

## Artículos por Invitación

# Expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica

José E. Galgani<sup>1</sup>

## Expandability of adipose tissue in metabolic homeostasis

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y UDA-Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

### Correspondencia:

José E. Galgani, PhD  
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo; y Carrera de Nutrición y Dietética. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Avda. Libertador Bernardo O'Higgins 340. Santiago, Chile.  
Teléfono: (562) 354 6389.  
Fax: (562) 633 8298.  
E-mail: jgalgani@uc.cl

Recibido: 08 de noviembre de 2013  
Aceptado: 18 de noviembre de 2013

*The ability to expand adipose tissue mass may prevent ectopic lipid accumulation and insulin resistance in response to energy oversupply and high-fat diet. Indeed, mice fed with a high-fat diet that overexpresses adiponectin (a lipogenic gene) and are leptin-deficient develop massive obesity; however, have better metabolic profile than leptin-deficient control mice. Furthermore, mice with a deletion of PPAR $\gamma$ 2 gene (an adipogenic transcription factor) have impaired adipogenic capacity and ability to expand fat mass. These animals in response to a high-fat diet are leaner and present severe insulin resistance. In humans, some of the most striking relevance of adipose tissue for metabolic control came from patients suffering of generalized lipodystrophy. On them, there is an inability to develop subcutaneous adipose tissue, which is accompanied by elevated ectopic lipid accumulation and insulin resistance. Based on this and other evidence, the role of adipose tissue as a buffering lipid tissue controlling whole-body glucose and lipid homeostasis has gained relevance. I hereby further expand on this concept and highlight future research.*

**Key words:** Insulin resistance, ectopic lipids, obesity.

### Aspectos básicos del tejido adiposo

El tejido adiposo está constituido por diversos tipos celulares, entre los que destaca el adipocito. Esta célula es la encargada de compensar las fluctuaciones de la disponibilidad de sustratos energéticos exógenos. De esta forma, ante períodos de balance positivo de energía, el exceso de energía es almacenado en la forma de triglicéridos (TG). Mientras que en períodos de balance negativo de energía, el adipocito libera los ácidos grasos a la circulación para satisfacer la demanda energética de los tejidos. Esta función de almacén energético es fundamental para preservar la homeostasis energética.

El tamaño de la reserva adiposa corporal, el cual es un reflejo del balance energético, está determinado por el balance entre la lipogénesis (formación de triglicéridos) y lipólisis (degradación de triglicéridos). Así, ante una ganancia de masa corporal neta, en los cuales existe un balance positivo de energía sostenido, la lipogénesis predominará sobre la lipólisis, lo cual determinará la expansión del tejido adiposo

observada en obesidad. En este contexto, esta célula presenta una alta plasticidad estructural que le permite acomodar los triglicéridos en su citoplasma, siendo capaz de aumentar su volumen hasta 1.000 veces.

Para desempeñar esta función de reserva energética, existe una compleja coordinación a nivel molecular, celular, tisular y entre órganos. En este sentido, múltiples moléculas juegan un papel en la regulación de enzimas encargadas de sintetizar o degradar triglicéridos, junto con la regulación de los procesos de formación de nuevas células adiposas, endoteliales, entre otras que constituyen el tejido adiposo. En esta coordinación, la célula adiposa debe ser capaz de integrar las señales provenientes de la periferia (páncreas, cerebro, intestino, hígado, músculo esquelético, entre otros) que informan sobre el estado energético del individuo. Al mismo tiempo, el tejido adiposo y en particular el adipocito, libera una multiplicidad de sustancias de naturaleza proteica, que cumplen un papel autocrino, paracrino y endocrino que permite coordinar a nivel sistémico la homeostasis metabólica. Por lo tanto, el tejido adiposo en su papel fundamental como

reserva energética juega un papel trascendental como órgano endocrino de relevancia fisiológica.

