

Hormonas y tejidos no endócrinos

I. Introducción

RICARDO QUIBRERA*

Tradicionalmente se contemplaba a la endocrinología como rama de la Medicina que estudiaba a las glándulas de secreción interna que producen hormonas; éstas son mediadores químicos generales que se sintetizan en glándulas o en células específicas, anteriormente se consideraban como sustancias que eran secretadas al torrente sanguíneo para ejercer sus efectos en tejidos distantes, actuando así como mensajeros, y reguladores de la homeostasis.

Ahora sabemos que el efecto hormonal no es exclusivo de las glándulas endócrinas, sino que existen acciones sobre tejidos y órganos no endócrinos a nivel celular y molecular modificando así las condiciones que conducen a una adaptación del medio interno. Hay productos químicos de diferente estructura (peptídica, esteroidea y amina) que se hacen activos en: la célula que los produce, en la circulación sanguínea; en otra glándula endócrina o bien en tejido no endócrino que responde congruentemente al tener un receptor específico, (en la membrana celular, o en el citoplasma) para que la función se cumpla. Aceptamos que no todas las hormonas necesitan de viajar para ejercer su función, que su síntesis y liberación pueden ser reguladas por sus mismos elementos o por mecanismos diferentes; como es el caso de los sistemas hormonales difusos y de tejido o células del tracto digestivo, del riñón, del pulmón, del corazón, del sistema nervioso y del tejido adiposo, entre otros.

En este Simposio se invitó a participar a reconocidos colegas con experiencia indudable en cada una de las áreas que integran este programa.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 13 de abril de 1988.

* Académico numerario. Director. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P.

II. Hormonas gastrointestinales

ENRIQUE WOLPERT*
GUILLERMO ROBLES-DIAZ

La endocrinología se inició con las hormonas gastrointestinales. De hecho se puede puntualizar con precisión que la tarde del 16 de enero de 1962, los estudios de Bayless y Starling en el Hospital Universitario de Londres sugirieron la existencia de un mensajero químico que se liberaba por acidificación intestinal que producía secreción pancreática. El descubrimiento de este mensajero -al que se dio el nombre de secretina-, fue seguido por el de la gastrina. Sin embargo, pasó mucho tiempo antes del establecimiento de las funciones fisiológicas y patológicas de la hormona que fueron paulatinamente identificadas. A partir de 1960 empieza la era bioquímica de la endocrinología gastrointestinal con el aislamiento simultáneo de gastrina y secretina y, a partir de entonces, una gran variedad de nuevas hormonas y sustancias relacionadas han sido reconocidas.^{1,2}

Aunque se ha llamado a estos compuestos en general «hormonas», no siempre su función corresponde a una forma verdaderamente endócrina, es decir, estos péptidos activos no siempre son secretados a los vasos sanguíneos para actuar a distancia; a veces actúan localmente en forma paracrina o bien pueden servir como agentes transmisores de impulsos nerviosos o ser secre-

* Académico numerario.

Ambos autores. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán».

tados a los vasos sanguíneos siguiendo la estimulación nerviosa en una forma neuroendocrina.³

El hecho es que estos mensajeros químicos, péptidos, son los reguladores de la función gastrointestinal y son producidos en células de la mucosa del tubo digestivo, así como en los órganos adyacentes, constituyendo entonces el mayor órgano endocrino de la economía.

La secreción de estas hormonas tiene un ritmo circadiano que puede estar sincronizado con diversos aspectos como los ciclos de luz: oscuridad, horarios de comidas y factores nerviosos o endócrinos extraintestinales. En el hombre, a diferencia de otras especies, la secreción de hormonas, está en relación con los períodos digestivos de la función gastrointestinal, por lo que hay sincronización con ellos.^{4,7}

Las hormonas, para producir su efecto biológico, requieren de un complejo sistema de eventos que incluyen el contacto con la célula blanco a través de receptores extracelulares e intracelulares; esto desencadena una serie de cambios intracelulares hasta producir la respuesta biológica específica que puede ser de estimulación o bien de inhibición de las funciones principales del aparato digestivo como la secreción y la movilidad, así como el efecto trófico como la gastrina en la mucosa gástrica o la colecistocina para el páncreas exocrino. Las hormonas gastrointestinales pueden actuar incluso fuera del aparato digestivo, como ocurre con la colecistocina que tiene un efecto sobre el centro de la saciedad del sistema nervioso central.

Algunos ejemplos de estas hormonas se encuentran en relación con el páncreas que es un órgano endocrino, productor de diferentes hormonas y que al mismo tiempo tiene receptores en las células acinares, exocrinas, para colecistocinina, bombesina, substancia P, VIP y secretina, las cuales van actuar posteriormente a través de calcio o adeniliclasa.⁸

En lo que respecta a la colecistocinina, hormona que existe bajo diferentes formas moleculares con números variables de aminoácidos, es liberada en el duodeno proximal que se expone a ácidos grasos o aminoácidos y que al liberarse va a actuar sobre las células pancreáticas acinares produciendo las enzimas digestivas, un efecto secretor además del tráfico sobre el páncreas y el extradi digestivo sobre el sistema nervioso para control del apetito. La producción de secretina ocurre después de que desciende el pH duodenal. Mediante perfusiones duodenales de ácido clorhídrico se ha logrado producir un incremento en los niveles séricos de esta hormona. La respuesta de secretina es pobre cuando se ingieren alimentos sólidos con protef-

nas que actúan como amortiguadores o se consumen bloqueadores de la secreción de ácido gástrico como la cimetidina. Y una vez que la secretina pasa a la circulación, llega al páncreas y actúa principalmente sobre las células centroacinares produciendo bicarbonato y agua.⁸

Finalmente, en relación con los ejemplos de hormonas y su función sobre la movilidad gastrointestinal, existe una relación entre la fase más intensa de contracciones y un incremento de la hormona motilina, que probablemente sea uno de los factores que desencadena el complejo migratorio motor que, por otro lado, podría ser inhibido por el polipéptido pancreático que ha establecido en un inhibidor fisiológico de la secreción pancreática.⁹

El gran auge en la identificación de hormonas gastrointestinales se ha basado en el desarrollo de diversos métodos de estudio, que han permitido aislarlas y establecer sus implicaciones fisiológicas y patológicas, dentro de estos métodos existen el radioinmunoanálisis, técnicas de inmunohistoquímica que han permitido una adecuada correlación clínico patológica, estudios experimentales de bioensayos, farmacocinética y diversas técnicas quirúrgicas que han hecho evidente los efectos biológicos de estas substancias.

Con este arsenal de estudios se han logrado establecer varias familias de hormonas como las que se muestran en el cuadro 1, muchas de ellas con variantes como por ejemplo en el caso de la gastrina que puede estar o no sulfatada, además de estar formada por diferentes números de residuos de aminoácidos, al igual que la colecistocinina.¹⁰

También se han identificado efectos y receptores de péptidos opioides como endorfinas y encefalinas sobre aparato digestivo, así como otras substancias que se incluyen aquí, que aún cuando no son peptidos en realidad, influyen de tal forma en la función intestinal por acciones endocrinas y paracrinas que ameritan ser incluidos dentro de la endocrinología gastrointestinal, como son las aminas vasoactivas: histamina y serotonina, así como la familia de prostaglandinas y otros péptidos que si bien su sitio original no es el intestino actúan sobre éste y llegan a influir en la función digestiva como ocurre también con la hormona liberadora de tiotropina que inhibe la secreción ácida y pancreática, así como la actividad motora del estómago produciendo una relajación de la pared gástrica.¹⁰

Finalmente, el campo de la endocrinología gastrointestinal llega incluso a otras hormonas como los esteroides, en especial los andrógenos que hemos visto pueden alterarse en condiciones patológicas del pán-

Cuadro 1

Endocrinología gastrointestinal

Grastina-CKK	Secretina-Glucagon
Grastina I y II (5,14,17,34)	Secretina (27)
CCK 4 (4,5,8,33,39,58)	Glucagon (29,37,69)
<i>Polipeptido pancreático</i>	GIP (42)
PP (36)	VIP (28)
Peptido YY (36)	PHI (27)
Neuropeptido Y	<i>Peptidos como Bombesina</i>
<i>Opioides</i>	Bombesina (14)
Endorfinas	GRP (27)
Enkefalinas	Neuromedina (10)
<i>No peptidos</i>	<i>Otros peptidos</i>
Aminas vasoactivas	Motilina (22)
Histamina	Neurotensina (13)
Serotonina	Somatostatina (14,28)
Prostaglandinas	Substancia P (11)
	TRH

Hormonas, peptidos y sustancias con acciones endocrinas y pancreáticas que influyen en la función gastrointestinal. Entre paréntesis se anota el número de aminoácidos que tienen las diferentes moléculas reconocidas de cada hormona

creas, en donde se han identificado receptores para estrógenos y andrógenos en condiciones normales y patológicas. El páncreas es un órgano capaz de metabolizar algunas de estas sustancias produciendo alteraciones que pueden tener implicación clínica como lo recientemente descrito en relación a la reducción de la relación de testosterona: dehidrotestosterona en enfermos con cáncer de páncreas.¹¹

Referencias

1. Wolpert E. Gastroenterología Endocrina. Rev. Gastroenterol Mex. 197; 39: 74.
2. Bloom SR y Polak JM. Gut Hormones. New York, Churchill Livingstone, 1981; 11.
3. Williams RH. Gastrointestinal Hormones. En Williams RH: Textbook of Endocrinology Filadelfia, WB Saunders Co. 1981; 684.
4. Pasley JN, Rubin NH, Rayford PL. Circadian Rhythmus of gut peptides. En Thompson JC, Greeley GH, Rayford PL y Townsend CM. Gastrointestinal Endocrinology. New York, Mc Graw-Hill Book Co. 1987; 184.
5. Escobedo V, González Y, Nieto L, Orozco H, Farca A, Wolpert E. Gastrina basal y postprandial en enfermos con cirrosis y derivación postostomática tipo Warren. Rev. Gastroenterol Mex. 1978; 43: 207.
6. Robles-Díaz G, Devaux MA, Johnson CD, Adrich Z, Sarles H. Physiological conditions for the study of basal and meal stimulated exocrine pancreatic secretion in the dog. Can J Physiol Pharmacol 1982; 60: 1287-1295.

