
El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor

Adipose tissue: a storage and secretory organ

M.J. Moreno, J.A. Martínez

RESUMEN

El tejido adiposo juega un papel fundamental en el mantenimiento del balance energético en mamíferos. Durante los periodos de alta ingesta energética, los adipocitos almacenan energía en forma de grasa (triglicéridos). Esta grasa puede ser posteriormente liberada en forma de ácidos grasos libres en periodos de restricción calórica. Sin embargo, el tejido adiposo no puede ser considerado exclusivamente como un tejido pasivo que simplemente almacena energía. Algunos descubrimientos recientes han puesto de manifiesto que es un tejido endocrino muy activo que secreta importantes moléculas relacionadas con distintos procesos tales como la respuesta inmune (TNF α), la regulación de la ingesta y el gasto energético (leptina, Acrp30/adipoQ), y la función vascular (angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1). Determinadas alteraciones en el crecimiento, desarrollo y función del tejido adiposo pueden estar implicadas, por tanto, en el desarrollo de diversas patologías tales como la obesidad, la resistencia a la insulina y diabetes tipo-2, hipertensión y aterosclerosis.

El conocimiento profundo del tejido adiposo desde un aspecto multidisciplinar (morfología, desarrollo-adipogénesis, papel en el metabolismo y en la regulación del peso corporal, funciones endocrinas...) es necesario para un adecuado estudio de los aspectos subyacentes al desarrollo de la obesidad.

Palabras clave: Adipocito. Adipogénesis (C/EBPs, PPAR γ , ADD1). Lipogénesis/lipolisis. Leptina. TNF α . ASP. Acrp30/AdipoQ. Resistina.

ABSTRACT

The adipose tissue plays a fundamental role in maintaining the energy balance in mammals. During periods of high energy intake, the adipocytes store energy in the form of fat (triglycerides), which can be mobilized as free fatty acids during energy deprivation. Adipose tissue can no longer be considered only as a passive tissue that simply stores energy. Some recent discoveries have made it evident that this is a very active endocrine tissue that secretes important molecules related to different processes such as the immune response (TNF α) the regulation of food intake and expenditure of energy (leptin, Acrp30/adipoQ) and the vascular function (angiotensin and plasminogen activator inhibitor type 1). Alterations in the growth, development and function of the adipose tissue might therefore be involved in the development of different pathologies such as obesity, insulin resistance and type 2 diabetes, hypertension and atherosclerosis.

A deeper understanding of the adipose tissue (morphology, development-adipogenesis, role in the metabolism and in the regulation of body weight, endocrine functions...) is needed for an adequate study of the underlying aspects in the development of obesity.

Key words: Adipocyte. Adipogenesis. (C/EBP, PPAR γ , ADD1). Lipogenesis/lipolysis. Leptin. TNF α . ASP. ACRP30/AdipoQ. Resistin.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 1): 29-39.

Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra.

Correspondencia:

M. J. Moreno Aliaga
Departamento de Fisiología y Nutrición
Universidad de Navarra
31080 Pamplona
Tfno. 948 425600
Fax 948 425649

MORFOLOGÍA DEL TEJIDO ADIPOSO: CONCEPTOS BÁSICOS

El tejido adiposo se encuentra distribuido en distintas localizaciones en el organismo. Estos depósitos se encuentran principalmente a escala dérmica, subcutánea, mediastínica, mesentérica, perigonadal, perirrenal y retroperitoneal. Además, se distinguen dos grandes tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo o marrón. Ambos no presentan diferencias únicas y exclusivamente en cuanto a coloración, sino también en cuanto a su morfología, distribución, genes y función.

El tejido adiposo pardo posee adipocitos multiloculares con abundantes mitocondrias que expresan altas cantidades de proteína desacoplante 1 (UCP1), la cual es la responsable de la actividad termogénica de este tejido¹. Por el contrario, el tejido adiposo blanco está formado por adipocitos uniloculares, que contienen mitocondrias muy diferentes de aquellas encontradas en el tejido adiposo pardo. Estas células producen leptina, una hormona que informa al cerebro del estado nutricional del individuo para regular la ingesta y el gasto energético. La principal función de este tejido es, por tanto, controlar la ingesta de energía y la distribución de la misma a otros tejidos en los periodos interdigestivos^{1,2}.

En la mayor parte de los depósitos adiposos blancos de ratas jóvenes así como en algunos depósitos de ratas adultas (periováricos y retroperitoneales) aparecen algunos adipocitos multiloculares similares a los del tejido adiposo pardo junto con algunos precursores, que en sus estadios iniciales son similares a los del tejido adiposo pardo, pero que en sus estadios más tardíos muestran una estructura intermedia entre los adipocitos blancos y pardos³.

El balance entre las áreas pardas y blancas puede verse modificado en respuesta a distintos factores tales como el frío, el calor, la obesidad... Así, en animales aclimatados al frío este balance se modifica en favor del tejido adiposo pardo, debido principalmente al desarrollo y la proliferación de sus precursores. También,

la morfología de los adipocitos pardos maduros se modifica, aumentando el número, el tamaño, la densidad y el contenido en UCP1 de las mitocondrias. Además, también se observa proliferación de tejido adiposo pardo en los depósitos blancos⁴. Por el contrario, en animales aclimatados al calor, las áreas pardas están menos coloreadas y su histología está profundamente modificada. Los adipocitos marrones son principalmente uniloculares y presentan un número mucho menor de mitocondrias, aunque siguen presentando inmunoreactividad por UCP1¹.

