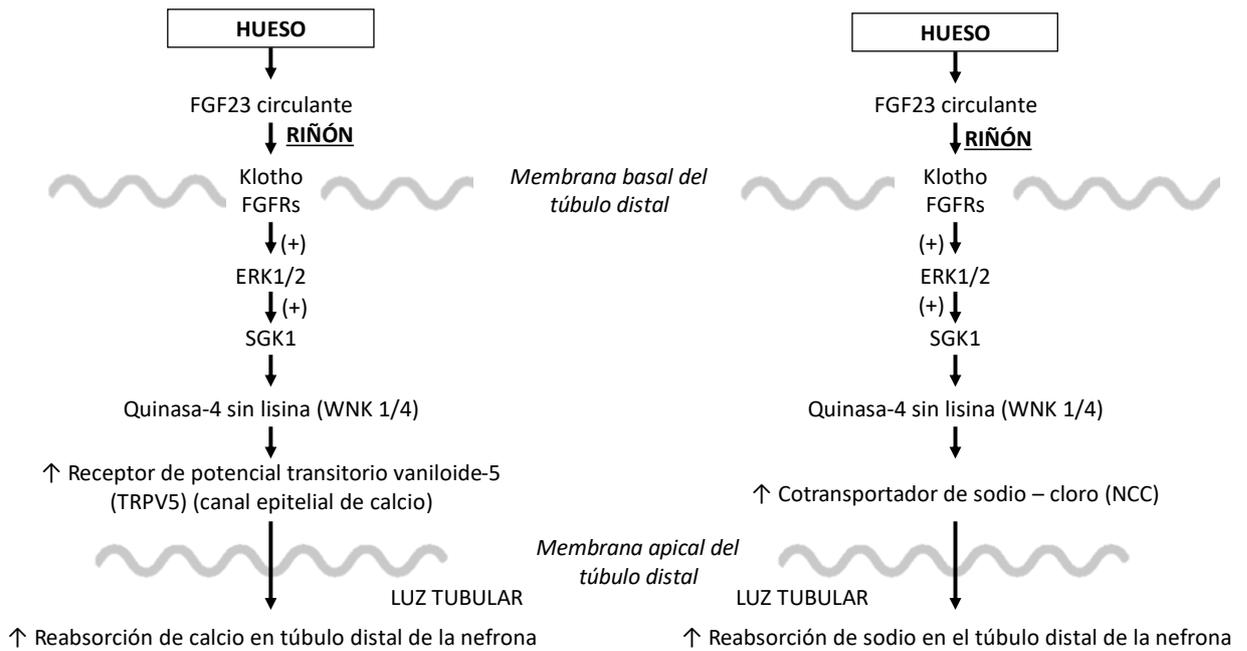


Figura 15 El FGF23 aumenta la reabsorción de calcio y de sodio en el túbulo distal de la nefrona

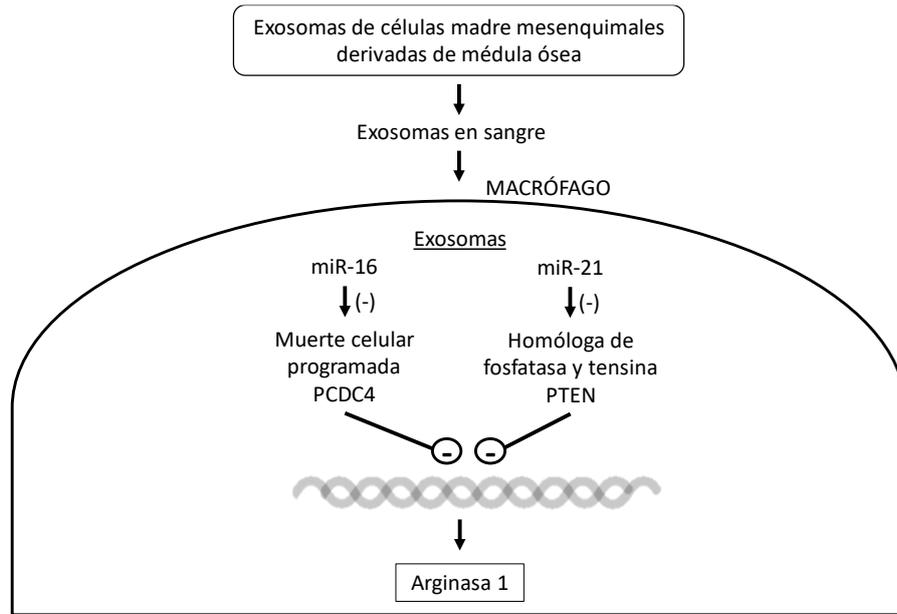


Figura 16 Regulación de la producción de arginasa-1 en macrófagos por el miR-16 y el miR-21 presentes en exosomas procedentes de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea

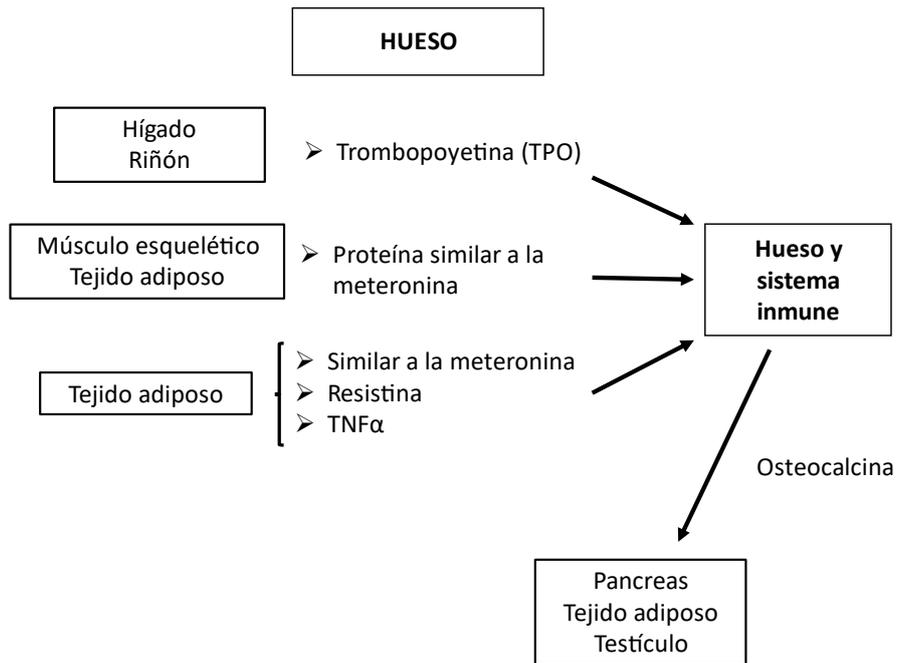


Figura 17 Comunicación entre diferentes órganos y el hueso

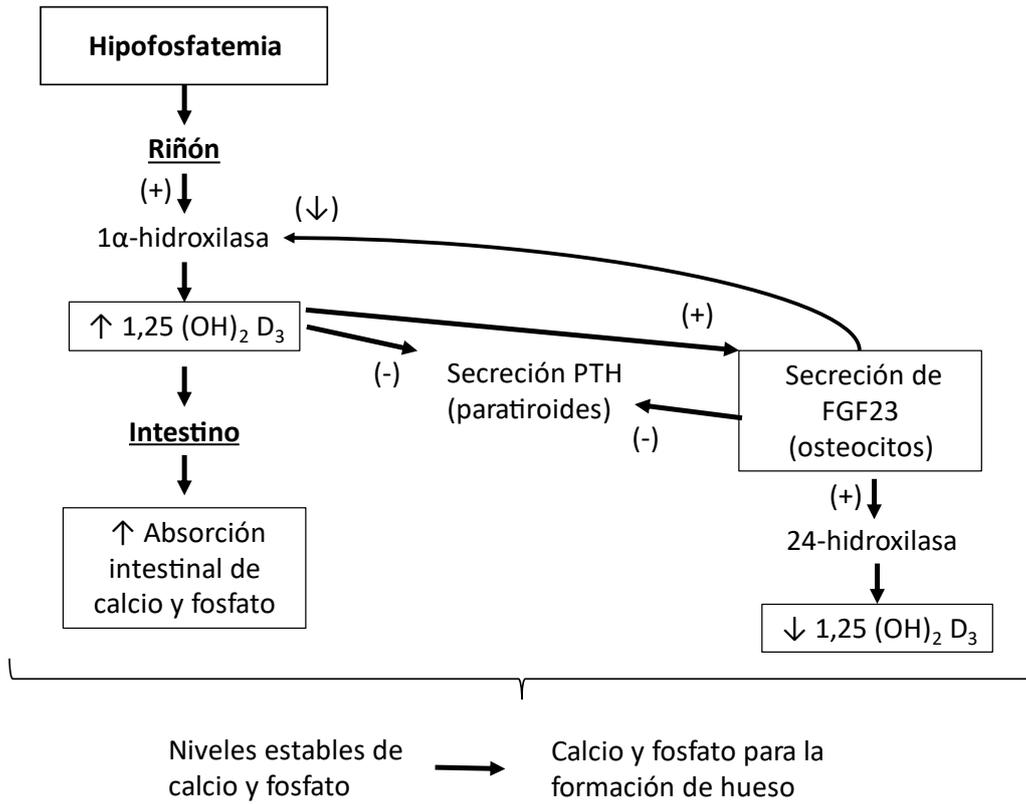


Figura 18 Diálogo riñón – intestino - hueso

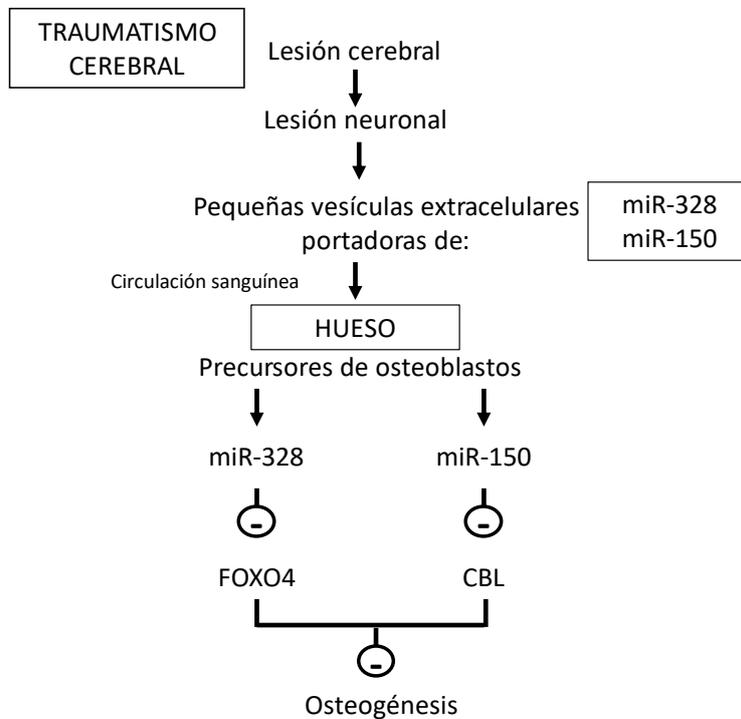


Figura 19 Vesículas extracelulares de origen cerebral tras lesión neuronal actúan sobre el hueso inhibiendo la osteogénesis

5. Metaboquinas

Los metabolitos se han visto como participantes pasivos que cambian en los procesos metabólicos. Los metabolitos pueden proporcionar bloques de construcción para estructuras macromoleculares de la célula, generar productos de desecho del catabolismo celular y proporcionar combustible para cubrir las demandas de energía de las actividades celulares. Así los metabolitos se definen simplemente como los intermediarios o productos finales del metabolismo. Sin embargo, esta descripción se queda corta para expresar el papel biológico de muchas de estas pequeñas moléculas. Trabajos actuales sugieren que muchos metabolitos juegan una parte activa en la regulación de metabolismo local y sistémico, más allá de los flujos de estado estacionario, a través de mecanismos de señalización directos y de diálogo entre órganos. Muchos de estos metabolitos son moléculas bioactivas llamadas metaboquinas. Una metaboquina se puede definir como una molécula producida endógenamente, de bajo peso molecular con la capacidad de llevar y provocar una señal autocrina, paracrina o endocrina para regular local y sistémicamente procesos fisiológicos metabólicos y no metabólicos.

