

# El tejido adiposo, protagonista en las alteraciones metabólicas de la obesidad

Silvia Ezquerro, Gema Frühbeck, Amaia Rodríguez

Laboratorio de Investigación Metabólica, Clínica Universidad de Navarra, CIBEROBN, Pamplona

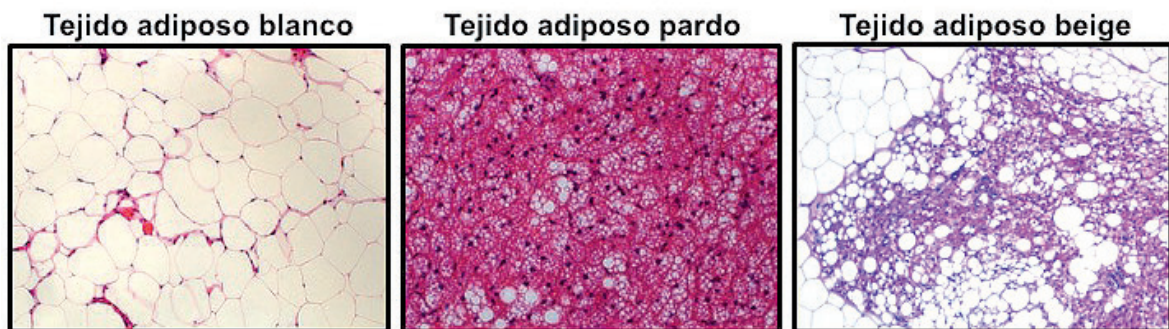
## ADIPOCITOS BLANCOS, PARDOS Y BEIGE

El tejido adiposo constituye un órgano endocrino muy dinámico capaz de secretar factores bioactivos conocidos como adipocinas que regulan una gran variedad de funciones biológicas. Tradicionalmente, se han distinguido dos tipos de tejido adiposo en función de sus características morfológicas y funcionales: el tejido adiposo blanco y pardo (*Figura 1*). Los adipocitos del tejido adiposo blanco son células redondeadas grandes (25–200  $\mu\text{m}$ ) caracterizadas por una gran gota lipídica unilocular rodeada por una fina capa de citoplasma, pocas mitocondrias y un núcleo plano y desplazado a la periferia. Las principales funciones del tejido adiposo blanco son la acumulación de energía en forma de triacilglicérols, el aislamiento térmico y la secreción de adipocinas que regulan diversos procesos biológicos de forma autocrina, paracrina y endocrina. Tal y como se comenta en un artículo anterior, los adipocitos de la grasa parda son células más pequeñas (15–60  $\mu\text{m}$ ) y presentan una forma poligonal, gotas lipídicas multiloculares, múltiples mitocondrias y un núcleo central. La termogénesis adaptativa mediante la activación de UCP1 constituye la principal función biológica de la grasa parda, que también puede actuar como depósito de triacilglicérols y secretar adipocinas, aunque en menor medida que el tejido adiposo blanco.

En 2010 se describió la existencia de un tercer tipo de células grasas denominada adipocitos beige con morfología de adipocitos pardos en el interior del tejido adiposo blanco (*Figura 1*). La adquisición de este fenotipo similar a los adipocitos pardos (presencia de gotas lipídicas multiloculares y un gran número de mitocondrias) se produce tras la exposición al frío, estimulación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos o por el tratamiento de agonistas del receptor  $g$  activado por el factor proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), en un proceso denominado pardeado del tejido adiposo (“*fat browning*” en inglés). Tras la inducción, los adipocitos beige expresan genes termogénicos clásicos (UCP1, PPARGC1A, DIO2 y ADRB3), pero también expresan marcadores genéticos diferenciales como CD137, TMEM26, TBX1 o SHOX2. El fenómeno de “*fat browning*” podría tener gran relevancia clínica, ya que estudios llevados a cabo en roedores han demostrado que la activación de adipocitos beige se asocia con resistencia a la obesidad y alteraciones metabólicas asociadas.

