

CAPÍTULO 1

TEJIDO ADIPOSO Y OBESIDAD. UNA VISIÓN ACTUAL

S. Monereo Megías, J. Álvarez Hernández y B. Moreno Esteban

Nuestra capacidad de supervivencia como especie demuestra que el genoma humano permite un excelente nivel de adaptación a cualquier ambiente, incluso al más desfavorable, como los representados por las largas épocas de frío y hambre que ha pasado la Humanidad. La teoría de seres “*metabólicamente ahorrativos*”, seleccionados durante años a lo largo de la historia, especialmente dotados para sobrevivir en estados de carencia, cobra visos de realidad al observar la evolución del hombre en los últimos años, en la que asistimos al crecimiento universal, espectacular e imparable del sobrepeso, la obesidad y la diabetes tipo 2 (DM2). Este fenómeno, sin duda ligado a esa capacidad de supervivencia escrita en nuestros genes, tiene clarísima relación con los cambios socio-culturales y del estilo de vida que nos han llevado a una sobrealimentación y a una reducción drástica de la actividad física. La obesidad surge cuando ese exceso de energía en forma de triglicéridos se acumula en el adipocito, incrementando no sólo su tamaño, sino induciendo la aparición de nuevos adipocitos como resultado de un aumento en la diferenciación de células adiposas precursoras (preadipocitos). La disponibilidad ilimitada de alimentos densamente energéticos, baratos y asequibles, que existen en la actualidad, sobre todo, en países ricos, no tiene precedentes en la historia de la Humanidad, y hace que

la capacidad de almacenaje del adipocito se convierta en un importante determinante de la salud humana. Hoy en día sabemos que cuando se sobrepasa esa capacidad máxima de almacenamiento o se alteran los mecanismos que lo regulan, bien por condicionamiento genético o bien inducido por el propio cambio ambiental, la propia dieta genera, además de la obesidad en sí misma, una situación metabólica desfavorable o tóxica, en la que los triglicéridos, al igual que ocurre en la lipodistrofia por falta de adipocitos, se acumulan de forma ectópica en otros tejidos, fundamentalmente hígado y músculo, produciendo diferentes grados de resistencia insulínica y síndrome metabólico, con el consiguiente incremento de morbilidad cardiovascular. El tipo de obesidad, la intensidad y las consecuencias metabólicas son diferentes según la edad y el sexo, y van a depender de factores genéticos (hereditarios o adquiridos) y medioambientales de todo tipo, que van desde el grado de nutrición intraútero hasta los movimientos migratorios, pasando por el clima, disponibilidad de alimentos, tipo de actividad y ocio, etc. Desde el punto de vista de su influencia en el riesgo cardiovascular (RCV), sabemos que la distribución de la grasa corporal es un factor fundamental, siendo la grasa intra-abdominal la que más alteraciones metabólicas produce, lo que condiciona que el RCV sea mayor en sujetos con obesidad central que en aquellos

que acumulan grasa subcutánea de forma periférica.

TEJIDO ADIPOSO Y SUS PARTICULARIDADES

El tejido adiposo (TA) es el único tejido del cuerpo que puede cambiar su tamaño tras haber alcanzado la vida adulta, con capacidad de aumentar el volumen y el número de células, dependiendo de la necesidad de almacenar energía. Un sujeto delgado puede tener 35 millones de adipocitos, conteniendo cada uno de ellos alrededor de 0,4 a 0,6 μg de triglicéridos (TRG), y en un superobeso se pueden alcanzar los 125 millones de células, con un contenido doble de hasta 1,2 μg de TRG por célula. Es un tejido muy vascularizado, al que llega una cantidad elevada de flujo sanguíneo, representando hasta un 7% del gasto cardíaco, y pudiendo alcanzar en el caso de obesos mórbidos hasta un 30%, hecho a su vez relacionado con los problemas hemodinámicos típicos de la obesidad, como HTA, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Presenta, asimismo, nódulos linfoides en cantidad variable, dependiendo de la zona, siendo muy abundantes en la grasa mesentérica, que influyen en la capacidad secretora del propio TA, induciendo la expresión de receptores de Factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en los adipocitos más próximos, estando implicados en funciones inmuno-lógicas y respuesta inflamatoria. Está innervado por doble partida sensorial y simpática, ésta última íntimamente relacionada con fenómenos de lipólisis. La función principal del TA es almacenar TRG, que provienen en su mayoría de los quilomicrones de la dieta y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) del hígado. La enzima clave es la lipoproteinlipasa (LPL), sintetizada en el propio adipocito, que hidroliza los triglicéridos convirtiéndolos en ácidos grasos libres que son captados por las mismas células, convirtiéndolos posteriormente en grasa.

