

ADIPOSE TISSUE AS A THERAPEUTIC TARGET IN OBESITY

Obesity is characterized by an increase of adipose tissue as a result of a positive imbalance between food intake and energy expenditure. Recent studies have indicated that adipocyte function is more complex than expected, since these cells have multiple functions and are integrated in a homeostatic network to optimize energy resources. As metabolic sensors in the body, adipocytes and the surrounding stromal vascular cells produce and secrete autocrine, paracrine and endocrine factors, able to regulate aspects involved in the development of adipocytes, as well as effects in peripheral organs important for metabolism. Regulation of these endocrine factors could lead to new therapeutic approaches targeted at aspects related to adipogenesis, preadipocyte proliferation and differentiation, inflammatory cytokine release and secretion, adipose tissue vascularization, and regulation of lipid metabolism or, alternatively, regulation of energy dissipation in mitochondria. In the study of the mechanisms of adipogenesis and remodeling of adipose tissue with respect to adipocyte size and function, an alternative and unorthodox strategy to improve obesity-associated metabolic complications could consist of increasing the storage capacity of adipose tissue to prevent a toxic response known as lipotoxicity.

Key words: Diabetes type 2. Obesity. Lipotoxicity. Fatty weave.

Tejido adiposo como diana terapéutica en la obesidad

GEMA MEDINA-GÓMEZ Y ANTONIO VIDAL-PUIG

Departamento de Bioquímica y Fisiología. Universidad Rey Juan Carlos. Facultad de Ciencias de la Salud. Alarcón. Madrid. España.

La obesidad se caracteriza por el aumento de tejido adiposo como resultado del desequilibrio entre ingesta y gasto energético. Estudios recientes han puesto de manifiesto que la función del adipocito es más compleja de lo que pudiera parecer *a priori*. Esto es debido a sus múltiples funciones y su integración en un intrincado sistema homeostático que garantiza la optimización de recursos energéticos. Como sensores del estado metabólico corporal, los adipocitos y las células de la estroma vascular que los rodean producen y segregan una serie de factores autocrinos, paracrinos y endocrinos capaces de regular aspectos propios del desarrollo del adipocito, así como efectos en órganos periféricos de relevancia metabólica. La modulación de estos efectores endocrinos podría dar origen a nuevas aproximaciones terapéuticas focalizadas en aspectos relacionados con adipogénesis, diferenciación y proliferación de preadipocitos, liberación y secreción de citocinas inflamatorias, vascularización del tejido adiposo, modulación del metabolismo lipídico o alternativamente mediante la modulación de la disipación de energía en mitocondrias. En el estudio de mecanismos de adipogénesis y remodelado del tejido adiposo en relación con el tamaño y la función de los adipocitos podría considerarse una estrategia alternativa poco ortodoxa para mejorar los efectos metabólicos relacionados con la obesidad, que consiste en aumentar la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo y prevenir el fenómeno tóxico conocido como lipotoxicidad.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Obesidad. Lipotoxicidad. Tejido adiposo.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es considerada un problema mundial de salud, por lo tanto, y aunque su desarrollo depende de un estado de balance energético positivo, el estudio del tejido adiposo, particularmente del adipocito, ofrece una gran oportunidad para poder aproximarse a los problemas metabólicos asociados al desarrollo de la obesidad. El exceso de tejido adiposo está acompañado de un aumento en el riesgo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2¹. Además, los pacientes obesos son propensos a desarrollar dislipemia, hipertensión arterial, enfermedad coronaria e infarto. La relación entre obesidad y dichas complicaciones está bien establecida en el campo epidemiológico; sin embargo, los mecanismos que la explican no están totalmente definidos. Hay que añadir a esto último los estudios epidemiológicos realizados a gran escala en los que se

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Correspondencia: Dra. G. Medina-Gómez.
Correo electrónico: gema.medina@urjc.es

Manuscrito recibido el 7-4-2009 y aceptado para su publicación el 2-9-2009.

aprecia la relación entre el índice de masa corporal y la gran incidencia a ciertos tipos de cáncer².

De forma paradójica, no sólo el exceso de tejido adiposo, sino también la ausencia total o parcial de grasa o su acumulación en otros tejidos se asocian con un aumento en el riesgo de complicaciones cardiometabólicas^{3,4}. También se da la paradoja de que muchos pacientes obesos son metabólicamente sanos a pesar de tener una acumulación masiva de grasa, mientras que otros pacientes sólo moderadamente obesos desarrollan síndrome metabólico⁵⁻⁷. Esto implica que la capacidad de expansión del tejido adiposo podría ser un factor importante en el desarrollo de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. Por una parte, un acúmulo excesivo de grasa conlleva un estado crónico de inflamación que se caracteriza por un aumento en la producción de citocinas por los adipocitos y/o macrófagos que infiltran el tejido adiposo. Estas citocinas podrían antagonizar directamente la señalización de la insulina^{8,9}. Por otra parte, cambios metabólicos en los adipocitos pueden disminuir su capacidad de acumular lípidos, facilitando el flujo de lípidos a otros órganos. En estas circunstancias, cuando la capacidad oxidativa y la capacidad de almacenamiento de estos órganos se saturan, se produce una respuesta tóxica conocida como lipotoxicidad. Este proceso lipotóxico conlleva la acumulación de triglicéridos y otros metabolitos lipídicos específicos, como ceramidas y diacilglicéridos, con efecto en el metabolismo celular de estos tejidos al inhibir la acción de la insulina¹⁰⁻¹³. Por ello, tratamientos focalizados en actuar sobre el tejido adiposo podrían no sólo ser de gran utilidad para el problema de la obesidad *per se*, sino que también podrían ser muy útiles para prevenir los efectos secundarios concomitantes (fig. 1).

