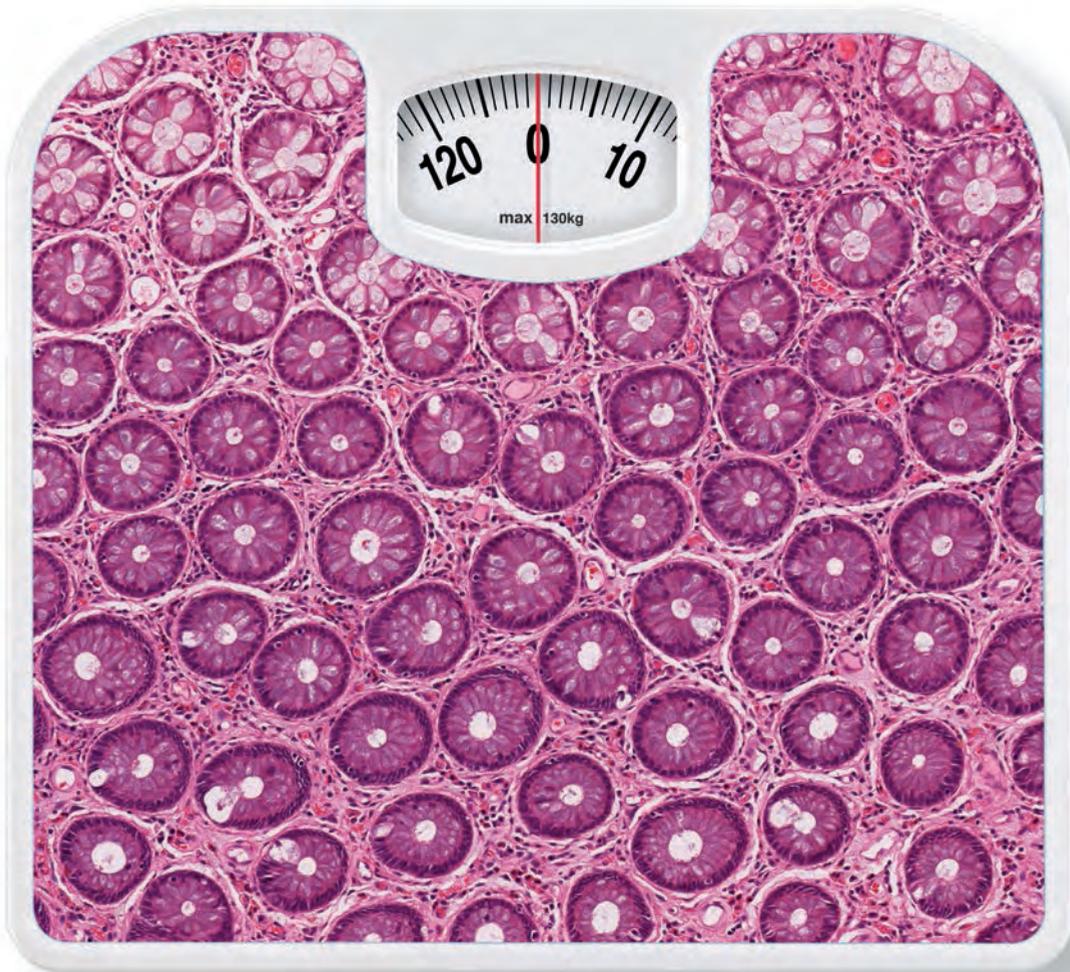


## BIOQUÍMICA DE LA OBESIDAD



# La obesidad, ¿un problema bioquímico?

Francesc Villarroya

Departament de Bioquímica i Biomedicina Molecular, Facultat de Biologia,  
Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona  
y Centro de Investigación Biomédica en Red "Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición"

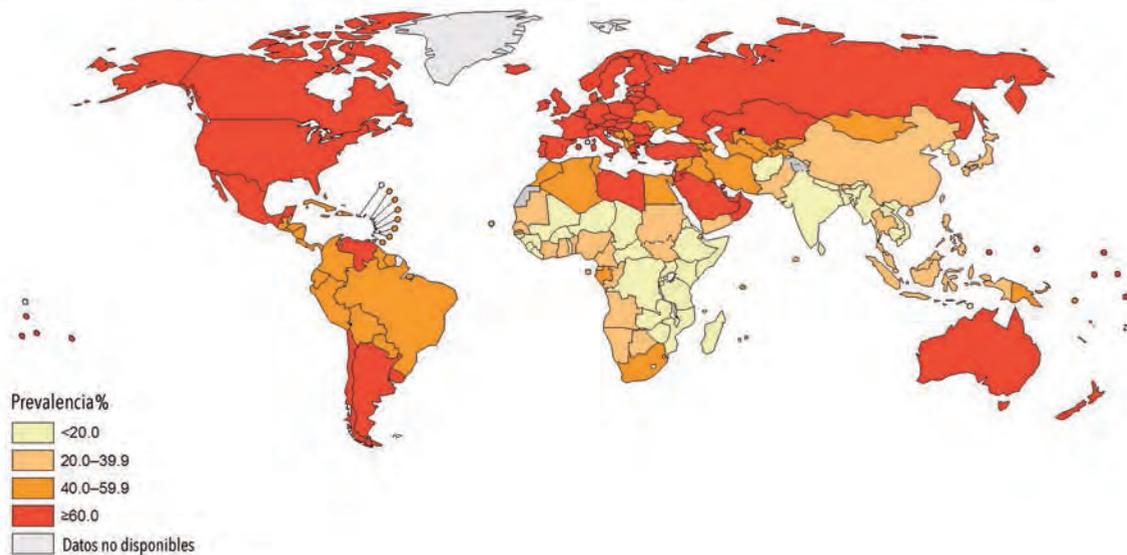
La OMS ha calificado desde hace años a la obesidad como una epidemia a nivel mundial. ¿Qué definimos por obesidad? En general se considera como el aumento del peso corporal debido a un incremento en el tamaño del tejido adiposo del individuo y que se produce a un nivel en que es altamente probable que genere patologías asociadas. Aunque existen formas sofisticadas de radioimagen para medir la cantidad de grasa en un individuo, de forma muy general y para estudio poblacionales se suele usar como indicador de obesidad el índice de masa corporal (IMC), definido como el cociente entre el peso corporal en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado. Se utilizan dos categorías: el "sobrepeso" (IMC aproximadamente entre 25 y 30) y la "obesidad" propiamente dicha (IMC a partir de 30). Este índice es útil a nivel poblacional por su simplicidad pero debe ser tomado con precaución; por ejemplo, un culturista puede tener IMC elevado debido a su hipertrofia muscular y evidentemente no es obeso. Otros índices sencillos, como el perímetro abdominal son de creciente uso ya que se trata de aquilatar qué individuos tienen un exceso de tejido de adiposo visceral, el más perjudicial para la salud, en su organismo. A nivel mundial, existe una elevada heterogeneidad en la prevalencia de la obesidad, con niveles superiores al 30% en países como Méjico o Estados Unidos de América, y otros mucho menores, con menos del 10% de prevalencia, tales como Japón o Corea. En España, desgraciadamente, los datos no son alentadores y los estudios más recientes coinciden en reportar que cerca de un 40% de la población española tiene sobrepeso y más del 25% obesidad. Es especialmente preocupante, aunque similar a otros países, la rapidez de la expansión de la obesidad en España: en 1987 el porcentaje de obesidad era sólo del 7,7 y en 2001 de un 13,6%. Por otra parte, es también motivo de especial preocupación la elevada prevalencia de obesidad infantil en España, que con cerca de un 25% de sobre-peso y un 19% de obesidad, si sitúa como una de las tasas más altas de Europa.

El principal problema real de salud que genera la obesidad es provocar un aumento en la incidencia de patologías complejas, sobre todo la diabetes tipo II, pero también patologías cardiovasculares y distintos tipos de neoplasias. Así, los individuos obesos tienen un aumento

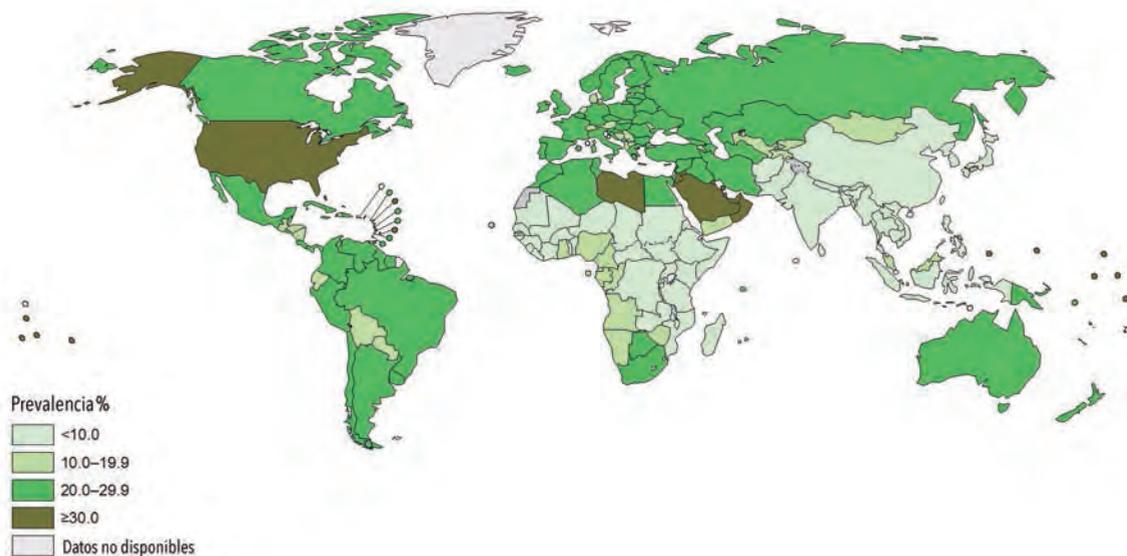
de mortalidad de forma global. Actualmente, un 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad causan más fallecimientos que la desnutrición. Se considera la obesidad el quinto factor de riesgo de muerte en el mundo y se estima que casi tres millones de personas fallecen anualmente por causas atribuibles a la obesidad. Estas mismas estimaciones atribuyen al exceso de peso unas 25.000 muertes al año en España

Las herramientas preventivas y terapéuticas para combatir la obesidad son realmente escasas. Los consejos de mejora en los hábitos de vida (dieta más baja en calorías y más equilibrada, ejercicio físico,...), aunque obvios, tienen un éxito muy moderado. La cirugía bariátrica, aplicable a casos de obesidad extrema, es considerablemente eficaz pero tiene las limitaciones propias de una intervención quirúrgica, y condicionantes importantes para el resto de la vida del paciente. La batería de fármacos disponibles para combatir la obesidad es asimismo muy escasa, de eficacia moderada y efectos secundarios no despreciables. Vista la situación, es obvia la importancia de una activa investigación biomédica al respecto. Sin embargo, cabe también mencionar que la investigación sobre obesidad es uno de los ámbitos donde la ciencia como tal se mueve con mayor interacción (y dificultades) con otros aspectos sociológicos, culturales e incluso morales. Conceptos como que la obesidad es un problema clínico grave y no un problema estético asociado a los patrones de "belleza" en la sociedad occidental del siglo XXI no son evidentes para la forma en que la sociedad en su conjunto aborda el problema. Por otra parte, el rechazo social al individuo obeso, tan paradójico teniendo en cuenta el aumento de la obesidad en nuestra sociedad, hace que a los efectos patogénicos de la obesidad mencionados antes haya que añadir importantes alteraciones psicológicas como depresión y baja autoestima en los pacientes, así como rechazo en ámbitos laborales. Incluso aspectos "morales" se ven implicados en tanto existen sectores que culpabilizan al paciente obeso de su condición por "falta de voluntad", desidia u otros calificativos estigmatizantes. No obstante, las bases reales del aumento de la obesidad a nivel mundial son mucho más complejas y, puestos a ser provocativos en el contexto de este artículo, son "un problema bioquímico". Bueno, quizá no sólo bioquímico, pero también bioquímico.