La actividad y expresión de esta enzima es hormono-dependiente y presenta diferente sensibilidad dependiendo de la zona corporal, siendo la insulina y los glucocorticoides sus principales reguladores estimulantes. La hormona de crecimiento (GH), la testosterona, las catecolaminas TNF- α la inhiben.

La insulina es la hormona más importante en el control y mantenimiento del TA. Actúa facilitando el acúmulo de TRG mediante el estímulo de la LPL, inhibiendo la lipólisis, aumentando la captación de glucosa y actuando en la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros.

Los TRG almacenados en el tejido adiposo en forma de grasa constituyen la mayor reserva energética del organismo. Son un combustible compacto por su elevada densidad energética, ya que prácticamente no precisa agua para almacenarse, a diferencia del glucógeno que se almacena como un gel, precisando 2 g de agua por cada gramo de glucógeno, aportando unas 9 kcal/g al oxidarse, lo que lo convierte en un eficaz almacén energético transportable, es decir, permite la movilidad y disponibilidad de uso en cualquier momento, y está especialmente diseñado para sobrevivir en momentos de ayuno y escasez de alimentos. Durante fases de ayuno prolongadas, la supervivencia viene determinada por la masa adiposa total, de forma que un sujeto delgado morirá a los 60 días de haber iniciado un ayuno, frente a los más de 300 que puede sobrevivir un obeso (Tabla 1).

Además de esta función de almacén energético, durante estos años se han acumulado toda una serie de evidencias que han demostrado que este tejido actúa como un órgano endocrino que libera hormonas a la sangre en respuesta a estímulos extracelulares y cambios metabólicos, así como a factores locales con acción paracrina y autocrina. Estos factores están fuertemente implicados en los procesos de homeostasis

Tabla 1. Distribución de los depósitos endógenos de energía en un hombre de 70 kg.

<i>Tejido</i>	<i>Fuente energética</i>	<i>Gramos</i>	<i>Calorías</i>
Adiposo	Triglicéridos	13.000	120.000
Hígado	Triglicéridos	50	450
	Glucógeno	100	400
Músculo	Triglicéridos	300	2.700
	Glucógeno	500	2.000
Sangre	Glucosa	15	60
	Triglicéridos	4	35
	Ácidos grasos libres	0,5	5

energética, actuando en tejidos diana, como el cerebro, hígado, célula β pancreática o músculo esquelético, con la finalidad de adaptar el almacenaje de energía a las necesidades, modulando la ingesta, la secreción y acción de la insulina, el gasto energético, etc. Entre los factores secretados se encuentra la leptina, hormona que, actuando a través de receptores hipotalámicos, regula el apetito, el gasto energético y la respuesta neuroendocrina al ayuno, e interviene en funciones vitales, como la reproducción, la respuesta inmunológica, la hematopoyesis, la angiogénesis, la transcripción del gen de la insulina, la secreción de insulina y del metabolismo de los ácidos grasos libres. Otros factores secretados son hormonas sexuales y glucocorticoides, angiotensinógeno, adiposina (ASP) y citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α , potente inhibidor de la diferenciación del adipocito, que actúa aumentando la resistencia insulínica, la interleuquina 6 (IL-6), el factor de crecimiento (TGB- β), los PPAR- γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), el factor inhibidor de la activación del plasminógeno-1 (PAI-1) y la adiponectina, que actúa como un importante regulador de la sensibilidad a la insulina, encontrándose niveles disminuidos en obesos asociados a diabetes, resistencia, etc. En resumen, podríamos decir que el tejido adiposo no sólo representa la reserva energética que nos permite sobrevivir al ayuno y nos defiende del frío y de

agresiones externas, sino que representa un verdadero órgano neuroendocrino, interactuando de forma permanente con el resto de los órganos para preservar la vida y las funciones vitales de la perpetuación de la especie, como la ingesta de alimentos, la reproducción, la inmunidad, etcétera (Fig. 1).