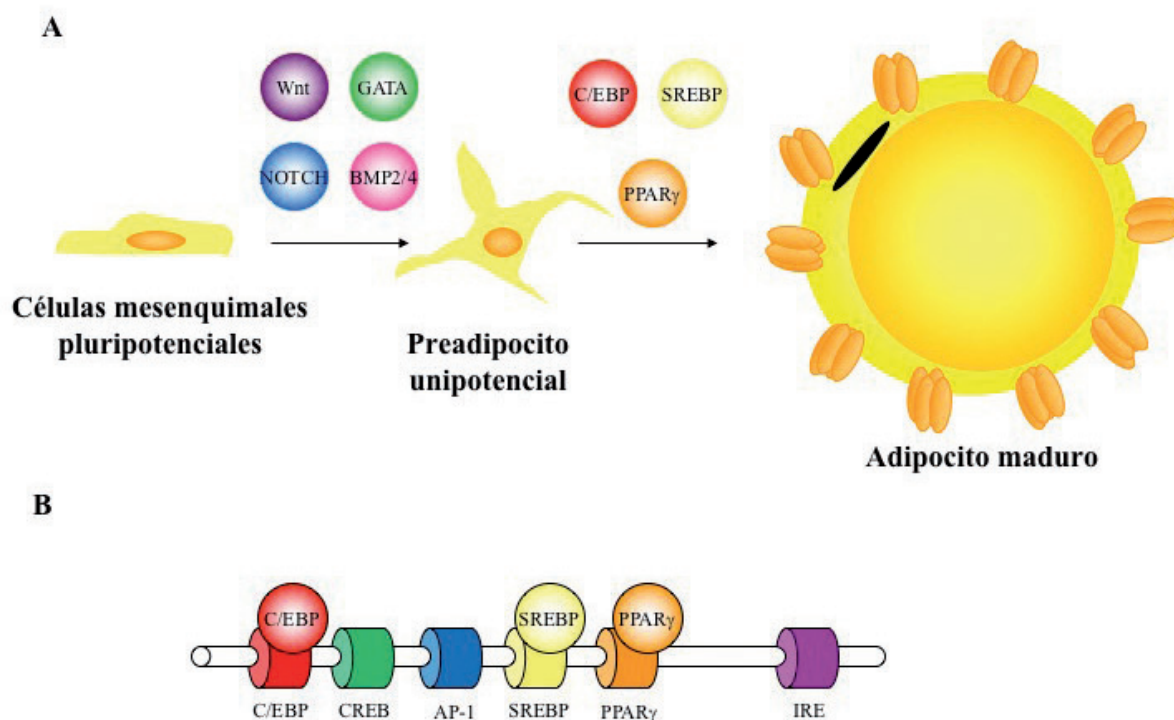
## MECANISMOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE OBESIDAD Y COMORBILIDADES ASOCIADAS

La obesidad se define como un exceso de adiposidad. El sobrepeso y obesidad se relacionan con el desarrollo >>>



**Figura 1.**

Tejido adiposo blanco, pardo y beige. Secciones histológicas representativas de tejidos de roedores. Tinción hematoxilina-eosina, aumento 100X.



**Figura 2. Mecanismos de la adipogénesis**

(A) La adipogénesis en el tejido adiposo blanco se divide en dos pasos relacionados. En una primera fase, la determinación, las células mesenquimales pluripotenciales existentes en el tejido adiposo son parcialmente diferenciadas a preadipocitos unipotenciales, en un proceso regulado por proteínas morfogénicas óseas 2 y 4 (BMP2/4), la activación de la vía de señalización Wnt y los factores de transcripción NOTCH y GATA. En un segundo paso, la diferenciación, los preadipocitos son diferenciados a adipocitos maduros en un proceso regulado principalmente por los factores de transcripción PPAR $\gamma$ , C/EBP y SREBP. (B) En este contexto, la unión de PPAR $\gamma$ , C/EBP y SREBP a los promotores de genes específicos del tejido adiposo favorece el aumento de expresión de marcadores de adipocitos maduros, tales como adiponectina, FABP4, leptina o lipoproteína lipasa (LPL).