7. Sarles H, Johnson C, Devaux MA, Noël Jorand MC, Robles Díaz G y Schmit D. Influence of environmental condition on exocrine pancreatic response to i.v. injection of ethanol or 2-deoxyglucose in the dog. Dig Dis Sci 1984; 29: 19-25.
8. Greenberg GR. Neuro-Hormonal Control of pancreatic function in man and its failure. En Polak JM, Bloom SR, Wright NA, Butler AG: Basic Science in gastroenterology: Physiology of the gut. England. Glaxo Group Res. Limited, 1984; 101.
9. Robles Díaz G, DiMaggio E. Interdigestive pancreatic secretion. Rev Invest Clin 1982; 34: 369-373.
10. Lluís F. Amino acid composition of selected substances. En Thompson JC, Greeley GH, Rayford PL y Townsend CM. Gastrointestinal Endocrinology. New York, Mc Graw-Hill Book Co. 1987; 429.
11. Robles Díaz G, Díaz-Altamirano V, Méndez JP, Altamirano A, Wolpert E. Low serum testosterone: dihydrotestosterone ratio in patients with pancreatic carcinoma pancreas 1987; 2: 684-687.

III. Hormonas y riñón

JAIME HERRERA-ACOSTA*

El riñón no sólo es sitio de acción de hormonas circulantes sino que produce hormonas que actúan en otros tejidos además es una importante vía de excreción y de inactivación de hormonas circulantes, especialmente péptidos. El equilibrio entre hormonas y riñón puede alterarse por 4 mecanismos: 1. Por alteraciones en la secreción de hormonas renales, como la deficiencia de eritropoyetina en uremia, o la hipersecreción de renina en hipertensión renovascular, 2. Por alteraciones en receptores hormonales, como la disminución de receptores de angiotensina II en glomérulo en nefropatía diabética. 3. Por deficiencia de efecto post receptor como en el pseudohipoparatiroidismo en el que existe deficiencia de la proteína reguladora de nucleótido y 4. Por disminución de masa renal y prolongación en el tiempo de circulación de hormonas, como ocurre en los nefrópatas diabéticos en los que disminuyen los requerimientos de insulina.¹

En términos generales las hormonas se unen a receptores específicos en las células desencadenando una serie de eventos bioquímicos intracelulares que culminan en el efecto fisiológico de la hormona. Existen dos tipos de hormonas, las hidrosolubles y las liposolubles; las primeras no cruzan la membrana celular y por tanto actúan sobre receptores en la superficie celular, tal es el caso de hormonas peptídicas y catecolaminas; las hormo-

* Académico numerario. Departamento de nefrología. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

nas liposolubles se difunden libremente a través de la membrana celular al interior de la célula y se unen a receptores intracelulares, como ocurre con las hormonas esteroides.

Los receptores de hormonas hidrosolubles son glicoproteínas de la membrana celular que se extienden del interior al exterior de la célula, una vez que la hormona se une a su receptor específico, la señal se trasmite al interior de la célula por un «segundo mensajero» el cual puede ser activación de adenil ciclasa y generación de AMP cíclico, guanilato ciclasa y GMP cíclico, liberación de fosfolípidos de la membrana celular, cambios en el calcio citosólico y la interacción de calcio y calmodulina. La generación de AMP cíclico y otros segundos mensajeros generalmente se traduce en activación de proteínas quinasas que son enzimas con capacidad de fosforilar otras proteínas, lo cual cambia su estado funcional y en última instancia resulta en el efecto celular de la hormona. Los receptores de las hormonas liposolubles son proteínas del citosol con las que se forma un complejo activo que es transportado al núcleo donde se une al DNA cromosomal dando por resultado la síntesis de RNA mensajero y eventualmente síntesis de proteínas específicas.¹

Por otra parte, desde el punto de vista funcional el riñón regula el volumen y la composición del líquido extracelular; influye en la reabsorción intestinal de calcio y la mineralización ósea y participa en la regulación de la maduración eritroblástica y en consecuencia en el nivel de hemoglobina circulante. Esta compleja función reguladora es el resultado de la interacción con distintos sistemas hormonales, los cuales pueden clasificarse en tres grupos: 1. Hormonas que influyen predominantemente en la excreción renal de sodio y agua, 2. Hormonas que participan en la regulación de la excreción de calcio y fósforo y 3. Hormonas sintetizadas en el riñón que ejercen su efecto en otros tejidos.

I. Hormonas y excreción renal de sodio y agua.

1. Sistema Renina Angiotensina (SRA). De los sistemas hormonales que intervienen en la regulación de la hemodinámica renal, el más extensamente estudiado es el SRA. La renina es sintetizada en la porción terminal de la arteriola aferente, en respuesta a disminución en la perfusión renal, a estimulación beta adrenérgica y a estímulos generados en la mácula densa por cambio en el aporte de sodio y agua. La renina actúa sobre el angiotensinógeno para producir angiotensina I la cual, a su paso por la circulación pulmonar pierde 2 ami-

noácidos por acción de la enzima convertora para transformarse en un octapéptido, la angiotensina II; en la circulación arterial esta hormona contribuye directamente a la regulación de la presión arterial por su efecto presor, además es el principal estímulo para la síntesis y liberación de aldosterona en la corteza suprarrenal. La angiotensina II es inactivada rápidamente en vasos periféricos por acción de angiotensinasas. Puede ser sintetizada localmente en algunos tejidos como el sistema nervioso central, la pared arterial y el riñón.

La angiotensina II ejerce una profunda influencia en la circulación renal y en la excreción de sodio y agua. Su efecto vasoconstrictor ocurre predominantemente en arteriolas post glomerulares o «eferentes» pues las arteriolas preglomerulares o «aferentes» son relativamente resistentes a su acción ya que localmente existen síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. La vasoconstricción selectiva de los vasos postglomerulares se traduce en elevación de la presión intraglomerular, lo que permite mantener la infiltración glomerular aún cuando disminuya el flujo renal. Esta desproporción entre filtración y flujo plasmático glomerular, o aumento en la «fracción de filtración», determina por un lado disminución en la presión y el flujo en los capilares peritubulares y por otro un aumento en la concentración de proteínas y en consecuencia una mayor presión oncótica. La combinación de aumento de presión oncótica y disminución de presión hidrostática en los capilares peritubulares aumenta la reabsorción neta de sodio y agua en el túbulo proximal. La disminución del flujo en los capilares peritubulares en las nefronas yuxtamedulares facilita la concentración de solutos en la médula renal y secundariamente la reabsorción de sodio en el asa de Henle. Por otra parte, angiotensina II aumenta directamente la reabsorción tubular proximal posiblemente aumentando la permeabilidad al sodio en el borde luminal. Esta serie de efectos hemodinámicos y tubulares directos hacen que la angiotensina II tengan un papel predominantemente en la conservación de sodio y agua.²

2. Catecolaminas y nervios renales. Las catecolaminas participan en la regulación de la circulación renal por medio de su efecto vasoconstrictor; tanto la arteriolar aferente como eferente responden a su acción disminuyendo el flujo plasmático y de la filtración glomerular; lo cual contribuye a la conservación del volumen circulante. A través de su efecto beta adrenérgico estimulan directamente la liberación de renina. Además se ha demostrado la presencia de terminaciones adrenérgicas en las células del túbulo proximal y la

estimulación eléctrica de los nervios renales a baja frecuencia aumenta la reabsorción tubular en ausencia de cambios hemodinámicos. Estos efectos demuestran un papel importante del sistema adrenérgico en la regulación de la excreción de sodio y agua.³

3. Prostaglandinas. Las prostaglandinas son consideradas como autacoides pues ejercen su efecto localmente en el sitio donde se producen y son metabolizadas rápidamente. En el riñón se ha demostrado síntesis de PG en glomérulos, en células del intersticio renal, en túbulo distal y colector y en menor cuantía en el asa de Henle. Su biosíntesis está íntimamente relacionada a la presencia de hormonas vasoactivas, como angiotensina, catecolaminas, kininas y vasopresina; las cuales estimulan directamente a la fosfolipasa A2 para liberar ácido araquidónico y en consecuencia la síntesis de sus distintos metabolitos, incluyendo prostaglandinas. Esta interrelación con hormonas vasoactivas da por resultado que las PG modulen o atenúen los efectos presores de aquellas sobre la circulación renal. En condiciones en las que existe liberación de catecolaminas y/o angiotensina como la depleción de volumen, la cirugía, la insuficiencia cardíaca etc., la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por la administración de antiinflamatorios no esteroideos rompe este equilibrio hormonal potenciando el efecto vasoconstrictor, lo cual en ocasiones da lugar al desarrollo de lesiones tubulares isquémicas.⁴

En el riñón predomina la síntesis de PG vasodilatadoras como la PGI2 o prostaciclina y la PGE2, aunque también se sintetizan en menor proporción PGF2 alfa y tromboxanos; en glomérulo existen receptores específicos para leucotrienos los cuales participan en los procesos inflamatorios glomerulares como la nefritis; y recientemente se ha demostrado que algunos metabolitos del ácido araquidónico por la vía de la epoxigenasa tienen un efecto importante en la reabsorción de sodio y cloro en el asa ascendente de Henle. En el túbulo distal y colector las prostaglandinas, especialmente PGE2 contrarresta el efecto antiúrico de vasopresina.⁵

4. Sistema kalikreina-kinina. Este sistema se encuentra localizado en las porciones distales del nefrón en donde existe la enzima kalikreina que actúa sobre un sustrato específico, el kininogeno para producir bradikina o kinina, la cual es degradada parcialmente antes de excretarse en orina. Las kininas producidas en el riñón ejercen su efecto localmente, en la regulación de la circulación, en la excreción de agua y solutos e interactúan con otros sistemas como prostaglandinas, angiotensina y aldosterona.