En animales obesos se produce un enorme aumento de los depósitos grasos blancos debido a la hiperplasia e hipertrofia de sus adipocitos. Estos fenómenos afectan de forma diferente a las diversas reservas grasas, siendo el depósito subcutáneo el que presenta un mayor incremento del contenido graso. Al igual que lo que ocurre en los animales aclimatados al calor, los depósitos grasos pardos aparecen menos coloreados, e histológicamente son más uniloculares y reactivos tanto para UCP1 como para leptina⁵.

DESARROLLO DEL TEJIDO ADIPOSO BLANCO

La formación del tejido adiposo blanco comienza antes del nacimiento, aunque la cronología de aparición varía de unas especies a otras. La mayor expansión del mismo tiene lugar rápidamente tras el nacimiento. Pero, el desarrollo es un proceso continuo a lo largo de la vida. Es bien conocida la capacidad del adulto de generar nuevas células grasas en respuesta a dietas con alto contenido en carbohidratos y grasas⁶. La adquisición de células grasas parece ser, además, un proceso irreversible². Es muy importante, por tanto, conocer cuáles son los factores que regulan la formación de nuevas células grasas a partir de sus células precursoras existentes en el tejido adiposo. Es decir, conocer cómo se produce y regula la adipogénesis para poder entender el desarrollo de la obesidad.

Una vez que el tejido adiposo está completamente formado, los adipocitos representan entre uno y dos tercios del mismo.

El resto del tejido está constituido por células sanguíneas, células endoteliales, pericitos y precursores de los adipocitos con distintos grados de diferenciación, fundamentalmente fibroblastos, aunque también aparecen preadipocitos (células intersticiales o vacías de lípidos), células mesenquimales pobremente diferenciadas (poseen pequeñas gotas de lípidos) y células grasas muy pequeñas². Aunque el origen embrionario de las células grasas no es del todo conocido, varios estudios han sugerido que la línea adipocitaria deriva de un precursor embrionario multipotente y que posee capacidad para diferenciarse en células unipotentes y comprometidas hacia el desarrollo de varios tipos celulares determinados, tales como adipocitos, condrocitos, osteoblastos y miocitos. Los procesos celulares que llevan a la conversión de las células pluripotentes en adipoblastos unipotentes son todavía altamente desconocidos⁷.

MODELOS *IN VITRO* DE DIFERENCIACIÓN DE ADIPOCITOS

Los procesos implicados en la diferenciación de los precursores adipocitarios hasta adipocitos maduros han sido ampliamente estudiados utilizando modelos celulares *in vitro*. Éstos han permitido la caracterización de los eventos moleculares y celulares que tienen lugar durante la transición de preadipocitos indiferenciados tipo fibroblastos hasta células grasas redondeadas maduras. Las líneas celulares utilizadas se pueden dividir en 3 categorías²: 1) células embrionarias totipotentes capaces de generar todas las líneas celulares; 2) células multipotentes que pueden dar lugar a miocitos, adipocitos y condrocitos; 3) células ya comprometidas hacia la línea adiposa, que son las denominadas líneas celulares de preadipocitos (Tabla 1).

Los procesos de diferenciación de adipocitos se han estudiado principalmente en estas líneas celulares de preadipocitos tales como 3T3-L1 y 3T3-F442A, las cuales fueron aisladas por clonaje desde células derivadas de embriones de ratones Swiss 3T3⁸. La línea TA1 se estableció por el tratamiento de células fibroblásticas embrionarias de ratón CH310T1/2 con el agente

demetilante 5-azacitidina⁹. La línea Ob17¹⁰ y sus derivadas se generaron desde precursores adipocitarios presentes en la grasa epididimal de ratones adultos genéticamente obesos (*ob/ob*).

Se ha logrado también el cultivo de preadipocitos primarios así como la inducción de su transformación en adipocitos maduros en diversas especies animales incluido el hombre. Las células primarias son diploides y reflejan mejor, por tanto, la situación *in vitro* que las líneas celulares aneuploides. Además, presentan la ventaja de que pueden ser obtenidas desde varias especies a diferentes etapas del desarrollo postnatal y de diferentes depósitos grasos. Esto último es muy importante, ya que se han observado importantes diferencias moleculares y bioquímicas entre los distintos depósitos grasos⁷.

Durante la fase de crecimiento tanto las líneas celulares de preadipocitos como los preadipocitos primarios son morfológicamente similares a los fibroblastos. Una vez que las células han alcanzado la confluencia, el tratamiento con los inductores adecuados de la diferenciación conduce a un cambio drástico en la forma de las células. Los preadipocitos se convierten en células de forma esférica que empiezan a acumular lípidos, y que van adquiriendo progresivamente las características morfológicas y bioquímicas propias de los adipocitos maduros².