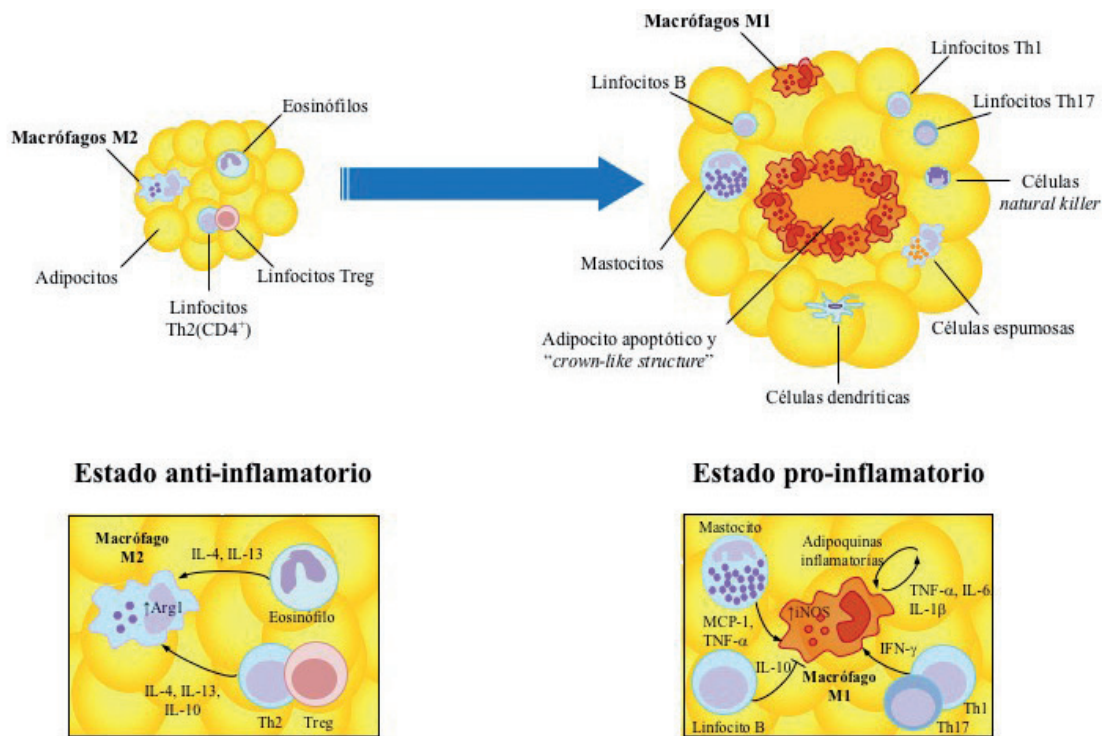
>>> de resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño, artritis y diversos tipos de cáncer, entre otras patologías. El índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso corporal (kg) dividido por la talla del individuo al cuadrado (m<sup>2</sup>), constituye la herramienta clínica más utilizada en la práctica clínica para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad. Según los puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud, el normopeso se define como un IMC entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, el sobrepeso como un IMC entre 25,0 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> y la obesidad como un IMC  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>. A pesar de su amplio uso en la práctica clínica y estudios epidemiológicos, el IMC es una medida indirecta de adiposidad y no siempre es una medida precisa de la composición corporal. En este sentido, el porcentaje de grasa corporal puede cuantificarse de forma directa con diferentes métodos como la bioimpedancia, DEXA o pletismografía por desplazamiento de aire. En función del porcentaje de grasa corporal, los puntos de corte de sobrepeso se definen como  $\geq 20,1\%$  para hombres y  $\geq 30,1\%$  para mujeres, mientras que la obesidad se define como un porcentaje de grasa corporal  $\geq 25,1\%$  para hombres y  $\geq 35,1\%$  para

mujeres. Este dimorfismo sexual se debe a la mayor acumulación de grasa de las mujeres en las glándulas mamarias y región glúteo-femoral.

La ganancia ponderal durante el desarrollo de obesidad se asocia a diversos cambios biológicos y morfológicos en el tejido adiposo, tales como la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, inflamación y fibrosis del tejido adiposo, así como una secreción alterada de adipoquinas. El descubrimiento relativamente reciente de depósitos grasos pardos y beige en humanos ha abierto un nuevo campo de investigación centrado en estos tejidos como posibles dianas terapéuticas anti-obesidad.

### Hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos

El crecimiento del tejido adiposo es un proceso estrictamente regulado, ya que tanto el exceso de tejido adiposo (sobrepeso u obesidad), como la ausencia total o parcial de tejido adiposo (lipodistrofias congénitas o adquiridas), se asocian a graves trastornos metabólicos. Los precursores de los adipocitos se originan en el período



**Figura 3. Inflamación del tejido adiposo y obesidad.**

En situación de normopeso, los eosinófilos y linfocitos Th2 y Treg residentes en el tejido adiposo suprimen la inflamación mediante la secreción de interleuquinas anti-inflamatorias 4, 10 y 14 (IL-4, IL-10 e IL-13), que contribuyen a la activación de macrófagos M2. La expansión patológica del tejido adiposo en la obesidad favorece el reclutamiento de macrófagos y otras células del sistema inmune. La obesidad se caracteriza por la polarización de macrófagos hacia un fenotipo proinflamatorio M1, una mayor apoptosis de adipocitos, que son rodeados por macrófagos formando "crown-like structures" y una mayor secreción de adipoquinas pro-inflamatorias, quimiocinas y alarminas.

prenatal. Durante la infancia y adolescencia, el número de adipocitos aumenta, existiendo dos picos de crecimiento del tejido adiposo por hiperplasia: el primero, tras el nacimiento, y el segundo en la prepubertad entre los 9 y 13 años. En la adolescencia la tasa de proliferación de los adipocitos disminuye y se mantiene relativamente constante en el período adulto, etapa en la que el tejido adiposo crece por un aumento del tamaño de los adipocitos (Figura 2).

¿Es la obesidad, por tanto, resultado de una hiperplasia o una hipertrofia de los adipocitos? Los individuos con sobrepeso inicialmente presentan una hipertrofia de los adipocitos, sin cambios relevantes en el número de células grasas. Sin embargo, el balance energético positivo perpetuado en el tiempo condiciona un aumento del número y tamaño de los adipocitos, siendo la hiperplasia más evidente a medida que aumenta el grado de severidad de obesidad. La hipertrofia de los adipocitos en pacientes obesos se asocia a alteraciones en la función mitocondrial, cambios en las proteínas de membrana, mayor grado de apoptosis e inflamación del tejido adi-

poso, que contribuyen al desarrollo de patologías asociadas a la obesidad. Estas alteraciones asociadas a la hipertrofia de los adipocitos son aún más evidentes en pacientes con obesidad visceral.

**Inflamación y fibrosis del tejido adiposo**

La obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado. En este sentido, la expansión patológica del tejido adiposo en la obesidad se acompaña de un aumento en el reclutamiento de macrófagos y otras células del sistema inmune, una mayor secreción de adipoquinas proinflamatorias, así como alteraciones en los componentes de la matriz extracelular del tejido adiposo, que agravan la inflamación sistémica de los individuos obesos.

En condiciones fisiológicas, los eosinófilos y linfocitos Th2 y Treg CD4+ residentes en el tejido adiposo suprimen la inflamación mediante la secreción de citoquinas anti-inflamatorias, tales como IL-4, IL-10 o IL-13, las cuales activan el fenotipo anti-inflamatorio de los macrófagos M2 (Figura 3). Sin embargo, el >>>



»» exceso de adiposidad favorece la infiltración de macrófagos, neutrófilos, células espumosas, linfocitos T y B, mastocitos y células dendríticas en el tejido adiposo. Un rasgo característico de la inflamación asociada a la obesidad es la polarización de macrófagos hacia un perfil proinflamatorio M1, así como la transformación de los linfocitos anti-inflamatorios Th2 y Treg CD4+ en células inflamatorias Th1 y Th17, particularmente, en la grasa visceral. Otra característica histológica de la inflamación del tejido adiposo es el aumento de apoptosis de los adipocitos, que son rodeados por macrófagos, formando una estructura en forma de corona (*“crown-like structures”* en inglés). Los propios adipocitos favorecen este microambiente inflamatorio mediante la secreción de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y alarminas.

