

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TEJIDO ADIPOSO, OBESIDAD E INSULINO RESISTENCIA.

*Carlos Carvajal Carvajal**

RESUMEN:

El tejido adiposo blanco juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis energética corporal mediante el almacenamiento de triglicéridos y la secreción de adipoquinas que son importantes para la regulación del metabolismo lipídico y de la glucosa. La disfunción adipocítica en la obesidad incluye la secreción de niveles anormales de citoquinas asociadas a la resistencia a la insulina, falla en el almacenamiento de los triglicéridos y una lipólisis incrementada. Estas anomalías pueden contribuir a un nivel aumentado de ácidos grasos circulantes y llevar a una sobrecarga de ácidos grasos en el músculo esquelético y en el hígado. Tales aumentos de ácidos grasos en estos compartimentos se asocian a una respuesta disminuida a la insulina en estos tejidos en la obesidad.

PALABRAS CLAVE:

Obesidad, resistencia a la insulina, adipoquina, tejido adiposo.

ABSTRACT:

Human white adipose tissue plays a pivotal role in maintaining whole-body energy homeostasis by storing triglycerides and secreting adipokines that are important for regulating lipid and glucose metabolism. Adipose dysfunction in obesity include secretions of abnormal levels of cytokines linked to insulin resistance, impairments in triglyceride storage and increases in lipolysis. These abnormalities in turn can contribute to increased fatty acids in the circulation and lead to an overload of fatty acids in the skeletal muscle and the liver. Such increases in fatty acids in these compartments are likely to cause decreased responsiveness to insulin in these tissue in obesity.

KEYWORDS:

Obesity, insulin resistance, adipokine, adipose tissue.

Recibido para publicación: 16/03/2015 Aceptado: 13/04/2015

* *Microbiólogo, especialista en Química Clínica. Laboratorio Clínico Hospital de Guápiles.
correo electrónico: ccarvajal313@yahoo.com*

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye un problema de salud mundial y se asocia al desarrollo de muchas comorbilidades, incluyendo la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes mellitus tipo 2. Además reduce la expectativa de vida y tiene consecuencias sociales y económicas profundas ⁽¹⁾. Un estilo de vida sedentario, una dieta aterogénica, al lado de una cierta predisposición genética, son probablemente los factores que originen este problema.

Primariamente la obesidad causa un aumento del tejido adiposo y ese cambio se manifiesta en una alteración de las funciones bioquímicas y endocrinas de dicho tejido, cuyas consecuencias a largo plazo se manifiestan en un aumento de varias enfermedades crónicas importantes.

El objetivo de este trabajo es describir la estructura, la composición y la función del tejido adiposo y los cambios causados por la obesidad en dicho tejido y que llevan a un estado de insulino resistencia en diferentes órganos.

EL TEJIDO ADIPOSO

Hay dos tipos de tejido adiposo (TA) en el ser humano, blanco y pardo. El tejido adiposo pardo está especializado en la termogénesis, una adaptación al clima frío de los organismos homeotermos. Los adipocitos pardos se caracterizan por tener múltiples gotas de triglicéridos, que son accesibles para una rápida hidrólisis y oxidación de sus ácidos grasos. El tejido graso pardo está presente en los humanos infantes principalmente ⁽²⁾.

El tejido adiposo blanco (TAB) constituye la mayoría del tejido adiposo y se localiza a través de todo el cuerpo y se le subdivide, en general, en visceral y subcutáneo, estando el visceral relacionado positivamente con el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina ⁽³⁻⁵⁾. El TAB es un órgano metabólicamente dinámico, siendo el principal sitio de almacenamiento de energía en la forma de triglicéridos, aunque actualmente este tejido es conocido también como un órgano endocrino que libera múltiples moléculas, conocidas como adipoquinas, que tienen actividades pro y anti-inflamatorias y que también participan en la regulación del metabolismo energético e influyen en comportamientos relacionados con la alimentación ^(2, 4, 6). También se le reconocen otras funciones al TAB como aislante térmico, de protección mecánica e incluso participar en la regulación del tono vascular ⁽⁷⁾.

El TAB puede ser dividido en dos fracciones, la fracción de adipocitos maduros y la fracción de tejido estromático, compuesto de muchos tipos celulares como preadipocitos, células inmunes, incluyendo macrófagos y linfocitos, células endoteliales y fibroblastos ⁽⁸⁾.