5. Aldosterona. La aldosterona es el principal mineralocorticoide, producido en la corteza suprarrenal en respuesta a angiotensina II y a otros estímulos como los niveles séricos de potasio y la hormona corticotrofica (HACT). Tradicionalmente se le considera como uno de los principales factores involucrados en la regulación de la excreción de sodio, sin embargo, estudios recientes sugieren que su principal acción es en relación con el metabolismo de potasio. La aldosterona ejerce su principal efecto estimulando la reabsorción de sodio a lo largo de la porción cortical del túbulo colector. La hormona activa es un receptor intracelular e induce la síntesis de proteínas que aumentan la permeabilidad de la membrana luminal al sodio; el aumento en la entrada de sodio a la célula induce mayor actividad de la Na/K ATPasa en el borde contraluminal y en consecuencia a mayor entrada de potasio y mayor disponibilidad para ser secretado hacia la luz tubular. La administración aguda de aldosterona induce retención de sodio y secreción de potasio, sin embargo, crónicamente hay «escape» al efecto retentor de sodio por inhibición de la reabsorción proximal, en cambio persiste el aumento en la secreción de potasio.⁶

6. Factor Natriurético Auricular (FNA). En 1964 Jaimieson y Palade describieron la presencia de gránulos de secreción en tejido auricular y casi 20 años después, en 1981 De Bold demostró la presencia de un factor humoral auricular al inducir natriuresis en ratas con extractos salinos de aurículas. En los siguientes años se ha acumulado una gran cantidad de información sobre esta hormona, la cual ha sido caracterizada químicamente y sintetizada artificialmente. En su forma pro-FNA contiene 126 aminoácidos, de los cuales se separa la hormona activa que contiene 28 aminoácidos con un grupo carboxiterminal y una unión disulfuro entre dos cisteínas formando un anillo de 17 AA; éstos dos elementos en su molécula le confieren su actividad biológica. Su efecto biológico más aparente es el aumento en la excreción renal de sodio y agua, el cual es el resultado de varios efectos a distintos niveles; inhibe la síntesis de aldosterona directamente en corteza adrenal, inhibe la secreción de renina por efecto directo en las células secretoras y contrarresta el efecto vasoconstrictor de angiotensina y otros vasopresores a través de estimular la síntesis de GMP cíclico. En el riñón se ha encontrado una gran concentración de receptores específicos en el glomérulo, en los vasos rectos y en el túbulo colector. Su efecto natriurético se ha atribuido al incremento que produce en la filtración glomerular, a dilución del intersticio por redistribución de flujo a la

médula renal y recientemente se ha postulado un efecto tubular directo en las porciones distales del nefrón posiblemente mediano por bloqueo de canales de sodio y secreción de sodio en la porción papilar del túbulo colector. Estudios en humanos han demostrado que el FNA aumenta en respuesta a expansión de volumen inducida por inmersión en agua y en condiciones patológicas asociadas con distensión auricular como la insuficiencia cardíaca. En conjunto, la evidencia acumulada sugiere que el FNA es una hormona que participa importantemente en la regulación de la excreción renal de sodio y agua en respuesta a expansión de volumen.⁷

7. Hormona antidiurética (HAD). La HAD es un péptido denominado arginina vasopresina que se sintetiza en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, la hormona es transportada en gránulos específicos a lo largo de los axones hasta su terminación en la hipófisis posterior, de donde es liberada a la circulación periférica. La secreción de la HAD es estimulada por incrementos en la osmolaridad plasmática y por disminución en el volumen circulante; estos cambios son percibidos por osmorreceptores en el hipotálamo y receptores de volumen intratróxicos. En el riñón la HAD aumenta la permeabilidad del túbulo colector al agua, lo que permite concentrar la orina. Se han encontrado receptores específicos para HAD en toda la extensión del túbulo colector; una vez que la hormona se une a su receptor hay activación de adenil-ciclasa, generación de AMP cíclico, activación de una proteína cinasa que actúa sobre fosfoproteínas de la membrana luminal que eventualmente originan la formación de poros que permiten la difusión del agua hacia el intersticio. El efecto hidrosmótico de la HAD normalmente es modulado por prostaglandinas y kinasas sintetizadas localmente por acción de la propia hormona antidiurética.⁸

8. Otras Hormonas. Además de las hormonas antes mencionadas, existen otras que tienen efectos sobre el transporte tubular de sodio y agua tales como la paratohormona, la calcitonina, el glucagón, la insulina, la tiroxina y otras, sin embargo, su efecto es menos importante.

II. Hormonas y regulación de la excreción renal de calcio y fósforo.

El riñón tiene un papel predominante en la regulación del metabolismo mineral a través de la regulación de la excreción de calcio y fósforo, la cual es determinada por la acción de la hormona paratiroidea y la calcitonina.

En el curso de la insuficiencia renal, la incapacidad renal para excretar fósforo determina un estado de hiperparatiroidismo para mantener los niveles plasmáticos de calcio y fósforo. La resistencia del riñón a los efectos de la paratohormona produce pseudohipoparatiroidismo, el cual se caracteriza por alteraciones esqueléticas graves por la pérdida crónica de calcio. El hiperparatiroidismo primario se manifiesta por aumento en la excreción renal de calcio y formación de cálculos de calcio en el riñón.

1. Paratohormona (PTH). La hormona paratiroidea es un polipéptido de 84 aminoácidos, cuyo efecto biológico es determinado por los primeros 30 AA. El principal estímulo para su liberación por las glándulas paratiroideas es la concentración plasmática de calcio ionizado (Ca^{++}). La principal función de la PTH es mantener la concentración de Ca^{++} en límites muy estrechos a pesar de variaciones en la ingestión, en la excreción y en el depósito en hueso. Sus principales sitios de acción son el hueso y el riñón, en el hueso produce liberación de calcio y fósforo por reabsorción ósea. En el riñón aumenta la reabsorción tubular de calcio y disminuye la reabsorción de fosfato. En el túbulo renal la PTH se une en distintos segmentos tubulares a un receptor específico en el borde contraluminal, dando por resultado la activación de la adenil ciclasa y la generación de AMP cíclico, lo cual fomenta la fosforilación de proteínas específicas en el borde luminal; por su parte, estas proteínas inhiben la reabsorción de fosfato dependiente de sodio en el borde luminal. La PTH motiva la reabsorción tubular de calcio y disminuye su excreción. Sin embargo, el mecanismo responsable de este efecto no es bien conocido. Además de los efectos anteriores, la PTH aumenta la reabsorción tubular de magnesio en asa de Henle, disminuye la reabsorción de sodio y bicarbonato, y aumenta la reabsorción tubular de glucosa.⁹

2. Calcitonina. Los efectos renales de calcitonina aún no han sido completamente caracterizados, el riñón contiene receptores específicos para la hormona y en estudios experimentales en animales tiroparatiroidectomizados se ha demostrado un efecto fosfáturico. Al igual que PTH, calcitonina estimula adenil ciclasa en forma independiente de PTH, pues *in vitro* los efectos de ambas hormonas se potencian, además la adenil ciclasa sensible a calcitonina se localiza predominantemente en segmentos distales del nefrón mientras que la PTH actúa en túbulo proximal. Por otra parte la calcitonina disminuye la reabsorción tubular de calcio, sin embargo, no siempre hay aumento en la excreción

urinaria, pues el efecto tubular puede ser contrarrestado por el efecto hipocalcemiante de la hormona.⁹

III. Hormonas renales que actúan en otros tejidos.

El riñón sintetiza hormonas que actúan principalmente en sitios extrarrenales como la renina descrita antes, la eritropoyetina y la vitamina D que en la actualidad se considera más una hormona que una vitamina. En insuficiencia renal la ausencia de eritropoyetina es responsable de la anemia que caracteriza al enfermo urémico y la deficiencia de vitamina D determina en gran parte la osteodistrofia renal.

1. Eritropoyetina. La eritropoyetina es una glicoproteína que tiene un peso molecular aproximado de 25.000, la cual se produce en el riñón en respuesta a la disminución en la concentración intracelular de oxígeno. Actúa en la médula ósea, estimulando la maduración eritroblástica y por lo tanto el número de eritrocitos y de hemoglobina circulantes. La producción de eritropoyetina en respuesta a hipoxia es precedida por la liberación de prostaglandinas, incluyendo prostaciclina, activación de adenil ciclasa y liberación de AMP cíclico. La célula renal responsable de la producción de eritropoyetina no ha sido identificada en forma definitiva, aunque se ha sugerido a las células del ovillo glomerular, principalmente las células mesangiales y epiteliales.¹⁰

2. Vitamina D. El colecalciferol o vitamina D₃, constituye la forma natural de esta vitamina, la cual es transformada en sus metabolitos activos por los procesos de hidroxilación que se inician en el hígado y posteriormente se completan en riñón, donde la vitamina D₃ es convertida en 1,25 dihidroxi D₃ o en 24, 25 dihidroxi D₃. En el intestino produce un aumento en la absorción de calcio, en los huesos fomenta la reabsorción por efecto directo. Además, estimula la formación de matriz ósea y la mineralización, por un efecto permisivo sobre la acción de PTH; asimismo, a nivel renal disminuye la excreción de fósforo.¹¹

Referencias

1. Rabkin R and Mahoney CA. Hormones and the kidney. En Diseases of the kidney 45th Ed. Schrier R. W. and Gottschalk C. W. Boston Toronto. Little Brown and Co. 1988; 309-355.
2. Hall JE. Control of sodium excretion by angiotensin II: intrarenal mechanisms and blood pressure regulation. Am. J. Physiol. 1986; 250: R960-R972.
3. DiBona GF. Catecholamines and neuroadrenergic control of renal function.

IV. Hormonas y pulmón

JULIO SANDOVAL-ZARATE*

Pocos piensan en el pulmón como un órgano endócrino. Sin embargo, es cada vez más aparente que el pulmón en condiciones fisiológicas participa (activamente) en la regulación de la composición humoral de la sangre. Así mismo, bajo ciertas condiciones patológicas el pulmón puede secretar o liberar una variedad de substancias que pueden producir síndromes endocrinos específicos o bien influenciar a distancia las funciones de muchos otros órganos y sistemas.