El tratamiento capaz de inducir la diferenciación varía en los distintos modelos celulares descritos (Tabla 1). Aunque los preadipocitos de diferentes fuentes son similares en múltiples aspectos, su respuesta a los agentes inductores de la diferenciación varía considerablemente. Estas diferencias pueden venir determinadas por el diferente estadio de maduración en el que se obtuvieron los preadipocitos⁷. En la mayor parte de los casos se requiere la presencia de insulina. En algunos casos, como por ejemplo en los preadipocitos 3T3-L1, la diferenciación se ve acelerada tras el tratamiento durante 48 horas con dexametasona, un corticoide; isobutilmethylxantina (IBMX), un estimulante del AMP-cíclico; y altas concentraciones de insulina, en presencia de suero bovino fetal.

Tabla 1. Modelos celulares in vitro para la el estudio de la diferenciación adipocitaria.

| <i>Líneas celulares</i> | <i>Origen/Especie</i> | <i>Inductores de la diferenciación</i> | <i>Categoría</i> |
|---------------------------|---|--|------------------|
| ES | Blastocistos/Embrión ratón | Ácido retinoico | Totipotente |
| TA1 | Fibroblastos 10 T1/2 tratados con 5-azacitidina/Embrión ratón | 10% SBF ¹ , insulina, dexametasona | Multipotente |
| 3T3-L1 | Fibroblastos/Embrión ratón | 10% SBF, insulina, dexametasona, IBMX ² | Unipotente |
| 3T3-F442A | Fibroblastos/Embrión ratón | 10% SBF, insulina | Unipotente |
| Ob17 | Grasa epididimal/ratón <i>ob/ob</i> adulto | 8% SBF, insulina, Triyodotironina | Unipotente |
| <i>Cultivos primarios</i> | <i>Origen</i> | <i>Inductores de la diferenciación</i> | <i>Categoría</i> |
| Rata | Células estroma vasculares de grasa subcutánea, epididimal, retroperitoneal | Insulina con o sin SBF | Unipotente |
| Ratón | Células estroma vasculares de grasa subcutánea | Insulina, HDL ³ , dexametasona | Unipotente |
| Cerdo | Células estroma vasculares de grasa subcutánea y perirrenal | Insulina con o sin glucocorticoides | Unipotente |
| Humano | Células estroma vasculares de grasa subcutánea y omental | Insulina y glucocorticoides | Unipotente |

1. SBF: suero bovino fetal; 2. IBMX: isobutilmetilxantina; 3. HDL: lipoproteína de alta densidad.

Tras este periodo inductor de la diferenciación, no se requiere la presencia de algunos de estos inductores de la diferenciación para el mantenimiento del fenotipo del adipocito maduro¹¹.

PROCESOS DE LA DIFERENCIACIÓN DE ADIPOCITOS

La diferenciación de los adipocitos es un proceso complejo en el que los preadipocitos deben interrumpir su crecimiento y salir del ciclo celular previamente a su conversión terminal en adipocitos. Este proceso de diferenciación supone cambios cronológicos en la expresión de numerosos genes. Así, se van adquiriendo aquellos genes característicos de los adipocitos, al mismo tiempo que se van reprimiendo genes que son inhibitorios para la adipogénesis o que no son innecesarios para la función del adipocito maduro. Todos estos cambios en la expresión y función de estos genes conducen finalmen-

te a la adquisición del fenotipo característico del adipocito¹².

Aunque los fenómenos moleculares implicados en la diferenciación de los adipocitos no son totalmente conocidos, se ha sugerido un modelo que incluye varias etapas (se describe como ejemplo el modelo de diferenciación propuesto para la línea celular 3T3-L1):

1. Inhibición del crecimiento

Una vez alcanzada la confluencia, los preadipocitos 3T3-L1 sufren inhibición por contacto y cesan su crecimiento, y comienzan a exhibir algunos de los marcadores tempranos de la diferenciación¹³.

2. Expansión clonal

El tratamiento de estas células en las que ha cesado el crecimiento con medio de diferenciación las induce a reentrar en el ciclo celular, y se producen varias ron-

das de replicación de DNA y duplicación celular. Esta expansión mitótica clonal de células comprometidas es esencial para completar la diferenciación terminal en adipocitos maduros. Las proteínas del retinoblastoma (Rb) modulan la actividad de E2F, un factor de transcripción que juega un papel fundamental en la regulación de la progresión del ciclo celular. Varios estudios recientes han sugerido que las proteínas Rb juegan un papel fundamental en la regulación de la expansión mitótica clonal necesaria para la diferenciación de los adipocitos 3T3-L1^{13,14}.

3. Cambios tempranos en la expresión de genes

Conforme la expansión clonal cesa, se inicia la activación transcripcional coordinada de genes específicos del adipocito. La expresión de estos genes se acompaña de cambios bioquímicos y morfológicos dramáticos que conducen a la adquisición del fenotipo del adipocito. La expresión de lipoproteína lipasa (LPL) ha sido considerada a menudo como un signo temprano de la diferenciación adipocitaria. La expresión de LPL ocurre, sin embargo, de manera espontánea al alcanzar la confluencia y es independiente de los inductores de la diferenciación. Esta circunstancia sugiere que LPL puede reflejar la etapa de cese del crecimiento más que ser un marcador temprano del proceso de diferenciación⁷.