Difieren de las vitaminas, las cuales a menudo tienen una fuente dietética y de otras señales que influyen en el metabolismo, tales como proteínas, citoquinas y lípidos bioactivos y lipoquinas, las cuales ya se han revisado en otra parte de esta revisión. En el momento actual hay un gran interés en el papel de las metaboquinas en la regulación paracrina y endocrina del metabolismo energético sistémico a través de vías metabólicas clave, incluyendo la β oxidación de ácidos grasos, fosforilación oxidativa mitocondrial, lipólisis, glucólisis y gluconeogénesis.

5.1. Aminoácidos, aminoácidos de cadena ramificada y sus metabolitos

La β -oxidación de ácidos grasos puede ocurrir en cualquier célula que contiene mitocondrias, por lo que es una vía sistémica clave del metabolismo energético. También es una diana de regulación por metaboquinas.

Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs), como ya se ha citado, son tres aminoácidos esenciales: leucina, isoleucina y valina. Un aumento del catabolismo de los BCAAs aumenta la β -oxidación de ácidos grasos a través del ciclo de Krebs y de la gliceroneogénesis. Sin embargo, los BCAAs y sus metabolitos también tienen la capacidad de regular la β -oxidación de ácidos grasos entre tejidos como señales interorgánicas de metaboquinas.

El BAT es un tejido termogénico que puede oxidar lípidos y glucosa para producir calor, mientras que el WAT se le ha considerado tradicionalmente como un tejido de almacenamiento de lípidos. Sin embargo, en las últimas décadas, el WAT se le ha identificado como un importante órgano endocrino que libera mensajeros llamados adipoquinas que regulan el metabolismo sistémico. Aunque el tejido adiposo beige está localizado dentro del WAT, muestra un fenotipo termogénico como el inducible con el BAT. Tanto el BAT como el tejido adiposo beige también funcionan como órganos endocrinos liberando numerosas proteínas, lípidos y metaboquinas. Estas metaboquinas crean una red de señalización entre órganos entre el tejido adiposo marrón, beige y blanco del músculo esquelético.

El metabolito del aminoácido de cadena ramificada isoleucina, el ácido α -ceto- β metil valérico, el metabolito del aminoácido de cadena ramificada valina, el ácido β -hidroxibutírico y el metabolito del ciclo del γ -glutamilo, 5-oxoprolina, se secretan por adipocitos marrones y blancos en respuesta a estímulos termogénicos. Las acciones de estas metaboquinas se resumen en la tabla VI.

La valina al degradarse también da lugar al semialdehído del ácido metil malónico, el cual da origen al propionil-CoA o al ácido β aminoisobutírico (BAIBA). La timina al degradarse también da lugar al BAIBA.

El BAIBA se ha identificado como una metaboquina liberada por el músculo esquelético en respuesta al PGC-1 α y al ejercicio de resistencia. El BAIBA contribuye al eje de señalización entre órganos, músculo esquelético, tejido adiposo blanco e hígado. Las acciones del BAIBA se muestra en la tabla VI.

Además de los BCAAs, se han identificado otras metaboquinas derivadas de aminoácidos. La histamina deriva de la descarboxilación del aminoácido histidina. La histamina se sintetiza a través

de la actividad de la histidina descarboxilasa. Dentro del músculo esquelético la histamina se une principalmente a dos receptores acoplados a proteínas G de los subtipos de receptores de histamina H1 y H2. Los receptores H1 y H2 se localizan en células endoteliales, células musculares lisas vasculares y neuronas aferentes nociceptivas en músculo e hígado. La histamina se ha implicado en la señalización sistémica inducida por el ejercicio aeróbico. Durante el ejercicio, la histamina se libera de los mastocitos del hígado y del músculo esquelético. La histamina, entonces actúa a través de señalización autocrina y paracrina dentro del músculo esquelético para señalar células endoteliales, células musculares lisas vasculares y fibras nociceptivas aferentes, disparando una vasodilatación, aumentando la disponibilidad y captación de glucosa por las células endoteliales. Acciones de la histamina se resumen en la tabla VI.

5.2. *Metaboquinas del hígado: cuerpos cetónicos y ácidos biliares actúan como señales metabólicas*

5.2.1. Cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos se forman a partir del acetyl-CoA derivado de la β -oxidación de ácidos grasos en el hígado. Los ácidos grasos se movilizan desde los adipocitos y se transportan al hígado. En el hígado, los ácidos grasos se convierten en cuerpos cetónicos. Recientemente se ha descrito que los cuerpos cetónicos no sólo sirven como fuente de energía para el cerebro, el corazón y el músculo esquelético, sino también pueden actuar como metaboquinas. El acetoacetato actúa como un antioxidante, atenuando los efectos dañinos de ROS. El acetoacetato reduce la acumulación de ROS, específicamente del radical anión superóxido, sin influenciar la respiración mitocondrial o la fosforilación oxidativa por reducción de la peroxidación de lípidos y aumentando la biogénesis mitocondrial a través de la elevación de PGC-1 α . El acetoacetato también regula la regeneración del músculo esquelético estimulando la activación y proliferación de las células satélites a través de la proteína quinasa activada por mitógeno (MeK)-quinasa regulada por señal extracelular (ErK)-señalización de la vía de la ciclina D1 de una manera independiente de Ras.