La aceleración progresiva de la epidemia de obesidad indica que los esfuerzos para controlarla a través

de iniciativas públicas de salud y fármacos están siendo de poca utilidad. Actualmente, las terapias que actúan sobre la obesidad están basadas en estimular las señales anorexígenas en el sistema nervioso central para suprimir el apetito o inhibir la absorción de nutrientes en el intestino. A pesar de los crecientes esfuerzos para entender la relación entre masa grasa, diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular, sólo hay un número escaso de fármacos en el mercado que actúan directamente en el tejido adiposo. No puede considerarse que estos fármacos sean un tratamiento para revertir o prevenir el desarrollo de obesidad, sino para prevenir las complicaciones metabólicas de la obesidad. Un ejemplo son las tiazolidinedionas (TZD), agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR γ), que son diana del tejido adiposo al menos de forma específica¹⁴. Las TZD pertenecen a la clase de fármacos antidiabéticos y son potentes estimuladores de la diferenciación del tejido adiposo. Por lo tanto, estos fármacos aumentan el peso corporal mientras que mejoran la sensibilidad a la insulina. Pero además, estos factores influyen en muchos procesos metabólicos, como la movilización de lípidos desde la grasa, la producción de glucosa en el hígado, así como la utilización de glucosa en el músculo y la función de la célula beta en el páncreas^{15,16}.

TEJIDO ADIPOSITO COMO ÓRGANO ENDOCRINO Y SU PAPEL EN LA OBESIDAD

Para poder actuar sobre el tejido adiposo en forma terapéutica contra las complicaciones metabólicas de la obesidad, es necesario conocer cómo funciona este tejido. El tejido adiposo tiene, como papel principal, almacenar triglicéridos durante la ingesta energética y liberar ácidos grasos cuando el gasto energético excede

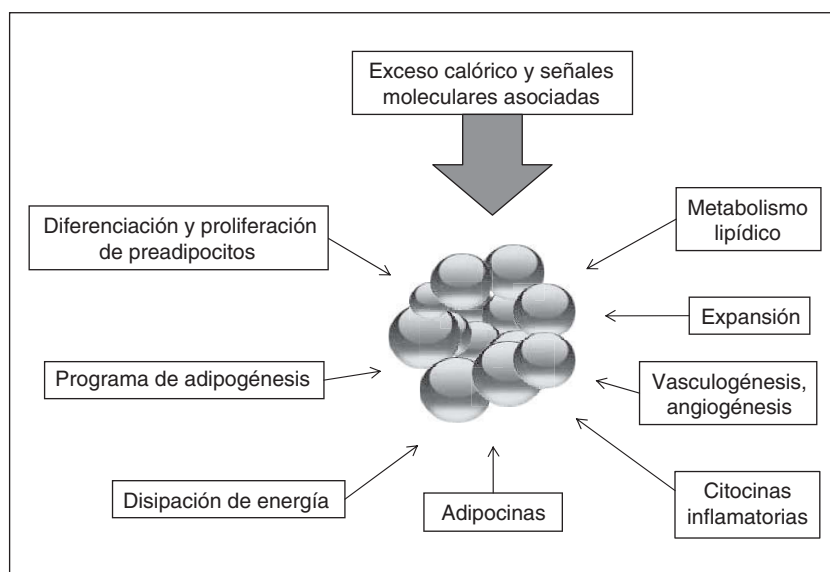


Fig. 1. Potencial terapéutico del tejido adiposo para el desarrollo de fármacos contra complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad.

la ingesta energética. Aunque se ha considerado el tejido adiposo metabólicamente inactivo, actualmente se sabe que controla el metabolismo energético. Esta regulación se produce a través de señales endocrinas, paracrinas y autocrinas que permiten que el adipocito regule su propio metabolismo, así como el de otras células localizadas en el cerebro, el hígado, el músculo o el páncreas^{17,18}.