Los preadipocitos pueden diferenciarse en adipocitos maduros a lo largo de la vida, permitiendo la expansión hiperplásica de este tejido cuando las circunstancias lo requieren ⁽⁹⁾.

El TAB no es uniforme a través del cuerpo y los depósitos grasos varían en composición, microvasculatura, innervación, características metabólicas, composición de la matriz extracelular y en su capacidad de secretar adipoquinas ⁽¹⁰⁾. Generalmente la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, MCP-1, PAI-1) es mayor en el TA visceral y la de citoquinas antiinflamatorias (leptina e IP-10) es mayor en el TA subcutáneo ⁽¹⁰⁾.

BIOQUÍMICA LIPÍDICA DEL TEJIDO ADIPOSO.

Un papel crucial del TAB es almacenar los ácidos grasos en forma de depósitos de triglicéridos (TAG) y de esta forma atenuar el efecto deletéreo de los ácidos grasos circulantes y evitar la formación de depósitos ectópicos lipídicos ⁽²⁾. Los adipocitos blancos tienen una gota lipídica grande, que abarca la mayor parte de su citoplasma y el núcleo localizado a un lado de la célula ⁽¹¹⁾. Los ácidos grasos libres dentro de la célula son tóxicos por su efecto detergente y la forma de neutralizar su efecto es almacenándolos en forma de TAG dentro de gotas lipídicas ^(12, 13).

La acumulación grasa dentro del adipocito está determinada por el balance entre la síntesis de grasa neutra (lipogénesis) y su hidrólisis (lipólisis).

La lipogénesis ocurre principalmente en el hígado y en el tejido adiposo y es estimulada por una dieta alta en carbohidratos y por la acción de la insulina. Este proceso es inhibido por la presencia de ácidos grasos poliinsaturados y por el ayuno⁽⁹⁾.

La lipólisis adipocítica es la hidrólisis de los TAG y la liberación a sangre de los ácidos grasos y del glicerol resultante y es estimulada en los periodos de estrés metabólico (durante el ayuno o el ejercicio prolongado). Los ácidos grasos libres servirán como fuente de energía para otros tejidos. En última instancia el proceso de lipólisis es efectuado por tres enzimas, la lipasa adipocítica de triglicéridos (ATGL), la lipasa sensible a hormonas (HSL) y la lipasa de monoglicéridos (MGL), siendo la ATGL la enzima que controla el proceso^(4, 15). La lipólisis es estimulada por el glucagón e inhibida por la insulina.

INSULINO-RESISTENCIA.

La vía de acción de la insulina comienza con la unión de la hormona a su receptor en la superficie celular, seguida por la autofosforilación del receptor en varios de sus residuos de tirosina (16). Posteriormente el modo de acción intracelular de la insulina es mediado a través de dos vías principales: la vía de la fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3K)-AKT/Proteína Kinasa B (PKB) y la vía de la Proteína Kinasa activada por mitógeno-Ras (MAPK). La vía PI3K-AKT/PKB es importante para la mayoría de las acciones metabólicas de la insulina (aumento del transporte de glucosa al interior de las células, aumento de la síntesis de glucógeno, mayor lipogénesis, menor gluconeogénesis y menor lipólisis). El sustrato IRS-1, que es fosforilado por el receptor autofosforilado de la insulina, activa la PI3K uniéndose a su dominio SH2. La PI3K activada genera fosfatidil inositol 3, 4, 5 trifosfato (IP3), un segundo mensajero lipídico, que activa varias serina/treonina Kinasas dependientes de IP3, incluyendo la AKT/PKB. La vía de la MAPK media las acciones mitogénicas de la insulina (proliferación, diferenciación y sobrevivencia celular)^(8, 17).

En el músculo esquelético, la insulina incrementa el transporte de glucosa, permitiendo la entrada de glucosa y la síntesis de glucógeno. En el hígado, la insulina promueve la síntesis de glucógeno y la lipogénesis de novo mientras que inhibe la gluconeogénesis. En el tejido adiposo esta hormona suprime la lipólisis y promueve la captación de glucosa y la lipogénesis⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Se conoce como insulino-resistencia (IR) la condición patofisiológica de una respuesta reducida a la insulina en diferentes tejidos u órganos: hígado, músculo esquelético, tejido adiposo entre otros⁽²¹⁾. Todos los procesos estimulados por la insulina se ven disminuidos y todos los procesos que son inhibidos por esta hormona resultan aumentados en el estado de IR.