ADIPOGÉNESIS

El tejido adiposo (TA) está presente en prácticamente todas las especies animales, no sólo los mamíferos. Se distinguen dos grandes tipos de TA: el denominado tejido adiposo marrón (TAM), muy escaso en humanos, formado por adipocitos multilobulares con gran cantidad de mitocondrias que expresan cantidades elevadas de proteínas desacoplantes (UCPs), con una actividad primordialmente termogénica, y el tejido adiposo blanco (TAB), el más abundante del organismo, distribuido en tres áreas anatómicas –subcutánea (inguinal, dorso subcutáneo, axilar e interescapular), dérmica (formando una capa continua) e intraperitoneal (mesentérica, omental, perirenal, retroperitoneal, epididímic y parametrial)–, cuya actividad principal es la de servir de reservorio energético, controlando la ingesta de energía y su distribución según las necesidades. En los humanos representa del 9 al 18% del peso en hombres, y del 14 al 28% en mujeres, pudiendo sobrepasar el 60-70% en sujetos obesos.

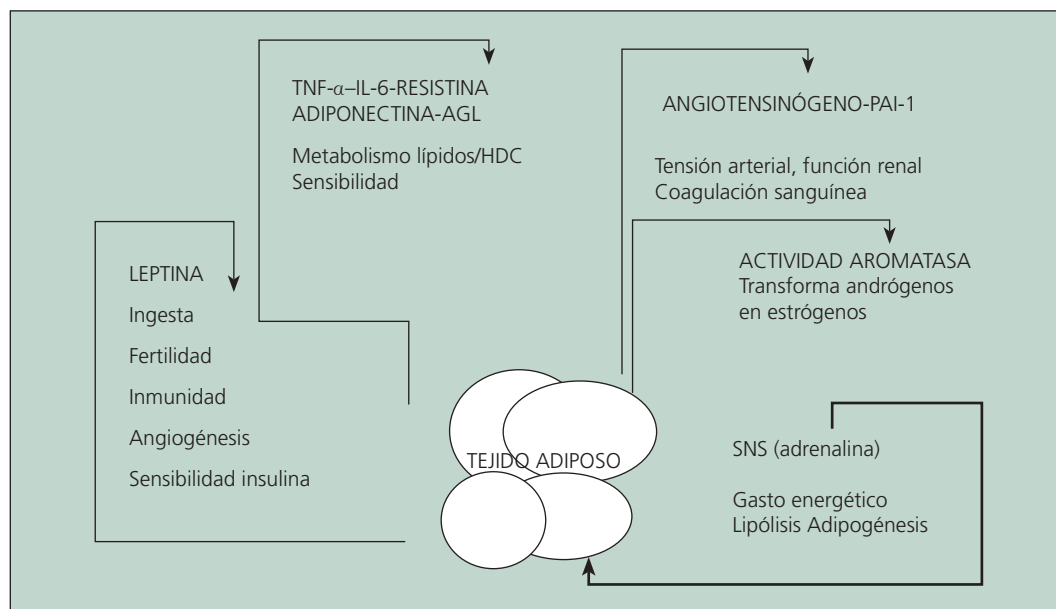


Figura 1. Funciones del tejido adiposo.

El desarrollo del TA es un proceso continuo que comienza antes del nacimiento, pudiéndose generar nuevos adipocitos a lo largo de la vida en respuesta a estímulos varios, como la sobrealimentación global o la ingesta de ciertos alimentos con alto contenido en grasa. Diversos estudios en modelos de inducción de obesidad indican que el adipocito, en respuesta al exceso de energía, aumenta inicialmente su tamaño (hipertrofia) y, posteriormente y de forma lenta, se incrementa en número (hiperplasia). Ambos procesos ocurren durante fases de balance energético positivo y el desarrollo de obesidad. Hasta la actualidad no se conoce que *in vivo*, salvo en algunos pacientes con cáncer, se produzca desaparición de adipocitos por apoptosis o fenómenos de desdiferenciación, lo que hace que la hiperplasia de tejido adiposo sea un fenómeno irreversible y que se asocie a las formas más graves de obesidad y a los peores resultados en su tratamiento. La proliferación de tejido adiposo se entiende a partir de la transformación de células precursoras o preadipocitos en adipocitos,

ya que tampoco se conocen fenómenos de replicación de adipocitos maduros.