### Prevalencia de sobrepeso (índice de masa corporal $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>) en adultos



### Prevalencia de obesidad (índice de masa corporal $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>) en adultos



**Figura 1**

**Prevalencia mundial de obesidad y sobrepeso en adultos (2014).** A partir de datos procedentes de la OMS, 2015.

El origen de la obesidad en un individuo es esencialmente una cuestión de desequilibrio del metabolismo energético. En ausencia de crecimiento, el peso corporal viene dado por un balance entre la entrada de energía útil al organismo y el gasto de dicha energía. Si este balance neto es positivo (cosa que ha sido poco frecuente en la vida de los homínidos a lo largo de la evolución) el organismo dispone de un sistema de almacenaje de la energía extra: el tejido adiposo blanco, cuyas células están especializadas en almacenar eficientemente ener-

gía metabólica en forma de triglicéridos. Cuando este desequilibrio se mantiene, el individuo presenta una hipertrofia, o incluso hiperplasia, de su tejido adiposo, es decir, obesidad. Sabemos que ambos factores del binomio entrada de energía/gasto de energía están siendo alterados en nuestras sociedades

El primer aspecto parece sencillo: la decisión de incorporar energía metabólica al organismo, es decir, comer, es en principio un acto consciente, voluntario. Dejar de

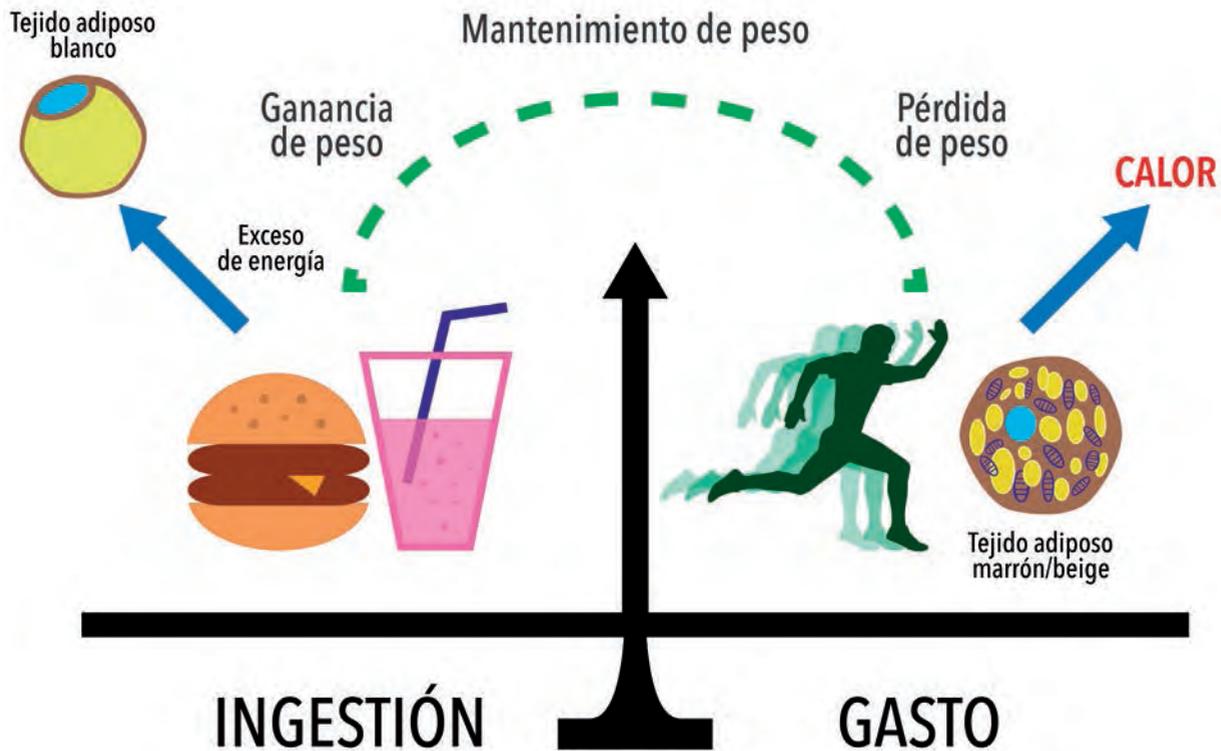


Figura 2

**Representación del equilibrio energético como determinante del peso corporal.** El desequilibrio producido por una mayor entrada de calorías (ingestión y absorción de alimentos) respecto al gasto energético (tasa metabólica basal, ejercicio, termogénesis adaptativa en tejidos adiposos marrón y beige) da lugar a la acumulación de dicho exceso en forma de grasas en el tejido adiposo blanco.

comer o comer menos es algo que podemos “decidir”, y efectivamente todos los protocolos para el tratamiento de la obesidad incluyen el consejo a los pacientes de disminuir la ingesta de calorías. Por tanto, poca investigación parece necesitarse, la solución parece bien simple.... La realidad es mucho menos simple: menos del 5% de los pacientes obesos revierten a una situación estable de pleno normopeso simplemente por ser aconsejados de comer menos. Ello es debido a que el comportamiento alimentario es en realidad enormemente complejo y está bajo el control de la bioquímica cerebral: en los últimos años se ha podido establecer que las sensaciones de “hambre” o “saciedad” que se generan en nuestro cerebro están determinadas por una amplia batería de moléculas de naturaleza peptídica (neuropéptidos) o lipídica (endocannabinoides) que actúan en respuesta a estímulos metabólico-hormonales. El sistema bioquímico de control central del comportamiento energético posee una alta redundancia (existen múltiples moléculas con acción orexigénica mientras que muchas otras son anorexigénicas) y elevada pleiotropía (dichas moléculas raramente influyen sólo en el sistema hambre/saciedad sino que tienen funciones adicionales en relación al sueño, estado de ánimo o

la reproducción). Existen múltiples evidencias de que estos sistemas están alterados en pacientes obesos, y de que los umbrales de calorías ingeridas necesarias para generar la sensación de saciedad pueden estar anormalmente alterados. Conceptos emergentes como la “adicción a la comida” en pacientes obesos, con paradigmas neurológicos y moleculares muy similares a los de las adicciones a drogas, son objeto de activa investigación. Además, ocurre que los sistemas que controlan en nuestro cerebro el hambre y la saciedad están estrechamente relacionados con la otra cara de la moneda: el gasto energético. Normalmente, las moléculas que activan el hambre suelen reprimir el gasto energético y viceversa, los factores que provocan saciedad suelen aumentar el gasto de energía del organismo. Ello es coherente con las estrategias de ahorro o de gasto energético que adopta el organismo en distintas situaciones fisiológicas y nutricionales. En el artículo de E. Rial-Pensado y colaboradores se resume la evidencia de que existe un enzima (el actor bioquímico por excelencia), la quinasa activada por AMP (AMPK), que juega un papel central en este proceso, controlando desde el hipotálamo las señales de origen cerebral para el control del equilibrio energético.

En el siguiente artículo de A. Gavaldá-Navarro y colaboradores se aborda un aspecto emergente en la comprensión del control del gasto energético en el organismo y su anormal baja actividad en los individuos obesos: el tejido adiposo marrón o grasa parda. Desde hace tiempo sabemos que el adipocito marrón es una máquina biológica de producción de calor debido a su única capacidad de desacoplamiento entre la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa en sus mitocondrias. Normalmente, la mitocondria oxida sustratos de forma acoplada a la síntesis de ATP en un proceso mediado por el establecimiento del gradiente de protones a ambos lados de la membrana mitocondrial interna y con un control de retro-inhibición basado en la economía de la oxidación de sustratos: sólo activar la cadena respiratoria cuando es necesario producir ATP. Debido a la presencia de la proteína desacoplante UCP1, la membrana mitocondrial interna adquiere permeabilidad a los protones y la mitocondria del adipocito marrón actúa como una máquina de oxidación de sustratos metabólicos para producir calor en lugar de ATP. Desde los años 80 del pasado siglo, a partir de estudios en animales de experimentación, se sospechaba que este proceso podía estar implicado en la propensión a obesidad al reducir la capacidad de gasto energético, pero se consideraba dudosa su relevancia en humanos adultos. Durante los últimos años se ha constatado mediante tomografía por emisión de positrones (PET) que el tejido adiposo marrón es activo en humanos adultos y que está anormalmente inactivo en individuos obesos. Y todo ello se ha podido evidenciar una vez más gracias a la bioquímica, ya que los ensayos PET de detección de actividad de la grasa parda se basan en la actividad metabólica de captación de derivados de glucosa marcados con isótopos emisores de positrones por parte de los adipocitos marrones.

Como se ha comentado, los problemas de salud asociados a la obesidad están relacionados con los procesos derivados de la acumulación de tejido adiposo blanco. De hecho, el tejido adiposo, debido a su capacidad de expansión y a la especialización celular del adipocito, es el único tejido que puede ser funcional conteniendo un elevado porcentaje de lípidos en su interior. Antonio Vidal-Puig y otros investigadores han desarrollado el concepto de lipotoxicidad asociado a los efectos patológicos de la obesidad. La idea sería que, mientras el tejido adiposo blanco puede ir aumentando y expandiéndose, almacenando el exceso de grasa que va acumulando el organismo, los otros tejidos se hallan considerablemente preservados. Es cuando el tejido adiposo llega a su umbral máximo de expandibilidad cuando parte de los lípidos acaban en otros tejidos como el hígado, páncreas, músculo o corazón, y aparece la lipotoxicidad. Este concepto se ha revelado especialmente complejo dada la diversidad de las moléculas lipídicas implicadas y su

diferente capacidad de interferencia con las funciones celulares. Investigaciones recientes empleando la lipídica están siendo especialmente informativos al respecto, tal y como S. Rodríguez Cuenca y A. Vidal Puig exponen en su artículo.

Otro aspecto esencial de las consecuencias patológicas del incremento anómalo de tejido adiposo en los pacientes obesos concierne la alteración en las funciones endocrinas de este tejido. Desde hace años sabemos que, además de ser el lugar de almacenaje de energía metabólica en forma de triglicéridos, el tejido adiposo blanco es un activo emisor de señales moleculares que influyen en todo el organismo: las denominadas adipoquinas. La hipertrofia e incluso hiperplasia del tejido adiposo altera de forma radical su secreción de adipoquinas y por tanto ejerce importantes efectos a distancia en tejidos y órganos, potenciándose los efectos sistémicos deletéreos de la obesidad. Especialmente relevante es el incremento de señales pro-inflamatorias que actúan a nivel local y a distancia, promoviendo, entre otros efectos, resistencia a la insulina y propensión a la diabetes tipo II. En su artículo, Silvia Ezquerro y coautores exponen los mecanismos subyacentes al desarrollo de un tejido adiposo inflamado, fibrótico y disfuncional, que favorece la acumulación de grasa ectópica, resistencia a la insulina e inflamación sistémica en el contexto de la obesidad.

Como se puede apreciar en los siguientes artículos, se ha avanzado mucho en el conocimiento de distintos aspectos fisiológicos y moleculares asociados a la obesidad. Cabe esperar que ello contribuya a identificar dianas farmacológicas o nutricionales específicas para combatir la obesidad, o, en cualquier caso, paliar los efectos deletéreos que el exceso de tejido adiposo provoca en los pacientes. También es cierto que tenemos aún un largo camino por recorrer para comprender de forma completa los procesos moleculares subyacentes a la fisiopatología de la obesidad. La investigación en obesidad es multidisciplinar y requiere el esfuerzo de clínicos, epidemiólogos y investigadores de muchas otras disciplinas. Los bioquímicos, aportando nuestros conocimientos, estaremos sin duda al servicio del avance de esta investigación con el objetivo de mejorar el grave problema de salud que es la obesidad.