OBESIDAD.

El desorden metabólico más común del tejido adiposo es la obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m². El desbalance energético entre una mayor ingesta energética y un menor gasto energético a largo plazo llevan al adipocito a presentar una respuesta de hiperplasia y de hipertrofia con el consiguiente aumento de tejido adiposo^(22, 23). Además, los adipocitos en el estado de obesidad presentan una alteración en su función, particularmente de su función endocrina^(4, 19).

El tejido adiposo en individuos obesos y en modelos animales de la obesidad está infiltrado por un gran número de macrófagos, de células T CD8+ proinflamatorias y se observa un cambio hacia una mayor relación de linfocitos CD8+/CD4+^(6, 23). La infiltración de macrófagos en el tejido adiposo resulta del influjo de los monocitos, principalmente

atraídos por la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) producida por parte de los adipocitos disfuncionales^(2, 15). Además de un número aumentado de macrófagos en el TA, la obesidad induce un cambio fenotípico en estas células, pues pasan de un estado M2 anti-inflamatorio a un estado M1 pro-inflamatorio⁽⁹⁾. La citoquina TNF- α promueve este cambio en los macrófagos⁽²⁴⁾.

Los adipocitos disfuncionales y especialmente los macrófagos M1 presentan una producción aumentada de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-1 β) que ocasionan un estado inflamatorio crónico de bajo grado y que se caracteriza por niveles locales y sistémicos aumentados de citoquinas proinflamatorias^(1, 4, 20). Los macrófagos M1 son los que secretan principalmente las citoquinas pro-inflamatorias. El contenido de macrófagos del tejido adiposo se correlaciona positivamente con el tamaño del adipocito y con la masa corporal (estando ambas variables aumentadas en la obesidad) y la expresión de citoquinas pro-inflamatorias deriva principalmente de los macrófagos y secundariamente de los adipocitos⁽⁸⁾. En este reclutamiento y activación de los macrófagos participan también linfocitos efectores CD8+ y CD4+TH1⁽²⁵⁾.

La citoquina TNF- α es una potente hormona proinflamatoria producida principalmente por macrófagos residentes en el tejido adiposo y en menor grado por los adipocitos. En humanos el nivel de esta hormona es mayor en el plasma y en el TA de individuos obesos y los niveles circulantes disminuyen con la pérdida de peso^(15, 26). TNF- α induce resistencia a la insulina (IR) atenuando la fosforilación de IRS-1 en el músculo esquelético y en el TA⁽⁶⁾. Esta hormona también estimula la lipólisis y la secreción de los ácidos grasos por parte del TA y también disminuye los niveles de la adiponectina, una hormona que mantiene la sensibilidad a la insulina. La adiponectina aumenta la entrada y la oxidación de los ácidos grasos en el músculo e inhibe la gluconeogénesis hepática⁽⁶⁾.

El estado inflamatorio adipocítico con un patrón de citoquinas pro-inflamatorias causa un aumento de la lipólisis adipocítica y un nivel aumentado de ácidos grasos libres (AGL) en sangre. El principal causante de este efecto es el TNF- α , que suprime la expresión de la perilipina, una proteína que evita la lipólisis a nivel del adipocito^(12, 13).

El músculo capta parte de los AGL llevando a una acumulación intracelular de lípidos que se asocia con la IR⁽²⁷⁾. Todavía se busca el intermediario lipídico intramuscular causante de la IR y un buen candidato es el diacilglicerol (DAG), pues activa isoformas diferentes de la Protein kinasa C (PKC), una familia de kinasas de treonina/serina asociadas con la IR^(19,27, 28).