Hasta ahora, se han descrito dos familias de factores de transcripción, las C/EBPs (*CCAAT/Enhancer Binding Proteins*) y PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ*), que han sido identificadas como "directores" reguladores de la transcripción de genes adipogénicos¹².

La familia C/EBP está constituida por varias isoformas¹⁵: C/EBP α , C/EBP β y C/EBP δ . C/EBP α parece ser un factor nuclear indispensable y crítico en el proceso de diferenciación de los adipocitos^{16,17}. Varios estudios han puesto de manifiesto que este factor de transcripción es no sólo requerido, sino también suficiente para poner en marcha el proceso de diferenciación de los adipocitos incluso en ausencia de agentes inductores de la diferenciación^{16,18}. En apoyo de esta hipótesis,

se ha observado que la supresión de la expresión de C/EBP α por un tratamiento con antisentidos provoca una inhibición en la diferenciación terminal de los adipocitos, lo cual parece indicar que este proceso requiere el mantenimiento de la expresión sostenida de C/EBP α ¹⁹. Esta expresión de C/EBP α durante la etapa de diferenciación terminal se ha atribuido a un fenómeno de autoactivación de su propio gen, el cual contiene un lugar de unión para C/EBP en la región proximal de su promotor. Además, la importancia de C/EBP α para la activación de otros genes específicos del adipocito maduro se pone también de manifiesto por la identificación de lugares de unión para C/EBP α en los promotores de varios de estos genes, tales como aP2¹².

Sin embargo, el hecho de que C/EBP α se active relativamente tarde en la secuencia de eventos del proceso de diferenciación (días 3-4) ha hecho surgir algunas cuestiones referentes a su papel de maestro director en este proceso. En este sentido, se ha observado que la activación de las isoformas β y δ de la familia de las C/EBPs es cronológicamente anterior a la de C/EBP α , lo que sugiere que ambas (β y δ) juegan un papel preparatorio muy temprano en la cascada de fenómenos que conducen a la diferenciación¹⁷. Los niveles de C/EBP β y C/EBP δ se ven incrementados en respuesta a la isobutilmetilxantina (IBMX) y la dexametasona respectivamente²⁰, y su principal función es iniciar la activación de C/EBP α , el cual es finalmente responsable de la activación de la serie de genes específicos de los adipocitos.

El PPAR γ es el único miembro de una familia de receptores nucleares/factores de transcripción (PPAR), que se encuentra expresado en altos niveles específicamente en tejido adiposo y que se ha demostrado es un importante mediador del proceso adipogénico²¹. La expresión de PPAR γ antecede la inducción de C/EBP α en la cascada de eventos que conducen a la diferenciación de los adipocitos²². Al igual que lo observado con C/EBP α , la expresión retroviral de PPAR γ es suficiente para inducir la conversión de varias líneas celulares de fibroblastos en adipocitos²¹. En este sentido, se ha observado que la coexpresión de

PPAR γ y C/EBP α en fibroblastos tiene un efecto sinérgico sobre la inducción del proceso de conversión en adipocitos.

Las tiazolidinedionas, fármacos con acción antidiabética, actúan como ligandos directos de PPAR γ , y se ha observado que son, por tanto, potentes y efectivos estimulantes de la adipogénesis²³. Los factores de transcripción C/EBP β y C/EBP δ parecen jugar también un importante papel en la inducción de PPAR γ . De hecho, su expresión ectópica provoca un incremento en los niveles de PPAR γ equivalente al de las células adiposas normales²⁴.

Otro factor que también parece estar implicado en el proceso de diferenciación es ADD1/SREBP1 (*Adipocyte Determination Differentiation Dependent Factor 1/ Sterol Regulatory Element Binding Protein 1*). La coexpresión de este factor de transcripción incrementa la actividad transcripcional de PPAR γ incluso en ausencia de sus ligandos activadores²⁵.

Entre los genes que disminuyen su expresión a lo largo de la diferenciación es de destacar Pref-1 (*Preadipocyte Factor-1*). Pref-1 presenta altos niveles de expresión en preadipocitos y su expresión disminuye durante la diferenciación, siendo completamente indetectable en adipocitos maduros²⁶.

4. Eventos tardíos y diferenciación terminal

Durante la fase final de la diferenciación, los adipocitos en cultivo incrementan marcadamente la lipogénesis *de novo*, observándose, por tanto, un incremento en la expresión y actividad de enzimas implicados en esta ruta tales como la sintasa de ácidos grasos, enzima málica, glicerol 3-fosfato deshidrogenasa... Durante esta etapa aumenta también considerablemente la sensibilidad a la insulina, debido a un gran aumento en el número de receptores de insulina y transportadores de glucosa dependientes de insulina (GLUT4).

La diferenciación de los adipocitos conlleva una pérdida de receptores adrenérgicos β 1, mientras que se produce un incremento de los β 2 y β 3, resultando un

incremento total en el número de receptores adrenérgicos⁷.