El β -hidroxibutirato es la cetona más abundante en mamíferos y se sintetiza principalmente en el hígado. Sin embargo, recientemente se ha identificado que también se sintetiza en el tejido adiposo marrón y blanco. El β -hidroxibutirato se sintetiza dentro del tejido adiposo beige y tejido adiposo marrón a partir de la oxidación de ácidos grasos durante la termogénesis sin escalofrío y se secreta por los adipocitos. El β -hidroxibutirato puede entonces actuar sobre la bioenergética mitocondrial del tejido adiposo. El resto de las acciones del β -hidroxibutirato se indican en la tabla VI.

5.2.2. Ácidos biliares

Los ácidos biliares se producen en el hígado como productos finales del catabolismo del colesterol.

Los ácidos biliares sirven de señal a través del receptor \times farnesoide (Fxr), el cual regula la síntesis y secreción de ácidos biliares, así como el metabolismo de lípidos y de glucosa en el hígado. A través de la señalización del Fxr los ácidos biliares activan la lipoproteína lipasa y la lipólisis de triglicéridos en lipoproteínas ricas en triglicéridos y VLDL. La vía de transducción de señales a través de Fxr también regula la producción hepática de glucosa y los niveles de glucosa sérica a través de la supresión de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), glucosa-6-fosfatasa y fructosa-1, 6-bisfosfatasa hepáticas. Los ácidos biliares en el hígado suprimen la gluconeogénesis y promueven la síntesis de glucógeno. En el páncreas endocrino, islotes de Langerhans, la vía de transducción de señales de los ácidos biliares a través de Fxr induce la producción y secreción de insulina.

En el tejido adiposo marrón, los ácidos biliares aumentan la termogénesis a través de la activación de la enzima

Los ácidos biliares activan la yodotironina desyodasa tipo 2. La desyodación por la yodotironina desyodasa tipo 2 (D2) en estas células a las cuales han llegado las hormonas tiroideas a través del torrente vascular, tiene lugar del siguiente modo: la yodotironina desyodasa tipo 2 lleva a cabo la desyodación del anillo externo fenólico de la T4 produciendo T3 activa. Es decir los ácidos biliares

promueven la activación de la hormona tiroidea intracelular, en este caso convirtiendo la T4 en la T3 activa.

Los humanos adultos a diferencia de los roedores, no tienen cantidades significativas de tejido adiposo marrón, pero expresan niveles significativos de D2 en el músculo esquelético, un tejido de importancia crítica para la homeostasis energética. El receptor de ácidos biliares TGR5 (Takeda G protein-coupled receptor 5) se expresa en el músculo esquelético humano. El TGR5 es el único GPCR que se ha comunicado que responde a ácidos biliares con la producción de AMPc y posterior activación de la vía de señalización de la proteína quinasa A dependiente de AMPc (PKA). La expresión de la yodotironina desyodasa tipo 2 (D2) está regulada principalmente a través de la PKA. Por lo tanto, la vía de señalización de los ácidos biliares- TGR5-AMPc-D2-T3 es un mecanismo crucial de la homeostasis energética.

5.2.3. Intermediarios del ciclo de Krebs

A). Succinato

El succinato es un intermediario metabólico del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, que actúa como una metaboquina.

La oxidación de succinato en la mitocondria provoca la formación de especies de oxígeno reactivas (ROS), el cual estimula la termogénesis. La elevación de los niveles de ROS en adipocitos marrones apoya la termogénesis. El tejido adiposo marrón posee la capacidad elevada de secuestrar succinato circulante. El succinato dispara la producción de ROS a través de la vía de oxidación de la succinato deshidrogenasa. El aumento de ROS activa la proteína desacoplante UCP-1 y de este modo el succinato aumenta la termogénesis en el tejido adiposo marrón.

En el páncreas endocrino, el succinato estimula a través de la succinato deshidrogenasa la síntesis de insulina y proinsulina.

El succinato producido por la microbiota intestinal, funciona como precursor de glucosa y activa la gluconeogénesis intestinal, con efectos beneficiosos sobre la homeostasis energética sistémica. La microbiota intestinal también es un productor clave de succinato circulante. El succinato en el músculo esquelético de ratón, aumenta la expresión de las cadenas I pesadas de miosina, la actividad enzimática aerobia, el consumo de oxígeno y la biogénesis mitocondrial. En cambio, el succinato disminuye la actividad de la lactato deshidrogenasa, la producción de lactato, y la expresión de las cadenas IIb pesadas de la miosina. Por lo tanto, el succinato provoca la conversión de la fibra muscular esquelética de contracción rápida a contracción lenta, lo cual es importante para mantener los eventos contráctiles tónicos, mantener la homeostasis energética y aliviar la fatiga. El succinato induce la transición de la fibra muscular esquelética a través de la vía de transducción de señales del receptor endógeno de succinato SUNCRI.

B). Lactato

El lactato se ha considerado un producto de desecho del metabolismo anaerobio. Recientemente se sugiere que el lactato actúa como una metaboquina. El tejido adiposo marrón usa lactato derivado tanto de la glucólisis intracelular como de la circulación sanguínea, a través de aumentar la entrada de lactato, para combustible de la termogénesis sin escalofríos. El lactato funciona en el eje músculo esquelético – tejido adiposo marrón durante el ejercicio. El lactato se transporta a través de transportadores de monocarboxilato (MCTs). En los ejercicios para entrenar, aumenta por dos veces la expresión del MCT1 en el BAT, lo cual sugiere una relación metabólica dependiente de lactato entre el músculo esquelético y el BAT durante el ejercicio. El aumento de utilización de lactato por el BAT podría ser un sumidero metabólico para los niveles elevados de lactato liberado en la sangre durante el ejercicio. El ejercicio regular aumenta la biogénesis mitocondrial en el músculo esquelético a través de la activación de MCT1, aumentando la flexibilidad metabólica sistémica.