La IR en el músculo esquelético ocasiona un empeoramiento en la entrada de glucosa y en la síntesis y almacenamiento de glucógeno^(21, 29). Algunos investigadores han encontrado que la síntesis neta de glucógeno muscular es aproximadamente 60 % menor en pacientes con IR que en pacientes sin IR⁽²⁷⁾. El defecto en la utilización de la glucosa a nivel muscular radica en una menor capacidad de transporte de la glucosa sanguínea hacia el interior de la célula muscular. Este defecto se ubica en una menor traslocación del transportador GLUT4 hacia la membrana de la célula muscular, como respuesta a la presencia de insulina, ocasionada por una acumulación de lípidos dentro de la célula muscular^(18, 29, 30).

La glucosa no captada muscularmente es redirigida hacia el hígado, causando una mayor lipogénesis hepática y una mayor producción y secreción de VLDLs más grandes y más cargadas de triglicéridos, llamadas VLDL1⁽²⁷⁾. La progresiva acumulación de lípidos en el hígado, a pesar de la mayor producción de VLDL, desmejora la capacidad de la insulina para regular la gluconeogénesis y activar la síntesis de glucógeno. En consecuencia se activa la gluconeogénesis⁽¹⁹⁾. En contraste, la lipogénesis no se afecta por la IR y junto con la entrada aumentada de glucosa de la dieta lleva a una lipogénesis aumentada ocasionando o empeorando la enfermedad del hígado graso no alcohólico^(18, 31-33).

En el estado de IR, causado por la obesidad, disminuye la activación de la enzima lipoproteín-lipasa por parte de la insulina, por lo que los remanentes de quilomicrones y de VLDL quedan con niveles mayores de triglicéridos al retornar al hígado^(15, 34). La combinación de unos remanentes ricos en triglicéridos y un mayor nivel de ácidos grasos circulantes ocasiona que al hígado retorne una mayor cantidad de ácidos grasos de lo habitual. Todo ello favorece la

acumulación de lípidos a nivel hepático. Entonces los TAG acumulados y también utilizados en la síntesis de VLDL provienen de tres fuentes: remanentes de VLDL y de quilomicrones, lipogénesis hepática y ácidos grasos sanguíneos. Las tres fuentes se incrementan en la IR dando lugar a una mayor producción de VLDL del tipo VLDL1, más cargada de TAG ⁽³⁵⁾.

A pesar de la mayor producción de VLDL hepática, ante una mayor cantidad de TAG, siempre se acumula grasa a nivel hepático y este fenómeno ocurriendo en forma crónica lleva a la aparición del hígado graso no alcohólico. Este trastorno va desde la simple acumulación de TAG en los hepatocitos hasta el desarrollo de la forma más desarrollada de cirrosis con posible progresión a cáncer hepatocelular y muerte, pasando por la esteatosis con inflamación lobulillar y la fibrosis ^(33, 36, 37).

Conclusiones.

El tejido adiposo aparte de servir como sitio de almacenamiento de energía tiene una función endocrina secretando múltiples proteínas conocidas como adipocinas.

La obesidad causa un aumento del tejido adiposo y una mayor infiltración de células inflamatorias dentro de dicho tejido. La expansión del TA se asocia a un patrón alterado de citoquinas del tejido graso con un predominio de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 entre otras) y una disminución de citoquinas antiinflamatorias, resultando en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de baja intensidad.

El estado inflamatorio crónico de baja intensidad causa un estado de resistencia a la insulina a nivel de tejido muscular y hepático por acumulación lipídica en dichos tejidos y órganos, dando por resultado el cuadro patológico conocido como hígado graso no alcohólico.

REFERENCIAS

1. Joffe, Y., Collins, M. & Goedecke, J. (2013). The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids. *Nutrients*, 5, 1672-1705.
2. Guilherme, A., Virbasius, J., Puri, V. & Czech, M. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9(5), 367-377.
3. DeFronzo, R. (2010). Insulin resistance, Lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 53, 1270-1287.
4. Kwon, H. & Pessin, J. (2013). Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4, 1-10.
5. Nikolic, D., Katsiki, N., Montalto, G., Isenovic, E., Mikhailidis, E., Mikhailidis, D., et al. (2013). Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*, 5, 928-948.
6. Fuentes, E., Fuentes, F., Vilahur, G., Badimon, L. & Palomo, I. (2013). Mechanism of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*, 1-11.
7. Maenhaut, N. & Van de Voorde, J. (2011). Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Medicine*, 9(25), 1-12.

