

Adiposidad, inflamación e infertilidad

Rodrigo Ayala Yáñez,* Aquiles R Ayala**

RESUMEN

Pese a la relación clínica establecida entre obesidad, resistencia a la insulina e infertilidad, aún no se conoce la secuencia de factores que intervienen en su aparición, por lo que este artículo revisa elementos anatómicos y bioquímicos con lazos potenciales de interacción, entre los que destacan el adipocito, la producción de células inflamatorias y factores de transcripción que pueden resultar en cambios metabólicos susceptibles de entorpecer la fertilidad en humanos.

Palabras clave: adipocito, inflamación, infertilidad, metabólico, insulina, factor de transcripción, ovario poliquístico, aplasia germinal, macrófago.

ABSTRACT

Despite a clinical correlation observed among obesity, insulin resistance and infertility, the sequence of factors that intervene in its disclosure remains unknown. Hence we review the anatomical and biochemical elements of interaction that could be potentially involved in such association, particularly those related with the adipocyte, production of inflammatory cells and transcription factors that eventually may lead towards metabolic changes capable of interference upon human fertility.

Key words: adipocyte, inflammation, infertility, metabolic, insulin, transcription factor, polycystic ovary, germinal aplasia, macrophage.

Desde el punto de vista teleológico, el cuerpo humano es una máquina diseñada para el desarrollo de energía, defensa y reproducción. Por su carácter vital, cada célula del organismo asume un grado de compartimentalización singular y complejo (figura 1), pero dúctil en el procesamiento e interacción de moléculas diversas, con caducidad pre-determinada (calculada en aproximadamente 120 años, en ausencia de enfermedad) que en tanto es alcanzada, tiene lugar multitud de fenómenos biológicos, químicos, gaseosos y eléctricos, dependientes de un sistema metabólico e inmunitario eficientes con capacidad de perfeccionamiento o adaptación al entorno a través de nuevas generaciones de células. Así, energía y defensa constituyen la base de la vida, y su equilibrio, la



Figura 1. Compartimentalización celular. La distribución por compartimentos en la célula ayuda a preservar el equilibrio entre defensa y energía en el tiempo, a expensas de múltiples organelos (no indicados en la figura), como lisosomas, aparato de Golgi, mitocondrias, retículo endoplásmico y ribosomas que funcionan como terminales reguladoras de las señales bioquímicas y factores de transcripción que hay entre la membrana, citoplasma, núcleo y gen (ADN).

* Instituto Nacional de Perinatología, SSA.

** Centro Médico American British Cowdray IAP, México, DF.

Correspondencia: Dr. Rodrigo Ayala Y. Correo electrónico: rayalaabc@gmail.com

Recibido: septiembre, 2009. Aceptado: octubre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ayala YR, Ayala AR. Adiposidad, inflamación e infertilidad. Rev Mex Reprod 2009;2(2):57-62.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

salud (figura 2); de tal suerte que cualquier instancia de disfunción energética (diabetes mellitus) inexorablemente repercute en disfunción inmunitaria (susceptibilidad a las infecciones o mayor riesgo de cáncer) en forma semejante que una violación abrupta del espacio inmune,

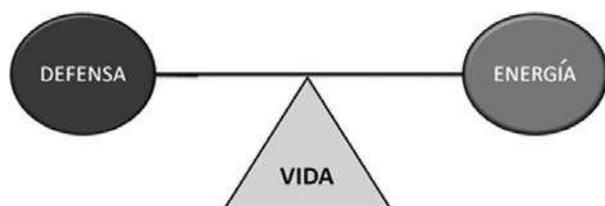


Figura 2. Equilibrio de la vida y contrapesos. Defensa y energía constituyen el objeto biológico del diseño anatómico humano. El desequilibrio de uno u otro siempre acarrea deterioro recíproco (ver texto).

como en el caso de una salmonelosis, suele correlacionar con pérdida aguda de energía expresada en forma de diarrea, anorexia y pérdida de peso. Curiosamente, esta interdependencia energético-inmunológica exhibe características anatómicas y fisiológicas semejantes que a continuación se analizan.