### Consecuencias metabólicas de la expansión del tejido adiposo

La desregulación de la función del tejido adiposo posee relevancia fisiopatológica. En este sentido, la incapacidad del tejido adiposo por almacenar lípidos de manera apropiada, determinará un cambio en el perfil de proteínas secretadas por el adipocito y otras células del tejido adiposo, lo cual resultará en alteraciones de otros órganos. Entre las manifestaciones más usuales se encuentra la resistencia insulínica e inflamación. Por ejemplo, los adipocitos hipertróficos, los cuales prevalecen en el tejido adiposo de individuos obesos, tienen una liberación de moléculas que difiere de aquellas células adiposas sometidas a un menor estrés físico (ej. expansión de membranas celulares) y metabólico (ej. captación de glucosa y síntesis de triglicéridos). En este sentido, las células adiposas hipertróficas tienen mayor secreción de leptina, resistina, angiotensina, citoquinas pro-inflamatorias, entre otros, mientras que menor secreción de adiponectina. Este perfil secretor caracterizado por una mayor razón de leptina/adiponectina ha sido asociado con diversas condiciones que son metabólicamente deletéreas.

Basado en lo anterior, existe un interés creciente por comprender el estrés al que se someten las células adiposas ante un balance positivo de energía y ácidos grasos y sus consecuencias en el control metabólico del propio tejido adiposo y tejidos ectópicos. La noción sobre un tejido adiposo que se expande sin alterar sus características biológicas, y que podría condicionar una obesidad inocua desde el punto de vista metabólico y cardiovascular ha tomado relevancia. Esto ha llevado al concepto de capacidad de expansibilidad del tejido adiposo.

### Expansibilidad del tejido adiposo

En respuesta a un balance energético positivo, el tejido adiposo aumentará el número de células adiposas junto con el tamaño celular. Ambos procesos poseen requerimientos especiales, tales como gatillar la capacidad de proliferar precursores de adipocitos y luego diferenciarlos a células maduras. Por su parte, la hipertrofia celular, implica una mayor síntesis de membranas celulares, capaces de soportar una expansión del volumen de hasta 1.000 veces, y que a su vez mantenga la funcionalidad. Para ello, la disponibilidad de ácidos grasos poliinsaturados es fundamental.

Frente a la necesidad de expandir la masa adiposa a expensas de un aumento del tamaño celular, dado la existencia de una incapacidad por aumentar el número de células adiposas, se condiciona un ambiente tisular más deletéreo que cuando existe la posibilidad de aumentar el número y tamaño celular. En el primer caso, la capacidad de expandir la masa

adiposa estaría limitada, lo cual facilitaría la acumulación de lípidos en tejidos ectópicos. Además, ese tejido y en particular las células hipertróficas, estarían sometidas a una mayor susceptibilidad a la muerte celular, lo cual gatillaría una respuesta inflamatoria, que agravaría y perpetuaría esta condición. Todo lo anterior, contribuiría a un descontrol del estado metabólico del individuo.

### Evidencia que sustenta el papel de la expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica

Sustento para esta hipótesis proviene de experimentos realizados en animales y humanos. Uno de los estudios más relevantes fue realizado en ratones deficientes en leptina (*ob/ob*), los cuales se caracterizan por ser obesos. En algunos de estos animales, se sobreexpresó el gen de la adiponectina. Estos animales al ser alimentados con una dieta alta en grasa se caracterizaron por una mayor expansión del tejido adiposo, lo cual los hizo ser extremadamente obesos respecto a los ratones *ob/ob*. Pese a esta diferencia en masa corporal, estos animales presentaron un mejor control glicémico y lipídico.

Otra evidencia proviene de animales sometidos a una modificación genética que les impide expresar el gen de PPAR $\gamma$ 2 (factor de transcripción crítico en la adipogénesis). Estos animales al ser sometidos a una alimentación alta en grasa, tienen una menor ganancia de peso que animales controles. Sin embargo, pese a su menor masa corporal, estos animales manifiestan una resistencia insulínica severa. Estudios adicionales en animales que sustentan esta hipótesis pueden encontrarse en excelentes revisiones previamente publicadas.

En humanos, la evidencia que sustenta el papel de la expansibilidad del tejido adiposo en la homeostasis metabólica ha tomado ventaja del perfil metabólico observado en sujetos con lipodistrofia generalizada. Esta condición se caracteriza por una reducción total o parcial de la presencia de tejido adiposo subcutáneo, dado un defecto genético o congénito. En estos individuos se observa una acumulación ectópica de lípidos junto con resistencia insulínica severa, lo cual está en línea con los resultados observados en animales.