5.2.4. Regulación de la señalización purinérgica y NAD⁺

La señalización purinérgica regula la función celular a través de la activación de receptores purinérgicos presentes en las membranas celulares. La señalización extracelular está mediada por nucleótidos y nucleósidos de purina tales como adenosina trifosfato (ATP), ácido úrico y adenosina.

A). ATP

El ATP a menudo se le considera únicamente como la moneda de energía celular, más que como una molécula de señalización. El ATP también se le considera limitado a la liberación por nervios purinérgicos y vasculares en la regulación paracrina de la vasodilatación. Ahora se sabe que muchas células tienen una liberación basal de ATP, indicando su implicación en la señalización extracelular responsable de respuestas fisiológicas y fisiopatológicas. La liberación basal de ATP como señal, depende del tipo celular. Dentro del tejido adiposo, el ATP extracelular actúa como una señal autocrina y paracrina regulando la función del adipocito por inducir la expresión del gen termogénico, lipólisis, lipogénesis, secreción de adipocinas, captación de glucosa, adipogénesis y proliferación celular.

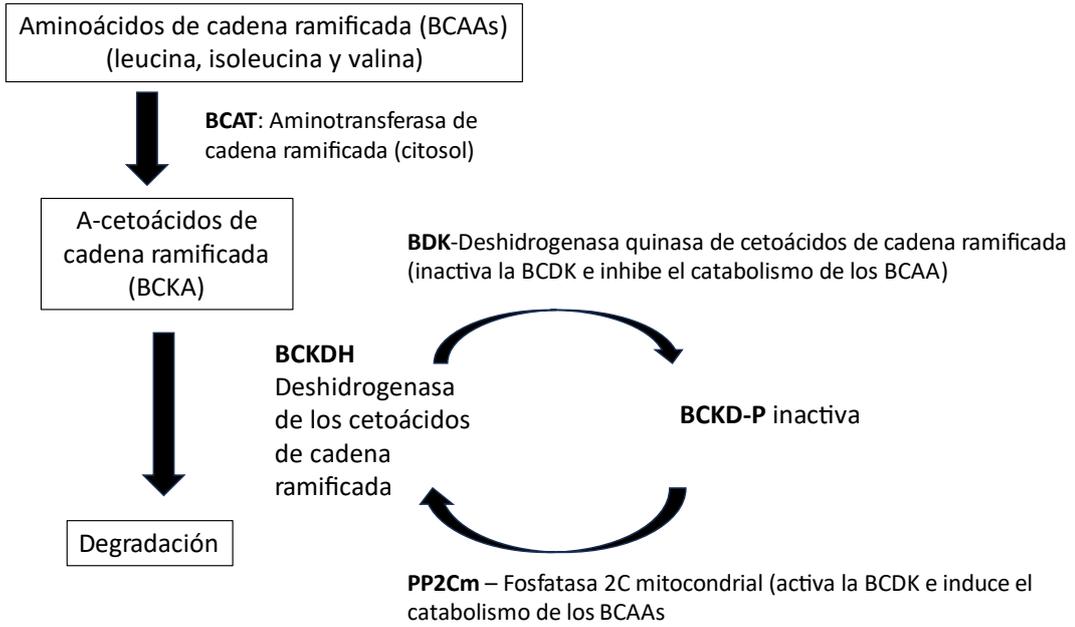
B). Adenosina

La adenosina también funciona como una señal purinérgica. Dentro del tejido adiposo la adenosina se libera a través de dos mecanismos, la escisión del ATP liberado de las terminaciones simpáticas o directamente de los adipocitos marrones. La adenosina actúa a través de receptores de adenosina en adipocitos, los cuales dan lugar al AMPc para aumentar la lipólisis, la conversión en beige y resistencia a la insulina. La adenosina promueve la adipogénesis y regula la captación de glucosa dependiente de insulina en músculo esquelético a través de la activación de receptores A1. La adenosina también actúa sobre el hígado aumentando la glucogenólisis, la lipogénesis, la gluconeogénesis y altera la β -oxidación de ácidos grasos.

C). NAD⁺

La nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) es un transportador de electrones en la oxidación de combustibles hidrocarbonados. El NAD⁺ es también el sustrato limitante para la sirtuina (SIRT), familia de deacetilasas, que funcionan como sensores metabólicos. En el hígado, la SIRT-1 regula la desacetilación de PGC-1 α , reactivando así la señalización de PGC-1 α . Los niveles de NAD⁺ fluctúan con la disponibilidad de nutrientes y durante el ejercicio intenso, los niveles de NAD⁺ aumentan como un subproducto de la utilización del piruvato muscular. En condiciones de nutrientes elevados y por lo tanto bajos niveles de NAD⁺, PGC-1 α está altamente acetilado y por lo tanto inactivado, disminuyendo la gluconeogénesis hepática, la expresión del gen termogénico del tejido adiposo y la captación de glucosa en el músculo esquelético.

Hemos visto una breve introducción a las redes de comunicación entre órganos. Varias conexiones entre órganos se desconocen en este momento. Estamos asistiendo a una auténtica explosión científica sobre este tema.