Función endocrina en condiciones fisiológicas

Hasta hace poco más de dos décadas la mayor parte de la investigación se centraba en la función tanto mecánica como de intercambio gaseoso del pulmón. Sin embargo, los últimos años, existe un interés creciente en las funciones no respiratorias del pulmón (Cuadro 1).¹ Particular énfasis han recibido el metabolismo de el surfactante y el metabolismo de substancias biológicamente activas y es en éste capítulo donde se advina parte de la función endocrina normal del pulmón. ¿Es el pulmón un órgano para-endócrino? Actualmente sabemos que los pulmones realizan un sinúmero de actividades similares a la función de órganos endócrinos. En la circulación pulmonar se procesan hormonas, prohormonas y muchas otras substancias excitadoras. Algunas de estas substancias son *inactivadas o eliminadas* de la circulación, otras *pasan libremente* sin sufrir modificación, otras más son de hecho *activadas* y finalmente otras son *sintetizadas* por la célula endotelial.¹⁻³

El procesamiento cubre un amplio rango de compuestos: *aminas biogénicas* como la acetilcolina, catecolaminas y serotonina; *hormonas polipeptídicas* entre las que sobresalen la bradiquinina y la angiotensina; el importante grupo de las *prostaglandinas* y los *nucleótidos de adenina* y finalmente *esteroides y lipoproteínas*.¹⁻⁷ Estudios recientes señalan a la *célula endotelial* como el sitio fundamental del procesamiento, basándose en: 1) *Su situación estratégica*, entre el retorno venoso total del organismo por un lado y la circulación sistémica por el otro; 2) *Su enorme extensión*; recordemos que es el

* Servicio de Cardioneumología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Cuadro I

Hormonas y pulmón. Funciones no respiratorias del pulmón

Filtro
Reservorio
Balance de líquidos y solutos
Mecanismos de defensa
Fluidez de la sangre. Antitrombótica

Metabolismo de sustancias biológicamente activas

Aminas
Peptidos
Prostaglandinas

Metabolismo de lípidos
Surfactante
Otras

lecho endotelial capilar más grande del organismo (aprox. 70 m²) y contiene sólo aprox. 100 ml. de sangre lo que favorece enormemente el contacto enzima-substrato y 3) Que la célula endotelial posee una suficiente maquinaria de procesamiento compuesta por enzimas, receptores específicos, mecanismos de transporte, etc.^{2,6,8}

A pesar del amplio rango de compuestos existe selectividad en el procesamiento. Los pulmonares distinguen entre grupos químicos de hormonas que parecen relacionados. Por ejemplo, en la circulación pulmonar se retiene nor-epinefrina pero epinefrina no. Se metabolizan prostaglandinas de las series E y F pero no prostaglandinas de la serie A ni PGI₂. La circulación pulmonar no metaboliza angiotensina II y III pero sí angiotensina I, del mismo modo hidroliza bradiquinina pero no ocitocina y finalmente remueve de la circulación a la serotonina pero no a la histamina. ¿Cómo realiza esta selectividad? Para ello la preservación de la arquitectura pulmonar es importante. Por ejemplo en el homogenizado de pulmón, esto es si licuamos al pulmón, encontraremos que existe abundancia de enzimas capaces de inactivar todo. En el pulmón intacto, sin embargo, algunas enzimas tienen acceso a substrato y otras no. De tal manera que la localización de estas enzimas (en diferentes células, diferentes organelas) es la determinante principal de la disposición final de los productos metabólicos.^{2,8}

Como sólo un ejemplo de este fascinante manejo de sustancias bioactivas por el pulmón basta señalar el procesamiento de la angiotensina I y de la bradiquinina dado que es quizá el mecanismo más conocido y porque estas substancias tienen acciones biológicas o destinos fisiológicos opuestos. La bradiquinina como sabemos es

un potente hipotensor y es completamente inactivada en su paso por la circulación pulmonar. La angiotensina I, por otro lado, es convertida a angiotensina II, el más potente hipertensor conocido. Así, inactivando un hipotensor y activando un hipertensor, los pulmones podrían tener un papel importante en la homeostasis de la presión sanguínea. Ahora sabemos que el procesamiento de ambas substancias ocurre en la superficie luminal del endotelio capilar en donde las vesículas pinocítica, las prolongaciones endoteliales y la membrana plasmática del endotelio, son estructuras especializadas que juegan un papel fundamental aumentando la superficie de contacto entre el substrato (angiotensina I y/o bradiquinina) que viene en la sangre, y la enzima convertidora de angiotensina, también llamada kinasina II y que resulta ser un dipeptidil-carboxi-peptidasa que metaboliza (hidroliza) indistintamente a ambas substancias.⁸

Por razones de espacio el resto del metabolismo de sustancias biológicamente activas por el pulmón se resume en los cuadros II y III.

Cuadro II

Hormonas y pulmón. Metabolismo de sustancias biológicamente activas

Superficie endotelial sin retiro del plasma
Bradikina
Nucleótidos de adenina
Angiotensina I
Intracelular después de retiro del plasma
Serotonina
Norepinefrina
Prostaglandinas E y F ₂ alfa
No afectadas por tránsito pulmonar
Epinefrina
Prostaglandina A
Angiotensina II
Dopamina
Vasopresina

También por razones de espacio, nos hemos limitado a sólo un aspecto del papel endocrino del pulmón, el de la circulación pulmonar. Existen también, sin embargo, en la contraparte, la vía aérea, células especializadas con potencial endocrino indudable; me refiero en particular a la llamada célula K, que tiene una distribución particular, es más notoria o numerosa en el feto y en situaciones anormales (hipoxia crónica). Se le ha asociado al sistema APUD.

Puede así mismo ser la célula de origen del cáncer de

Cuadro III

Hormonas y pulmón II. Metabolismo de sustancias biológicamente activas

Sintetizadas por pulmón y liberadas a la sangre
PG E2, PG I2, PG B2

Liberadas a la sangre desde almacenes intrapulmonares

Histamina
SRL-A
Kalikreínas
factor quimiotáctico de eosinófilos-A

Menos conocido:

ACTH, gastrina, parato-hormona, insulina, peptido intestinal vasoactivo (VIP), substancia P

células pequeñas. Su función en condiciones fisiológicas permanece desconocida.^{9,12}

En resumen, contestando la pregunta inicial podemos afirmar que efectivamente, en condiciones fisiológicas, el pulmón es un órgano paraendocrino y que a través de la depuración o procesamiento de hormonas, especialmente polipéptidas, y de la síntesis de prostaglandinas (prostaciclina), los pulmones participan en la regulación de la composición humoral de la sangre.

Síndromes endocrino-ectópicos. La secreción (ectópica) de hormonas por órganos que normalmente no conllevan esta función se asocia con mayor frecuencia a enfermedades pulmonares que a enfermedades de algún otro órgano o sistema.

Aquellos síndromes que ocurren en relación a carcinoma broncogénico representan los más claros pero de ninguna manera los únicos ejemplos de disfunción endocrina del pulmón. (Cuadro IV).

Actualmente sabemos que la secreción ectópica y exagerada de hormona adrenocorticotrófica se manifiesta más por una alcalosis hipokalémica que por un síndrome de Cushing bien establecido, aparentemente porque predomina el efecto mineralocorticoide y porque la corta evolución de los casos no permite la aparición de un cushing florido. El tumor pulmonar que más se asocia a este síndrome es el carcinoma avelular (células pequeñas) o un adenoma bronquial. La presencia del síndrome se ha asociado a un pronóstico muy pobre.^{10,11}

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética es comunmente resultado de la producción exagerada de la hormona por un carcinoma avelular o un adenoma, si bien se ha descrito también en neumonías y tuberculosis pulmonar. Debe tenerse en

Cuadro IV

Hormonas y pulmón. Algunos síndromes asociados con enfermedad pulmonar			
Síndrome	Hormona	Lesión	Comentarios
1. Alkalosis hipokalémica	ACTH, beta LPH	Ca avelular, adenoma	Cushing raro. Pronóstico pobre
2. Hiponatremia. SIHAD	ADH	Ca avelular, adenoma neumonía, TBP	Otras causas: Vincristina, ciclofosfamida, beta LPH
3. Hipercalemia Nm	?	Ca epidermoide	PTH normal, vitam. D, normal
4. Elevación calcitonina	Calcitonina	Ca avelular	Asintomático
5. Ginecomastia (?)	hCG	Adenocarcinoma	Presente en otros tipos de Ca

El papel endocrino del pulmón en enfermedad

El pulmón puede ser un importante órgano endocrino en condiciones de enfermedad. Esto puede manifestarse básicamente en tres situaciones: 1) El desarrollo de síndromes endocrinos específicos causados por la secreción ectópica de hormonas conocidas (síndrome endocrino-ectópicos); 2) la existencia de desórdenes sistémicos y pulmonares causados o agravados por agentes humorales liberados en pulmón, y 3) El cumplimiento de desórdenes sistémicos probablemente relacionados con agentes humorales no identificados y liberados en pulmón.¹⁰

mente que este síndrome puede presentarse con el uso de fármacos como vincristina y ciclofosfamida, drogas frecuentemente empleadas en este tipo de enfermos.^{10,11}

La hipercalemia no metastásica es casi exclusiva del carcinoma broncogénico de tipo epidermoide, y no parece estar mediada por la hormona paratiroidea como alguna vez se creyó. A diferencia del hiperparatiroidismo, los niveles séricos de paratohormona y los de vitamina D en estos pacientes son normales.¹¹

La producción exagerada de calcitonina cursa sin expresión clínica y también se asocia más al carcinoma avelular. La elevación de gonodotrofina coriónica humana pudiera ser la responsable de la ginecomastía

que presentan algunos pacientes con adenocarcinoma pulmonar si bien también se encuentra elevada en otros tipos de carcinoma broncogénico.¹¹

El síndrome carcinoide es también una entidad clínica bien establecida que se asocia, entre otros, a la presencia de un adenoma bronquial y se supone es resultado de la liberación de Serotonina, Kininas y prostaglandinas por el tumor.^{10,11}