Otro grupo de evidencia proviene de estudios en los cuales se ha utilizado el tamaño de las células adiposas como un marcador de la capacidad de expansibilidad del tejido adiposo. En este sentido, mayor contenido de adipocitos hipertróficos o un mayor tamaño promedio de los adipocitos, se ha considerado como un indicador de menor capacidad proliferativa de pre-adipocitos y de diferenciación a células maduras.

Los estudios muestran que el tamaño del adipocito se relaciona de manera inversa con el grado de sensibilidad insulínica sistémica. Más aún, el tamaño del adipocito ha mostrado ser un factor de riesgo directo de diabetes tipo 2, independiente del grado de secreción y sensibilidad insulínica. Adicionalmente, se ha observado en personas tratadas con

## Artículos por Invitación

tiazolidinedionas (un agonista farmacológico de PPAR $\gamma$ 2) un mejor control metabólico pese a un aumento de la masa corporal de estos individuos.

Aunque esta hipótesis ha sido sustentada por diversos estudios, no todos apoyan su validez. En este sentido, una investigación evaluó el efecto de la remoción parcial de tejido adiposo subcutáneo abdominal mediante liposucción en individuos con y sin diabetes tipo 2. Ninguno de los parámetros evaluados mostró diferencias en respuesta a la intervención quirúrgica, tanto en parámetros de control de la homeostasis de glucosa y lípidos como en marcadores de inflamación.

### Conclusión

En las últimas dos décadas el tejido adiposo ha cobrado relevancia como un importante órgano involucrado en la mantención de la homeostasis metabólica. Dado el descubrimiento de este órgano como un órgano secretor de sustancias que influyen otros tejidos, junto con las consecuencias metabólicas de su déficit, ha estimulado la hipótesis que postula que la capacidad de expandir la masa adiposa es crucial en la prevención del depósito ectópico de ácidos grasos y la resistencia insulínica.

Aunque existe diversa evidencia en animales y humanos que sustenta esta hipótesis, aún existen preguntas que cuestionan su relevancia en población general. Entre ellas, la acumulación de lípidos ectópicos es cuantitativamente pequeña, por lo que parece improbable que el tejido adiposo posea una limitación para almacenar tal mínima cantidad de lípidos. Esto sugiere que mecanismos alternativos deben dar cuenta del compromiso sistémico. Entre ellos, las proteínas secretadas por el tejido adiposo pueden modificar la homeostasis de otros tejidos.

Una limitación adicional en humanos se refiere a los indicadores tradicionalmente utilizados para caracterizar la

capacidad de expansibilidad del tejido adiposo. Entre ellos, el tamaño promedio de las células adiposas es una sobre simplificación de la compleja regulación de las características celulares de este tejido. Se requieren estudios en humanos que validen la utilidad de los indicadores actualmente disponibles, con el fin de probar la relevancia de esta hipótesis.

### Referencias bibliográficas

1. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. 2007. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 117 (9): 2621-2637.
2. Medina-Gómez G, Gray SL, Yetukuri L, et al. 2007. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet* 3 (4): e64.
3. Gregoire FM. 2001. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* 226 (11): 997-1002.
4. Rosen ED, Spiegelman BM. 2000. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 16: 145-171.
5. Koska J, Stefan N, Permana PA, Weyer C, Sonoda M, Bogardus C, Smith SR, Joannisse DR, Funahashi T, Krakoff J, Bunt JC. 2008. Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypo adiponectinemia in obese individuals. *Am J Clin Nutr* 87 (2): 295-302.
6. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. 2000. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* 43 (12): 1498-506.
7. Tan GD, Fielding BA, Currie JM, Humphreys SM, Désage M, Frayn KN, Laville M, Vidal H, Karpe F. 2005. The effects of rosiglitazone on fatty acid and triglyceride metabolism in type 2 diabetes. *Diabetologia* 48 (1): 83-95.
8. Virtue S, Vidal-Puig A. 2010. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome-an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 1801 (3): 338-49