Las funciones del adipocito se pueden clasificar según tres aspectos: en primer lugar, su contribución al metabolismo lipídico, que incluye el almacenamiento de triglicéridos y la liberación de ácidos grasos; en segundo lugar, el adipocito cataboliza triglicéridos para así poder liberar glicerol y ácidos grasos que participan en el metabolismo de la glucosa en el hígado y otros tejidos, y por último, los adipocitos segregan adipocinas, que incluyen hormonas, citocinas y otros factores bioactivos con funciones biológicas específicas. En condiciones en que la masa de tejido adiposo no es normal, se produce una disregulación de adipocinas. El reemplazamiento de estas adipocinas que están disminuidas (adiponectina)¹⁹⁻²¹ o la inhibición de las que se producen en exceso (resistina) durante la obesidad podrían ser de utilidad terapéutica²²⁻²⁴.

Estas funciones hacen que el tejido adiposo tenga un papel importante en procesos fisiológicos, como el desarrollo y el crecimiento del adipocito y la homeostasis energética. A esto se suma que los adipocitos participan activamente en otros procesos metabólicos, como angiogénesis²⁵, disolución y reforma de la matriz extracelular²⁶, metabolismo de esteroides²⁷, respuesta inmunitaria y hemostasis²⁸. Por lo tanto, podemos decir que el tejido adiposo debe mantener su funcionalidad, la cual se ve enormemente afectada por la obesidad.

Podemos clasificar el tejido adiposo en dos tipos según su estructura, localización, color, vascularización y función: el tejido adiposo blanco (WAT) y el tejido adiposo marrón (BAT). El WAT es el tejido por excelencia de almacenamiento de energía en forma de triglicéridos en gotas de lípidos en los adipocitos, mientras que el BAT contiene adipocitos multiloculares o células con un gran número de gotas de lípidos. Este último tiene un gran número de mitocondrias y su especialidad es la producción de calor, por lo tanto, controla el gasto energético. Aunque la presencia en humanos se encuentra actualmente en debate, el BAT parece que sólo está en los recién nacidos en situaciones no patológicas para regular procesos termogénicos²⁹.

El crecimiento del tejido adiposo en respuesta al aumento de la demanda de almacenamiento de lípidos se puede producir mediante hiperplasia o hipertrofia de los adipocitos. Durante el crecimiento, la adiposidad aumenta principalmente a través de hiperplasia. Sin embargo, en la etapa adulta, la capacidad de los preadipocitos para llegar a ser totalmente maduros funcionalmente disminuye³⁰. Se ha demostrado que la expresión del regulador clave de adipogénesis, PPAR γ 2, se expresa más en pacientes jóvenes que en pacientes más viejos³¹. La disminución en la expresión de PPAR γ en

el tejido adiposo podría facilitar la acumulación de especies lipotóxicas en otros tejidos diferentes del tejido adiposo^{12,32} y llevar a una disfunción mitocondrial. Sin embargo, la adipogénesis en adultos aún puede producirse, de modo que su fracaso en individuos adultos podría contribuir a un desarrollo de enfermedades metabólicas³³.

También podemos explicar las diferentes funciones del tejido adiposo por su localización y distribución. El tejido adiposo subcutáneo es el causal de la diferencia de composición grasa entre varón y mujer. Principalmente, este depósito contribuye a la regulación de la temperatura o aislamiento térmico. Por otro lado, el tejido adiposo visceral rellena los espacios entre los órganos y los mantiene en una posición adecuada. Pero no sólo la distribución de la masa grasa se relaciona con las diferencias en las distintas localizaciones, sino también con los procesos lipolíticos que allí ocurren³⁴. En condiciones normales, la lipólisis se correlaciona directamente con el tamaño de los depósitos grasos. Por ejemplo, los adipocitos en los glúteos de las mujeres son más grandes que en los varones, con una tasa lipolítica más alta, mientras que los adipocitos viscerales (mesentéricos y omentales) son más grandes en los varones y la tasa lipolítica es mayor que en el tejido adiposo abdominal subcutáneo³⁵. Asimismo, cuando se produce una demanda de energía, la utilización de los ácidos grasos no es igual para todos los depósitos grasos. La grasa subcutánea, mesentérica y retroperitoneal se moviliza primero, mientras que la grasa de las palmas de las manos y las plantas de los pies se moviliza menos, a pesar de procesos largos de restricción energética³⁶.

La resistencia periférica y hepática a la insulina tiene relación con un aumento en la masa grasa visceral y el tamaño de los adipocitos³⁷. La masa grasa abdominal, visceral o subcutánea, parece ser importante para la patogénesis, no sólo de la resistencia a la insulina, sino también para la aparición de dislipemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular³⁸. Las razones de esta asociación no están claras, aunque se ha atribuido a localizaciones anatómicas: la grasa visceral está más próxima al hígado para producir sus efectos metabólicos, o a la diferenciación más lenta de los preadipocitos viscerales, con una menor respuesta a la acción de las TZD³⁹. A pesar de que se ha demostrado que cuando se elimina grasa visceral, no la grasa subcutánea, la sensibilidad a la insulina mejora⁴⁰, esto no implica que la grasa subcutánea no esté implicada en anomalías metabólicas severas, especialmente cuando hay una ganancia de peso.