La adiponectina disminuye la actividad de la BDK y entonces los BCAAs se degradan

Figura 20 Regulación del catabolismo de ácidos grasos de cadena ramificada en el músculo esquelético por la adiponectina procedente del tejido adiposo

Enzima	Hígado	Corazón	Músculo esquelético	Tejido adiposo blanco
BCAT _c	----	----	----	----
BCAT _m	↓	↑	↑	↔
BCKDH	↓	↔	↓	↑

Figura 21 Localización de enzimas del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada en distintos tejidos y órganos

Tabla IVI Metaboquinas: Tejido de origen, tejido diana y función

Tipo	Metaboquina	Tejido de origen	Tejido Diana	Función	Vía
Aminoácidos , aminoácidos de cadena ramificada y sus metabolitos	Ácido 3-metil-2-oxovalérico	Adipocito blanco y marrón	BAT, beige, WAT, y músculo esquelético	↑ β -oxidación de ácidos grasos	AMPC – Pka – p38MAPK; Estrés redox
	5-Oxoprolina	Adipocito blanco y marrón	BAT, beige, WAT y músculo esquelético	↑ β -oxidación de ácidos grasos	AMPC-Pka – p38MAPK; Receptores extracelulares
	Ácido β – hidroxibutírico	Adipocito blanco y marrón y miocito esquelético	BAT, beige, WAT, músculo esquelético y células endoteliales	↑ β -oxidación de ácidos grasos	Objetivo de la rapamicina en los mamíferos (mTDR)
	Ácido β -aminoisobutírico (BAIBA)	Adipocito marrón y músculo esquelético	BAT, beige, WAT, musculo esquelético, hígado, hueso; células endoteliales	↑ β -oxidación de ácidos grasos	Músculo con aumento de la β -oxidación de ácidos grasos vía PGC-1 α
	Histamina	Mastocito dentro del músculo esquelético y del hígado	Musculo esquelético, células endoteliales, músculo lisovascular, y fibras nociceptias aferentes	↑ captación de glucosa	Histidina decarboxilasa
Metaboquinas derivadas del hígado: cuerpos cetónicos y ácidos biliares	Acetoacetato	Hígado	Musculosquelético	Biogénesis mitocondrial	↑ PGC1 α
	β -hidroxibutirato	Hígado	BAT, beige, WAT	Oxidación de ácidos grasos	PRDM
	Ácidos biliares	Hígado	BAT, intestino, hígado y músculo	Fosforilación oxidativa mitocondrial	Señalización AMPC
Intermediarios del ciclo de Krelós	Succinato	BAT, musculosquelético, intestino	Páncreas, BAT, intestino, musculosquelético	Fosforilación oxidativa mitocondrial	Succinato deshidrogenasa
	Lactato	BAT, músculo	BAT, músculo	Termogénesis sin escalofrío	MCT1
Purinas	Adenosina, trifosfato (ATP)	BAT y WAT	BAT, músculo	Termogénesis sin escalofrío	Activación de los canales de pannexina 1
	Adenosina	BAT, WAT, pancreas e hígado	BAT, WAT, pancreas, músculo, hígado	Aumento de la lipólisis	AMPC
	NAD ⁺	Músculo y tejido adiposo	Hígado, músculo	Gluconeogénesis	Sirterina-1

Tabla VII Metaboquinas

Metaboquina	Origen tisular	Tejido diana	Función	Vic
Histamina	Mastocitos en el hígado y en el músculo esquelético	Músculo esquelético Células endoteliales Células musculares lisas vasculares Fibras mocireptivas aferentes	Aumenta la captación de glucosa	Histidina decarboxilasa
Acetoacetato	Hígado	Músculo esquelético	Biogénesis mitocondrial	Aumento de PGC1a
β -hidroxibutirato	Hígado	Tejido adiposo marrón, beige y blanco	Oxidación de ácidos grasos	PRDM
Ácidos biliares	Hígado	Tejido adiposo marrón, intestino, hígado y músculo	Fosforilación oxidativa mitocondrial	Señalización por AMPc
Adenosina	Hígado Páncreas Tejido adiposo marrón y tejido adiposo blanco	Hígado Páncreas Músculo Tejido adiposo marrón y blanco	Aumento de la lipólisis	Aumento de la lipólisis vía AMPc