EL EJE ADIPOSO-INMUNITARIO Y SU EVOLUCIÓN

La obesidad es vista en la actualidad como un factor asociado con problemas diversos de salud que incluyen: aumento en el riesgo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad por hígado graso, aterosclerosis, enfermedades degenerativas (artritis y demencia), enfermedades respiratorias (asma) e, incluso, ciertas formas de cáncer.¹ Por tanto, es ineludible pensar en la participación del adipocito (célula grasa) durante el proceso de inflamación. Destaca, al respecto, que los trastornos señalados poco tienen que ver con los elementos que caracterizan a la inflamación tradicional, como la tumefacción, enrojecimiento, dolor y fiebre (tumor, rubor, dolor y calor),² los cuales forman parte de una respuesta aguda a un estímulo nocivo, que reparan algún daño tisular y comprenden señales químicas provenientes de distintas células y órganos. Sin embargo, la inflamación crónica o prolongada dista de ofrecer efectos benéficos y un ejemplo pueden ser las enfermedades metabólicas, sin que hasta ahora se haya podido demostrar alguna interacción, lo que no invalida la existencia de alguna forma de inflamación con poca repercusión inicial, pero cuya cronicidad pudiera verse expresada en una disfunción energética a largo plazo. Lo difícil, por ahora, ha sido reconocer mecanismos mediante los que la célula grasa o adipocito pueda inducir trastornos meta-

bólicos. Aunque una ojeada a la ontogenia del adipocito, hígado y sistema hematopoyético hace comprensible la existencia de un eje adiposo-inmunitario.

Las unidades funcionales encargadas de controlar actividades metabólicas e inmunitarias vitales en los organismos superiores han evolucionado a partir de estructuras ancestrales comunes. Una de estas estructuras, el “cuerpo graso” de la mosca *Drosophila melanogaster* (figura 3), que incorpora elementos homólogos al mamífero, como el hígado, sistemas hematopoyético e inmunitario, sirve como sensor de energía y nutrientes, además de coordinar las respuestas metabólicas y de supervivencia.^{3,4} También es el sitio donde se coordinan la respuesta a patógenos con estado metabólico (demandantes de consumo de energía). En organismos superiores, el tejido adiposo, hepático y hematopoyético se han especializado en unidades funcionales u órganos distintos. Pese a ello, estos órganos han preservado su herencia de desarrollo compartido con organismos primitivos, lo que hace plausible que compartan también sustancias mediadoras de la respuesta química celular.

El tejido adiposo y el hígado tienen una organización topográfica, en la que células metabólicas (adipocitos y

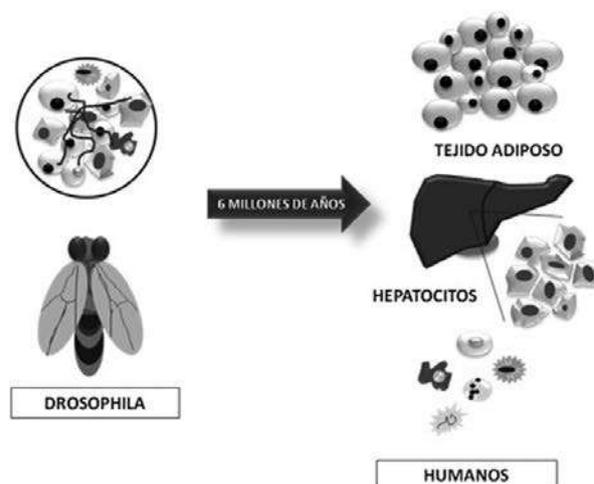


Figura 3. Evolución de los tejidos adiposo, hepático y hematopoyético. La evolución del tejido adiposo, junto con el hígado y sistema hematopoyético, se halla organizada en la mosca *Drosophila* en una sola unidad funcional denominada “cuerpo graso”. En la medida que los organismos se vuelven más complejos, tal es el caso del humano, por su carácter evolutivo dichas unidades tienden a ser menos interdependientes a expensas de un perfeccionamiento de sus componentes celulares.

hepatocitos) exhiben una estrecha proximidad con las células inmunitarias (células de Kupffer o macrófagos) y ambas tienen acceso inmediato a una vasta red de vasos sanguíneos que les permite un contacto eficaz con estructuras como el páncreas y músculos, receptores potenciales para el inicio y evolución de enfermedades metabólicas.^{5,6}