ACTUACIÓN SOBRE LA ADIPOGÉNESIS Y DIFERENCIACIÓN DE ADIPOCITOS COMO TERAPIA CONTRA LA OBESIDAD

A simple vista, inhibir la diferenciación de adipocitos parece un concepto muy atractivo ya que una can-

tividad excesiva de grasa es un riesgo para la salud. Muchos estudios dirigidos al estudio de la diferenciación *in vitro* describen formas específicas para inhibir la adipogénesis⁴¹. Sin embargo, hay dos puntos fundamentales que anulan el entusiasmo por este tipo de acercamiento. En primer lugar, el proceso de adipogénesis se requiere para el mantenimiento de funciones vitales del tejido adiposo; por ejemplo, el tejido adiposo ayuda a mantener el estado de sensibilidad a la insulina. Esta afirmación se ha confirmado con modelos de ratones de lipoatrofia generalizada donde el desarrollo del tejido adiposo está inhibido desde un estado embrionario^{42,43}. Estos ratones sin grasa presentan resistencia a la insulina extrema, con defectos en la señalización de la insulina en el músculo y el hígado. Cuando los ratones reciben un trasplante de tejido graso de un ratón normal, el fenotipo revierte.

El receptor nuclear PPAR γ tiene un papel fundamental en la diferenciación de preadipocitos, pero además también su activación hace que participe en el almacenamiento de ácidos grasos en los adipocitos maduros^{44,45}. Modelos de ratones *knockout* totales o específicos de tejido de PPAR γ han proporcionado herramientas muy útiles para demostrar la importancia de este receptor en adipogénesis y sensibilidad a la insulina. El ratón hipomórfico PPAR γ ⁴⁶ y el ratón con delección de PPAR γ de forma específica en tejido adiposo⁴⁷ son lipodistróficos de forma congénita y progresiva. Este impedimento en acumular grasa se asocia a lipotoxicidad y acumulación de ácidos grasos en otros tejidos no adiposos, por lo que estos ratones desarrollan resistencia a la insulina. Nuestro laboratorio⁴⁸, y por otra parte el laboratorio de Zhang et al⁴⁹, ha generado dos modelos de ratón diferentes con la misma deficiencia en la isoforma específica gamma 2 de PPAR γ , el ratón PPAR γ 2 *knockout*. Ambos modelos son resistentes a la insulina, aunque el modelo de Zhang et al, además, es lipodistrófico y no puede explicar si la resistencia a la insulina que presenta es debido a la lipodistrofia o está relacionada con efectos independientes de PPAR γ 2 en la sensibilidad a la insulina. Nuestro modelo de PPAR γ 2 *knockout*, a pesar de desarrollar tejido adiposo blanco y marrón morfológicamente sin alteraciones en condiciones normales de nutrición, es resistente a la insulina. En el WAT, la expresión de genes relacionados con adipogénesis está disminuida en el ratón *knockout* y a pesar de que la masa lipídica total se mantiene, hay también una disminución de triglicéridos de cadena larga. Este efecto desencadena un aumento de otras especies lipídicas, como triglicéridos de cadena corta, diacilgliceroles, fosfolípidos y ceramidas, que podrían explicar el desarrollo de la resistencia a la insulina. El ratón PPAR γ 2 *knockout* con una dieta rica en grasa no llega a ser más resistente a la insulina que con una dieta normal, a pesar de un aumento en el tamaño de los adipocitos. Estos datos indican que la isoforma PPAR γ 2 se requiere para el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina, pero además que esta isoforma puede ser necesaria para los efectos adversos

de la dieta rica en grasa en el metabolismo de los carbohidratos.

La segunda razón por la que la actuación sobre la adipogénesis puede estar limitada en la práctica es que la renovación de adipocitos en adultos es muy lenta⁵⁰. Aunque la vida del adipocito varía, se ha visto que los adipocitos son células con una vida larga en condiciones fisiológicas normales. Son células que podrían renovarse en meses o en años, o no renovarse⁵¹. Esto indica que durante un mantenimiento de peso estable, interferir en la adipogénesis podría tener un impacto mínimo dentro de un tiempo limitado, durante el cual tal acercamiento farmacológico se podría mantener. Sin embargo, durante periodos de ganancia de peso crónicos o agudos, interferir con la adipogénesis *de novo* podría ser efectivo. La masa del tejido adiposo se define como la media de tamaño y número de adipocitos. Los cambios que se producen en la masa del tejido adiposo durante un periodo largo de aporte de exceso calórico involucran a ambos, tamaño y número de células. Mientras que los adipocitos que ya existen acumulan lípidos y aumentan en tamaño, la exposición a un exceso calórico también promueve la diferenciación de adipocitos *de novo*, un proceso que se produce durante la vida del adulto. Sin embargo, inhibir el depósito de lípidos en el tejido adiposo podría derivar en la acumulación de estos lípidos en otros tejidos, como el músculo esquelético, el páncreas y el hígado, lo que no es deseable debido a sus efectos tóxicos en la sensibilidad a la insulina^{52,53}.