Muchas otras anomalías endocrinas se han descrito en los casos de neoplasia pulmonar sin embargo, no existe evidencia convincente de la relación causa-efecto como es el caso de la elevación de hormona del crecimiento y el desarrollo de osteoartropatía hipertrófica. Así mismo se sabe que en el 20 por ciento de los tumores pulmonares que producen síndromes endocrino-ectópicos pueden encontrarse elevadas dos ó más hormonas.^{10,11}

Mecanismos de producción

Se ha sugerido recientemente que la producción hormonal ectópica por un tumor sigue un patrón específico, que no ocurre al azar y que no refleja la «activación de un DNA» reprimido en una célula totipotencial tumoral como alguna vez se creyó. Es posible que refleje el origen tumoral a partir de un componente específico de tejido normal con potencial para formar péptidos. Como ejemplo tenemos al Carcinoma broncogénico de tipo avascular o de células pequeñas que refleja la neoplasia de un tipo celular (la célula K) representada en la cresta neural, la pituitaria y otros tejidos. Esta forma parte de las células del sistema «APUD» caracterizadas por su habilidad para tomar precursores de aminas, decarboxilarlas y producir aminas biogénicas.¹¹⁻¹³

Las implicaciones de la existencia de los síndromes endocrino-ectópicos son muy importantes y pueden ser

de tipo general, diagnósticas y pronósticas. Dentro de las implicaciones generales está el que el reconocimiento del síndrome puede ser la primera pista de una neoplasia aún no descubierta y en ocasiones aún resecable. Actualmente se les investiga como marcadores bioquímicos tempranos de cáncer.¹¹ Por otro lado el tratamiento del síndrome en un paciente con neoplasia definitiva es importante. Desde el punto de vista diagnóstico (aún sin contar con tejido) la existencia de un síndrome por ACTH anormal o por SIHAD prácticamente descarta el epidermoide y favorece el tipo avascular. Por otro lado, la existencia de hipercalcemia NO metastásica descarta al avascular y favorece el diagnóstico de CA epidermoide. La presencia de un síndrome por ACTH ectópica en un paciente con CA se asocia a un muy pobre pronóstico. Lo mismo que el síndrome de SIHAD se ha asociado a menor respuesta a quimioterapia. Es importante señalar aquí que los niveles hormonales no tienen relación, como alguna vez se señaló, con el tamaño tumoral. Así mismo, el tumor puede recurrir sin síndrome endocrino.¹¹

Desórdenes sistémicos y pulmonares causados o agravados por agentes humorales liberados en el pulmón.

Como se mencionó en relación al papel endocrino del pulmón en condiciones fisiológicas, existe evidencia cada vez mayor del papel dominante del pulmón en el metabolismo de sustancias biológicamente activas en particular aminas biogénicas y prostaglandinas. Una importante alteración de la función metabólica del pulmón es el aumento en la síntesis y liberación de estas sustancias bajo ciertas condiciones o estímulos. Las sustancias así liberadas actúan como mediadores humorales de profundos efectos tanto locales como sistémicos.¹⁰ Algunos ejemplos se muestran en el cuadro v.

Cuadro v

Hormonas y pulmón. Desórdenes sistémicos y pulmonares causados o agravados por agentes humorales liberados en el pulmón

Condición	Mediadores	Efectos
Anafilaxis	Histamina, SRL-A, PGE, PGF, ECF-A, kalikreína	Broncoconstricción
Embolismo pulmonar	PGE, PGF, Histamina?, Serotonina?	Vasoconstricción, broncoconstricción
Hiperventilación	PGE	Vasodilatación, hipotensión sistémica
Hipoxia	PGE, PGF, Angiotensina, otros	Vasoconstricción, broncoconstricción
Sirpa	Tromboxano, Prostacilina, SRL-A	HAP, Broncoconstricción, leucostasis pulmonar

Desórdenes sistémicos posiblemente relacionados con secreción de agentes humorales no identificados

Algunas enfermedades pulmonares, en particular el carcinoma broncogénico, en ocasiones se asocian con otros síndromes sistémicos en los que posiblemente estén involucrados mecanismos humorales.¹¹ Se desconocen los mecanismos íntimos de esta asociación pero sin duda representan un reto para su investigación en un futuro. Por razones de espacio me limito a señalar algunos ejemplos de esta condición en el cuadro VI.

Cuadro VI

Hormonas y pulmón. Desórdenes sistémicos posiblemente relacionados con secreción de agentes humorales no identificados

1. **Neuromusculares:** miastenia, Eaton-Lambert, polimiositis, miopatía
2. **Piel, tejido conectivo:** acantosis, escleroderma, osteoartropatía hipertrofica
3. **Hematológicas:** aplasia de células rojas, eritrocitosis, CID
4. **Vascular:** tromboflebitis
5. **Gastrointestinal:** úlcera duodenal en EPOC

En conclusión, no hay duda de que el pulmón en condiciones fisiológicas participa de manera activa en la regulación de la composición humoral de la sangre. Asimismo, en condiciones patológicas este órgano puede secretar a liberar una variedad de sustancias humorales y a través de ello ejercer un papel endocrino bien definido.

Referencias

1. Heinemann HO and Fishman AP. Non-respiratory functions of mammalian lung. *Physiol Rev* 1960; 49: 1-47.
2. Tierney DF. Lung metabolism and biochemistry. *Ann Rev Physiol* 1974; 36: 209-231.
3. Fishman AP and Pietra GG. Handling of bioactive materials by the lung. *New Engl J Med* 1974; 291: 884-890 y 953-959.
4. Hyman AL, Spannake EN, Kadowitz PJ. Prostaglandins and the lung. *State of the ART. Am Rev Respir Dis*. 1978; 117: 111-136.
5. Hyman AL, Mathe AA, Lippton HL and Kadowitz PJ. Prostaglandins and the lung. *Med Clinics of North Am*. 1981; 65: 789-808.
6. Fishman AP, Section Editor. Structure and function of pulmonary vascular endothelium. *Ann Rev Physiol* 1982; 44: 222-293.
7. Foster RE. Section Editor. Lung lipid metabolism. *Ann Rev Physiol* 1985; 47: 751-822.
8. Ryan Una S. Metabolic activity of pulmonary endothelium in endothelial cell function. Sparks HV. Section editor. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 263-277.

9. Bonikos DS, Bensch KG. Endocrine Cells of bronchial and bronchiolar epithelium. *Am J Med*. 1977; 63: 765-771.
10. Said SI. Endocrine role of the lung in disease. *Am J*. 194; 57: 453-465.
11. Merrill WW and Bondy PK. Production of biochemical marker substances by bronchogenic carcinomas. In symposium on recent advances in lung Cancer. Matthew RA. Guest Editor. *Clinics in Chest Medicine* 1982; 3: 307-320.
12. Pearce AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *The J of Histochemistry and cytochemistry*. 1968; 17: 303-313.
13. The biosynthesis of hormones by non-endocrine tumors. A. Reves J. *Endocr*. 1975; 67: 143-175.

V. Hormonas y sistema nervioso

JUAN MANUEL MALACARA*

El sistema nervioso central incluye una parte del sistema endocrino: el hipotálamo, que produce las hormonas neurohipofisarias: oxitocina y la vasopresina, y las hormonas hipofisiotrópicas, que controlan la liberación de las hormonas de la hipófisis anterior, de ellas han sido identificadas hasta ahora: la hormona liberadora de la tiotropina o TRH, la hormona liberadora de las gonadotropinas o LHRH, la somatostatina, la somatotrinina o GTF, la hormona liberadora de la corticotropina o CRF y la hormona inhibidora de la liberación de la prolactina o PIF.

La especificidad del origen de las hormonas era un paradigma de la endocrinología, destruido al localizarse varias hormonas en variados sitios del sistema nervioso central, lo que sugiere una función adicional como neurotransmisores o factores paracrinos. TRH se ha demostrado en la corteza cerebral, estructuras circuncorticales, la pineal, la médula espinal. Los efectos de TRH sobre el SNC sugiere que actúa como neurotransmisor y neuromodulador, en lo general tiene una actividad estimulante, e inyectado intraventricular y produce hipertermia. Su papel en la depresión no es muy claro, ya que en los pacientes deprimidos esta disminuida la respuesta de TSH a TRH. Se evalúa el efecto terapéutico de esta hormona en el shock espinal y en la atrofia muscular espinal por esclerosis lateral

* Académico numerario. Director. Instituto de Investigaciones Médicas.

amiotrófica, por un posible efecto estimulador en las neuronas de la columna intermediolateral espinal.

La LHRH se encuentra, además del hipotálamo y estructuras relacionadas, en el sistema límbico, incluyendo el hipocampo, la corteza cingulada, y el bulbo olfatorio. Se ha encontrado que facilita la conducta sexual. Por encontrarse en los ganglios simpáticos en la rana se le supone un papel como neurotransmisor.

La somatostatina es la hormona hipotalámica más obicua, se encuentra prácticamente en todo el sistema nervioso y en el tubo digestivo y páncreas. Su función neurotransmisora se considera como mensajero inhibitorio «clásico». En distintos sitios del sistema nervioso central induce depresión del índice de descargas sinápticas, hiperpolarización de las membranas postsinápticas y aumento de la conductancia membranal. En el hipocampo tiene efecto inhibitorio directo, facilitando la respuesta excitatoria de la acetilcolina pero no la del glutamato (Bloom y cols, 1985).

Las hormonas hipofisarias y las gastrointestinales se han detectado en distintas regiones del sistema nervioso central, por medio de métodos inmunológicos y por bioensayo. La mayoría de las endorfinas están contenidas en la b-LPH, cuya molécula y el ACTH se originan de un precursor común que es POMC. La b-LPH contiene la b-endorfina (61-91), la a-endorfina (61-76) y la gama-endorfina (61-77). La leu-encefalina está contenida en la POMC pero en el cerebro su distribución es diferente pues se origina también en los precursores denominados preproencefalinas A y B. La primera contiene a los péptidos met-encefalina y leu-encefalina; el último contiene la leu-encefalina y otros opioides potentes como la dinorfina y la b-neo-dinorfina. Así leu y met-encefalinas se originan tanto en PMOC y las dos proencefalinas.