#### PARA LEER MÁS

World Health Organization. Health topics: obesity.

<http://www.who.int/topics/obesity/en>

Goday A, Casanueva F. "Epidemiología de la obesidad". En *Sobrepeso y Obesidad*. Capítulo 3, 1-14. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad SEEDO, 2015.

# AMPK en el control del balance energético

**Eva Rial Pensado, Laura Liñares Pose, Miguel López y Cristina Contreras**

*NeurObesity Group*, Departamento de Fisiología, CIMUS. Universidad de Santiago de Compostela (A Coruña)  
Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, España  
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Santiago de Compostela, España

## OBESIDAD Y BALANCE ENERGÉTICO

En el mundo desarrollado los niveles de obesidad y sus trastornos asociados están aumentando a un ritmo pandémico, debido a una combinación de una predisposición genética y de factores sociales y ambientales. La obesidad se asocia con otras alteraciones como resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, hígado graso y otros desórdenes, generalmente conocidos como el Síndrome Metabólico. También se encuentran vinculados a esta patología la apnea del sueño y algunos trastornos musculoesqueléticos y cardiovasculares, además de varios tipos de cáncer.

El balance energético es la estabilidad entre la energía incorporada y el gasto; cuando estos dos parámetros son iguales, dicho balance es neutral. El desequilibrio conduce a un aumento progresivo de peso corporal cuando la energía asimilada es mayor que la energía utilizada, como ocurre en la obesidad. A nivel bioquímico y fisiológico, existe una importante regulación cruzada entre los diversos componentes de la ecuación del balance energético, de manera que las alteraciones en una parte de la susodicha ecuación conducen a una desregulación de la otra. En contraste, los estados donde la ingesta de alimentos es reducida, como el ayuno, producen una conservación de las reservas de energía y aumentan el deseo por la ingesta de alimentos. Sin embargo, a pesar de estas respuestas homeostáticas para mantener un balance neutral, el exceso calórico crónico y/o sedentarismo pueden alterar la eficacia de estos mecanismos de regulación.

## REGULACIÓN HIPOTALÁMICA DEL BALANCE ENERGÉTICO

A nivel central, el balance energético es regulado principalmente en el hipotálamo, localizado debajo del tálamo, y que comprende la mayor parte del diencéfalo ventral. El hipotálamo está organizado en grupos de neuronas definidos anatómicamente llamados núcleos, interconectados a través de las proyecciones axonales, formando

circuitos neuronales. El núcleo arcuato (ARC) es considerado como el *centro maestro hipotalámico* para el control de la alimentación. Dos poblaciones neuronales distintas en el ARC integran señales nutricionales y hormonales. Un conjunto de neuronas expresan los neuropéptidos orexigénicos, promotores de la alimentación, proteína relacionada con agouti (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY). Estas neuronas se proyectan principalmente a otras neuronas de *segundo orden* ubicadas en otros núcleos hipotalámicos. Una segunda población de neuronas en el ARC expresa los productos anorexigénicos (inhibidores de la alimentación) proopiomelanocortina (POMC), que es el precursor de la hormona alfa-estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH) y el transcripto relacionado con cocaína y anfetamina (CART). Este conjunto de neuronas de *primer orden* proyectan sus axones ampliamente en el SNC, a núcleos hipotalámicos secundarios, tales como el núcleo dorsomedial (DMH), el área hipotalámica lateral (LHA) y el área perifornical (PFA), así como el núcleo paraventricular (PVH). Dorsalmente al ARC, se encuentra el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH) que recibe principalmente proyecciones de neuronas AgRP/NPY y CART/POMC. Además, las neuronas del VMH proyectan sus axones al ARC y núcleos hipotalámicos secundarios, así como regiones del tronco cerebral.

Las neuronas hipotalámicas responden a nutrientes periféricos, como la glucosa, y a ácidos grasos y también a hormonas, como la leptina, la grelina, la adiponectina, la resistina y la insulina. La integración de estas señales provoca modificaciones en la síntesis y secreción de neuropéptidos. Cuando la ingesta de energía excede al gasto, la expresión de neuropéptidos orexigénicos, como AgRP y NPY, disminuye. Por otro lado, la expresión de neuropéptidos anorexigénicos, como CART y POMC, aumenta. Ocurren cambios opuestos cuando el gasto energético supera la ingesta. Además, desde el hipotálamo se controla el metabolismo glucídico y lipídico en los tejidos

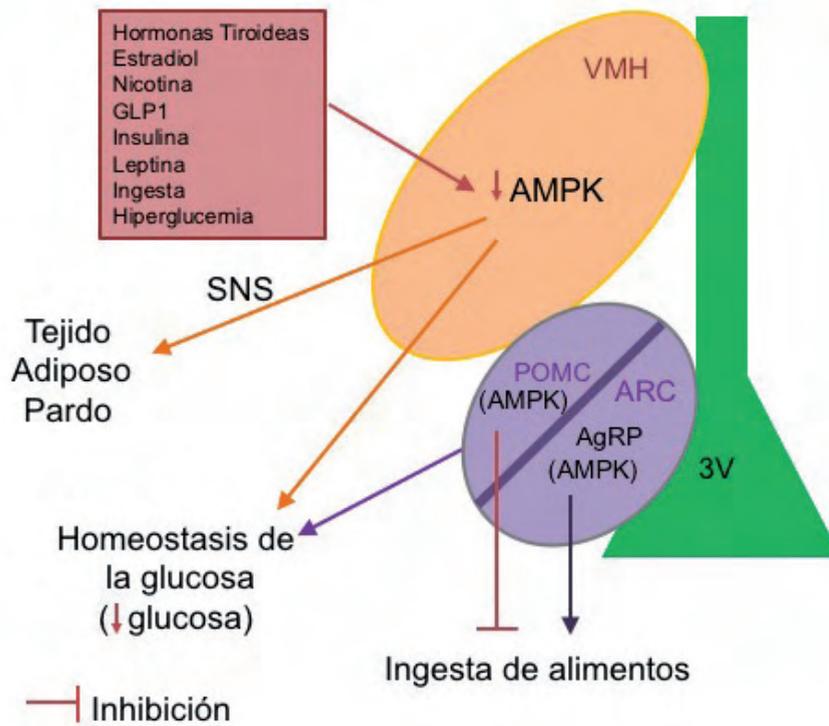


Figura 1.

**Papel de AMPK hipotalámico en el metabolismo y el balance energético.** El núcleo arcuato del hipotálamo (ARC) regula la ingesta de alimentos a través de diferentes poblaciones neuronales, unas anorexigénicas, como las de proopiomelanocortina (POMC), que inhiben la ingesta de alimentos, y otras orexigénicas como las de la proteína relacionada con agouti (AgRP), que estimulan la ingesta de alimentos, modulando la actividad de AMPK. Como el ARC, el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH), integra diferentes señales periféricas como las hormonas tiroideas, estradiol o el péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon like peptide*; GLP1), que disminuyen la actividad de AMPK en el VMH, lo cual activa el sistema nervioso simpático (SNS) hacia el BAT, activando la termogénesis. Ambos núcleos están implicados en el control de la glucemia, pues altos niveles de glucosa inhiben AMPK para reducirlos a nivel periférico y retornar a los valores normales. 3V, tercer ventrículo.

periféricos como el hígado, el páncreas, el músculo esquelético o el tejido adiposo blanco, así como el gasto energético en el tejido adiposo pardo (*brown adipose tissue*, BAT), todo ello a través del sistema nervioso autónomo (SNA), bien simpático (SNS) o parasimpático (PSNS).

### AMPK

La proteína quinasa activada por AMP (*AMP-activated protein kinase*, AMPK) es una proteína muy conservada en eucariotas que actúa como sensor energético. A nivel molecular, AMPK es un complejo heterotrimérico formado por una subunidad  $\alpha$  catalítica, con un dominio proteína quinasa serina/treonina que se fosforila en la treonina 172, y dos subunidades reguladoras,  $\beta$  y  $\gamma$ . En mamíferos, cada subunidad es codificada por múltiples genes ( $\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2, \gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$ ) que resulta en 12 posibles combinaciones de complejos AMPK.

En estados de carencia energética, aumenta la relación AMP/ATP, activando AMPK mediante su fosforilación, lo que provoca la inactivación de todos aquellos procesos consumidores de energía mientras que se promueven los procesos catabólicos para la producción de energía y res-

taurar así la relación AMP/ATP. Por ejemplo, AMPK es un modulador importante de la biosíntesis de ácidos grasos, fosforilando a la acetil-CoA carboxilasa (ACC) e inactivándola.

### AMPK HIPOTALÁMICO COMO REGULADOR DE LA INGESTA

AMPK se expresa en diferentes regiones hipotalámicas como el ARC, PVH, VMH y LHA. La relevancia fisiológica de AMPK fue demostrada por el hecho de que su alteración está asociada con resistencia a insulina, obesidad, desórdenes hormonales, alteraciones metabólicas y enfermedad cardiovascular. Existen evidencias que vinculan el AMPK hipotalámico con la regulación de la ingesta de alimentos, así el ayuno aumenta la actividad de AMPK hipotalámico, mientras que durante la re-alimentación está inhibida, actuando como sensor energético.

Alguno de los descubrimientos sobre el papel hipotalámico de AMPK sobre el control del balance energético se relacionan con el papel orexigénico de la ghrelina. La ghrelina es una hormona secretada por el estómago en estados de ayuno y actúa a nivel central estimulando >>>

»» la ingesta a través de la activación de AMPK en el VMH. Estudios realizados en animales modificados genéticamente demuestran que ratones en los que se ha delecionado AMPK $\alpha$ 2 específicamente en las neuronas que expresan POMC desarrollan obesidad, mientras que por el contrario, la deleción en neuronas AgRP induce a un fenotipo delgado. Estas evidencias demuestran que AMPK tiene efectos en núcleos específicos del hipotálamo sobre el control de la ingesta de alimentos.

### AMPK HIPOTALÁMICO COMO REGULADOR DE LA TERMOGÉNESIS

AMPK hipotalámico es un importante regulador de la termogénesis en el tejido adiposo pardo (*brown adipose tissue*, BAT) a través del SNS. Estudios farmacológicos y genéticos demuestran que en la disminución de AMPK el VMH induce pérdida de peso y provoca un aumento en el programa termogénico en el BAT. Inicialmente se

**LA RUTA AMPK (VMH)-SNS-BAT, se postula como una vía canónica en el control hipotalámico de la termogénesis, que podría ser una diana terapéutica en la lucha contra la obesidad y sus posteriores complicaciones metabólicas asociadas.**

describió que la disminución de la actividad de AMPK en el VMH en respuesta a las hormonas tiroideas incrementa la actividad del SNS hacia el BAT estimulando la termogénesis. Desde entonces se han descrito otras muchas señales periféricas que comparten el mismo mecanismo de acción como la *bone morphogenic protein 8B* (BMP8B), la leptina, el péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon like peptide*; GLP1), estradiol o nicotina, por lo que la ruta AMPK (VMH)-SNS-BAT se postula como una vía canónica en el control hipotalámico de la termogénesis, que podría ser una diana terapéutica en la lucha contra la obesidad y sus complicaciones metabólicas asociadas.

### AMPK HIPOTALÁMICO COMO REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

Dentro del cerebro podemos encontrar un tipo neuronal que es sensible a la glucosa, localizado en regiones específicas entre las que se encuentran algunos núcleos hipotalámicos. El exceso de glucosa inhibe la actividad de AMPK en el hipotálamo, produciéndose una hipoglucemia prolongada, un efecto que se regula principalmente desde el ARC y el VMH. Contrariamente a esto, cuando las concentraciones de glucosa son bajas, se incrementa la actividad de AMPK, de forma que los tejidos periféricos

son menos sensibles a insulina y, consecuentemente, aumentan los niveles de glucosa en suero, dando lugar a una hiperglucemia. Además de regular la glucemia, el AMPK hipotalámico también actúa sobre la producción de glucosa hepática y controla otras señales que modifican la síntesis de glucosa, como la leptina o la fructosa.