LA CONEXIÓN METABÓLICO-INFLAMATORIA

La respuesta inflamatoria a la obesidad, al parecer yace predominantemente en el tejido adiposo, aunque existen otros sitios importantes desde el punto de vista metabólico, en especial el hígado, que finalmente puede verse implicado en el curso de una enfermedad,⁶ por lo que un punto de interfase inicial a evaluar sería el comportamiento de las células de naturaleza inmune o metabólica, como es el caso de adipocitos y macrófagos, así como el de sistemas cuya respuesta pudiera compartirse. Así, una característica del proceso inflamatorio es la infiltración de tejidos inflamados por células inmunitarias como neutrófilos, eosinófilos y macrófagos. Recientemente se demostró la infiltración de tejido adiposo por macrófagos en humanos y en roedores,^{7,8} que puede ser originada por una especie de quimiotactismo o señales químicas a partir de preadipocitos y adipocitos en fase de expansión, que provocan el reclutamiento de macrófagos.⁵ Sin embargo, la interacción de macrófagos con el sistema metabólico aún dista de ser clara; no obstante que con la manipulación genética de IKK- β (inhibidor del factor nuclear-beta o NF-kB-cinasa- β) el sistema de señales de la serie mieloide puede afectar la regulación del sistema metabólico vía interferencia del efecto insulínico.⁹ La participación de otras células, como el caso de los linfocitos, se desconoce.

Asimismo, existen procesos metabólicos, inflamatorios e inmunitarios cuya coordinación está dada por lípidos;¹⁰ es el caso de varias familias de factores de transcripción como el peroxisoma-proliferador de receptor activado (PPAR) y receptor X del hígado (LXR), cuya activación inhibe la expresión de varios genes que intervienen en la respuesta inflamatoria de macrófagos y adipocitos.¹¹ Por ejemplo, los ligandos transcripcionales de PPAR suprimen normalmente la producción de citocinas proinflamatorias, predominantemente por

la supresión de NF-kB (IKK- β), mientras que los no ligandos de PPAR parecen tener funciones inflamatorias, mediadas, en parte, a través de su asociación con represores transcripcionales como BCL-6 (proteína-6-linfoma de células B, un inhibidor de apoptosis o muerte celular programada). Al igual que PPAR, LXR suprime la producción de mediadores de inflamación en correlación negativa con su papel regulador del metabolismo de lípidos; de tal suerte que en el caso de recibir señales a partir de unas proteínas receptoras tipo heraldo o censor (TLR), éstas inhiben la actividad de LXR sobre macrófagos, lo que provoca que se les acumule colesterol, y son, en parte, la razón de los procesos aterogénicos debidos a infección. También las TLR pueden estar en los adipocitos y ser susceptibles de activación por nutrientes diversos, los ácidos grasos en particular.¹² Otro grupo de moléculas que coordinan la respuesta lipídica en adipocitos y macrófagos por vías ligadas a las descritas son las proteínas chaperonas (proteínas ubicuas de diversos componentes de la célula, encargadas de envolver o desenvolver, ensamblar o desensamblar estructuras macromoleculares de síntesis reciente, para evitar su agregación a estructuras no funcionales) de lípidos. Se ha visto que algunas especies animales sin proteínas fijadoras de ácidos grasos (FABP) macrófago-adipocito, denominadas aP-2 y MAL-1 (proteínas fijadoras de adipocito y de macrófago, respectivamente), se ven protegidas de casi todas las manifestaciones del síndrome metabólico, incluidas la obesidad visceral, la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática y la aterosclerosis.¹³ A mayor abundamiento, se ha visto que roedores con deficiencia de aP-2 (proteína activadora 2, de la familia FABP) son resistentes al asma, hecho que constituye un enlace potencial entre regulación metabólica e inflamación de las vías aéreas. Aunque nuestra comprensión del sistema de proteínas fijadoras de ácidos grasos todavía es incompleta, es claro que su ausencia es antiinflamatoria y protectora de la función metabólica ante la sobrecarga de nutrientes; también poseen acción moduladora en el flujo y composición de lípidos. Esto también podría explicar diferencias de respuesta metabólica en poblaciones con obesidad.

Respecto al efecto biológico de la insulina y su posible entorpecimiento a expensas del proceso inflamatorio, amerita tener en mente que los receptores de insulina