Los opioides y los receptores a opiáceos se distribuyen en amplias regiones del sistema nervioso central, como la sustancia gris dorsal de la médula espinal (aférentes sensoriales primarias del dolor), en el núcleo vagal (vómito), en el locus ceruleus (principal de origen de las fibras noradrenérgicas sensoriales). Ello explica la euforia producida por la morfina y los efectos hipotalámicos. La b-endorfina en contraste se localiza principalmente en la hipófisis anterior y en el lóbulo intermedio, sitios de origen. El cerebro puede también formar b-endorfina a partir de b-lipotrofina. Las encefalinas son abundantes en el intestino y podrían participar en la movilidad intestinal, las encefalinas están contenidas en neuronas catecolaminérgicas del sistema nervioso autónomo y el cuerpo carotídeo.

Otros neuropeptidos del sistema endocrino difuso

En el sistema nervioso se han encontrado cantidades importantes de neuropeptidos que pertenecen al llamado «sistema endocrino difuso» (Feyter, 1938).

La sustancia P es un péptido de 11-aminoácidos descubierto en 1931 por von Euler y Gaddum, como un factor liberado con la estimulación vagal. Es estimulador potente de la contracción del músculo intestinal, no bloqueable por atropina y vasodilatador potente. Probablemente tiene función sensorial ya que se localiza en el asta dorsal de la médula, contenido que se agota con la rizotomía; también se encuentra en el ganglio radicular dorsal.

El péptido intestinal vasoactivo (VIP), postulado por Said en 1967 para explicar la vasodilatación e hipertensión de los pacientes con embolismo pulmonar, tiene 28 aa y es de la familia del glucagón, junto con la secretina, el PHI y el GIP. Es potente vasodilatador, relajante muscular y estimulante secretorio. Está ampliamente distribuido en los nervios autonómicos, y se origina en los cuerpos neuronales.

Otros péptidos fueron identificados pro Tanemoto y Mutt por el método de detección de C-amida terminal: El Péptido Histidina Isoleucina (PHI), de 27 aa con gran homología estructural con el VIP, y una distribución muy parecida, por lo que podrían haberse originado en un ancestro común.

El neuropeptido Y (NPY, Y = tirosina) de 36 aa y estructura similar al polipéptido pancreático. Está ampliamente distribuido en terminaciones neurales de diversos órganos y asociado con los nervios simpáticos, provoca vasoconstricción resistente bloqueo alfa-adrenérgico. En sitios presinápticos inhibe la liberación de norepinefrina, y en los postsinápticos facilita la respuesta del músculo liso vascular. Igual que el péptido flanqueador (homólogo de síntesis), se eleva en los tumores cromafines.

La galanina de 19 aa y amplia distribución en el sistema nervioso central, tiene un efecto directo contráctil sobre el músculo liso. Su distribución correlaciona fuertemente con los marcadores colinérgicos como la acetilcolinesterasa y la colina acetiltransferasa. Inhibe potentemente la liberación de dopamina y acetilcolina. Hay receptores a galanina en el hipotálamo ventral de la rata. Además estimula la liberación de hormona del crecimiento por un mecanismo mediado por epinefrina.

La motilina aislada por Brown en 1967, por su actividad estimulante de la motilidad de bolsas fúndi-

cas, tiene 22 aa. Localizado en el hipotálamo además del tubo digestivo, estimula la liberación de hormona del crecimiento por acción directa en la hipófisis (Mc Cann y col 1984).

Funciones neurales de las hormonas y péptidos cerebrales

Comportamiento. Diversas hormonas hipofisarias han sido implicadas en la adquisición o extinción de diversos tipos de comportamiento. En la rata se ha mostrado que vasopresina y ACTH restauran la capacidad de adquirir cierto tipo de comportamiento, en animales deficientes de ellas, en los humanos no hay datos concluyentes, aunque en algunos ancianos los análogos de la vasopresina facilitan la memoria a largo plazo. Hay neuronas centrales oxitocinérgicas, vasopresinérgicas y corticotropinérgicas en áreas del cerebro distantes de la neurohipófisis. El concepto de que las hormonas afectan el comportamiento necesita resolver aún varios problemas metodológicos (barrera hematoencefálica) y conceptuales (síntesis hormonal en el cerebro) antes de que pueda ser ampliamente aceptado.

Ingestión de alimentos. Además de las complejas aferentes metabólicas y neurales que controlan la ingesta alimentaria, diversos péptidos originados en el área pancreato-intestinal, pueden participar en la señal de la saciedad, como: glucagon, CCK, bombesina (GRP, péptido liberador de gastrina), el polipéptido pancreático y el TRH. Sin embargo hay muchas dudas respecto al papel fisiológico de estos péptidos.

Ingestión de líquidos. La angiotensina II, infundida en el tercer ventrículo induce ingestión de líquidos; la inhibición de su síntesis (captopril) o de su unión al receptor (saralasin), disminuyen la ingesta. La señal hormonal interacciona con la señal de osmolaridad en el control de la sed. La renina, que convierte en angiotensinógeno a angiotensina I, también se localiza en el tejido cerebral. Es interesante que la angiotensina II es homóloga de la urotensina, reguladora del control electrolítico del tiburón.

Termorregulación. El hipotálamo integra la regulación térmica: producción y disipación de calor; participa una linfocina (Interleucina 1) como pirógeno endógeno. El sistema hipotalámico tiene aferentes noradrenérgicas y serotoninérgicas. El TRH eleva la temperatura, y otros neuropéptidos la disminuye, como neurotensina, vasopresina y bombesina. Los opioides endógenos pueden elevar o disminuir la temperatura según la dosis y las condiciones ambientales.

Péptidos del sueño. Se han propuesto dos péptidos involucrados en la instalación y mantenimiento del sueño: el nonapéptido Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu (DSIP, péptido delta inductor del sueño), el otro causa sueño en el conejo: el acetil-muramilo-alanil-isoglutamilo-lisina. Diversos muramilo péptidos inducen sueño inyectados en el tercer ventrículo pero tales son característicos de las bacterias más que de los mamíferos, por lo que su papel no es claro.

Comportamiento sexual. Además de las hormonas esteroides, la LHRH estimula el comportamiento copulatorio en las ratas, y el ACTH tiene el mismo efecto. Por lo contrario la b-endorfina, la vasopresina y el CHR inhiben el comportamiento de receptividad en la rata.

Es de interés que se ha propuesto que el VIP tiene un papel importante en la erección. Los genitales de ambos sexos están ampliamente inervados por neuronas con alto contenido en VIP. La médula también contiene abundante VIP. Este puede ser responsable de la erección porque relaja el músculo liso peniano, y durante la estimulación sexual aumenta en la sangre de la vena dorsal profunda y los senos cavernosos del pene. Por otra parte el bloqueo colinérgico de los nervios sacros no afecta la erección, lo que indica que no es el único mediador de la función erectil. En la diabetes las neuronas VIPérgicas están reducidas.

En la hembra el VIP inhibe al músculo liso uterino y aumenta el flujo sanguíneo miometrial. La estimulación del clítoris aumenta el VIP circulante. Por tanto es razonable proponer que la respuesta secretoria y la congestión pélvica que acompañan la excitación sexual ocurren en respuesta al VIP.

Referencias

1. Bloom y cols. Neuropeptides: Interaction and diversities. Rec Prog Horm Res 1985; 41: 345.
2. Hokfelt T y cols. Neurons with multiple messengers with special reference to the neuroendocrine systems. Rec Prog Res 1986; 42: 1.
3. Mc Cann y cols. Interaction of brain peptides with the hypothalamus to alter anterior pituitary hormone secretion. En Labrie F, Proulx L. (eds) Endocrinology. Excerpta Medica, Amsterdam 1984; 185.
4. Allen JM y cols. Neuropeptide Y and its flanking peptide in human endocrine tumors and plasma. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1199.
5. Fine A. Peptides and Alzheimer's disease. Nature 1986; 319: 537.
6. De Souza y cols. Nature 1986; 319, 593.

VI. Hormonas y tejido adiposo

RICARDO QUIBRERA

Desarrollo del tejido adiposo

Se piensa que el tejido adiposo se puede crecer a partir de las células primitivas específicas de origen no mesenquimatoso, pero también se sabe que los fibroblastos del tejido conjuntivo acumulan lípidos hasta llegar a formar el adipocito maduro. Se ha descrito la presencia de estructuras asociadas con capilares en el tejido subcutáneo, las cuales constituyen un sistema vascular conectado a vénulas y arteriolas vecinas. Estas estructuras tienen células que muestran acumulaciones lipídicas intracelulares; también se ha advertido la asociación de capilares con células mesenquimatosas; por esta razón han recibido el calificativo de órganos retículo-endoteliales.

En la cámara de la oreja del conejo se ha observado que el desarrollo del tejido adiposo se inicia después de un período de inflamación y del establecimiento de vascularización. Este tejido adiposo aparece como la acumulación de gránulos y pequeñas gotas retráctiles en el citoplasma de células alargadas, similares a fibroblastos. En etapas más avanzadas, el número de gránulos aumenta, formando una gota lipídica que ocupa la mayor parte del citoplasma y empuja al núcleo hacia la periferia. Existe dependencia de la diferenciación de los adipocitos con la vascularización y con la existencia de posibles componentes sanguíneos.

Se sabe que en la rata se registra un aumento en el número de adipocitos maduros, entre la última semana de vida fetal y la primera semana después del nacimiento. La formación de éstos se produce a partir de una población de fibroblastos en proliferación. Sin embargo, los datos experimentales no permiten concluir si los adipocitos se originan en células primitivas de mesénquima, o si alguna población de fibroblastos se diferencia a células grasas.