### CONCLUSIONES

AMPK actúa como un sensor clave en el balance energético mediante la integración de señales nutricionales y hormonales en el hipotálamo. La relevancia de estos datos es interesante desde un punto de vista terapéutico. Varios agentes con potencial anti-obesidad y/o efectos antidiabéticos, que actualmente se utilizan clínicamente, como la metformina, se sabe que actúan a través de AMPK a nivel central y/o periférico. Además, el efecto orexigénico y la ganancia de peso de los fármacos antipsicóticos utilizados en todo el mundo, como la olanzapina, está también mediado por el AMPK hipotalámico. En general, esta evidencia hace a la señalización del AMPK hipotalámico un objetivo interesante para el desarrollo de fármacos contra la obesidad. ■

### PARA LEER MÁS

Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. "AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis". *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(4) (2012) 251-62.

Claret M, Smith MA, Batterham RL, Selman C, Choudhury AI, Fryer LGD, Clements M, Al-Qassab H, Heffron H, Xu AW, Speakman JR, Barsh GS, Viollet B, Vaulont S, Ashford MLJ, Carling D, Withers DJ. "AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons". *J Clin Invest* 117(8) (2007) 2325-36.

Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fougère F, Ferré P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB. "AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus". *Nature* 428(6982) (2004) 569-74.

López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, González CR, Velagapudi VR, Morgan DA, Schoenmakers E, Agassandian K, Lage R, Martínez de Morentin PB, Tovar S, Nogueiras R, Carling D, Lelliott C, Gallego R, Orešič M, Chatterjee K, Saha AH, Rahmouni K, Diéguez C & Vidal-Puig A. "Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance". *Nature Medicine* 16 (2010) 1001-08.

López M, Lage R, Saha AK, Pérez-Tilve D, Vázquez MJ, Varela L, Sangiao-Alvarellos S, Tovar S, Raghay K, Rodríguez-Cuenca S, Deoliveira RM, Castañeda T, Datta R, Dong JZ, Culler M, Sleeman MW, Álvarez C, Gallego R, Lelliott CJ, Carling D, Tschöp MH, Diéguez C & Vidal-Puig A. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metabolism* 7 (2018) 389-99.

López M, Nogueiras R, Tena-Sempere M & Diéguez C. "Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance". *Nature reviews. Endocrinology*. 12(7). (2016). 421-32.

# La actividad de la grasa parda, factor emergente en el control del gasto energético en la obesidad

Aleix Gavaldà Navarro, Francesc Villarroya, Marta Giralt

Departament de Bioquímica i Biomedicina Molecular, Facultat de Biologia, Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona y Centro de Investigación Biomédica en Red “Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición”

## TEJIDO ADIPOSITO MARRÓN, GASTO ENERGÉTICO Y OBESIDAD

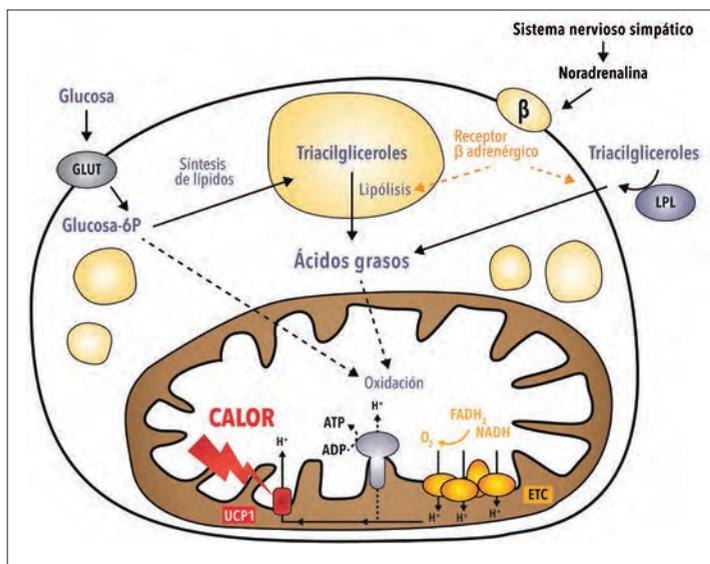
La comprensión de los mecanismos causantes de la obesidad así como la identificación de dianas de intervención para su tratamiento o prevención requieren el conocimiento de los procesos bioquímicos y fisiológicos básicos que determinan el equilibrio energético en el organismo y, entre ellos, es esencial el proceso de gasto energético. Desde hace años sabemos que, junto con el metabolismo basal y el gasto asociado a ejercicio físico, la termogénesis adaptativa es un factor clave en la variabilidad del gasto energético en los individuos y un componente relevante en la propensión a obesidad. Los estudios acerca de la fisiología de este proceso

han estado durante décadas centrados en el estudio de la grasa parda o tejido adiposo marrón (TAM), lugar donde se produce dicha termogénesis adaptativa, especialmente en animales de experimentación. En los últimos años se ha intensificado dicho estudio ante la evidencia de un importante papel del TAM en relación con la obesidad en humanos.

Desde finales de los 70 del siglo pasado sabemos que el adipocito marrón posee una maquinaria bioquímica única que hace de este tipo celular una máquina de generar calor.

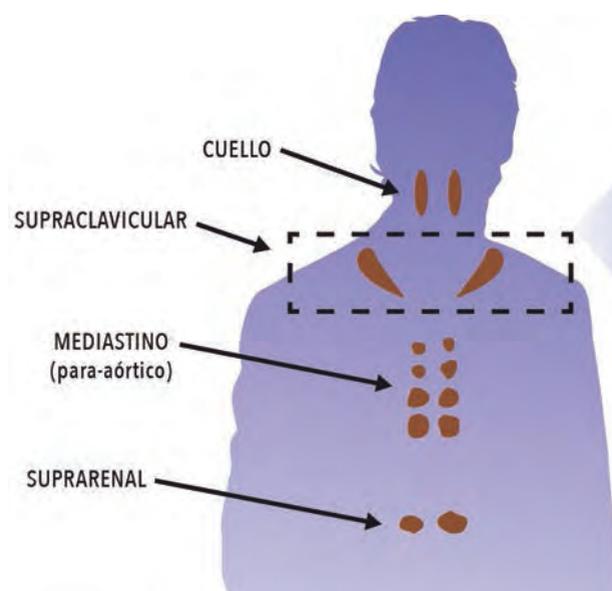
El mecanismo de producción de calor del TAM se basa en la presencia de la proteína desacoplante mitocondrial

UCP1 en la membrana mitocondrial interna de los adipocitos marrones. UCP1 confiere permeabilidad a los protones a dicha membrana causando así el desacoplamiento de la cadena respiratoria respecto a la fosforilación oxidativa. Ello hace que la energía que el funcionamiento de la cadena respiratoria invierte en establecer el gradiente de protones a ambos lados de la membrana mitocondrial interna se invierta en producir calor en lugar de en la síntesis de ATP que se da en las mitocondrial convencionales. Por otra parte, la pérdida de control respiratorio por parte del ADP da lugar a elevadas tasas de oxidación que sustentan la producción de calor. Dicha elevada actividad respiratoria se sustenta gracias a la activa captación de sustratos metabólicos, fundamentalmente ácidos grasos procedentes de la hidrólisis de triglicéridos endógenos y circulantes y de glucosa de la circulación (Figura 1).



**Figura 1. Funcionamiento bioquímico del adipocito marrón.** La producción de calor se basa en el desacoplamiento de la cadena respiratoria (ETC) respecto a la fosforilación oxidativa mediada por la proteína desacoplante-1 (UCP1). Se establece una vía de conductancia a los protones mediante la cual la energía obtenida de la oxidación de sustratos se invierte en producir calor en lugar de ATP. La activa oxidación mitocondrial se sustenta mediante ácidos grasos procedentes de la lipólisis de los triglicéridos de la vacuola lipídica del adipocito marrón y, a medio y largo plazo, mediante los ácidos grasos procedentes de los triacilglicéridos en lipoproteínas circulantes gracias a la acción de la lipoproteína lipasa (LPL). También la glucosa circulante contribuye, directa e indirectamente, a la oxidación de sustratos para sustentar la termogénesis. Los procesos metabólicos asociados a la actividad termogénica están regulados de forma coordinada por receptores  $\beta$ -adrenérgicos de la superficie celular activados por la noradrenalina procedente de terminales del sistema nervioso simpático.

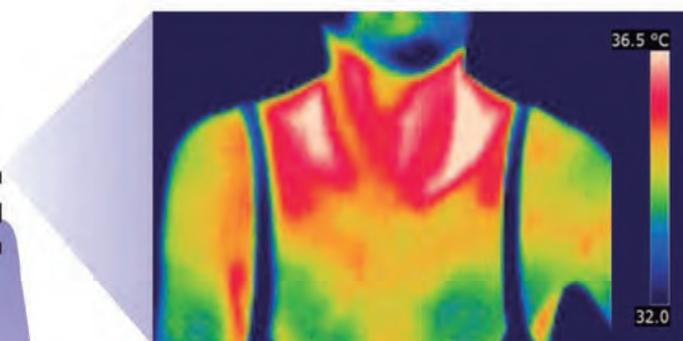
¿Qué tiene que ver todo ello con la obesidad? En principio, la termogénesis en el TAM se consideró como el mecanismo principal mediante el cual, una vez pasada una primera fase de tiriteo, los mamíferos mantienen la temperatura corporal cuando se hallan en ambientes fríos. A principios de los 80 del siglo pasado, N.Rothwell y M.Stock observaron que animales de laboratorio que consumían dietas altamente hipercalóricas se hacían obesos pero no en la proporción que cabía esperar dado el exceso de calorías que ingerían, y dedujeron la existencia de un mecanismo de protección frente al acúmulo de peso corporal basado en “quemar” parte de esas calorías. Se demostró que el TAM se activaba en esas condiciones y daba lugar a la denominada “termogénesis inducida por la dieta”. En los años siguientes se evidenció mediante el uso de modelos experimentales en ratas y ratones el papel clave del TAM en el control de la obesidad como lugar esencial de gasto energético. Se observó que los modelos genéticos de obesidad en ratas y ratones estaban asociados a una reducción de la actividad del TAM y, recíprocamente, que la activación del TAM daba lugar a protección frente a la obesidad. Ratones en que se elimina buena parte del TAM mediante manipulación genética o en los que se suprime genéticamente UCP1 se hacen obesos, especialmente bajo dietas ricas en grasa. No obstante, la relevancia de estas observaciones en humanos era considerada con escepticismo. La idea clásica era que el TAM está presente y es activo en humanos durante la etapa neonatal e inicio de la infancia, pero que dicho tejido involucionaba y su actividad era nula o residual en el humano adulto. Se consideraba por tanto improbable que la importancia del TAM en la obesidad observada en animales de experimentación pudiese tener una traslación directa a la obesidad en humanos.