El origen embrionario de las células grasas no es del todo conocido, como tampoco lo son los mecanismos celulares que llevan a la transformación de este tipo de células en adipoblastos y adipocitos. Varios estudios parecen confirmar su procedencia de un precursor embrionario multipotente común, capaz de producir adipocitos, condrocitos, osteoblastos y miocitos, existiendo importantes diferencias moleculares y bioquímicas dependiendo del tipo de depósito graso.

La adipogénesis comienza con el crecimiento y proliferación de preadipocitos, células similares a los fibroblastos, bajo el estímulo de sustancias de origen diverso, principalmente insulina y glucocorticoides, capaces de inducir la transformación. Una vez iniciado el proceso, se pone en marcha la expresión de numerosos genes característicos de los adipocitos, y al mismo tiempo se reprimen genes inhibitorios de la adipogénesis o que son innecesarios en el adipocito

maduro. En gran medida muchos aspectos de la adipogénesis pueden considerarse como una cascada de expresión génica, regulada por diferentes factores de transcripción, que llevan a una célula embrionaria hasta una célula madura altamente especializada. El crecimiento y función del adipocito varía dependiendo de la zona anatómica. Las células grasas mesentéricas son más pequeñas, con menor sensibilidad a la insulina y con una sensibilidad lipolítica más elevada que las del TA subcutáneo.

Aunque los mecanismos moleculares implicados en el proceso no son bien conocidos, se ha sugerido un modelo que incluye básicamente cuatro etapas interrelacionadas entre sí, sobre las que influyen toda una serie de factores, como la edad, el tipo de TA, las hormonas sexuales, la cantidad de carbohidratos o grasas de la dieta, el tipo de grasas y la presencia de glucocorticoides e insulina.

1. El proceso se inicia con la proliferación de células embrionarias (fibroblastos) en preadipocitos (PA).
2. Inhibición del crecimiento. Una vez que los PA alcanzan un tamaño determinado, las células sufren inhibición por contacto y cesan su crecimiento. Los glucocorticoides juegan un papel fundamental en esta etapa.
3. Expansión clonal. Tras frenarse el crecimiento, se producen varias rondas de replicación del ADN y duplicación celular. En este proceso juega un papel primordial el E2-F, un factor de transcripción modulado por la proteína supresora del retinoblastoma (Rb).
4. Diferenciación o fase en la que al cesar la expansión clonal se inicia la activación transcripcional coordinada de genes específicos del adipocito, que conducen a la expresión de la LPL y a la adquisición del fenotipo del adipocito maduro.

Hasta ahora conocemos una serie de factores de transcripción que actúan como reguladores de este proceso: las C/EBPs (α , β , γ) (CCAAT/enhancer binding proteins), los PPAR- γ y el factor SREBP1 (ADD1/sterol regulatory element binding protein 1). Los dos primeros son cruciales, actuando de forma sinérgica para conseguir un adipocito maduro con sensibilidad y respuesta adecuada a la insulina. En fase terminal, los adipocitos adquieren sensibilidad a la insulina, detectándose un aumento en el número de receptores de insulina, así como de transportadores de glucosa (GLUT-4). También adquieren la capacidad de lipólisis, detectándose un incremento de la expresión y una actividad de las enzimas implicadas en este proceso, como la lipasa hormonosensible (LHS), así como de receptores adrenérgicos β_2 y β_3 (Fig. 2).

La expresión de los factores PPAR- γ , principalmente PPAR- γ_2 , es crucial para la transformación de fibroblastos en adipocitos. Su falta induce la ausencia de tejido adiposo, hecho claramente ligado a cuadros de resistencia insulínica severa y diabetes tipo 2, mientras que la sobreexpresión de los mismos se asocia con obesidad mórbida. Fármacos como la tiazolidindionas, que estimulan receptores PPAR- γ , producen una mejora en la sensibilidad periférica de la insulina con reducción de los niveles de glucosa a expensas de un aumento del número y tamaño de adipocitos. Este hecho paradójico, es decir, que un aumento de grasa fundamentalmente subcutánea se asocia con una mejora en la sensibilidad a la insulina y del control glucémico con reducción de grasa visceral, indica que existen diferencias en cuanto al tipo de grasa corporal y la expresión de los distintos factores según la zona, y que el uso de agonistas o antagonistas, en este caso de receptores PPAR- γ ,