TERAPIAS QUE ACTÚAN EN LA EXPANSIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO Y LA LIPOTOXICIDAD

Estudios detallados de modelos de ratones llevan a la conclusión de que la ausencia de tejido adiposo causa deposición de lípidos en el hígado, el músculo y el páncreas, fenómeno que se ha descrito como lipotoxicidad^{52,54}. Las consecuencias son la aparición de esteatosis hepática y fibrosis, resistencia a la insulina y disfunción de la célula beta. Los triglicéridos y ácidos grasos libres tienen un impacto negativo en la sensibilidad a la insulina cuando se acumulan en otros tejidos diferentes del tejido graso. Dos modelos, el ratón sin grasa A/ZIP⁵⁵ y el transgénico nSREBP1c⁴³ son animales lipodistróficos debido a una mala función del tejido adiposo. Se ha demostrado, con ambos modelos, que la falta de un número suficiente de adipocitos puede ser perjudicial. Sin embargo, la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 no son lipodistróficos, sino que son obesos. Por lo tanto, los modelos murinos lipodistróficos no ayudan a explicar si el límite de expansión del tejido adiposo puede ser la causa de las complicaciones metabólicas durante la obesidad o si es un fenómeno asociado a la lipodistrofia.

El fenómeno de expansión del tejido adiposo se puede aplicar a la diabetes mellitus asociada a la obesidad,

y para poder explicarlo es necesario acudir a modelos de ratones obesos: a) con disminución en la expansión del tejido adiposo, y b) sin limitación en la expansión del tejido adiposo.

Recientemente, se ha demostrado que incluso en ratones con sobrepeso o ratones obesos, un defecto genético en la expansión del tejido adiposo puede acelerar el proceso de resistencia a la insulina. El modelo de ratón *ob/ob*, al que le falta leptina, es extremadamente obeso y resistente a la insulina. Establecer un límite en la capacidad de expansión del tejido adiposo en el ratón obeso *ob/ob* podría aumentar el grado de resistencia a la insulina a pesar de una disminución en la cantidad de tejido adiposo. Dos ejemplos de modelos de ratones desarrollados en nuestro laboratorio pueden explicar este fenómeno: el ratón POKO, con delección de la isoforma PPAR γ 2 y el ratón PLO, con la mutación dominante negativa P465L de PPAR γ , ambos en un *background ob/ob*^{56,57}. Estos ratones son más resistentes a la insulina que el ratón *ob/ob*, desde edades muy tempranas, a pesar de tener mucha menos grasa. Además, el ratón POKO es diabético e hiperlipémico, comportándose como un modelo murino de lipotoxicidad.

El fenómeno de expansión del tejido adiposo también se puede explicar desde un punto de vista diferente del anteriormente mencionado. Es posible estar obeso sin presentar complicaciones metabólicas, siempre y cuando uno sea capaz de aumentar el tejido adiposo. El ejemplo de modelo de ratón de este fenómeno es el que sobreexpresa adiponectina en el tejido adiposo de un ratón obeso *ob/ob*⁵⁸. Este modelo, a pesar de tener un 50% más de peso corporal que el ratón obeso *ob/ob*, es sensible a la insulina y no acumula grasa en el hígado. El exceso de grasa se produce de forma subcutánea, que es menos perjudicial para el desarrollo de complicaciones metabólicas y evita el flujo de grasa a otros tejidos.

En humanos, el papel del tejido adiposo en el metabolismo lipídico está reflejado en los estudios de la función del tejido adiposo humano en pacientes obesos y delgados. Estos estudios muestran que el tejido adiposo de pacientes obesos es incapaz de almacenar apropiadamente los lípidos en un estado posprandial y que la insulina no tiene un efecto tan efectivo como en individuos más delgados en la liberación de los ácidos grasos. Esto indica que el impedimento para neutralizar lípidos en esos pacientes obesos origina un aumento en los ácidos grasos y triglicéridos, lo que lleva a producir un perfil lipídico lipotóxico fundamental para la aparición del síndrome metabólico. La explicación es que el tejido adiposo se satura o alcanza el límite de capacidad de almacenamiento en el paciente obeso. Por lo tanto, un aumento en la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo de estos pacientes llevaría a una mejora en el perfil lipídico. La activación del receptor PPAR γ induce una transformación en la estructura del tejido adiposo con el resultado de un aumento en la tasa de reclutamiento de preadipocitos⁴⁵. También

hay evidencias de estudios realizados con tratamientos con TZD en pacientes con hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica. Estos estudios demuestran la eficacia de las TZD en estas enfermedades al reducir el contenido lipídico del hígado. La hipótesis de la expandibilidad del tejido adiposo explica cómo, aumentando su capacidad para almacenar más lípidos, éstos dejan de acumularse en el hígado para acumularse en el tejido adiposo y, de esta forma, reducir la enfermedad^{59,60}.