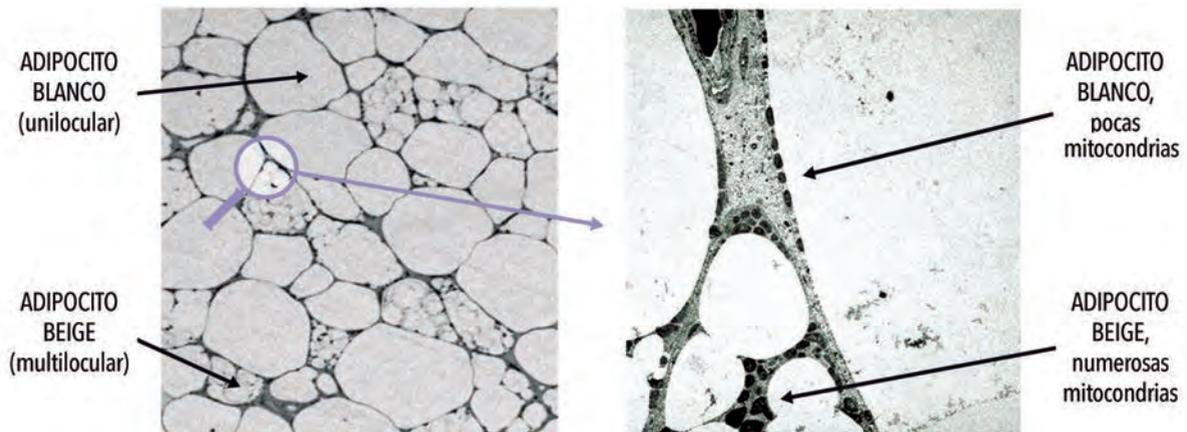
## TEJIDO ADIPOSO MARRÓN HUMANO, UNA NUEVA VISIÓN EN EL SIGLO XXI

A finales de la pasada década se produjo una verdadera revolución acerca de la apreciación de la relevancia del TAM en los humanos adultos. De hecho, el hallazgo se produjo inicialmente de forma casual y como consecuencia indirecta del uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) para el diagnóstico de cáncer. Esta técnica diagnóstica se basa en la detección de zonas anatómicas con actividad metabólica anormalmente elevada (y por tanto sospechosas de constituir un tumor) tras la inyección al paciente de un radiofármaco, generalmente fluorodesoxiglucosa marcada con el isótopo 18 del flúor. Las imágenes indicaron la existencia de sitios metabólicamente activos y sin relación con tumores principalmente en las zonas del cuello y hombros. Tres estudios independientes publicados en *New England Journal of Medicine* en 2009 demostraron que estos sitios anatómicos correspondían a TAM y desde entonces se ha demostrado inequívocamente que los adultos humanos poseemos TAM metabólicamente activo. Las zonas anatómicas principales del TAM activo en humanos adultos según los análisis PET se centran en las zonas del cuello y supraclavicular, paravertebral, alrededor de la aorta, y en menor grado, perirenal. La zona supraclavicular es especialmente activa y cercana a la superficie corporal por lo que la termografía infrarroja de alta resolución (tecnología no invasiva a diferencia del PET) permite detectar la actividad termogénica del TAM en esa zona (Figura 2).

Estudios posteriores en poblaciones con distinto componente étnico, de edad o de género han confirmado unánimemente la observación de que los pacientes obesos muestran una reducción en la actividad del TAM. Las li-



**Figura 2. Tejido adiposo marrón en humanos.** Izquierda, esquema de la localización de tejido adiposo marrón activo según tomografía por emisión de positrones; derecha, imagen de termografía infrarroja mostrando la zona supraclavicular de elevada temperatura por presencia de tejido adiposo marrón activo (imagen obtenida por P.Llorens, Universitat de Barcelona).



**Figura 3 Pardeamiento del tejido adiposo en humanos.** Se muestran imágenes de microscopía electrónica de tejido adiposo de un paciente con feocromocitoma, tumor que al producir grandes cantidades de catecolaminas da lugar a la aparición de adipocitos beige (multiloculares, con numerosas mitocondrias) en zonas anatómicas propias del adipocito blanco (unilocular, con pocas mitocondrias). Imágenes obtenida en colaboración con A.Goday, CIBERObn y Hospital del Mar, Barcelona.

mitaciones obvias de los estudios en humanos no permiten todavía establecer si, como en los roedores, la baja actividad del TAM es causa de la obesidad, no pudiéndose descartar la situación opuesta, es decir, que sea la obesidad la que esté causando la baja actividad del TAM. En pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica se ha podido observar que la pérdida de peso va asociada a un aumento la actividad del TAM, pero no hay aún estudios que permitan establecer qué ocurre primero tras la operación, si la pérdida ponderal o la actividad del TAM. En cualquier caso, la reducción de dicha actividad en pacientes obesos es consistente con una reducción en su termogénesis adaptativa y gasto energético.

### LOS NUEVOS COLORES DEL GASTO ENERGÉTICO ADAPTATIVO: TEJIDO ADIPOSO BEIGE

La comprensión de la importancia del TAM en los humanos en los últimos años ha sido coincidente con el reconocimiento de una plasticidad del tejido adiposo no apreciada hasta el momento. La visión clásica es que en nuestro organismo tenemos dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco, responsable del almacenaje de energía en forma de triglicéridos, y el TAM, con función termogénica. En ambos predominan, respectivamente, los adipocitos blancos y los adipocitos marrones que se encargan de dichas funciones. Se ha observado que cuando se induce la termogénesis mediante la exposición de animales de experimentación al frío durante cierto tiempo, se produce una activación del TAM pero no sólo eso, sino que además aparecen acúmulos de adipocitos marrones en lugares anatómicos propios del tejido adiposo blanco. A ese proceso se le ha denominado “pardeamiento” (en inglés *browning*) del tejido adiposo blanco. Diversos estudios recientes han mostrado que los adipocitos marrones que aparecen en el tejido adiposo blanco tienen un linaje celular totalmente distinto a los adi-

pocitos marrones “clásicos”. Mientras que éstos se originan durante el desarrollo a partir de precursores celulares similares a los del tejido muscular, ese no sería el caso de los adipocitos marrones que aparecen en el tejido adiposo blanco y que, para distinguirlos, han sido denominados adipocitos beige o brite (del inglés *brown in white*). Sabemos que los adipocitos beige contienen la proteína UCP1 y producen calor como los adipocitos marrones clásicos, aunque algunos estudios proponen que poseen mecanismos adicionales de termogénesis basados en un ciclo fútil de creatina quinasa. Mientras que algunos investigadores consideran que las células beige aparecen a partir de la diferenciación de células precursoras residentes en los depósitos de tejido adiposo blanco, otros consideran que los propios adipocitos blancos pueden “transdiferenciarse” a adipocitos beige. En cualquier caso, el interés en dicho proceso de pardeamiento del tejido adiposo blanco en relación con la obesidad viene dado por dos observaciones: a) cepas de ratones que tienen baja capacidad de activación de este proceso son especialmente propclives a la obesidad, y b) la caracterización del tipo de adipocito marrón presente en biopsias de TAM de humanos adultos sugiere una identidad propia del adipocito beige. Todo ello, junto con la inducibilidad de la aparición de los adipocitos beige en respuesta a determinantes ambientales hace especialmente interesante la investigación del proceso del pardeamiento como herramienta para la promoción de la actividad del TAM en el organismo (Figura 3).

### ACTIVAR EL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN PARA COMBATIR LA OBESIDAD, UN DESAFÍO FARMACOLÓGICO Y NUTRICIONAL

Visto todo lo anterior es evidente que en el contexto de la investigación en obesidad, la activación del TAM es una estrategia a explorar con la finalidad de activar el

gasto energético y contribuir (junto con otras medidas, evidentemente) a evitar que el individuo establezca un balance energético positivo y se prevenga o disminuya la obesidad.

Como se ha comentado, la temperatura ambiental baja es el estímulo más potente para la activación del TAM así como del pardeamiento del tejido adiposo blanco. Existen estudios que proponen que la prolongación del tiempo de permanencia a temperaturas ambientales elevadas en las últimas décadas debido a la expansión de la calefacción y al aumento en la temperatura de confort de preferencia puede estar contribuyendo a la expansión de la obesidad en las sociedades occidentales. Un estudio reciente realizado por la red Di@betes ha descrito una asociación positiva entre la temperatura ambiental y la prevalencia de obesidad en España. En Estados Unidos se han comercializado ya algunos equipos para enfriar localmente las zonas superiores del tórax con la potencial inducción de la actividad del TAM; no obstante, no existen pruebas fehacientes de su utilidad. Posiblemente la mayor importancia futura en la consideración de la temperatura en relación con la obesidad y la activación del TAM provendrá de aquilatar adecuadamente hasta qué punto la temperatura ambiental de confort en los lugares de trabajo o en el hogar debe tenerse en cuenta como factor ambiental más o menos obesogénico.

El frío ambiental activa el TAM a través del sistema nervioso simpático que, mediante las terminales nerviosas que inervan al TAM, libera noradrenalina que actúa sobre receptores beta-adrenérgicos de la superficie del adipocito marrón y genera las cascadas intracelulares de activación de la termogénesis. Por tanto, la utilización de simpatomiméticos sería en principio una estrategia obvia para activar el TAM en individuos obesos. Desgraciadamente, hasta el momento no se dispone de moléculas con suficiente especificidad, y el uso de simpatomiméticos se ha ido descartando por sus efectos secundarios deletéreos sobre el sistema cardiovascular. Un estudio reciente ha indicado que el mirabegron, activador beta3-adrenérgico aprobado para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva, activa el TAM en voluntarios sanos, pero se desconoce si se puede producir este efecto en pacientes obesos y a dosis no peligrosas.

Esta situación ha propiciado en los últimos años una activa investigación para la identificación de mecanismos no adrenérgicos de activación del TAM (y/o del pardeamiento). Diversos factores hormonales de origen hepático, intestinal e incluso cardíaco han sido identificados, destacando entre ellos el factor hormonal FGF21 que es una molécula en activa investigación como agente anti-diabético y anti-obesidad para la que hay ya algunos estudios piloto en pacientes obesos. Dentro de este ámbito, es especialmente interesante la investigación acerca de posibles moléculas presentes en la dieta que pudiesen tener efectos sobre el TAM. Diversas investigaciones indican que moléculas de la familia de las

capsaicinas, presentes en la dieta y que interactúan con canales iónicos TRP ("transient receptor potential") podrían activar tanto directa como indirectamente el TAM en modelos animales así como en humanos.

No debe olvidarse que la elevada tasa de oxidación de sustratos para la producción de calor hace del TAM un lugar de activo drenaje de lípidos y glucosa de la circulación. Los estudios experimentales indican que bien pudiera darse que la activación del TAM, además de tener un mayor o menor efecto sobre el peso del individuo, promoviese la disminución de la hiperglucemia e hiperlipidemia comunes en individuos obesos.

### EL ROL SECRETOR DEL TAM: NUEVOS CANDIDATOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Recientemente, un nuevo papel fisiológico del TAM está emergiendo basado en sus propiedades secretoras. Diversos estudios han demostrado que el trasplante de pequeñas cantidades de TAM en ratones obesos mejora potentemente la obesidad y patologías asociadas como la diabetes. Ello no es explicable por la actividad termogénica intrínseca del TAM trasplantado, y se ha postulado que el TAM liberaría factores endocrinos con efecto sistémico sobre el metabolismo. Estaríamos asistiendo a un escenario parecido a lo ocurrido hace unas décadas con el tejido adiposo blanco al que, tras el descubrimiento de la leptina, se le reconoció un rol endocrino y capacidad de producción de las denominadas adipoquinas. Varias "adipoquinas marrones" o "batoquinas" han empezado a ser identificadas y constituyen candidatos obvios para el tratamiento de pacientes obesos con la finalidad de mimetizar la asociación entre TAM activo y perfil metabólico saludable.

En resumen, estamos asistiendo actualmente a una intensa investigación dirigida a poder aprovechar las propiedades fisiológicas únicas del TAM para paliar la obesidad. Múltiples estrategias farmacológicas y nutricionales están en marcha para intentar activar el TAM en pacientes obesos y favorecer así sus propiedades intrínsecas promotoras del gasto energético, su capacidad de drenar glucosa y lípidos previniendo así la hiperglucemia e hiperlipidemia frecuentemente asociadas a la obesidad, y aprovechar sus capacidades de señalización al conjunto del organismo.