Además, se expresan y sintetizan también otros genes y productos específicos de los adipocitos como aP2, una proteína fijadora de ácidos grasos específica de adipocitos y perilipina, una proteína asociada a las gotas de lípidos. Además, los adipocitos en esta etapa comienzan a secretar algunas sustancias endocrinas y paracrinas tales como leptina, adiposina, PAI-1 y la angiotensina⁷.

FACTORES QUE MODULAN LA DIFERENCIACIÓN DE LOS ADIPOCITOS

Según lo expuesto hasta ahora puede deducirse que la diferenciación de los adipocitos es un proceso altamente complejo, que se encuentra sometido a regulación por diferentes hormonas y factores de crecimiento. La identificación de estos factores que regulan tanto positiva como negativamente el proceso de diferenciación adipocitario, y el conocimiento de las rutas implicadas, provee importante información para una mejor comprensión de los mecanismos moleculares implicados en el proceso diferenciador (Tabla 2).

EL TEJIDO ADIPOSO BLANCO COMO ÓRGANO DE ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA

Lipogénesis

El tejido adiposo blanco es el mayor reservorio energético del organismo. La energía es almacenada en las células grasas en forma de triglicéridos. La principal fuente de triglicéridos para los adipocitos procede de los quilomicrones y las VLDL circulantes. Los triglicéridos de estas lipoproteínas son hidrolizados hasta ácidos grasos libres y monoglicerol por la lipoproteína lipasa (LPL) que se encuentra en la pared de los capilares del tejido adiposo. Estos ácidos grasos libres son captados por los adipocitos a través de procesos de transporte activo mediado por proteínas transportadoras específicas de ácidos grasos. Una vez en el interior de la célula, los ácidos grasos son reesterifica-

Tabla 2. Regulación de la adipogénesis por hormonas, citoquinas y factores de crecimiento.

| Factor | Efecto | Comentarios |
|-------------------------------|---------------|--|
| Insulina | + | Acelera la acumulación de lípidos (líneas celulares) Requerida (cultivos primarios) |
| Glucocorticoides | + | Excepto para 3T3-F442A |
| 3, 3', 5-Triyodotironina (T3) | + /no efecto | + para Ob17 |
| Ácido retinóico | +/- | Efecto concentración dependiente |
| Hormona de crecimiento | +/-/no efecto | Depende del modelo celular |
| IGF-I | + | Requerido para 3T3-L1 |
| EGF/TGF α | - | Inhibitorio en la mayor parte de los modelos |
| TGF β | - | Potente inhibidor/efectos irreversibles |
| TNF α , IL-1 | - | |
| TPA | - | |

IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina I; EGF: factor de crecimiento epidérmico; TGF: factor de crecimiento transformante; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; IL-1: interleucina-1; TPA: 12-O-tetradecanoilforbol 13-acetato; +: efecto estimulante; -: efecto inhibidor.

dos para formar triglicéridos²⁷. Los ácidos grasos plasmáticos que circulan unidos a albúmina también pueden ser captados por los adipocitos y reesterificarse a triglicéridos.

El término lipogénesis *de novo* designa específicamente la formación de ácidos grasos a partir de algún precursor derivado del adipocito, por ejemplo glucosa. En humanos, el almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo depende prácticamente de la liberación de los mismos desde las lipoproteínas por acción de la LPL²⁷. Sin embargo, se ha observado que pacientes con deficiencia de LPL son capaces de acumular triglicéridos en el tejido adiposo²⁸, lo que hace pensar en la implicación de otros mecanismos tales como la lipogénesis *de novo* u otras rutas alternativas como el sistema adiposina/ASP²⁹.

Lipólisis

Durante la lipólisis, los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo son hidrolizados hasta ácidos grasos y glicerol. El paso limitante de la lipólisis está controlado por la lipasa sensible a hormonas (HSL). Esta enzima cataliza la hidrólisis de triglicéridos hasta monoglicéridos. Finalmente, éstos son degradados por la monoacilglicerol lipasa. La HSL está sujeta a una

intensa regulación. Así, la HSL se activa por fosforilación controlada por la proteína quinasa A, la cual está asimismo activada por la vía del AMPcíclico (AMPc). La lipólisis se verá estimulada por todas aquellas hormonas que al unirse a su receptor provoquen la activación de proteínas G estimulantes y, por tanto la estimulación de la adenilatoclasa y la formación de AMPc, como ocurre por la unión de catecolaminas a los receptores β -adrenérgicos. Por el contrario, la lipólisis va a ser inhibida por aquellas hormonas cuyo receptor se encuentra asociado a la adenilato ciclase a través de proteínas G inhibitorias. Esto provoca una menor producción de AMPc y una menor activación de la proteína quinasa A y por tanto de la HSL. Es lo que ocurre tras la activación por catecolaminas de receptores α 2-adrenérgicos y receptores de adenosina. Las catecolaminas tienen, por tanto, un efecto dual sobre la lipólisis y, por ello, su efecto lipolítico neto depende del balance entre receptores α y β adrenérgicos. Otras hormonas inhibitorias de la lipólisis como es el caso de la insulina, actúan a través de receptores que están asociados a la fosfatidilinositol quinasa 3 (PIK-3), cuya activación provoca asimismo la de la fosfodiesterasa III (PDE III) que cataliza la inactivación de AMPc a 5'AMP. Además,

parece existir un ritmo basal de lipólisis que es independiente de hormonas²⁷.