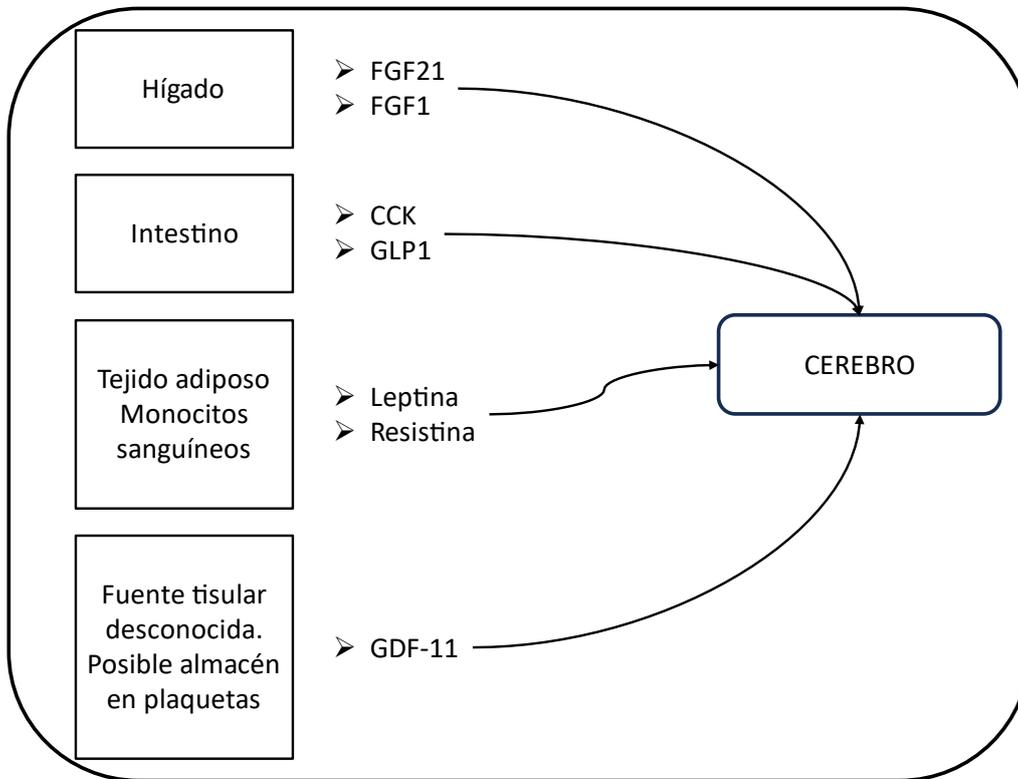


Figura 22 Diálogo del hígado, intestino y tejido adiposo con el cerebro

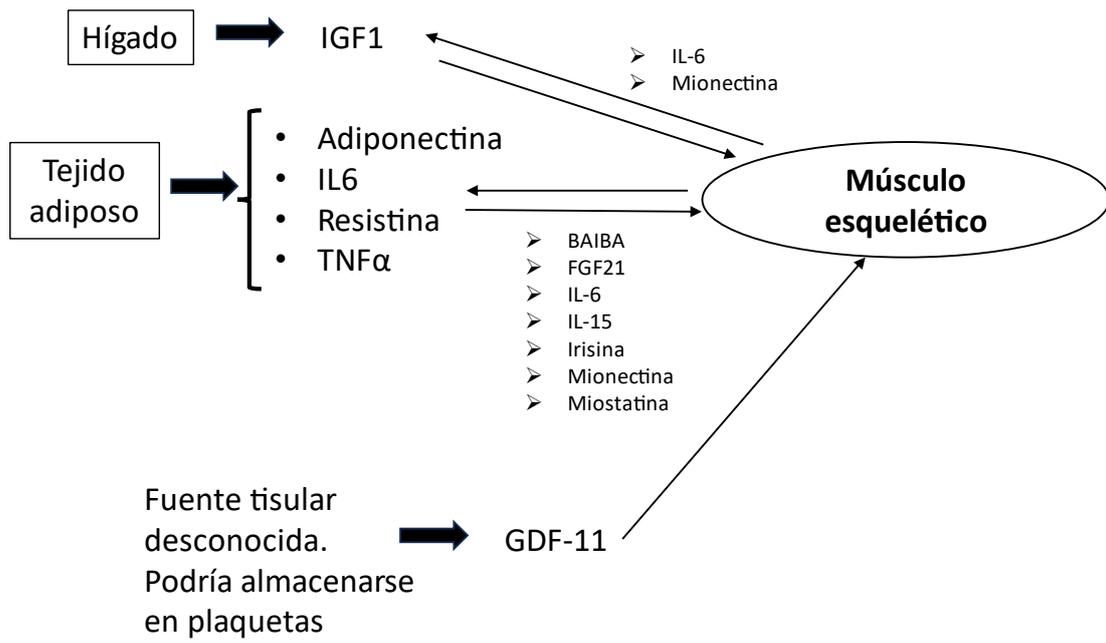


Figura 23 Diálogo entre el hígado y el tejido adiposo con el músculo esquelético

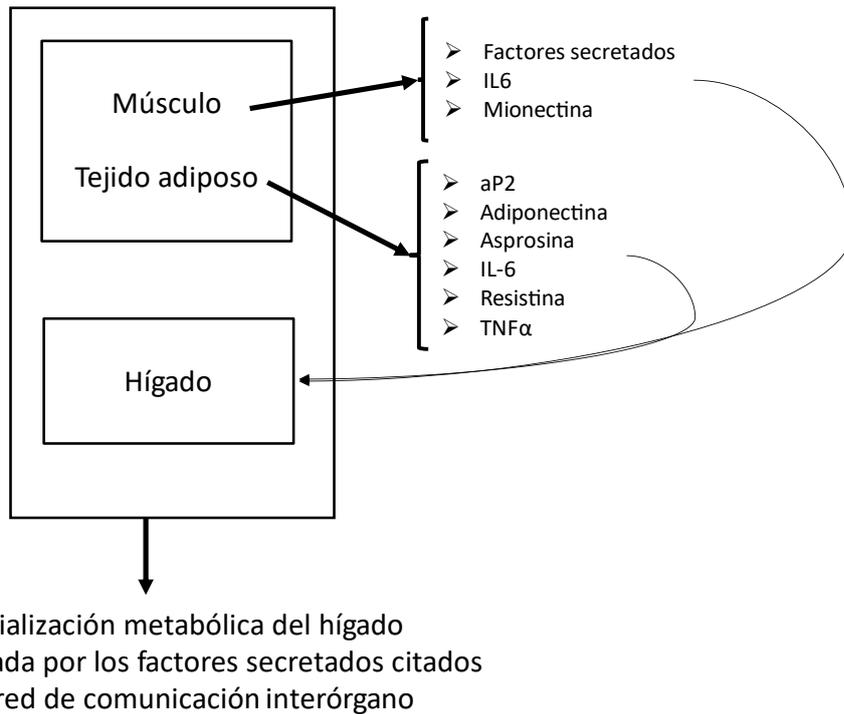


Figura 24 Diálogo del músculo esquelético y tejido adiposo con el hígado

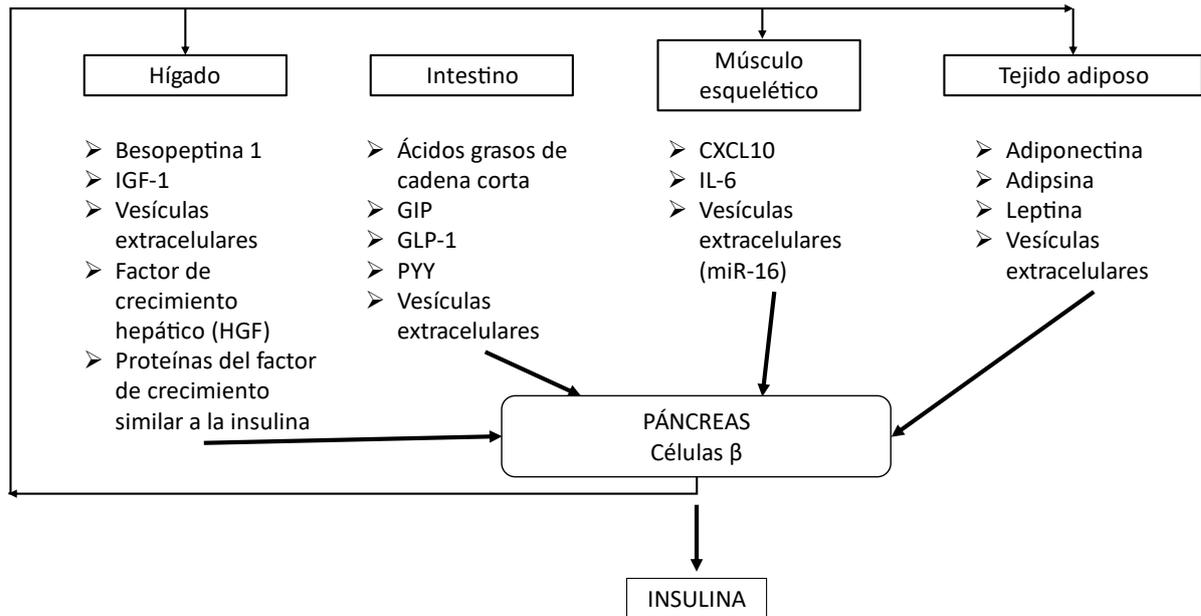


Figura 25 Diálogo entre diversos órganos y las células β pancreáticas

Agradecimientos: Mi más sincero agradecimiento a Sta. Dña Marta Díez Ayuso por su encomiable labor en la transcripción del manuscrito original y paciencia infinita, así como a los Srs. D. Rafael Moreno Gómez-Toledano y D. Alberto Gárgoles García-Pliego por la excelente digitalización de las tablas y figuras.

Conflictos de Intereses: El autor no declara conflicto de intereses

Referencias Bibliográficas

1. T.C. Brennan – Speranza and A.D. Conigrave. Osteocalcin: An osteoblast – derived polypeptide hormone that modulates whole body energy metabolism. *Calcif. Tissue Int.* 2015, 96 : 1-10.
2. A. Caron et.al. Leptin and brain – adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci.* 2018, 19 (3): 153-165.
3. M. Dalamaga et.al. Leptin at the intersections of neuroendocrinology and metabolism : current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab.* 2013, 18.
4. D.K. Das et al. Myokines in skeletal muscle physiology and metabolism: Recent advances and future perspectives. *Acta Physiol*, 2019, 228(2) e 13367
5. I.A. Droujinine and N. Perrimon. Defining the interorgan communication network: Systemic coordination of organismal cellular processes under homeostasis and localized stress. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2013, 3(83):1-3.
6. I.A. Droujine and N. Perrimon. Interorgan communication pathways in physiology: Focus on *Drosophila*. *Annu Rev Genet.*, 2016, 50 : 539-570.
7. D.J. Drucker. The role of gut hormones in glucose homeostasis . *J. Clin. Invest.* 2007, 117(1): 24-32.
8. K. Eckardt. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes . *Diabetologia* 2014, 57(6) 1087-1099.
9. J. Eckel. Myokines in metabolic homeostasis and diabetes. *Diabetologia* 2019, 62(9), 1523-1528.
10. J.B. Funcke and P.E. Scherer. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue – derived mediators of inter-organ communication. *J. Lipid Res.* 2019, 60: 1648-1697.
11. A Gavaldá – Navarro et al. The endocrine role of brown adipose tissue. An update on actors and actions. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022, 23(1) 31-41.