### PARA LEER MÁS

- Cannon B, Nedergaard J. "Brown adipose tissue: function and physiological significance". *Physiol Rev.* 84 (2004) 277-359
- Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. "Brown adipose tissue as a secretory organ" *Nat Rev Endocrinol.* (2016) Sep 12. doi: 10.1038/nrendo.2016.136
- Giralt M, Villarroya F. "White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions?" *Endocrinology.* 154 (2013) 2992-3000.
- MJ Betz, S.Enerbäck. "Human Brown Adipose Tissue: What We Have Learned So Far". *Diabetes.* 64 (2015) 2352-60.

# Lipotoxicidad, obesidad y enfermedades metabólicas

Sergio Rodríguez Cuenca, Antonio Vidal Puig

Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge (UK)

La cruda realidad evidencia que la sociedad es cada vez más obesa y que los tratamientos farmacológicos y conductuales para revertir o prevenir la obesidad han fracasado. Tan solo la cirugía bariátrica, una aproximación terapéutica quirúrgica mutilante, ha conseguido revertir la obesidad y sus complicaciones metabólicas. Ante este panorama desolador y hasta que se consiga controlar la epidemia de obesidad, el principal reto es prevenir sus complicaciones metabólicas, tales como la diabetes, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) o las complicaciones cardiovasculares, que son las que al final ponen en riesgo la vida del paciente obeso. Pero para poder prevenir las complicaciones de la obesidad es fundamental entender el mecanismo patogénico por el cual la expansión del tejido adiposo se asocia a estas patologías.

## LIPOTOXICIDAD: UN CONCEPTO CUANTITATIVO Y CUALITATIVO

El concepto de lipotoxicidad, definido como la acumulación ectópica de lípidos en órganos periféricos no adiposos (hígado, músculo esquelético, corazón, páncreas, o incluso cerebro) es un factor determinante de estrés metabólico y provee una estructura conceptual para integrar las patologías que conforman el síndrome metabólico asociado a la obesidad. La lipotoxicidad puede operar a varios niveles, afectando tanto a la función de células como de tejidos y órganos, a través de la acumulación de un repertorio alterado de especies lipídicas causantes de "toxicidad". Es importante destacar que a concentraciones fisiológicas, la mayoría de estas especies de lípidos ejercen funciones vitales a nivel estructural, de señalización o como sustratos bioenergéticos que >>>

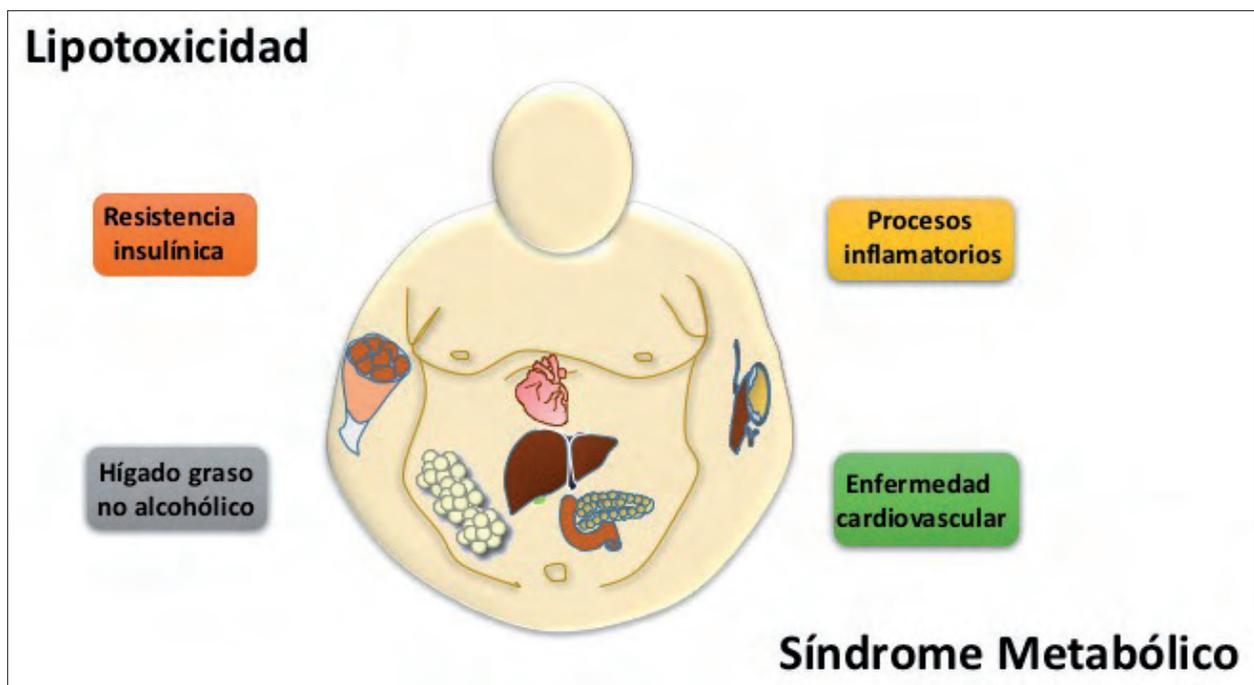


Figura 1

Comorbilidades asociadas a lipotoxicidad en el paciente obeso

>>> contribuyen a la homeostasis celular. Sin embargo, las especies lipídicas derivadas de la acción directa de agentes químicos como las especies reactivas del oxígeno (ROS) o especies reactivas de nitrógeno (RNS) generan derivados lipídicos tóxicos.

Por lo tanto, los lípidos sólo se convierten en “tóxicos” cuando **a)** se acumulan en cantidades excesivas como resultado de la biosíntesis exacerbada o como consecuencia de la ineficiencia o colapso de mecanismos de oxidación de lípidos u otras vías de metabolización; **b)** se incrementa de forma anómala o descontrolada la metabolización de determinadas especies lipídicas a intermediarios que, aunque son “fisiológicos”, a concentraciones elevadas son excesivamente activos biológicamente (prostaglandinas, ceramidas, diacilgliceroles, etcétera) y **c)** cuando su localización espacio-temporal en la célula es anormal (estar en el lugar equivocado en el momento equivocado). Las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad pueden comportar en distinto grado lipotoxicidad a través de esos mecanismos.

En la actualidad existen tres herramientas fundamentales que están permitiendo una mejor comprensión

**EXISTE EVIDENCIA, en modelos experimentales que demuestran una asociación directa entre disminución de oxidación de ácidos grasos y resistencia insulínica. Esto es importante en el contexto de obesidad, donde la mitocondria experimenta una sobrecarga de lípidos y la capacidad de oxidación de ácidos grasos se encuentra comprometida.**

acerca de la contribución de las especies lipotóxicas en diversas patologías. Estas herramientas son: a) el uso de modelos animales transgénicos que permiten incrementar o disminuir de forma selectiva la concentración de formas lipídicas concretas en órganos específicos y en tiempos precisos para analizar el impacto de estos cambios en la salud y en enfermedad. b) el desarrollo de nuevas plataformas de lipidómica que permiten la detección e identificación de nuevas especies lipídicas, así como su monitorización durante la aparición y desarrollo de la enfermedad y c) el uso de herramientas bioinformáticas para la integración, análisis y modelización de los cambios no sólo de ciertas especies sino también de los cambios que tienen lugar a nivel global en la composición de los lípidos.

A continuación, detallamos algunos ejemplos clásicos y menos clásicos de “lipotoxicidad” incluyendo nuevas especies lipídicas que a pesar de conocerse desde hace

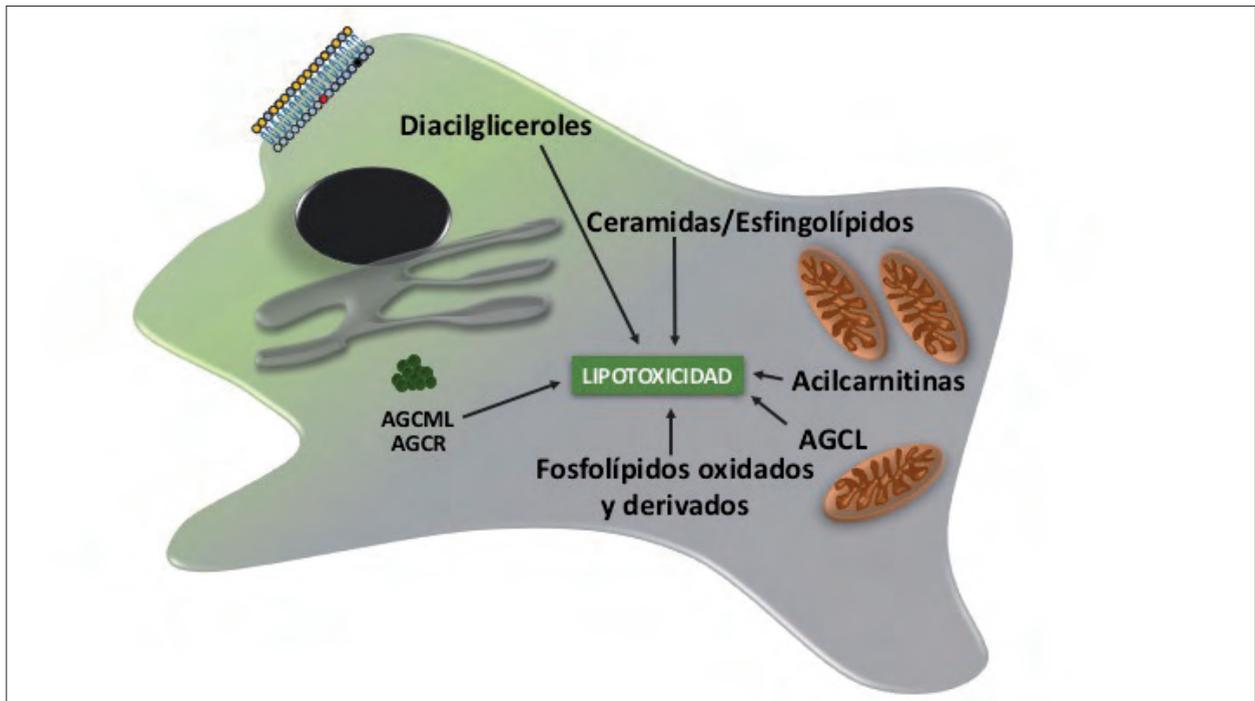
años, tan solo ahora empiezan a considerarse relevantes al asociarse a diferentes alteraciones metabólicas.

### FORMACIÓN DE ESPECIES LIPÍDICAS TÓXICAS

Acumulación lipídica como consecuencia de la deficiencia en la oxidación peroxisomal de ácidos grasos. Quizás uno de los ejemplos mejor caracterizados en relación a efectos lipotóxicos como consecuencia directa de la acumulación de lípidos debido a una alteración enzimática, lo constituye las enfermedades peroxisomales. Los peroxisomas juegan un papel crucial en la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA, siglas en inglés) y de ácidos grasos ramificados. Cuando las enzimas implicadas en la oxidación y en el transporte de estos ácidos grasos, o incluso cuando la importación de estas proteínas dentro de la matriz del peroxisoma fracasan, se produce la acumulación de estos lípidos, que actúan agentes causales de una patología peroxisomal muy severa y específica.

Los defectos en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos causan la acumulación de ácidos grasos y acilcarnitinas como consecuencia de la deficiencia de la actividad de proteínas mitocondriales de transporte, activación u oxidación de ácidos grasos. La acumulación excesiva de lípidos debido a defectos en su oxidación juega un papel muy importante en la clínica y patogénesis de enfermedades de amplio espectro metabólico. A este respecto, existe evidencia en modelos experimentales que demuestran una asociación directa entre disminución de oxidación de ácidos grasos y resistencia insulínica. Esto es importante en el contexto de obesidad, donde la mitocondria experimenta una sobrecarga de lípidos y la capacidad de oxidación de ácidos grasos se encuentra comprometida.