y factores insulinoideos de crecimiento pertenecen a la familia de receptores tirosina-cinasa y que, a diferencia de otros receptores de la misma estirpe, utilizan proteínas muelles para mediar el flujo de señales. Entre un vasto número de sustratos intracelulares utilizados por estos receptores, seis pertenecen a la familia del sustrato receptor de insulina (IRS 1-6). La insulina estimula la fosforilación tirosina del IRS, un evento fundamental en la mediación del efecto de insulina. Este paso de señales insulina-receptor es defectuoso en la mayor parte de casos con insulinoresistencia sistémica en modelos experimentales y humanos.⁵ El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una proteína cuyo objetivo es inhibir la fosforilación de serina en IRS-1 en el intercambio de señales con el receptor de insulina y dado que se han registrado modificaciones postranscripcionales de IRS-1 en células insulinoresistentes, se han convertido en el blanco de investigación en los últimos años. Por último, debe aludirse a que la fosforilación de los residuos serina en el IRS está dada por la intervención de varias cinasas que interfieren con la capacidad de esta proteína para incorporarse al sistema de señales entre insulina y su receptor, con la consecuente aparición de anomalías en la acción de insulina.^{14,15} Además, las proteínas supresoras de la señal de citocinas parecen inhibir la acción de insulina a nivel de los sustratos del receptor de insulina por mecanismos diferentes. Entre los sistemas enzimáticos modificadores de los sustratos del receptor de insulina se hallan la activación de cinasa-jun-amino terminal, inhibidor del factor nuclear y la proteína-cinasa convencional, vitales para la mediación de resistencia a la insulina como respuesta a diversas situaciones apremiantes (estrés) suscitadas por la obesidad y otras condiciones de insulinoresistencia. Todas ellas con capacidad para inhibir la acción de la insulina por la fosforilación serina de IRS-1 interrumpiendo la señal entre insulina y su receptor, con efectos notables sobre la expresión del gen, incluida la promoción de los genes de inflamación por activación de proteína activadora-1 (AP-1) y NF- κ B. También es sobresaliente el incremento en la actividad de cinasa-jun-amino terminal sobre sitios metabólicos decisivos, como los tejidos adiposo y hepático, así como el hipotálamo, sin dejar de lado al retículo endoplásmico que, en condiciones de apremio o estrés, es decisivo para el inicio e integración de las

vías de inflamación y la acción de insulina en obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

GÉNESIS POSIBLE DE ALGUNAS FORMAS DE INFERTILIDAD ADIPOCÍTICA-INMUNITARIA

La causa más común de infertilidad en la pareja son los defectos en la ovulación. Para que ésta última tenga lugar, deben intervenir diversas señales que desemboquen en una maduración folicular apropiada y en la expulsión del óvulo listo para ser fecundado. El desarrollo folicular y la ovulación se hallan bajo el control de la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). La LH provoca remodelación folicular vía expansión y terminación de la división celular en las células de la granulosa, meiosis en el ovocito y proteólisis de la pared folicular. Estas modificaciones están determinadas por receptores nucleares de las células de la granulosa, adenosin-monofosfato cíclico (AMP-c) y miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico. Recientemente se demostró que grupos de proteína-cinasas mitógeno-activadas, denominadas proteína-cinasas de regulación extracelular (ERK-1 y 2), intervienen en las señales de las células de la granulosa para provocar la ovulación, colapso del folículo y desarrollo del tejido sucesor, el cuerpo lúteo.¹⁶ Incluso la activación de la esteroidogénesis por LH está mediada por la proteína-cinasa de regulación extracelular.

El ovario poliquístico, como causa más frecuente de anovulación, se asocia con diversas anomalías de origen hipotalámico –como la hipersensibilidad del gonadotropo hipofisario a la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH)–, ovárico –como la deficiencia de la 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa– y otros factores como hiperprolactinemia, disfunción tiroidea y resistencia a la insulina, cuyo estigma clínico sobresaliente es la obesidad en todas las instancias citadas. De no haber obesidad o sobrepeso, pueden existir grados variables de estrés o apremio implicados en su expresión anímica (psicológica) y celular (hipoglucemia o aterosclerosis). Potencialmente podríamos invocar cualesquiera de los factores transcripcionales referidos, como elementos participativos de la fisiopatología de la poliquistosis ovárica, pues todos ellos tienen como denominador común intervenir en el equilibrio de