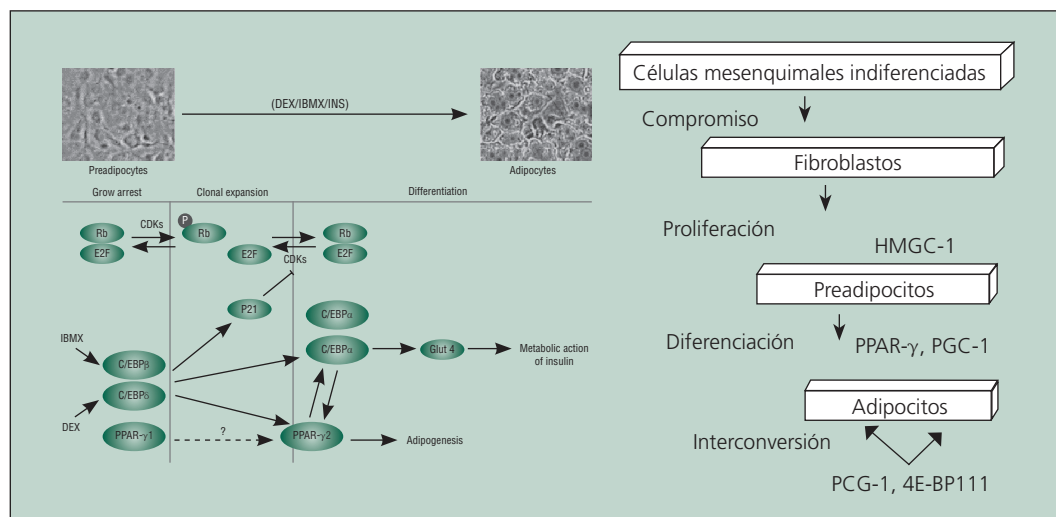


Figura 2. Adipogénesis. Transformación de células mesenquimales en adipocitos. DEX = dexametasona, IBMX = isobutil metilxantina, INS = insulina CDK cyclin-dependent kinasa, Rb = proteína del retinoblastoma, pRb = proteína del retinoblastoma fosforilada. HMGC-1 = high mobility group 1-C, PGC-1 = PPAR- γ co-activator. 4E-BP1 = translational activator binding protein.

podría tener un beneficio terapéutico en la obesidad, controlando el tamaño y distribución de los depósitos grasos y evitando que el exceso de TRG se acumule en otros tejidos donde el daño es mayor.

Recientemente, se ha descrito la existencia de un nuevo factor de transcripción, Forkhead Transcription Factor (FOXC-2), que puede jugar un importante papel en la red de genes reguladores del adipocito. Cepas de ratones que sobreexpresan FOXC-2 en TAB y TAM muestran un fenotipo de ratón delgado con un tejido adiposo con mayor sensibilidad a la insulina y capacidad para almacenar TRG combinado con una mayor expresión de UCP-1. Este factor FOXC-2 actuaría coordinando el patrón genético ahorrador frente a la sobrecarga de grasa dietética, regulando la eficiencia metabólica, facilitando así la conversión de TRG en energía.

TEJIDO ADIPOSO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La asociación entre obesidad, síndrome metabólico y DM tipo 2 tiene como nexo común la reducción de la sensibilidad a la

insulina, siendo una de las preguntas clave, ¿qué papel juega el TA en todo ello? El 75% de los pacientes con DM tipo 2 presenta un síndrome metabólico con obesidad central o abdominal con evidencia creciente, que reconoce este tipo de obesidad como factor etiológico clave.

Aunque los mecanismos por los que se produce la resistencia insulínica son diversos, el depósito de TRG en músculo e hígado y otros órganos parece ser uno de los procesos principales y más precoces, de ahí que la capacidad de proliferar y almacenar TRG por parte del TA subcutáneo sea un fenómeno relacionado con la resistencia insulínica. Es francamente llamativo el hecho de que la escasez o falta de TA, tanto en animales como en humanos, que caracteriza las lipodistrofias asocie diversos componentes del síndrome metabólico (hiperinsulinismo y resistencia insulínica, diabetes y dislipemia), lo que sugiere la necesidad de tener una cantidad mínima de TA por debajo de la cual se desarrollaría esta patología. Ante estos hechos no sería ilógico pensar que fallos en la adipogénesis facilitarían el acúmulo de lípidos en un sitio