Metabolismo del tejido adiposo y distribución de los depósitos grasos

La mayor o menor acumulación de grasa en unas zonas que en otras del organismo viene determinada por las variaciones regionales en el balance entre los procesos de movilización o almacenamiento lipídico. En este sentido, mientras que las mujeres suelen presentar una acumulación preferentemente periférica de la grasa, los hombres suelen presentar una distribución central o abdominal. Este proceso parece ser debido a que en las mujeres están más acentuados que en el hombre los procesos que favorecen la movilización lipídica en los depósitos de grasa viscerales y los que facilitan el almacenamiento de lípidos en los tejidos periféricos subcutáneos grasos²⁷. También en situaciones de obesidad se observan sujetos con obesidad periférica y sujetos con obesidad abdominal. Es esta última la que está relacionada con el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares³⁰, lo que podría estar causado porque las diferencias regionales en la lipólisis entre la grasa visceral y subcutánea son más marcadas en personas con obesidad abdominal, presentando una menor respuesta lipolítica a catecolaminas en la grasa subcutánea abdominal y una estimulación de la actividad lipolítica en la grasa visceral. El incremento en ácidos grasos libres derivado del aumento en el tamaño y la actividad lipolítica de la grasa visceral parece ser el responsable de las alteraciones metabólicas hepáticas, que conducen finalmente a hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina³¹, etc.

EL TEJIDO ADIPOSO BLANCO COMO ÓRGANO SECRETOR

Estudios de los últimos años han puesto de manifiesto la gran importancia del tejido adiposo blanco como productor de ciertas sustancias con acción endocrina, paracrina y autocrina³². En este grupo de sustancias secretadas por el tejido adiposo se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal (leptina,

Acpr30/adipoQ), sustancias relacionadas con el sistema inmune (TNF α , IL-1, IL-6), la función vascular (angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), el desarrollo de la resistencia a la insulina (resistina) y la función reproductora (estrógenos), entre otras.

Leptina

Es una hormona segregada principalmente por los adipocitos que juega un importante papel en la regulación del peso corporal a través de sus efectos centrales sobre el apetito y periféricos sobre el gasto energético^{33,34}. Los niveles de leptina circulantes están directamente relacionados con la adiposidad, pero ésta no es el único factor determinante de los niveles de leptina. Por ejemplo, la concentración de leptina circulante disminuye en condiciones de ayuno o restricción calórica y aumenta en respuesta a la ingesta. En este sentido, se ha postulado que el metabolismo de la glucosa es el principal determinante de la secreción de leptina tanto *in vitro* como *in vivo*³⁵⁻³⁷.

Citoquinas (TNF α , IL-1, IL-6)

Estas moléculas multifuncionales son producidas por muchos tipos celulares incluidos los adipocitos. Respecto a la función que llevan a cabo estas citoquinas secretadas por el tejido adiposo, se ha sugerido una acción paracrina o autocrina en el propio tejido. Los niveles del TNF α en tejido adiposo están correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos adiposos. El TNF α es un estimulante de la lipólisis, mientras que inhibe la expresión de LPL y GLUT4, dos elementos claves para la acumulación de lípidos, por lo que podría considerarse como un mecanismo que trata de reducir el tamaño excesivo de los depósitos grasos. Sin embargo, estos altos niveles de TNF α en tejido adiposo podrían estar implicados en el desarrollo de algunas alteraciones metabólicas tales como la resistencia a la insulina. En este sentido, se ha demostrado que el TNF α inhibe la captación de glucosa dependiente de insulina ya que interfiere con la ruta de señalización de la misma. El papel que en el ámbito fisiológico general pudieran

tener estas citoquinas secretadas por el tejido adiposo no está claro³⁸.

Adipsina/ASP

La ASP (*Acylation Stimulating Protein*) es una proteína sérica relativamente pequeña, idéntica a C3adesArg, el producto inicial de la activación de la vía alternativa del complemento. La molécula de ASP se genera a través de la interacción de un complejo de proteínas entre las cuales se incluye la adipsina, de ahí que al sistema se le denomine "adipsina/ASP". El papel de la ASP parece ser regular el ritmo al cual los ácidos grasos procedentes de la acción de la LPL son captados por los adipocitos y posteriormente convertidos a triglicéridos por los mismos. La ASP también parece afectar el ritmo al que los ácidos grasos son liberados desde los adipocitos. Se ha sugerido, por tanto, que la insulina y la ASP interactúan en los procesos de regulación de almacenamiento y movilización energética³⁹.

Acrp30/AdipoQ/Adiponectina

La Acrp30 (*Adipocyte Complement Related Protein*), también conocida como AdipoQ, adiponectina, apM1, es una proteína expresada exclusivamente en adipocitos diferenciados. Su función no está clara todavía, pero se ha observado que sus niveles de ARNm están disminuidos en animales y humanos obesos. Un estudio reciente ha mostrado que un producto resultante de la ruptura proteolítica de Acrp30, en concreto el correspondiente al dominio globular C-terminal incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo y causa pérdida de peso en ratones que consumían una dieta alta en grasa sin afectar al apetito⁴⁰.