Un sistema experimental conveniente para estudiar la diferenciación del adipocito es el que se derivó de las líneas celulares 3T3, 3T6 y 3T12. La línea celular 3T3 es sensible a la inhibición de la proliferación por densidad de saturación, forma cultivos en superficie capaces de permanecer estables por largos períodos y constituyen material ideal para el estudio del desarrollo y la diferenciación del adipocito.¹²

Acciones hormonales y enzimáticas

El tejido adiposo es regulado por diferentes hormonas y enzimas que influyen en las acciones lipogénicas y lipolíticas mediante el control de la síntesis, almacén, liberación y degradación de las grasas. Estas son sustancias de origen biológico, insolubles en agua, entre las que mencionamos: 1) los ácidos grasos, 2) los glicéridos, 3) los fosfolípidos, 4) los glucolípidos, 5) las lipoproteínas y 6) los esteroides. Se llaman ácidos grasos indispensables al ácido linoléico, al ácido linolénico y al ácido araquidónico porque el organismo no los puede sintetizar; no se usan con fines energéticos sino que son precursores de fosfolípidos y de prostaglandinas, su consumo insuficiente se asocia con prevalencia alta de aterosclerosis. Los fosfolípidos incluyen al ácido fosfórico, la colina; las lecitinas, las cefalinas y las esfingomielinas; se asocian a proteínas para formar la membrana celular y subcelular, favoreciendo el transporte de nutrimentos al interior de la célula. Los glucolípidos y las lipoproteínas son transportadores plasmáticos de diferentes sustancias y nutrientes; actuando sobre receptores celulares específicos. Los lípidos cíclicos o esteroides; como el colesterol son precursores de vitaminas; hormonas, (estrógenos, andrógenos, progesterona, aldosterona y cortisol) y sales biliares.³

A continuación se describen las hormonas que afectan la lipólisis: La estimulación rápida inducida por: Epinefrina, Nor-epinefrina, ACTH, Glucagon, Secretina, Alfa MSH, Beta-MSH, Metibantina, TSH, LH, Somatomatropina corionica, Arginina (vasopresina), Serotonina, Glucoesteroides y H. Tiroideas; la estimulación lenta se induce por Cortisona y Hormona de crecimiento; en tanto que la Insulina, Prostaglandina (PGE), Acido nicotínico y Bloqueadores Beta adrenérgicos producen supresión.

Como puede notarse, son múltiples las hormonas que afectan estos procesos que modifican la captación o liberación de lípidos de acuerdo a excesos o necesidades para regular el aporte energético o bien dar los elementos para la formación de otros tejidos u hormonas.

Las hormonas más importantes en los procesos metabólicos grasos tienen las siguientes funciones: La insulina es lipogénica y antilipolítica; la adrenalina es lipolítica y secundariamente termogénica, la triyodotironina es termogénica y lipolítica además aumenta la actividad y potencia de la acción de los receptores. Beta adrenérgicos. La estimulación Beta adrenérgica aumenta el sistema de adenilciclasa y este aumento lipólisis. Se ha descrito que el tejido adiposo contiene

andrógenos y estrógenos; la dehidroepiandrosterona es el esteroide más abundante después del colesterol; y además capta con mayor avidez la progesterona que el cortisol. Con excepción del cortisol, todos los esteroides hormonales se encuentran en mayor proporción en el adipocito que en la sangre.⁴

Los estrógenos tienen efecto lipolítico y los andrógenos favorecen lipogénesis, pero su aromatización conduce a veces al efecto inverso; el cortisol tiene efecto permisivo sobre la lipólisis desencadenada por otras hormonas (catecolaminas, glucagon, ACTH y H. de crecimiento) pero a veces actúa como lipogénico. Los estrógenos administrados en hombres con cáncer de próstata aumentan el número de adipocitos en los glúteos, lo cual sugiere un efecto regional y selectivo.

Existen cuatro enzimas que actúan en los esteroides del adipocito: 1. La aromatasas que transforma andrógenos en estrógenos (más activa en el tejido adiposo del abdomen de la mujer). 2. La 17-Beta-reductasa que regula el equilibrio androstenediona-testosterona y estrona-estradiol (A-T/E1-E2) y su presencia contrasta con la posible ausencia de 5-Beta-reductasa. 3. La 2-hidroxi-lasa, generadora de catecol-estrógenos que está disminuida en el adipocito del obeso y 4. La 11-Beta-hidroxi-dehidrogenasa, que oxida al cortisol en cortisona.

Es muy importante mencionar que las hormonas sexuales afectan notablemente la distribución del tejido adiposo en diferentes regiones de hombres y mujeres, sabemos que:

La distribución del tejido adiposo en el cuerpo humano es de predominancia en la mitad superior en los hombres y se debe a hipertrofia; en mujeres y en niños, la obesidad es ginecoide y se debe a hiperplasia; predomina en la mitad inferior; en la pubertad femenina al aumentar los estrógenos y la progesterona en forma concomitante aumenta el volumen y número de los adipocitos; en la pubertad masculina predominan los andrógenos, esto induce a una reducción del número y volumen de los adipocitos. La testosterona es la responsable de la disminución del tejido adiposo trocantereo y del aumento del tejido adiposo deltoideo.

Los corticoides influyen, estimulando la formación del tejido graso abdominal y la proliferación de preadipocitos en la médula ósea, con disminución selectiva de adipocitos en la región glútea; en dosis suprafisiológicas disminuyen la masa muscular y aumentan masa grasa en el cuello y parte alta del tronco, en detrimento de los miembros y glúteos (la misma acción es de los andrógenos sobre la grasa, pero éstos aumentan la masa muscular). La adrenalina aumenta la lipólisis de los adipocitos

de región deltoidea de mujeres con obesidad androide y ginecoide y la de los adipocitos de la región trocanterea de las obesas ginecoides pero disminuye la lipólisis de los adipocitos trocantereos de las obesas androides.^{5,6}

Algunas hormonas gastrointestinales tienen diferentes acciones sobre el proceso lipólisis/lipogénesis; las más conocidas son: El polipéptido inhibidor gástrico (GIP) que antagoniza los efectos lipolíticos del glucagon y de la secretina, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) que libera insulina, glucagon, hormona de crecimiento y prolactina; el glucagon inhibe el apetito y aumenta la lipólisis, disminuye el depósito de grasas e incrementa la producción de calor; la colecistocinina, la neurotensina y la bombesina producen saciedad; la insulina aumenta el apetito.⁶

Obesidad y diabetes mellitus

El desequilibrio entre el almacén y el gasto de ácidos grasos puede llevar a obesidad y los posibles factores etiológicos de este problema son: Hiperlipogénesis (disminución de hormonas lipolíticas, y adipocito funcionalmente defectuoso que no induce lipólisis; esto conduce a las siguientes consecuencias metabólicas: Disminución de la sensibilidad a la insulina (músculo y tejido adiposo), Hiperinsulinemia, disminución de tolerancia a la glucosa, Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, respuesta disminuida a hormona de crecimiento, resistencia a la cetosis y aumento de secreción de 17-hidroxisteroides.

Como se puede ver en el cuadro 1, tomando en cuenta la cantidad y el tamaño del adipocito, la obesidad se clasifica en hiperplásica e hipertrofica; la obesidad hiperplásica aparece desde la primera infancia; es periférica y central y está aumentado el número y el tamaño de los adipocitos; la clase hipertrofica se inicia en los adultos, es grasa de acúmulo en el tronco y solamente está aumentado el tamaño del adipocito; pero no su número. Recientemente la obesidad se clasifica de acuerdo al sitio abdominal de depósito; así tenemos la obesidad de grasa visceral y la obesidad de grasa subcutánea,⁷ el depósito graso se demuestra mediante tomografía axial computada abdominal a nivel umbilical; se ha demostrado que el predominio de grasa visceral produce mayores anomalías en el metabolismo de la glucosa (D. Mellitus) y de los lípidos (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). En sujetos de la misma edad y sexo el adipocito en el obeso es de mayor tamaño que en el no obeso; el número de células grasas es mucho

Cuadro I

Obesidad y adipocito		
Morfología	Hiperplasia	Hipertofia
	Niños: aumento en número y tamaño	Adultos: aumento en tamaño
Localización del adipocito	Subcutánea	Visceral
Relación al sexo y distribución	Ginecoide Mitad inferior, glóteos y muslos	Androide Abdominal y mitad superior
Alteraciones metabólicas	++	++++

mayor en niños y en adolescentes obesos que en los no obesos. En las mujeres embarazadas también los adipocitos son de mayor tamaño; tanto en el obeso como durante el embarazo se ha encontrado hiperinsulinemia; la unión de insulina marcada con I-125 al adipocito (afinidad) está disminuida en un 50 por ciento y el número de receptores a la insulina también está muy disminuido.⁹ (Cuadro II).

La disminución de los receptores celulares produce una resistencia a la acción fisiológica de la insulina que induce la hiperinsulinemia; la misma disminución de receptores en diferentes células altera la afinidad y la sensibilidad con disminución de los efectos biológicos naturales secundarios a contrarregulación negativa o baja; esto podría explicar la hiperglucemia y no se sabe si el mismo exceso de insulina es causa o efecto de la lipogénesis y de la obesidad.

Los efectos insulinoideos de los anticuerpos del receptor a la insulina se describen en el cuadro III; como puede observarse, son múltiples las relaciones funcionales y patológicas de la insulina y el sistema inmune con el adipocito; las células precursoras del adipocito; músculo, fibroblasto, pericitos y diferentes células neoplásicas, reflejan importancia general, enzimática y hormonal en diferentes procesos biológicos.