Además de aumentar la capacidad del tejido adiposo y acumular más ácidos grasos, otra forma de prevenir lipotoxicidad es aumentar la capacidad de oxidación de ácidos grasos. El coactivador 1 alfa del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PGC1 α) es un factor de transcripción que participa en procesos de control de homeostasis de la glucosa y en aumentar la capacidad oxidativa de ácidos grasos al aumentar la actividad y la función mitocondrial. Una expresión ectópica de PGC1 α en el tejido adiposo blanco aumenta la expresión de la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1), genes que codifican proteínas de la cadena respiratoria (las subunidades de citocromo c-oxidasa COX II y IV) y enzimas de la oxidación de ácidos grasos, por lo que produce un cambio de apariencia de los adipocitos blancos a adipocitos marrones⁶¹. También, PGC1 α tiene una función en la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo aumentando la expresión de la glicerolcinasasa al liberar correpresores. PGC1 β , el homólogo de PGC1 α , principalmente se expresa en músculo y corazón, tejidos con un alto contenido en mitocondrias. El estudio de la expresión y función de PGC1 β abre también nuevas puertas hacia terapias para tratar la obesidad y las complicaciones metabólicas derivadas.

ACCIÓN SOBRE LA APOPTOSIS DE ADIPOCITOS

La diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros es irreversible. Una de las razones por las que la renovación es tan lenta o inexistente es que los adipocitos son especialmente resistentes a la apoptosis³⁵. A pesar de que los mecanismos que explican esta resistencia en este tipo de célula no están claros, puede explicarse en parte por unas concentraciones muy elevadas de Akt/proteincinasa B en los adipocitos maduros. Además, los factores antiapoptóticos Bcl-2 y la proteína inhibitoria de apoptosis neuronal aumentan durante los procesos de adipogénesis, aportando una resistencia a la muerte celular^{62,63}. La restricción calórica lleva a una reducción de masa grasa, pero no necesariamente lleva a una reducción en el número de células grasas. Sin embargo, las condiciones patológicas que llevan a pérdida de grasa involucran pérdida de adipocitos a través de mecanismos apoptóticos. Por ejemplo, se han observado procesos apoptóticos en el tejido adiposo de pacientes con caquexia tumoral. Igualmente, los proce-

sos de remodelación de grasa en relación con la terapia antirretroviral de alta actividad en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana con lipodistrofia también se han asociado con procesos apoptóticos⁶⁴.

Actuar en el tejido adiposo de humanos e inducir una apoptosis moderada de los adipocitos podría ser una aproximación interesante para reducir el número de células grasas, especialmente cuando está asociada a una reducción de ingesta calórica para evitar la acumulación de lípidos en otros tejidos.

VASCULARIZACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO COMO POSIBLE DIANA DE ACCIÓN EN LA REGULACIÓN DE SU MASA

El tejido adiposo presenta cierta actividad angiogénica, es decir, está muy vascularizado y su expansión involucra la formación de nuevos capilares⁶⁵. Este tipo de aproximación se basa en experimentos para inhibir el crecimiento tumoral al inhibir la neovascularización del tejido adiposo. Los inhibidores de la angiogénesis pueden utilizarse para eliminar los vasos sanguíneos que abastecen al tejido adiposo con los nutrientes necesarios. Se ha podido demostrar que el tratamiento sistémico de ratones obesos con agentes antiangiogénicos inducían una pérdida de tejido adiposo blanco. Estos resultados indican que la neovascularización se requiere para el mantenimiento del tejido adiposo y que podría existir un proceso constante de remodelación que mantuviera la viabilidad del tejido⁶⁶.

Por lo tanto, el tejido adiposo en humanos podría responder a agentes antiangiogénicos que actualmente se encuentran en investigación para el tratamiento del cáncer, y son posibles candidatos en terapias farmacológicas para controlar la adipogénesis, con la debida precaución de evitar la lipodistrofia y el síndrome metabólico.

EL PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS EN LA INFLAMACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO DURANTE LA OBESIDAD

El tejido adiposo no sólo está formado por adipocitos, sino que contiene otro tipo de células, como los preadipocitos, macrófagos y células endoteliales. Estas células no adiposas forman lo que se conoce como fracción vascular estromal del tejido adiposo. Los macrófagos han recibido especial atención debido a su papel como factores que aumentan la inflamación del tejido adiposo en la obesidad⁶⁷. Recientemente se ha descrito la infiltración y acumulación de macrófagos en el tejido adiposo de ratones y pacientes obesos. Además, estos macrófagos son fuente de factores inflamatorios, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), sintetasa del óxido nítrico inducible, interleucina 6 (IL-6) y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1).

Hay que incluir a esto que los adipocitos en estados de obesidad también secretan concentraciones altas de amiloide del suero A3 (SAA3), inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), proteína C reactiva (PCR), lipocalina 24p3, pentraxina 3 y ácido de la glucoproteína α 1⁹.