Resistina

Recientemente, se ha identificado una nueva molécula, la resistina⁴¹, secretada por adipocitos maduros y que se ha postulado podría ser el enlace entre la obesidad y el desarrollo de resistencia a la insulina. De hecho, se ha observado que los niveles circulantes de resistina están aumentados tanto en modelos genéticos como dietéticos de obesidad, y que el tratamiento con

las tiazolidinedionas, fármacos antidiabéticos agonistas de PPAR γ , disminuye los niveles circulantes de resistina. Además, la administración de un anticuerpo antiresistina a ratones con obesidad inducida por la dieta mejora los niveles sanguíneos de glucosa e insulina. Sin embargo, un estudio posterior ha observado que la expresión de resistina en tejido adiposo está severamente disminuida en la obesidad y que es estimulada por los agonistas PPAR γ ⁴². Se requieren, por tanto, nuevos estudios para determinar el papel de esta molécula tanto en la obesidad como en la resistencia a la insulina.

Angiotensinógeno/PAI-1

El tejido adiposo posee algunos de los principales componentes del sistema renina-angiotensina⁷. El angiotensinógeno puede jugar un papel importante en la regulación del aporte sanguíneo al tejido adiposo y el flujo de ácidos grasos desde el mismo. Además, se ha observado que la expresión génica de angiotensinógeno está aumentada en obesidad en humanos⁴³. La angiotensina II posee un efecto estimulante sobre la diferenciación del tejido adiposo y parece estar implicada en la regulación de la adiposidad debido a sus acciones lipogénicas⁴⁴.

En cuanto a la secreción de PAI-1 por el tejido adiposo, se ha observado una mayor producción del mismo en la grasa visceral que en la grasa subcutánea, lo cual podría relacionarse con el incremento en los niveles de PAI-1 observados en la obesidad central y con el desarrollo de las alteraciones vasculares asociadas a la misma⁴⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. CINTI S. Adipose tissue morphology: basic concepts and insights. En: Guy-Grand B, Ailhaud G, editores. *Progress in Obesity Research* 8. London: John Libbey & Company Ltd, 1999: 3-12.
2. AILHAUD G, HAUNER H. Development of white adipose tissue. En: GA. Bray, Claude Bouchard, W.P.T. James, editores. *Handbook of Obesity*. New York: Marcel Dekker Inc, 1998: 359-378.
3. HIMMS-HAGEN J, RICQUIER D. Brown adipose tissue. En: GA. Bray, Claude Bouchard, W.P.T.

- James, editores. Handbook of Obesity. New York: Marcel Dekker Inc, 1998: 415-441.
4. MORRONI M, BARBATELLI G, ZINGARETTI MC, CINTI S. Immunohistochemical, ultrastructural and morphometric evidence for brown adipose tissue recruitment due to cold acclimation in old rats. *Int J Obesity* 1995; 19: 126-131.
 5. CINTI S, FREDERICH RC, ZINGARETTI MC, DE MATTEIS R, FLIER JS, LOWELL BB. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology* 1997; 138: 797-804.
 6. MARGARETO J, GOMEZ-AMBROSI J, MARTI A, MARTINEZ JA. Time-dependent effects of a high-energy-yielding diet on the regulation of specific white adipose tissue genes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 6-11.
 7. GREGOIRE F, SMAS C, SUL HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; 78: 783-809.
 8. GREEN H, KEHINDE O. Sublines of mouse 3T3 cells that accumulate lipid. *Cell* 1974; 1: 113-116.
 9. KONIECZNY SF, EMERSON CP. 5-Azacytidine induction of stable mesodermal stem cell lineages from 10T1/2 cells: evidence for regulatory genes controlling determination. *Cell* 1984; 38: 791-800.
 10. GHARBI-CHIHI J, GRIMALDI P, TORRESANI J, AILHAUD G. Triiodothyronine and adipose conversion of ob17 preadipocytes: binding to high affinity sites and effects on fatty acid synthesizing and esterifying enzymes. *J Recept Res* 1981; 2: 153-173.
 11. MORENO-ALIAGA MJ, MATSUMURA F. Endrin inhibits adipocyte differentiation by selectively altering expression pattern of CCAAT/enhancer binding protein- α in 3T3-L1 cells. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 91-101.
 12. MACDOUGALD OA, LANE MD. Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 345-358.
 13. RICHON VM, LYLE RE, MCGEHEE RE. Regulation and expression of retinoblastoma proteins p107 and p130 during 3T3-L1 adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 1997; 272: 10117-10124.
 14. SHAO D, LAZAR MA. Peroxisome proliferator activated receptor γ CCAAT/enhancer-binding protein α , and cell cycle status regulate the commitment to adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 1997; 272: 21473-21478.
 15. CAO Z, UMEK RM, MCKNIGHT SL. Regulated expression of three C/EBP isoforms during adipose conversion of 3T3-L1 cells. *Genes Dev* 1991; 5: 1538-1552.
 16. LIN FT, LANE MD. CCAAT/enhancer binding protein alpha is sufficient to initiate the 3T3-L1 adipocyte differentiation program. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8757-8761.
 17. YEH W-C, CAO Z, CLASSON M, MCKNIGHT SL. Cascade regulation of terminal adipocyte differentiation by three members of the C/EBP family of leucine zipper proteins. *Genes Dev* 1995; 9: 168-181.
 18. FREYTAG S O, PAIELLI DL, GILBERT JD. Ectopic expression of the CCAAT/enhancer-binding protein α promotes the adipogenic program in a variety of mouse fibroblastic cells. *Genes Dev* 1994; 8: 1654-1663.
 19. LIN FT, LANE MD. Antisense CCAAT/enhancer-binding protein RNA suppresses coordinate gene expression and triglyceride accumulation during differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Genes Dev* 1992; 6: 533-544.
 20. WU Z, BUCHER NLR, FARMER SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblast into adipocytes is mediated by C/EBP β , C/EBP δ , and glucocorticoids. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 4128-413.
 21. TONTONOV P, HU E, SPIEGELMAN BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblast by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147-1156.
 22. TONTONOV P, HU E, SPIEGELMAN BM. Regulation of adipocyte gene expression and differentiation by peroxisome proliferator activated receptor γ . *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 571-576.
 23. LEHMANN JM, MORRE LB, SMITH-OLIVER TA, WILKINSON WO, WILSON TM, KLIEWER SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ . *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-12956.
 24. WU Z, BUCHER NLR, FARMER SR. Conditional ectopic expression of C/EBP β in NIH-3T3 cells induces PPAR γ and stimulates adipogenesis. *Genes Dev* 1995; 9: 2350-2363.
 25. SPIEGELMAN BM. PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-514.
 26. SMAS CM, SUL HS. Characterization of pref-1 and its inhibitory role in adipocyte differentiation. *Int J Obesity Related Metab Disorders* 1996; 20 (3 Suppl): 65-72.