Los sujetos obesos presentan una menor producción de elastina y un aumento en la síntesis de colágeno tipo I,

III, V y VI, fibronectina y laminina en el tejido adiposo, que favorecen la aparición de zonas fibróticas en este tejido, siendo más abundantes en la grasa visceral que en la subcutánea. Esta alteración en el remodelado de la matriz extracelular disminuye la flexibilidad del tejido adiposo, contribuyendo a la disfunción e inflamación del tejido adiposo. Asimismo, la fibrosis del tejido adiposo limita su capacidad de expansión, hecho que favorece la acumulación ectópica de lípidos en otros tejidos periféricos, tales como hígado, páncreas, músculo esquelético o corazón, generando un fenómeno llamado lipotoxicidad. En este sentido, la obesidad se asocia a una mayor lipólisis, especialmente en el depósito de grasa visceral. La sobrecarga hepática con un exceso de ácidos grasos inhibe la degradación de insulina y apolipoproteína B y aumenta la gluconeogénesis hepática y el metabolismo de lipoproteínas en los hepatocitos. Por tanto, la fibrosis del tejido adiposo contribuye de forma indirecta al desarrollo de hiperinsulinemia, hiperglucemia y dislipemia asociada a

**Tabla 1.**

Función biológica de las adipocinas más relevantes.

Adipoquina	Principal efecto metabólico
Adiponectina	Hormona con propiedades antidiabéticas, antiaterogénicas y anti-inflamatorias
Apelina	Péptido implicado en el control de la presión arterial que constituye uno de los péptidos estimuladores más potentes de la contractilidad cardíaca; inhibición de la secreción de insulina
Calprotectina	Factor pro-inflamatorio implicado en adhesión celular, quimiotaxis y con actividad antimicrobiana
Quemerina	Proteína quimioattractante implicada en inmunidad innata y adaptativa, así como en adipogénesis
FGF-21	Factor que estimula la captación de glucosa, aumenta la termogénesis, el gasto energético y la utilización de lípidos
IL-1 $\beta$	Citoquina pro-inflamatoria implicada en la inflamación paracrina del tejido adiposo
IL-6	Citoquina proinflamatoria implicada en respuestas de fase aguda
IL-10	Citoquina con propiedades anti-inflamatorias
Leptina	Hormona anorexigénica que participa en respuestas inflamatorias y contribuye a la regulación de la presión arterial
Lipocalina-2	Adipoquina que participa en la respuesta innata en respuesta a infecciones bacterianas
MCP-1	Proteína quimioattractante que produce inflamación e infiltración de macrófagos en el tejido adiposo
Omentina	Adipoquina que modula la sensibilidad a la insulina y tiene propiedades anti-inflamatorias
Osteopontina	Factor pro-inflamatorio implicado en el remodelado vascular y miocárdico, así como en insulino-resistencia
RBP4	Factor implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina, acumulación de grasa visceral y dislipemia
Resistina	Hormona implicada en el desarrollo de resistencia a la insulina, además de participar en respuestas pro-inflamatorias
SAA	Reactante de fase aguda producido en respuesta a un daño, infección o inflamación
Tenascina C	Glicoproteína pro-inflamatoria implicada en respuestas inmunes que induce citoquinas pro-inflamatorias y metaloproteinasas de matriz; regulación de proliferación y migración celular
TNF- $\alpha$	Citoquina pro-inflamatoria implicada en inflamación sistémica y desarrollo de resistencia a la insulina
Visfatina/NAMPT	Enzima biosintética implicada en la regulación de las células $\beta$ pancreáticas

*FGF-21, factor de crecimiento de fibroblastos 21 ; IL-1 $\beta$ , interleuquina 1 $\beta$ ; IL-6, interleuquina 6; IL-10, interleuquina 10; MCP-1, Proteína quimiotáctica de monocitos 1; RBP4, Proteína de unión a retinol 4; SAA, proteína amiloide sérica A; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .*

la obesidad visceral. Además, la rigidez del tejido adiposo se asocia a un aumento de marcadores de daño hepatocelular, así como de un mayor desarrollo de esteatosis y fibrosis hepática.