Acumulación de esfingolípidos. Un ejemplo clásico de especie lipídica lipotóxica es la acumulación de esfingolípidos, y en particular de ceramidas. Es importante destacar que la biosíntesis de ceramidas implica al menos tres vías diferentes pero íntimamente interconectadas. Estas vías están compartimentalizadas dentro de la célula, lo que conlleva la formación de depósitos de ceramidas y otros esfingolípidos intermediarios en zonas celulares específicas. Existen numerosas evidencias que demuestran la asociación entre incremento en los depósitos de ceramidas y la aparición y desarrollo de enfermedades metabólicas como obesidad, resistencia a insulina y diabetes, tanto en pacientes como en modelos experimentales. Además el tratamiento farmacológico dirigido a disminuir la biosíntesis *de novo* de ceramidas, es capaz de revertir sus efectos lipotóxicos.



**Figura 2**

Principales especies lipídicas causantes de lipotoxicidad. AGCML, ácidos grasos de cadena muy larga, AGCR, ácidos grasos ramificados, AGCL, ácidos grasos cadena larga.

Es importante destacar que la *localización* intracelular de los esfingolípidos determina en gran medida su función, regulando la señalización intracelular y/o modulando la respuesta a estímulos extracelulares. Por lo tanto, el espectro de los efectos patológicos de los esfingolípidos depende no solo del repertorio bioquímico de esfingolípidos (esfingomielinas, ceramidas, dihidroceramidas, ceramida-1-fosfato, esfingosina, esfingosina-1-fosfato, así como otros esfingolípidos complejos), sino también de su localización intracelular y de sus concentraciones relativas.

Todas estas evidencias han dado lugar a un concepto nuevo, la existencia de un “reóstato de esfingolípidos” capaz de controlar la regulación y biosíntesis de esfingolípidos y conectar sus diversas vías de biosíntesis y degradación. Además de estar involucrado en la patogénesis de diversas enfermedades cardiovasculares, el “reóstato de esfingolípidos” también podría influir en otras patologías de origen metabólico, por lo que su estudio podría ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas.

A nivel molecular, uno de los mecanismos más lipotóxicos de las ceramidas y mejor estudiados es su efecto adverso en la vía de señalización de la insulina, donde las ceramidas impiden la unión entre PI(3,4,5)P y el dominio homólogo a *pleckstrina* (PH) de la AKT, a la vez

que intervienen en la activación de diversas fosfatasa que contribuyen a la inactivación de la vía. Además, las ceramidas ejercen un efecto tóxico a nivel mitocondrial. A bajas concentraciones, las ceramidas ejercen un efecto fisiológico, contribuyendo a la funcionalidad mitocondrial. Sin embargo, su acumulación excesiva determina: la inhibición del transporte de electrones en la mitocondria, la formación de canales en la membrana mitocondrial externa, permitiendo la liberación de citocromo c y la activación de apoptosis; el acortamiento de telómeros, estrés de retículo; y produce alteraciones en las propiedades fisicoquímicas de las membranas celulares, incidiendo negativamente en procesos de transporte de solutos y señalización determinando la muerte celular.

Es interesante destacar los recientes trabajos enfocados a la identificación de nuevos motivos de unión a esfingolípidos en proteínas de membrana mediante el desarrollo de algoritmos de búsqueda, así como los estudios recientes en levaduras en los que se identifica cómo ciertos esfingolípidos pueden coadyuvar, pero también competir, en la activación de dominios PH presentes en numerosas proteínas con sus respectivos ligandos naturales. *A priori*, estos estudios permiten ampliar el espectro de acción de los esfingolípidos e hipotetizar que en situaciones patológicas con un alto contenido en esfingolípidos, estas especies lipídicas puede >>>

»» desplazar y/o prevenir la unión de lípidos a proteínas, desencadenando alteraciones en la regulación y/o translocación de estas proteínas.

Aunque menos estudiado, también es conocido que las ceramidas y otros esfingolípidos pueden alterar directamente los niveles de glicerofosfolípidos a través de diversos mecanismos: a) interfiriendo con su biosíntesis o b) alterando la actividad de las fosfolipasas A2, C y D, lo que condiciona los niveles de glicerofosfolípidos y de sus intermediarios/derivados biológicos (ácidos grasos, lipofosfolípidos, diacilglicerol) contribuyendo a su efecto lipotóxico.

Hasta la fecha, la lipotoxicidad asociada a la acumulación de esfingolípidos se supone consecuencia de las alteraciones metabólicas primarias que determinan, actuando como efectores/iniciadores de patología cuando aumentan los niveles de esfingolípidos y/o se asocian a una localización celular “aberrante”. Uno de los ejemplos más estudiados es la acumulación de ceramidas en músculo, hígado e incluso hipotálamo en pacientes obesos o en

### DIVERSOS ESTUDIOS RECIENTES

han demostrado la existencia de altos niveles de 1-deoxiesfingolípidos en pacientes con neuropatías, pero también en pacientes y/o en modelos animales de obesidad y de diabetes. Una posible explicación es la deficiencia en L-serina o una mayor utilización de alanina.

modelos roedores de obesidad, donde este incremento en los niveles de ceramidas se asocian con mayores niveles de inflamación. En los últimos años, diversos estudios sugieren que algunas alteraciones en los niveles de esfingolípidos pueden tener una base genética, tal y como sugieren estudios genéticos GWAS que han demostrado la existencia de mutaciones puntuales en genes relacionados con la biosíntesis de esfingolípidos asociados de forma directa a alteraciones metabólicas. Un buen ejemplo de ello es la asociación de polimorfismos en el gen *degs2* con un mayor riesgo de infarto de miocardio, o una rara mutación puntual en el gen *degs1* asociado con bajos niveles de ésteres de colesterol y un menor índice cintura/cadera en una población de origen mejicano.

### LA IMPORTANCIA DE LOS CAMBIOS CUALITATIVOS LIPÍDICOS

1-deoxiesfingolípidos. Uno de los ejemplos que ilustran la importancia de los cambios cualitativos lipídicos como agentes de toxicidad son las 1-deoxi-esfingolipidos. Estos lípidos se originan cuando el enzima SPT (serina

palmitoil transferasa) sustituye la molécula de L-serina (que condensa con palmitato) por L-alanina o glicina. La utilización de esos aminoácidos se favorece cuando a) existen ciertas mutaciones puntuales en la *spt1* o b) en condiciones donde la síntesis de L-serina se encuentra disminuida y/o la biosíntesis de alanina y glicina favorecida. Diversos estudios recientes han demostrado la existencia de altos niveles de 1-deoxiesfingolípidos en pacientes con neuropatías, pero también en pacientes y/o en modelos animales de obesidad y de diabetes. Una posible explicación que se baraja en estos casos es la deficiencia en L-serina o una mayor utilización de alanina. Es interesante que en modelos animales de neuropatías, así como modelos de diabetes inducidos por streptozotocina, la administración de L-serina revierte o reduce los niveles de 1-deoxi-esfingolípidos, sugiriendo nuevas aproximaciones farmacológicas para estas patologías.

2. Los diacilglicerol, “los sospechosos habituales”. Otra de las especies lipotóxicas más estudiadas son los diacilglicerol (DAG). A pesar de que existen evi-

dencias que sugieren un papel clave de los DAG en la patogénesis de resistencia insulínica en pacientes obesos y diabéticos tipo 2, todavía existe una marcada controversia en relación a esta asociación. De hecho, a concentraciones fisiológicas los DAG actúan como segundos mensajeros regulando un elevado número de vías metabólicas y mitogénicas a través de la activación de la proteína quinasa C (PKC). A nivel metabólico, los DAGs actúan inhibiendo la vía de señalización insulínica mediante la fosforilación de IRS1 en tejidos periféricos como

músculo e hígado. Volviendo al concepto de la importancia de las características cualitativas de los DAGs, es importante señalar que solo uno de los esteroisómeros de DAGs, el 1,2-diacil-sn-glicerol (1,2-DAG) (no (1,3-DGs) y (2,3-DGs)) es capaz de activar PKCs. El 1,2 DAG también parece jugar un papel fisiológico, pero menos caracterizado, en relación al metabolismo de calcio y bioenergética mitocondrial. A priori se cree que el “pool” principal de 1,2-DAGs proviene en su gran mayoría de la hidrólisis de fosfatidilinositol-4,5-fosfato mediada por fosfolipasa C (PLC) en la membrana plasmática. Todavía existe cierta controversia en relación a si otros depósitos de 1,2 DAG (por ejemplo los generados en el retículo vía acilación de sn-glicerol-3-fosfato) también contribuyen al efecto lipotóxico. En base a estos hallazgos, es conveniente visitar algunos de los estudios de lipidómica, y re-analizar de forma específica los niveles de 1,2-DAG en la membrana plasmática frente a los niveles totales de DAG que podrían contribuir a los “falsos positivos/negativos” observados en algunos estudios.



3. Oxidación de fosfolípidos como determinantes de lipotoxicidad. Tanto los ácidos grasos poliinsaturados, normalmente presentes en la posición sn2 del fosfolípido, como los enlaces éter o viniléter de los plasmalógenos/eterolípidos (un tipo de fosfolípido caracterizado por poseer un enlace éter o viniléter en la posición sn1 en lugar de un éster, como los fosfolípidos clásicos, y cuya síntesis se origina en el peroxisoma y se completa en el retículo endoplasmático) son altamente oxidables. Los fosfolípidos oxidados se generan en su gran mayoría a partir de glicerosfosfolípidos (poli)insaturados bajo condiciones de estrés oxidativo. Sus características bioquímicas dependen en gran medida de las moléculas oxidantes (radicales o no radicales) tanto de origen endógeno (como resultantes de respiración celular y metabolismo) como exógeno. Además, también puede generarse por la oxidación enzimática de los fosfolípidos (lipooxigenasa LOX).

El proceso de peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) es un proceso complejo. Se inicia tras la formación de hidroperóxidos o radicales peroxilo y continua con una serie de transformaciones que incluyen la formación de fosfolípidos oxidados mediante diversas reacciones bioquímicas que incluyen: a) un proceso de ciclación, reorganización y posterior oxidación que resulta en la formación de isoprostanos, isolevuglandinas, isotromboxanos e isofuranos; b) un

proceso de oxidación adicional y generación de fosfolípidos oxidados no fragmentados, con diversos grupos funcionales (grupos epoxi, ceto, etc) y c) la generación de fosfolípidos oxidados fragmentados lo que da lugar a la formación de una serie de residuos de naturaleza diversa que contienen grupos aldehído terminal o grupos carboxílico o grupos furano. (Para detalle de la química de los fosfolípidos oxidados ver más adelante). En la actualidad, gracias a la continua evolución de las plataformas de análisis de lipidómica es posible detectar formas complejas de lípidos y correlacionarlos con la progresión y empeoramiento de enfermedades metabólicas como diabetes, aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares. En estas enfermedades la oxidación de fosfolípidos promueve la activación de respuestas inflamatorias y estrés oxidativo como mecanismos moleculares mejor descritos hasta la fecha. El papel patogénico de los fosfolípidos oxidados en relación a obesidad ha sido normalmente asociado a un incremento en los niveles de LDL oxidado así como a la presencia de dislipidemia e hiperglicemia, sin embargo, no solo se limita a eventos cardiovasculares/proaterogénicos, sino que también se ha descrito su papel en relación a ciertos desórdenes neurológicos y otras patologías asociadas con el sistema inmune. Como nota relevante, destacar que existen evidencias que demuestran que ciertos fosfolípidos oxidados son capaces >>>

>>> de inducir la acumulación de ceramidas en modelos *in vitro* de macrófagos, lo que *a priori* podría interpretarse como una acción lipotóxica combinada.