27. ARNER P, ECKEL RH. Adipose tissue as storage organ. En: George A. Bray, Claude Bouchard, W.P.T. James, editores. Handbook of Obesity, 1998: 379-395.
28. BRUN LD, GAGNE C, JULIEN P, TREMBLAY A, MOORJANI S, BOUCHARD C, LUPIEN PJ. Familial lipoprotein lipase-activity deficiency: study of total body fatness and subcutaneous fat tissue distribution. *Metabolism* 1989; 38: 1005-1009.
29. CIANFLONE K, MASLOWSKA M, SNIDERMAN AD. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10: 31-41.
30. KISSEBAH AH, KRAKOWER GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761-811.
31. REYNISDOTTIR S, WAHRENBERG H, CARLSTROM K, ROSSNER S, ARNER P. Catecholamine resistance in fat cells of women with upper-body obesity due to decreased expression of beta 2-adrenoceptors. *Diabetologia* 1994; 37: 428-35.
32. 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: 827-847.
33. HAVEL PJ. Mechanisms regulating leptin production: implications for control of energy balance. *Am J Clin Nutr (Editorial)* 1999; 70: 305-306.
34. MARTI A, BERRAONDO B, MARTÍNEZ JA. Leptin: Physiological actions. *J Physiol Biochem* 1999; 55: 43-50.
35. MUELLER WM, GREGOIRE FM, STANHOPE KL, MOBBS CV, MIZUNO TM, WARDEN CH et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139: 551-558.
36. WELLHOENER P, FRUEHWALD-SCHULTES B, KERN W, DANTZ D, KERNER W, BORN J et al. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1267-1271.
37. MORENO-ALIAGA MJ, STANHOPE KL, HAVEL PJ. Transcriptional regulation of the leptin promoter by insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 544-548.
38. HAUNER H. Human adipocytes-state of the art. En: Guy-Grand B, Ailhaud G, editores. *Progress in Obesity Research* 8. London: John Libbey & Company Ltd, 1999: 47-53.
39. MASLOWSKA M, CIANFIONE K, ROSENBLUM M. Acylation stimulating protein (ASP): role in adipose tissue. En: Guy-Grand B, Ailhaud G, editores. *Progress in Obesity Research* 8. London: John Libbey & Company Ltd, 1999: 65-70.
40. FRUEBIS J, TSAO TS, JAVORSCHI S, EBBETS-REED D, ERICKSON MR, YEN FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
41. STEPPAN CM, BAILEY ST, BHAT S, BROWN EJ, BANERJEE RR, WRIGHT CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
42. WAY JM, GORGUN CZ, TONG Q, UYSAL KT, BROWN KK, HARRINGTON WW et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by PPAR{gamma} agonists. *J Biol Chem* 2001; 276: 25651-25653.
43. VAN HARMELEN V, ARIAPART P, HOFFSTEDT J, LUNDKVIST I, BRINGMAN S, ARNER P. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obes Res* 2000; 8: 337-341.
44. JONES BH, STANDRIDGE MK, MOUSTAID N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997; 138: 1512-1519.
45. SHIMOMURA I, FUNAHASHI T, TAKAHASHI M, MAEDA K, KOTANI K, NAKAMURA T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-803.