defensa-energía. Lo interesante es localizar el punto de partida y componentes principales, en una palabra *la motivación*. En lo anatómico, el ovario preserva enigmas, como el de la innervación-irrigación, dado que se desconocen los elementos estructurales y funcionales por los que el sistema nervioso pueda regir la unidad folicular o cómo ésta logra ultrafiltrar el plasma circulante para la promoción y desarrollo del folículo y del óvulo. Tal vez por ello, no es de extrañar que en las descripciones microscópicas del ovario poliquístico sólo destaquen múltiples quistes foliculares rodeados de estroma ovárico abundante, quistes subcapsulares, hiperplasia de la teca interna con luteinización, sin acumulación de eosinófilos, basófilos o macrófagos como expresiones únicas del proceso inflamatorio, metabólico, o ambos, que lo harían un tanto *sui generis*. Por su parte, la presencia celular y su funcionamiento normal o anormal requiere energía, cuyo sustrato mayor es la glucosa que puede metabolizarse por varias vías, incluida la glucólisis, la cual se degrada a piruvato para generar adenosin-trifosfato (ATP), una reacción mediada por el flavinadeninucleótido o NADH. El piruvato es encaminado a la mitocondria, donde en presencia de oxígeno se metaboliza para producir grandes cantidades de ATP y, aunque el oxígeno es esencial para la génesis máxima de energía mediante la degradación de glucosa, también puede dañar la célula mediante formas diversas de estrés oxidativo. La glucosa ayuda a prevenirlo cuando elude la glucólisis y se incorpora al ciclo de las pentosas, lo que produce menos ATP pero más NADH, un mediador poderoso de reacciones antioxidantes que protegen la célula del daño oxidativo.¹⁷ Suponemos que a partir de este daño oxidativo, puede comenzar a modificarse adversamente la integración de señales bioquímicas como las de transcripción.

Las anomalías del semen ocupan el segundo lugar en frecuencia como causa de infertilidad en las parejas; de hecho, el llamado factor masculino representa cerca de la mitad de elementos causales de infertilidad. Si dejamos de lado el efecto tóxico que pueden ejercer diversas sustancias (cimetidina, flutamida, digoxina, ciproterona, tetraciclina, alcohol y antipsicóticos), así como los impedimentos de carácter mecánico de que puede ser objeto el espermatozoide a su paso por el sistema genitourinario y las alteraciones hormonales,

nos quedaríamos casi sólo con trastornos genéticos o idiopáticos. Entre las causas desconocidas, se halla la aplasia de células germinales entre las más misteriosas, en buena medida por desconocerse la fisiopatogenia de la célula de Sertoli cuyas funciones de soporte y capacitación espermática, además de complejas, parecieran verse supeditadas a un determinado medio hormonal. La célula de Sertoli posee en abundancia: retículo endoplásmico liso, complejos de Golgi, mitocondrias, lisosomas y componentes de citoesqueleto, por lo que no es de extrañar que contenga múltiples sustancias con efecto metabólico además de paracrino (mediadores locales). Se ha visto que puede secretar estradiol y diversas proteínas que, en conjunto, regulan la espermatogénesis y esteroidogénesis de las células de Leydig. Entre su producción proteica, destaca la de factor insulinoide de crecimiento o IGF-1 y globulina fijadora de IGF o IGFBP-3 con interacción recíproca para la regulación de energía, puesta de manifiesto en el número y despliegue cinético del zoosperma, que puede afectarse seriamente en casos de disfunción energético-inmunitaria, como la diabetes mellitus, cáncer, infecciones y obesidad.

CONCLUSIONES

La afluencia de informes sobre el papel que puede tener el adipocito en la aparición de infertilidad es vasta e inconclusa. Se requiere abundar en tres aspectos principales: 1) análisis de ultraestructura y bioquímica orientado a distinguir las distintas facetas del proceso inflamatorio (inflamasona) en las células; 2) jerarquizar actividades de elementos transcripcionales o postranscripción y 3) identificar su expresión clínica.

REFERENCIAS

1. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006;116:1813-22.
2. Larsen GL, Henson PM. Mediators of inflammation. *Annu Rev Immunol* 1983;1:335-59.
3. Sondergaard L. Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. *Trends Genet* 1993;9:193.
4. Leclerc V, Reichhart JM. The immune response of *Drosophila melanogaster*. *Immunol Rev* 2004;198:59-71.
5. Wellen KE, Hotamisligli GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-9.
6. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801.

7. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosebaum M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
8. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
9. Arkan MC, Hevener AI, Greten FR, Maeda S, et al. IKK-B links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nature Med* 2005;11:191-8.
10. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002;277:50230-6.
11. Glass CK, Ogawa S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nature Rev Immunol* 2006;6:44-55.
12. Song MJ, Kim KIS, Yoon JM, Kim JB. Activation of toll like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:739-45.
13. Maeda K, Cao H, Kono K, Gorgun CZ, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab* 2005;1:107-19.
14. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777-822.
15. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nature Rev Moll Cell Biol* 2006;7:85-96.
16. Fan HY, Liu Z, Shimada M, Sterneck E, et al. MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility. *Science* 2009;324:938-41.
17. Gottlieb E. The fat and the furious. *Nature* 2009;461:44-45.