No cabe duda de que cierto grado de inflamación del tejido adiposo tiene un papel importante en la resistencia a la insulina durante el desarrollo de la obesidad en humanos⁶⁸. Estos factores pueden interferir en la señalización de la insulina con acción en el receptor de insulina y el sustrato 1 del receptor de la insulina (IRS-1). Además, producen una alteración en la expresión de adipocinas. Por ejemplo, la expresión de adiponectina es muy susceptible a procesos de inflamación. Cualquier acercamiento farmacológico a la inhibición de esta inflamación selectiva en el tejido adiposo mejoraría la sensibilidad de la insulina; las TZD se utilizan por sus propiedades antiinflamatorias.

La inhibición de la inflamación del tejido adiposo puede llevar a una disminución de la inflamación sistémica. No está totalmente demostrado que estos factores proinflamatorios sean la causa directa o meramente secundaria de los problemas cardiovasculares durante la obesidad⁶⁹. La actuación sobre el metabolismo de lípidos, con un cambio en la dieta o utilizando fármacos que disminuyan su concentración, como estatinas o fibratos, se convierte en una diana para evitar las lesiones ateroscleróticas y reducir problemas cardiovasculares. Pero además, una reducción en la inflamación prevendría la progresión de la lesión aterosclerótica ya establecida y evitaría la total oclusión de la arteria o la rotura de la placa de ateroma.

CONCLUSIONES

El potencial de usar el tejido adiposo como diana terapéutica en el tratamiento de las distintas complicaciones metabólicas está creciendo en los últimos años. Esto es debido a que el adipocito está involucrado en una larga lista de procesos fisiológicos, y además es el centro de disregulación de vías en distintas enfermedades: obesidad, diabetes mellitus, cáncer y estados de inflamación o infección. Muchos de estos procesos pueden explicarse según los distintos factores o adipocinas segregados por el adipocito. La diferenciación de adipocitos nuevos con tamaño pequeño conlleva una mejora en la sensibilidad a la insulina, por medio del aumento en la capacidad amortiguadora de ácidos grasos, ya que modifica la secreción de las distintas adipocinas y posiblemente aumente la cantidad de membranas que actúan como un sistema amortiguador para ésteres de colesterol y otras moléculas en la señalización lipídica. Además, los diversos estudios siguen demostrando que aunque los tratamientos con TZD pueden ser válidos para otros problemas metabólicos, además de la diabetes mellitus, pueden presentar distintas dudas en cuanto a la

seguridad en el uso de este tipo de fármacos. Por lo tanto, urge la necesidad de la investigación de nuevos fármacos que actúen en distintos procesos fisiológicos del adipocito, como vascularización, apoptosis o inflamación. Pero además, los tratamientos que aumenten la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo pueden disminuir la aparición de problemas metabólicos asociados a la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Haffner SM, Ruijlope L, Dahlof B, Abadie E, Kupfer S, Zannad F. Metabolic syndrome, new onset diabetes, and new end points in cardiovascular trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47:469-75.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:579-91.
- Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes.* 2003;52:910-7.
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR-gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402:880-3.
- Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004;30:569-72.
- Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4145-50.
- Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism.* 2001;50:1499-504.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25:4-7.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-9.
- Kraegen EW, Cooney GJ, Ye JM, Thompson AL, Furler SM. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S189-201.
- Lelliott C, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 4:S22-8.
- Slawik M, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. *Genes Nutr.* 2007;2:41-5.
- Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2003;144:5159-65.
- Nichols GA, Gomez-Caminero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:96-102.
- Miles PD, Barak Y, Evans RM, Olefsky JM. Effect of heterozygous PPARgamma deficiency and TZD treatment on insulin resistance associated with age and high-fat feeding. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E618-26.
- Tonelli J, Li W, Kishore P, Pajvani UB, Kwon E, Weaver C, et al. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1621-9.
- Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E827-47.
- Saltiel AR. You are what you secrete. *Nat Med.* 2001;7:887-8.
- Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev.* 2002;60(10 Pt 2):S1-14; discussion S68-84, 85-7.
- Gorden P, Gavrilova O. The clinical uses of leptin. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3:655-9.
- Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, De Miranda PB, O'Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:4531-6.
- Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest.* 2004;114:232-9.
- Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003;144:3765-73.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307-12.
- Reitman ML. Magic bullets melt fat. *Nat Med.* 2004;10:581-2.
- Jiang G, Li Z, Liu F, Ellsworth K, Dallas-Yang Q, Wu M, et al. Prevention of obesity in mice by antisense oligonucleotide inhibitors of stearoyl-CoA desaturase-1. *J Clin Invest.* 2005;115:1030-8.
- Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, Cooper MS, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev.* 2004;25:831-66.
- Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:343-68.
- Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracing obesity to its source. *Cell.* 2007;131:242-56.
- Karagiannides I, Tchkonina T, Dobson DE, Steppan CM, Cummins P, Chan G, et al. Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R1772-80.
- Schipper BM, Marra KG, Zhang W, Donnenberg AD, Rubin JP. Regional anatomic and age effects on cell function of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg.* 2008;60:538-44.
- Tchkonina T, Pirtskhalava T, Thomou T, Cartwright MJ, Wise B, Karagiannides I, et al. Increased TNFalpha and CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein with aging predispose preadipocytes to resist adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1810-9.
- Dubois SG, Heilbronn LK, Smith SR, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E. Decreased expression of adipogenic genes in obese subjects with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:1543-52.
- Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res.* 2008;39:715-28.
- Sorisky A, Magun R, Gagnon AM. Adipose cell apoptosis: death in the energy depot. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24 Suppl 4:S3-7.
- Tan GD, Goossens GH, Humphreys SM, Vidal H, Karpe F. Upper and lower body adipose tissue function: a direct comparison of fat mobilization in humans. *Obes Res.* 2004;12:114-8.
- Cases JA, Barzilai N. The regulation of body fat distribution and the modulation of insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24 Suppl 4:S63-6.
- Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1192-7.

39. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest.* 2004;113:1582-8.
40. Einstein FH, Atzmon G, Yang XM, Ma XH, Rincon M, Rudin E, et al. Differential responses of visceral and subcutaneous fat depots to nutrients. *Diabetes.* 2005;54:672-8.
41. Harp JB. New insights into inhibitors of adipogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:303-7.
42. Moitra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavrilova O, Marcus-Samuels B, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev.* 1998;12:3168-81.
43. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, Ikemoto S, Bashmakov Y, Goldstein JL, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev.* 1998;12:3182-94.
44. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, Jones YZ, Ruiz-Lozano P, Chien KR, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell.* 1999;4:585-95.
45. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell.* 1999;4:611-7.
46. Koutnikova H, Cock TA, Watanabe M, Houten SM, Champy MF, Dierich A, et al. Compensation by the muscle limits the metabolic consequences of lipodystrophy in PPAR gamma hypomorphic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:14457-62.
47. He W, Barak Y, Hevener A, Olson P, Liao D, Le J, et al. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:15712-7.
48. Medina-Gomez G, Virtue S, Lelliott C, Boiani R, Campbell M, Christodoulides C, et al. The link between nutritional status and insulin sensitivity is dependent on the adipocyte-specific peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 isoform. *Diabetes.* 2005;54:1706-16.
49. Zhang J, Fu M, Cui T, Xiong C, Xu K, Zhong W, et al. Selective disruption of PPAR{gamma}2 impairs the development of adipose tissue and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:10703-8.
50. Strawford A, Antelo F, Christiansen M, Hellerstein MK. Adipose tissue triglyceride turnover, de novo lipogenesis, and cell proliferation in humans measured with 2H2O. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E577-88.
51. Neese RA, Misell LM, Turner S, Chu A, Kim J, Cesar D, et al. Measurement in vivo of proliferation rates of slow turnover cells by 2H2O labeling of the deoxyribose moiety of DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:15345-50.
52. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24 Suppl 4:S28-32.
53. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol.* 2008;6:e237.
54. Medina-Gomez G, Gray S, Vidal-Puig A. Adipogenesis and lipotoxicity: role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and PPARgammacoactivator-1 (PGC1). *Public Health Nutr.* 2007;10:1132-7.
55. Reitman ML, Mason MM, Moitra J, Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Eckhaus M, et al. Transgenic mice lacking white fat: models for understanding human lipotrophic diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892:289-96.
56. Gray SL, Nora ED, Grosse J, Manieri M, Stoeger T, Medina-Gomez G, et al. Leptin deficiency unmasks the deleterious effects of impaired peroxisome proliferator-activated receptor gamma function (P465L PPARgamma) in mice. *Diabetes.* 2006;55:2669-77.
57. Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, Shimomura K, Virtue S, Campbell M, et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet.* 2007;3:e64.
58. Kim JY, Van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007;117:2621-37.
59. Balas B, Belfort R, Harrison SA, Darland C, Finch J, Schenker S, et al. Pioglitazone treatment increases whole body fat but not total body water in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2007;47:565-70.
60. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2297-307.
61. Tiraby C, Tavernier G, Lefort C, Larrouy D, Bouillaud F, Ricquier D, et al. Acquisition of brown fat cell features by human white adipocytes. *J Biol Chem.* 2003;278:33370-6.
62. Magun R, Gagnon A, Yaraghi Z, Sorisky A. Expression and regulation of neuronal apoptosis inhibitory protein during adipocyte differentiation. *Diabetes.* 1998;47:1948-52.
63. Xu J, Liao K. Protein kinase B/AKT 1 plays a pivotal role in insulin-like growth factor-1 receptor signaling induced 3T3-L1 adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2004;279:35914-22.
64. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Lipodystrophy associated with highly active anti-retroviral therapy for HIV infection: the adipocyte as a target of anti-retroviral-induced mitochondrial toxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:88-93.
65. Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:10730-5.
66. Dallabrida SM, Zurakowski D, Shih SC, Smith LE, Folkman J, Moulton KS, et al. Adipose tissue growth and regression are regulated by angiopoietin-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;311:563-71.
67. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1785-8.
68. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112:1821-30.
69. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol.* 2007;2:31-56.