En la obesidad además de la marcada resistencia a la insulina; reflejada como hiperinsulinemia; existe una respuesta aumentada a la administración de glucosa, reducción de la captación de glucosa, reducción de la captación de glucosa inducida por insulina y también disminución de la supresión que la insulina realiza sobre la producción hepática de glucosa. El defecto metabólico responsable de la resistencia a la insulina en

Cuadro II

Tamaño del adipocito, número de receptores y niveles plasmáticos de insulina, durante una curva oral de tolerancia a la glucosa en sujetos normales, obesos, diabéticos y embarazadas

	Promedio del tamaño del adipocito (μ)	Número de receptores	Insulina plasmática (μ U/ml)
Controles normales	60 \pm 13	117 000	176 \pm 18
Embarazadas normales	71 \pm 6	57 500	198 \pm 28
Obesos	79 \pm 10	55 000	219 \pm 30
Obesas embarazadas	81 \pm 6	31 000	268 \pm 16
Diabéticos	69 \pm 12	70 000	195 \pm 28
Diabéticas	77 \pm 6	37 500	*

Modificado de: Lenti, G. y col. «Insulin receptors in human adipocyte: variations in diabetic states». En: *Diabetes and Obesity*. Ed. Vague J. and Vague Ph, Excerpta medica, Amsterdam 1979, pág. 201

el humano obeso es una alteración primaria de la sensibilidad del postreceptor del músculo esquelético debido a una disminución de la capacidad de almacenamiento de la glucosa, también se invoca que esta hiperinsulinemia se deba seguramente, en forma indirecta a una respuesta de la célula beta a la hiperaminoacidemia que se encuentra en la obesidad, el estado de resistencia a la insulina está asociada con la diabetes mellitus no insulino dependiente del adulto obeso.⁹ El ejercicio físico mejora las alteraciones antes mencionadas. En el adipocito aunque los resultados son contradictorios; se ha encontrado que la masa grasa total y el tamaño celular disminuyen; la respuesta lipolítica de la norepinefrina aumenta; esto, al compararlo con individuos sedentarios como controles. El adipocito del animal entrenado físicamente metaboliza 2 a 3 veces más glucosa que el no entrenado.¹⁰

Como hemos visto; el tejido adiposo es un elemento celular altamente activo; regulado por hormonas, enzimas y nutrientes. Cuando existe un desequilibrio homeostático la disfunción metabólica se traduce en diferentes problemas patológicos comunes como son la obesidad; la diabetes mellitus tipo II (no insulino dependiente); las dislipemias, la hiperuricemia y la aterosclerosis.

Cuadro III

Efectos semejantes a insulina de anticuerpos del receptor de insulina

Efectos biológicos	Tipos celulares estudiados
Estimulación de procesos de transporte (2-Deoxiglucosa)	Adipocitos, células 3T3-L1, músculo, fibroblastos Adipocitos
Estimulación de procesos enzimáticos	
Fosforilación del receptor de insulina	Células T3-L1
Fosforilación de proteínas citoplasmáticas	Adipocitos, células 3T3-L1
Glucógeno sintetasa	Adipocitos, hepatocitos, músculo
Aminotransferasa de tirosina	Células de hepatoma
Deshidrogenasa piruvato	Adipocitos
Carboxilasa acetil-CoA	Adipocitos
Lipoproteína lipasa	Células 3T3-L1
Estimulación del metabolismo de glucosa	
Incorporación de glucosa a glucógeno	Adipocitos, células 3T3-L1, músculo
Incorporación de glucosa a lípidos	Adipocitos
Oxidación de glucosa a CO ₂	Adipocitos
Estimulación de síntesis macromolecular	
Incorporación de leucina a proteína	Adipocitos, fibroblastos humanos
Incorporación de uridina a ARN	Células de hepatoma
Incorporación de timidina a ADN	Células de hepatoma, células de melanoma, pericitos retinales
Efectos diversos	
Inhibición de lipólisis	Adipocitos
Estimulación de secreción de glucosaminoglucano	Células de condrosarcoma

Tomado de: King and Kahn. *Control of animal cell proliferation*. Academic Press Inc. 1985, pág. 217

Referencias

- Kuri-Harcuch W, Castro Muñoz-Ledo F. Diferenciación adipocítica de las células 3T3. *Rev Invest Clin Mex* 1984; 36: 377-388.
- Kuri-Harcuch W, Argüello C, Marsh-Moreno M. Extracellular Matrix Production by mouse. 3T3-F442 A Cells during adipose differentiation in culture. *Differentiation* 1984; 28: 173-178.
- Bourges H. Los lípidos. *Cuadernos de Nutrición* 1981; 5: 33-41.
- Llamas R. Relación Metabólica entre la lipólisis y el consumo de oxígeno en el tejido adiposo epididimario de la rata. *Gac Med Mex* 1986; 122: 175-180.
- Vague J. Acción de las hormonas esteroideas sobre el tejido adiposo humano. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 1985; 19: 8-24.
- Bjorntorp P. Adipose tissues in obesity. Willendorf Lecture. International Congress of obesity; New York 1983.
- Matsuzawa Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. A novel classification: Visceral fat obesity and subcutaneous fat obesity. In: *Recent advances in obesity research*: V Ed. Berry-Blondheim-Elisshow-Shafir. Proc. Of the V Int. Congress of obesity. 1986; 92-96.
- Hirsch J, Knittle J. Cell lipid Content and cell number in obese and non-obese human Adipose tissue. *J Clin Invest* 1966; 45: 1023-1035.
- Waldhausl WK, Bratusch-Marrain-P. Factors regulating the disposal of an oral glucose load in normal; diabetic and obese subjects. *Diabetes/Metabolism Rev.* 1987; 3(1) 79-100.
- Horton ES. Exercise and Physical Training: Effects on Insulin Sensitivity and Glucose Metabolism. *Diabetes/Metabolism Rev.* 1986; 2: 1-15.

RECOMENDACIONES DIETARIAS ACTUALIZADAS*

Séptima edición de Recomendación Dietary Allowances (1980)*

Largamente esperada, la séptima edición de esta imprescindible obra de referencia fue lanzada el 31 de octubre de 1980. Con la edición actualización de los editores se reproducen aquí los principales cuadros con los requerimientos nutricionales establecidos y recomendaciones dietéticas para las principales categorías de la población. Este trabajo fue elaborado por el Departamento de Medicina de la Academia Nacional de Medicina considerándose independiente el estudio de la población concurriendo a la publicación con el mismo título y en esta obra. Las técnicas gubernamentales en materia de alimentación, como información esencial para normar el criterio médico y preventivo en esta área.

CATEGORÍA	EDAD EN AÑOS Y CONDICIONES		PESO (kg)	ESTADUAL (cm)	PROTEÍNA (g)	VITAMINAS LIPOSOLUBLES			VITAMINAS HIDROSOLUBLES										MINERALES									
	MA	FE				VITAMINA A (mg)	VITAMINA D (mg)	VITAMINA E (mg)	VITAMINA K (mg)	C (mg)	TIAMINA (mg)	RIBOFLAVINA (mg)	NICOTINA (mg)	BIOTINA (mg)	ácido fólico (mg)	ácido ascórbico (mg)	ácido nicotínico (mg)	ácido pantoico (mg)	ácido fólico (mg)	Ca (mg)	P (mg)	Mg (mg)	Fe (mg)	Zn (mg)	I (mg)	Se (mg)		
Lactantes	0-6-3	8	85	71	13	14	375	10	4	3	30	0.3	0.4	0.5	6	0.4	25	0.3	400	300	45	6	5	40	15			
	6-11-9	9	71	71	14	14	400	10	4	3	35	0.4	0.5	6	0.4	25	0.3	400	300	45	6	5	50	15				
Mujeres	1-3	13	80	100	14	14	400	10	6	15	40	0.7	0.8	9	1.0	50	1.0	800	800	80	10	10	70	20				
	4-6	18	100	120	18	18	400	10	7	20	45	0.9	1.0	11	1.1	60	1.0	800	800	120	15	15	100	20				
	7-10	28	132	152	28	28	300	10	7	30	50	1.0	1.1	12	1.3	70	1.0	800	800	120	15	15	150	20				
Varones	11-14	45	137	157	45	45	1 000	10	10	45	50	1.3	1.5	17	1.7	150	2.0	1 200	1 200	120	15	15	150	30				
	15-18	52	176	196	52	52	1 000	10	10	45	60	1.3	1.5	18	1.8	200	2.0	1 200	1 200	120	15	15	150	30				
	19-24	72	176	196	52	52	1 000	10	10	45	60	1.3	1.5	17	1.7	180	2.0	1 200	1 200	120	15	15	150	30				
	25-30	79	176	196	43	43	1 000	5	10	40	60	1.3	1.7	19	2.0	200	2.0	1 200	800	150	10	15	150	30				
	31-35	77	173	193	5	5	1 000	5	10	40	60	1.2	1.4	15	2.0	200	2.0	800	800	150	10	15	150	30				
Mujeres	15-18	55	103	123	44	44	800	10	8	45	50	1.1	1.3	15	1.4	150	2.0	1 200	1 200	120	15	15	150	45				
	19-24	58	144	164	44	44	800	10	8	40	60	1.1	1.3	15	1.4	180	2.0	1 200	1 200	120	15	15	150	35				
	25-30	58	144	164	44	44	800	10	8	40	60	1.1	1.3	15	1.4	180	2.0	800	800	120	15	15	150	35				
	31-35	45	140	160	30	30	800	5	8	45	60	1.0	1.2	13	1.4	180	2.0	400	400	150	10	12	150	35				
Chicas y adolescentes	Primeros 6 meses	60	800	10	10	43	70	1.0	1.4	17	2.2	400	2.2	1 200	1 200	120	20	15	175	45								
Lactantes	Segundos 6 meses	62	1 200	10	11	65	90	1.6	1.7	20	2.1	200	2.4	1 200	1 200	120	15	19	200	75								

* Recomendación Dietary Allowances, c. 1980, por National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, D.C., U.S.A. (1980) y sus ediciones posteriores.

1. Unidades administrativas usadas, con la intención de evitar variaciones individuales entre personas normales, bajo condiciones administrativas normales.

2. (1975) Tasa de referencia para población estadounidense obtenidas por WOMES II (adultos), y de datos de Hamill y col.

3. Unidades de retinol: 1 U.R. = 1 µg de retinol; 6 µg de beta-caroteno.

4. Unidades de ácido fólico: 1 U.F. = 1 µg de ácido fólico.

5. Unidades de ácido nicotínico: 1 U.N. = 1 mg de ácido nicotínico + 1 U.C.E.

6. Unidades de mineral: 1 U.S. = 1 mg de mineral; 60 mg de triptófano diario.

*Traducción por cortesía del

Doctor Silvestre Frenk