incorrecto. En este sentido, se conocen mutaciones en el gen de los receptores PPAR- γ (isoforma PPAR- γ -2), se asocia a una reducción de TA subcutáneo (glúteos y extremidades), con una proporción de grasa visceral/grasa subcutánea alterada, y que se caracteriza clínicamente por desarrollar un síndrome metabólico completo con resistencia a insulina. La administración o inducción en la expresión del factor 1 del preadipocito (Pref-1), que actúa inhibiendo la lipogénesis en animales de experimentación (ratones transgénicos para Pref-1), provoca un fenotipo característico que tiene reducida la grasa corporal y que cursa con hipertrigliceridemia, intolerancia a la glucosa y reducción de la sensibilidad a la insulina. Asimismo, cuando se realizan lipectomías más o menos amplias en ratones u otros animales de experimentación, se observa a las pocas semanas una recuperación total de la grasa corporal, apareciendo o aumentando TA en otras localizaciones diferentes

a las extirpadas, preferentemente a nivel intraabdominal y visceral (hepático y muscular), así como el desarrollo de un síndrome metabólico completo con resistencia a la insulina (RI). Este hecho se agrava enormemente cuando los animales se alimentan con dietas ricas en grasa y curiosamente el síndrome metabólico revierte al implantar TA. En humanos, aunque no existe experiencia publicada, sería interesante preguntarse qué ocurre tras liposucciones amplias en las que se extirpa una gran cantidad de tejido adiposo subcutáneo, es decir, se reduce el número de adipocitos, pero no su tamaño, en personas obesas, sin inducir cambios posteriores en sus hábitos alimentarios (Fig. 3).

Otro mecanismo intrínsecamente ligado a este proceso de obesidad y RI es la reducción en la oxidación de la grasa, lo que facilita un aumento de ácidos grasos libres (AGL) circulantes y su acúmulo poste-

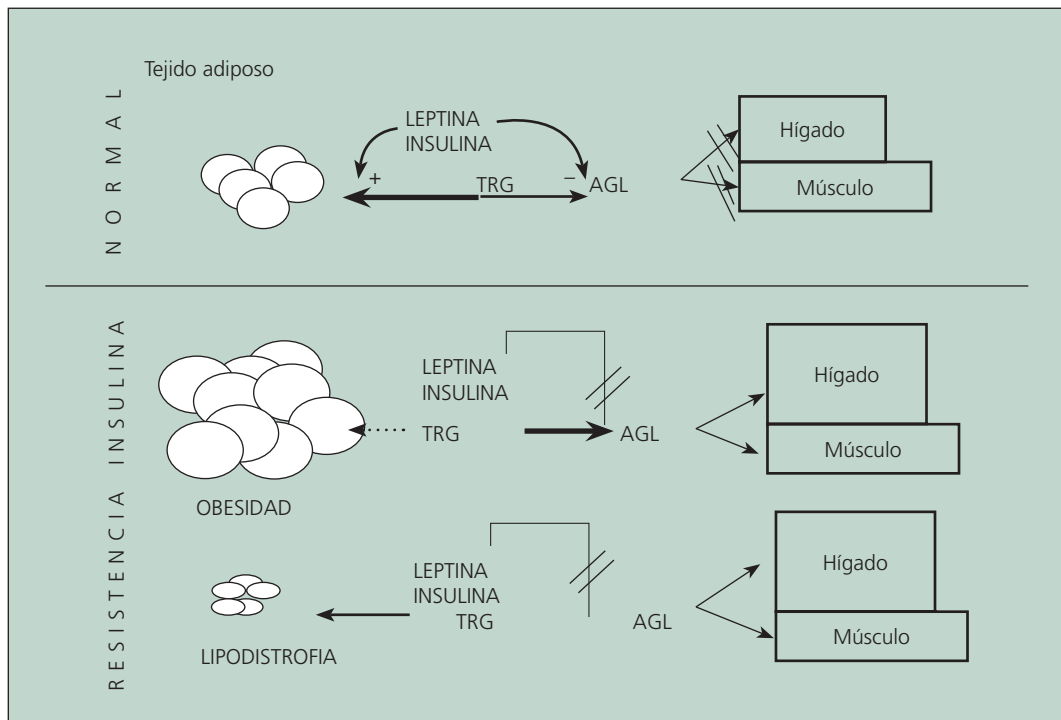


Figura 3. Almacenamiento de grasa en tejido adiposo normal sensible a insulina. En obesidad hipertrófica, al igual que en lipodistrofia, la resistencia insulínica desvía el acúmulo de TRG hacia tejidos como hígado o músculo.