### Alteración en la secreción de adipocinas

Desde el descubrimiento de la hormona leptina en el año 1994, el tejido adiposo ha emergido como un órgano endocrino capaz de secretar hormonas, citoquinas, factores de crecimiento y otros péptidos bioactivos, englobados bajo el nombre de adipocinas. Hoy en día, es bien conocido que estas adipocinas no sólo actúan de forma autocrina/paracrina sobre los adipocitos, sino que ejercen acciones endocrinas, regulando funciones biológicas tan diversas como el control del apetito, el metabolismo glucídico y lipídico, la homeostasis cardiovascular o la reproducción, entre otras (*Tabla 1*). Existe un grupo relevante de adipocinas involucradas en la regulación del sistema inmune y la inflamación representado por

reactantes de fase aguda (proteína C reactiva o proteína sérica amiloide A), citoquinas (factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] o interleuquina 6 [IL-6]), quimioquinas (proteína quimiotáctica de monocitos 1 [MCP-1]), alarminas (HMGB1, tenascina C o calprotectina), factores inflamatorios (leptina u osteopontina) y anti-inflamatorios (adiponectina o lipocalina-2). En este sentido, la obesidad se asocia a un mayor aumento en la secreción de adipocinas proinflamatorias, así como una represión de la hormona anti-inflamatoria adiponectina, que favorecen el desarrollo de respuestas inflamatorias sistémicas y disfunción metabólica.

Una amplia evidencia científica ha demostrado las diferencias en la expresión y secreción de adipocinas en los depósitos grasos visceral y subcutáneo, un perfil secretor inflamatorio más acusado en la grasa visceral de pacientes obesos. La secreción alterada de adipocinas en la obesidad constituye un importante mecanismo para >>>

»» el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia y complicaciones cardiovasculares observadas en el contexto de la obesidad.

### Disminución en la masa y/o actividad de la grasa parda y beige

La grasa parda representa una pequeña fracción de la adiposidad total (~0,1%), pero posee una gran capacidad de disipar energía mediante el aclaramiento de ácidos grasos libres, el consumo de glucosa y la generación de calor durante el proceso de termogénesis. La actividad de la grasa parda puede inducirse en respuesta al frío y por la activación del sistema nervioso simpático. Asimismo, la actividad de la grasa parda es mayor en mujeres que en hombres, y presenta un declive progresivo con la edad. Por todo lo expuesto anteriormente, la masa y/o actividad de la grasa parda condiciona el balance energético.

El descubrimiento de la grasa parda y beige en individuos adultos ha abierto un amplio campo de investigación centrado en estos tejidos como una potencial diana terapéutica para desarrollar fármacos anti-obesidad, dada la capacidad termogénica de ambos depósitos grasos. La región interescapular presenta una mayor expresión de un marcador clásico de adipocitos pardos, *ZIC1*, mientras que la zona supraclavicular presenta mayor expresión del marcador de adipocitos beige *TBX1*, lo cual sugiere que las distintas poblaciones de adipocitos pardos y beige en estas regiones anatómicas podrían responder de forma diferencial a estímulos externos, constituyendo diferentes dianas potenciales para intervenciones terapéuticas.

En los últimos años se ha demostrado que los pacientes obesos presentan una reducción en el tamaño y/o actividad de los depósitos grasos pardo y beige, que podrían contribuir al desarrollo de las complicaciones

deletéreas de la obesidad. En este sentido, se ha observado una correlación inversa entre la grasa parda y la adiposidad total, IMC y glucemia en ayunas.

### CONCLUSIÓN

La ganancia ponderal se asocia a un tejido adiposo inflamado, fibrótico y disfuncional que favorece la acumulación de grasa ectópica y resistencia a la insulina. Asimismo, la reducción de la masa y/o actividad de los depósitos grasos pardo y beige en situaciones de exceso de adiposidad contribuyen al desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad. Por tanto, la evaluación de la composición corporal es absolutamente recomendable para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con sobrepeso y obesidad. En pacientes con obesidad visceral, una reducción del 5-10% del peso corporal induce un aumento de la sensibilidad a la insulina, una mejora del perfil lipídico y una reducción de los factores proinflamatorios, reduciendo de esta forma el riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas. ■

### PARA LEER MÁS

Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, Bernard S, Arner P. "Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology". *Diabetes* 59 (2010) 105-09.

Frühbeck G, Becerril S, Sáinz N, Garrastachu P, García-Velloso MJ "BAT: a new target for human obesity?" *Trends Pharmacol Sci* 30 (2009) 387-96.

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. "Adipokines in inflammation and metabolic disease". *Nat Rev Immunol* 11 (2011) 85-97.

Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. "Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism". *Am J Physiol Endocrinol Metab* 309 (2015) E691-714.

ED Rosen, BM Spiegelman. "What we talk about when we talk about fat". *Cell* 156 (2014) 20-44.