12. M.T. Hackl et al. Brain leptin reduces liver lipids by increasing secretion and lowering lipogenesis. *Nat Commun.* 2019, 10(1) 2717.
13. R. Hermann. Influencia del metabolism sistémico y miocárdico en la recuperación cardiaca post- isquémica *Rev Fed Arg Cardiol.* 2015, 44(3): 139-145.

14. Z. Huang and A. Xu. Adipose extracellular vesicles in intercellular and inter-organ crosstalk in metabolic health and diseases. *Front Immunol.* 2021, 12, 608680.
15. T.H. Kim et al. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease: Linking liver pathophysiology to metabolism. *Biomedicines.* 2021, 9 (12): 1903.
16. B. Kirk et al. Muscle, bone and fat crosstalk: The biological role of miokines, osteokines, and adipokines. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020, 18(4): 388-400.
17. A.D.V. Mac Cannell and L.D. Roberts. Metabokines in the regulation of systemic energy metabolism. *Curr. Opinion. Pharmacol.* 2022, 67 : 102286.
18. M. Metz et al. Leptin increases hepatic triglyceride export via a vagal mechanism in humans. *Cell Metab.* 2022, 34 (11): 1719-1731.
19. C. Nie et al. Branched chain aminoacids: Beyond nutrition metabolism. *Int. J. Mol. Sci* 2018. 19, 954.
20. A. Parker et al. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes* 2020, 11(2) 135-157.
21. A.R. de Oliveira dos Santos et al. Adipokines, miokines, and hepatokines: Crosstalk and metabolic repercussions. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2639.
22. H.K. Park and R.S. Ahima. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015, 64(1) 24-34.
23. S. Pereira et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr. Rev.* 2021, 42(1): 1-28.
24. K.Saliminejad et al. An overview of microRNAs : Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J, Cell Physiol.* 2018: 1-15
25. E.W.L. Sun et al. The regulation of peripheral metabolism by gut-derived hormones. *Front. Endocrinol.* 2019, 9. (754), 00754.
26. F. Wang. et al. Organ-organ communication: The liver's perspective. *Theranostics.* 2021, 11(7) 3317-3330.
27. M.Zhang et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome-educated macrophages alleviate systemic lupus erythematosus by promoting efferocytosis and recruitment of IL-17 regulatory T cell. *Stem Cell Ther.* 2022, 13: 484.
28. H. Zhao et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adipose tissues. *Diabetes* 2018, 67 (2): 235-247



© 2024 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.