### LIPOTOXICIDAD DERIVADA DE MODIFICACIÓN LIPÍDICA DE PROTEÍNAS (ÁCIDOS GRASOS, ISOPRENOIDES Y COLESTEROL)

Además de su papel estructural y de señalización celular, ciertos lípidos también juegan un papel importante en la regulación de la actividad catalítica de enzimas, y en su localización celular, favoreciendo por ejemplo la translocación hacia la membrana plasmática o al núcleo. Ejemplos de estas especies lipídicas incluyen ácidos grasos (palmitato, miristoilato), grupos farnesilo y derivados: prenilación (farnesilación, geranilgeranilación) e incluso colesterol. A pesar de que estas modificaciones lipídicas juegan un papel esencial a nivel fisiológico, también pueden condicionar la modificación “aberrante” de proteínas en el contexto de ciertos estados patofisiológicos. En esta descripción de modificaciones lipídicas determinantes de lipotoxicidad también podrían incluirse las modificaciones mediadas por los productos derivados de la peroxidación lipídica de PUFAs, entre los que podríamos destacar el 4-hidroxinonal (4HNE), el malonildialdehído (MDA) y la acroleína que además de mediar otros efectos lipotóxicos, pueden formar aductos con las cadenas laterales de aminoácidos (grupos amino o tiol). A este respecto, varias publicaciones han demostrado un incremento de estas especies en el tejido adiposo de modelos de obesidad nutricional en roedores, directamente asociados a alteraciones metabólicas incluyendo procesos inflamatorios.

### CONCLUSIÓN

Existe cada vez más evidencia epidemiológica y experimental de que ciertas especies lipídicas, además de los efectos patológicos derivados de sus alteraciones cuantitativas, también contribuyen dadas sus peculiaridades cualitativas, a la evolución, pronóstico

y respuesta terapéutica de muchas enfermedades cardiometabólicas, entre ellas las asociadas a la obesidad. Entender como esos lípidos se generan, se metabolizan y ejercen su papel patológico en el organismo ofrece una oportunidad única para la identificación de nuevos biomarcadores diagnósticos y pronósticos, así como para el desarrollo de terapias personalizadas específicas dirigidas a los nuevos mecanismos patogénicos identificados con la ayuda de las nuevas tecnologías para utilizadas para la medición y el análisis cualitativo de lípidos. Ello puede permitir una gestión personalizada de las alteraciones metabólicas clínicamente deletéreas en pacientes obesos y la necesidad de acciones terapéuticas y preventivas más allá de las derivadas de los intentos de disminución ponderal en el paciente. ■

**Agradecimientos:** Estos conceptos han emergido de la investigación financiada por el MRC, Wellcome Trust, BHF, FP7MITIN FP7 Etherpaths and EPOS (Elucidating Pathways of Steohepatitis. Grant Agreement 634413).

### PARA LEER MAS

Carobbio S, Rodríguez Cuenca S, Vidal Puig A. “Origins of metabolic complications in obesity: ectopic fat accumulation. The importance of the qualitative aspect of lipotoxicity”. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 14 (2011) 520-26.

Bochkov VN, Oskolkova OV, Birukov, KG, Levonen AL, Binder CJ, Stöckl J. “Generation and biological activities of oxidized phospholipids”. *Antioxid Redox Signal* 12 (2010) 1009-59.

Chaurasia B, Summers SA. “Ceramide - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders”. *Trends Endocrinol Metab*. 26 (2015) 538-50.

Hentschel A, Zahedi RP, Ahrends R. “Protein lipid modifications. More than just a greasy ballast” *Proteomics*, 16 (2016) 759-82.

Othman A, Saely CH, Muendlein A, Vonbank A, Drexel H, von Eckardstein A, Hornemann T. “Plasma 1-deoxysphingolipids are predictive biomarkers for type 2 diabetes mellitus”. *BMJ Open Diabetes Res Care* 3 (2015) p. e000073.

Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. “Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism”. *Lancet* 375 (2010) 2267-77.

# 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

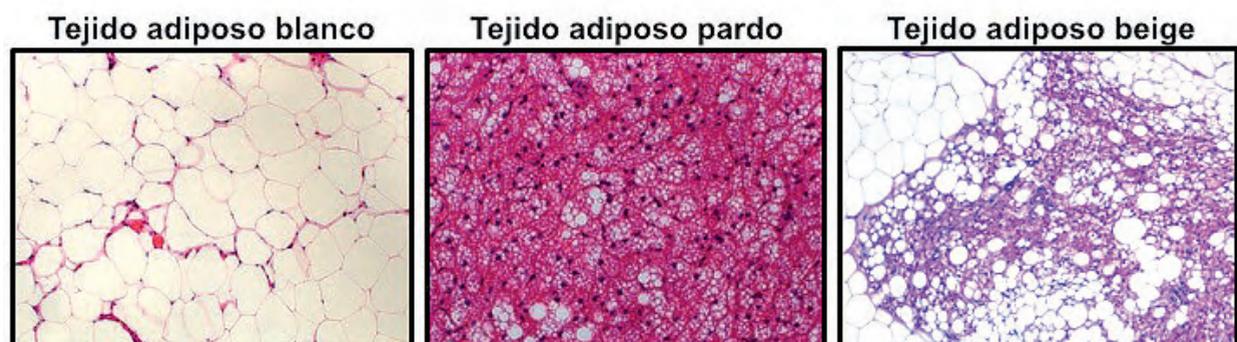
## ADIPOCITOS BLANCOS, PARDOS Y BEIGE

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  $\gamma$  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.

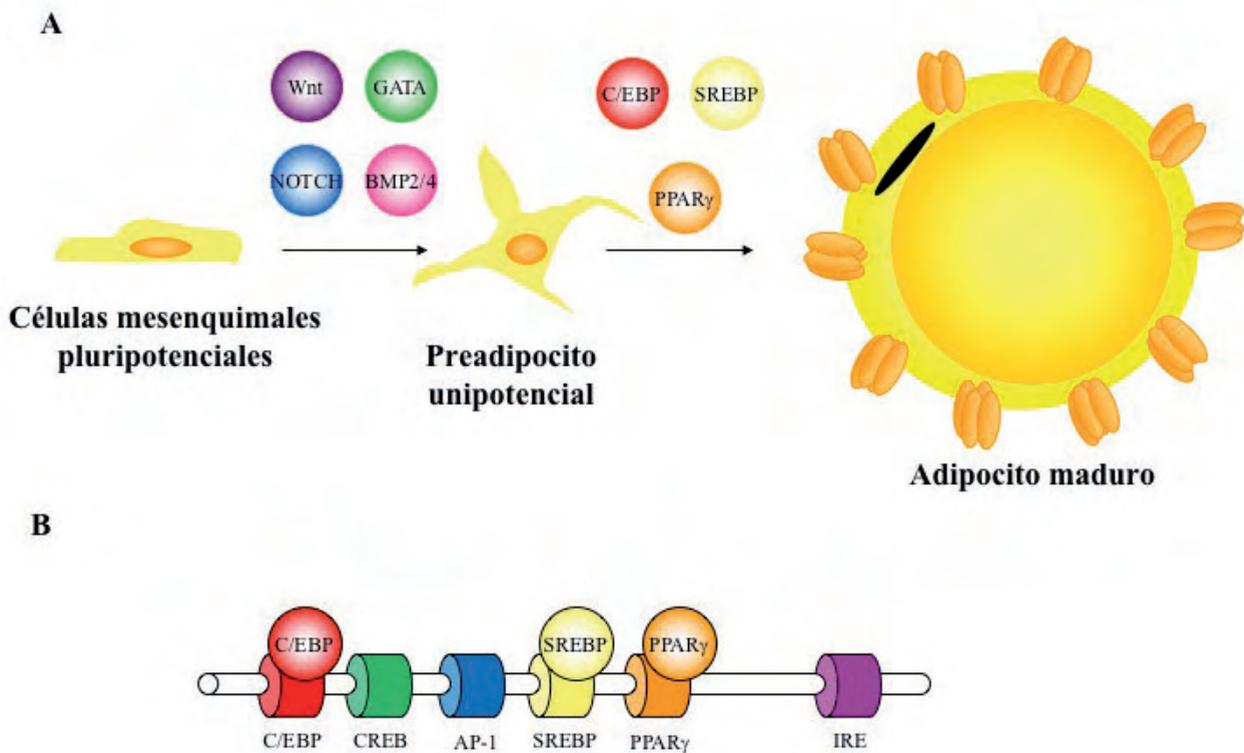
## MECANISMOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE OBESIDAD Y COMORBILIDADES ASOCIADAS

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).

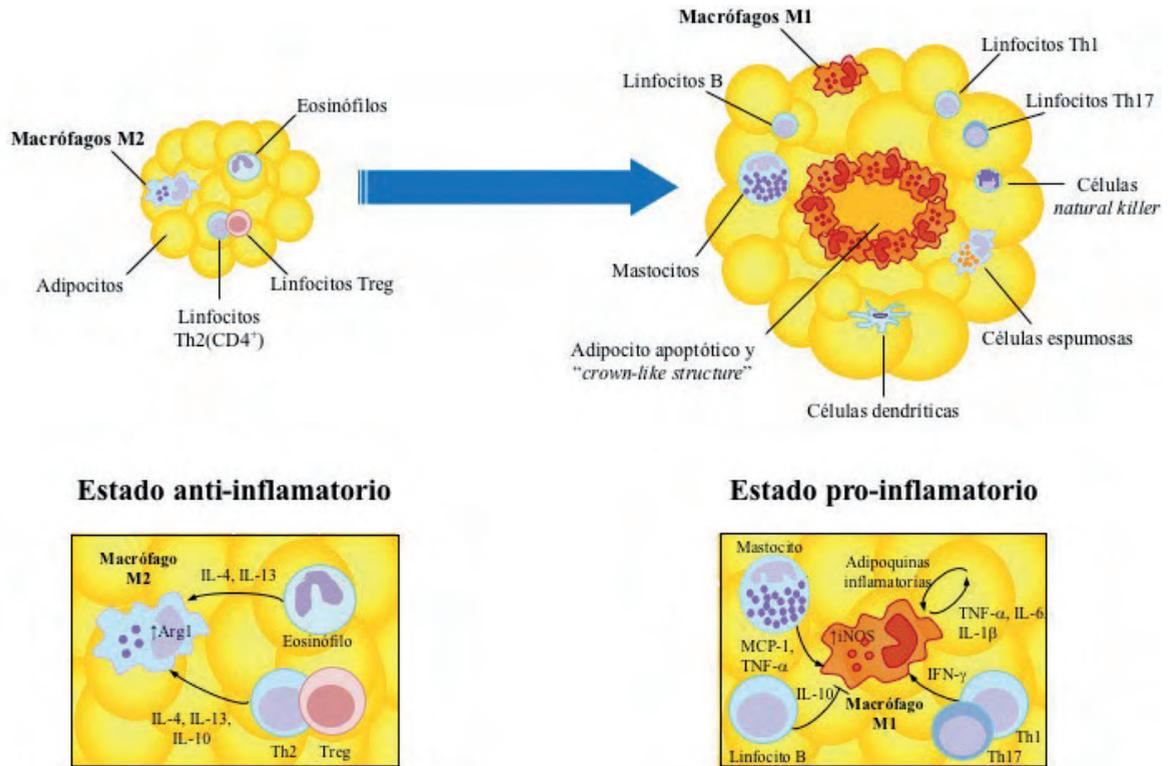
>>> de resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño, artritis y diversos tipos de cáncer, entre otras patologías. El índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso corporal (kg) dividido por la talla del individuo al cuadrado (m<sup>2</sup>), constituye la herramienta 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 adipocinas. 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 adipoquinas 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 cardiaca; 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 adipoquinas

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 adipoquinas. Hoy en día, es bien conocido que estas adipoquinas 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 adipoquinas 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 adipoquinas 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 adipoquinas en los depósitos grasos visceral y subcutáneo, un perfil secretor inflamatorio más acusado en la grasa visceral de pacientes obesos. La secreción alterada de adipoquinas 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.