8. Jung, U. & Choi, M. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dislipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci*, 15, 6184-6223.
9. Coelho, M., Oliveira, T. & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*, 9(2), 191-200
10. Lee, M. J., Wu, Y. & Fried, S. (2013). Adipose tissue heterogeneity: implications of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*, 34(1), 1-11.
11. Feng, B., Zhang, T. & Xu, H. (2013). Human adipose dynamics and metabolic health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281, 160-177.
12. Walther, T. & Farese, R. (2012). Lipid Droplets and cellular lipid metabolism. *Annu Rev Biochem*. 81,687-714.
13. Greenberg, A., Coleman, R., Kraemer, F., McManaman, J., Obin, M., Vishwajeet, P., et al. (2011). The role of lipid droplets in metabolic disease in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation*, 121(6), 2102-2110.
14. Viscarra, J. & Ortiz, R. (2013). Cellular mechanism regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metabolism*, 62(7), 889-897.
15. Young, S. & Zechner, R. (2013). Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes & Development*, 27, 459-484.
16. Choi, K. & Kim, Y. B. (2010). Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*, 25, 119-129.
17. Siddle, K. (2012). Molecular basis of signaling specificity of insulin and IGF receptors: neglected corners and recent advances. *Trends in endocrinology*, 3, 1-18.
18. Samuel, V. & Shuman, G. (2012). Integrating mechanism for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*, 148(5), 852-871.
19. Ye, J. (2013). Mechanism of insulin resistance in obesity. *Front Med*, 7(1), 14-24.
20. Czech, M., Tencerova, M., Pedersen, D. & Aouadi, M. (2013). Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia*, 56(5), 949-964.
21. Savage, D., Petersen, K., & Shulman, G. (2007) Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*, 87(2), 507-520.
22. Samuel, V., Petersen, K. & Shulman, G. (2010). Lipid-induced insulin resistance: unraveling the mechanism. *Lancet*, 375(9733), 2267-2277.
23. Wentworth, J., Naselli, G., Brown, W., Doyle, L., Phipson, B., Smyth, G. & Wabitsch, M., et al. (2010). Pro-inflammatory CD11c+ CD206+ adipose tissue macrophages are associated with resistance in human obesity. *Diabetes*, 59, 1648-1656.

24. Tateya, S., Kim, F. & Tamori, Y. (2013). Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 1-14.
25. Nakamura, K., Fuster, J. & Walsh, K. (2014). Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*, 63(4), 250-259.
26. Li, Y., Ding, L., Hassan, W., Abdelkader, D. & Shang, J. (2013). Adipokines and hepatic insulin resistance. *Journal of diabetes Research*, 1-8.
27. Jornayvaz, F., Samuel, V. & Shulman, G. (2010). The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of Atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu Rev Nutr*, 30, 273-290.
28. Kumashiro, N., Erion, D., Zhang, D., Kahn, Z., Beddow, S., Chu, X., et al. (2011). Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *PNAS*, 108(39), 16381-16385.
29. Samuel, V., Petersen, K., & Shulman, G. (2010). Lipid-induced insulin resistance: unraveling the mechanism. *Lancet*, 375(9733), 2267-2277.
30. Loria, P., Lonardo, A. & Anania, F. (2013). Liver and diabetes. A vicious circle. *Hepatol Res*, 43(1), 51-64.
31. Choi, S. & Ginsberg, H. (2011). Increased very low density lipoprotein secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*, 22(9), 353-363.
32. Liu, M., Chung, S., Shelness, G. & Parks, J. (2012). Hepatic ABCA1 and VLDL triglyceride production. *Biochim Biophys Acta*, 1821(5), 770-777.
33. Zámbo, V., Simon, L., Szelényi, P., Kereszturi, E., Banhegyi, G. & Csala, M. (2013). Lipotoxicity in the liver. *World J Hepatol*. 5(10), 550-557.
34. Klop, B., Willem, J. & Castro, M. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanism and potential targets. *Nutrients*, 5, 1218-1240.
35. Tiwari, S. & Siddiqi, S. (2012). Intracellular trafficking and secretion of very low density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(5), 1079-1086.
36. Busqué, X., Aspichueta, P. & Ochoa, B. (2008). Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Revista Española de enfermedades digestivas*, 100(9), 565-578.
37. Barba, J. (2008). Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Mex Patol Clin*, 55(4), 216-232.