rior en distintos los tejidos, lo que reduce la sensibilidad a la insulina. Existe importante variabilidad individual relacionada con la capacidad oxidativa y el transporte de AGL a la mitocondria para ser transformados en energía, y aunque este proceso está controlado por factores reguladores como el CPT-I (malonyl CoA) o la AMP kinasa (ATP), existen circunstancias que lo aumentan, como la elevación del tono simpático o el ejercicio, y más concretamente el entrenamiento, a expensas de una mejora en la oxidación de la grasa, lo que reduce la cantidad de grasa intramuscular, favoreciendo la sensibilidad a la insulina, y otras que lo reducen, como la propia sobrecarga de AGL procedentes de la dieta. En sujetos con aumento de grasa visceral, tejido con una mayor capacidad para generar AGL, tras una ingesta elevada de grasa se produce un aumento del flujo de AGL que, al no ser oxidados ni almacenados en tejido adiposo subcutáneo, tienden a acumularse preferentemente en hígado, músculo, corazón endotelio y páncreas, reduciendo la propia capacidad oxidativa y favoreciendo la resistencia insulínica. Por último, y combinado con las razones anteriores, habrá que tener en cuenta las alteraciones en la producción de factores hormonales con acción endo-para o autocrina inducidas por la propia adiposidad y relacionadas con el tamaño y localización del adipocito, así como la respuesta del tejido adiposo del obeso a los distintos factores y hormonas circulantes.

La obesidad se asocia con un incremento del tamaño y del número de adipocitos, pero el tipo de enfermedad que produce va a variar dependiendo del tipo de acúmulo de grasa que predomine. Así, cuando existe un aumento de grasa visceral frente a subcutánea fenotípicamente, el paciente presenta resistencia insulínica, con aumento de AGL y reducción en la oxidación del mismo, asociado a alteraciones en la producción

o sensibilidad a la leptina, unida a niveles bajos de adiponectina y altos de TNF- α e IL-6, todos implicados en la reducción de la sensibilidad a la insulina, con el consiguiente desarrollo de síndrome metabólico y aumento del riesgo cardiovascular. En un futuro próximo, conoceremos mejor los mecanismos intrínsecos de formación y funcionamiento del tejido adiposo, la interacción de todos estos mecanismos entre sí, la relación entre genes y medio ambiente y los cómo y porqués de la resistencia insulínica. No obstante, independientemente del mecanismo que inicie la reducción de la sensibilidad a la insulina y ponga en marcha todos los procesos del síndrome metabólico, la base del tratamiento seguirá siendo una reducción en el aporte calórico, fundamentalmente de TRG y AGL, ya que aunque se pueda conseguir reducir la adipogénesis o la eficiencia metabólica aumentando su oxidación, si no alteramos el balance energético, los triglicéridos se depositarán en otros tejidos, dando lugar a fenómenos de lipotoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Cam H, Ren D y Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends in Molecular Med* 2002;8:442-7.
- Cederberg A y Enerbäck S. Insulin Resistente and Type 2 Diabetes- An adipocentric View. *Current Molecular Medicine* 2003;3:107-25.
- Gregoire F. Adipocyte differentiation: From fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* 2001;226:997-1002.
- Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK y O'Rahilly E. *J Clin Endocrinol & Metab* 2003;88:2.412-21.
- Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman CJ y Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obesity reviews* 2001;2: 239-54.
- Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obesity* 2002;26(suppl 2):s18-s27.
- Lafontan M y Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacological Sciences* 2003;24:276-82.

Lee K, Villena JA, Moon Y, Kim KH, Lee S y Kang C. Sul H. Inhibition of adipogenesis and development of glucose intolerance by soluble preadipocyte factor-1 (Pref-1). *J Clin Invest* 2003;111:453-61.

Ravussin E y Smirh SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation and failure of fat cell proliferation

results in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Ann N.Y Acad Sci* 2002;967:363-78.

Werber RV, Buckley MC, Fried SK y Kral JG. Subcutaneous lipectomy causes a metabolic syndrome in hamsters. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000;279:R936-R943.