

Adipopatía y su impacto en las alteraciones del metabolismo energético

Adipopathy and its impact on alterations in energy metabolism

Iván Torre-Villalvazo,* Leonardo Alejandro Rodríguez-López.*

*Departamento de Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", CDMX, México.

RESUMEN

El tejido adiposo lleva a cabo dos funciones de fundamental importancia en el balance energético del organismo. La primera es almacenar la energía excedente de la dieta en forma de triglicéridos durante los períodos de alimentación a través de la gliceroneogénesis. La segunda es la liberación de hormonas llamadas "adipocinas", las cuales regulan la velocidad de las rutas metabólicas en los diferentes órganos y modulan el balance energético a nivel del sistema nervioso central. La obesidad se asocia con diversas alteraciones metabólicas, las cuales son causadas principalmente por una reducción en la capacidad del tejido adiposo para almacenar lípidos y secretar adipocinas. Sin embargo, no todas las personas con obesidad presentan alteraciones metabólicas. Estudios recientes han demostrado que las personas con obesidad, pero metabólicamente sanas, presentan un tejido adiposo funcional, mientras que las personas obesas con comorbilidades se caracterizan por su tejido adiposo con funciones alteradas. La alteración en la función del tejido adiposo se le ha nombrado adipopatía y es considerada la causa de las alteraciones metabólicas en respuesta al incremento en el consumo de energía de la dieta. En esta revisión describimos las funciones metabólicas y endócrinas del tejido adiposo, la causa y consecuencias de la adipopatía para concluir con los nuevos tratamientos farmacológicos y dietarios que pueden evitar o revertir la adipopatía.

Palabras clave: tejido adiposo, adipopatía, adipocinas, browning, balance energético.

ABSTRACT

Adipose tissue actively participates in the regulation of whole-body energy balance through two main mechanisms. One is the storage of surplus energy from the diet in the form of triglycerides through glyceroneogenesis. The second is the release of several endocrine signals called collectively "adipokines", which regulate hepatic and muscle energy metabolism and influences hypothalamic regulation of energy balance. Obesity is associated with various metabolic disorders, which are mainly caused by a reduction in the capacity of adipose tissue to store lipids and secrete adipokines. However, not all obese subjects develop metabolic disorders. Recent studies have shown that obese, but metabolically healthy subjects have a functional adipose tissue, while obese patients with comorbidities have a dysfunctional adipose tissue. The metabolic and endocrine alteration in adipose tissue function has been called adiposopathy and is considered the primary cause of the metabolic alterations in response to overfeeding. In this review, we describe the metabolic and endocrine functions of adipose tissue, the cause and consequences of adiposopathy to conclude with new pharmacological and dietary treatments that can prevent or reverse adiposopathy.

Key words: Adipose tissue, adiposopathy, adipokines, browning, energy balance.

Adipopatía, la autopista que conecta la obesidad con el síndrome metabólico

La obesidad es un incremento en el contenido de tejido adiposo en el organismo, en respuesta a un desequilibrio entre el consumo de alimento y el gasto de energía a lo largo del tiempo. Esto quiere decir que la obesidad

no es un proceso agudo; es decir, no vamos a desarrollar obesidad si incrementamos el consumo de alimento durante unas semanas o reducimos nuestra actividad física durante un mes. El organismo tiene la capacidad de regular el balance energético de manera precisa y eficiente a lo largo del tiempo, evitando un aumento significativo de peso en períodos cortos de sobrealimen-

Correspondencia: Iván Torre-Villalvazo.
Departamento de Fisiología de la Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15,
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000. CDMX, México.
Correo electrónico: ivan.inn@gmail.com

tación. Esto lo logra a través de coordinar numerosos procesos metabólicos como el apetito y saciedad con el gasto energético basal.¹ Sin embargo, el desequilibrio crónico entre el ingreso de energía con la utilización de ésta genera un balance energético positivo que da lugar a la obesidad.

Más allá de ser un problema estético, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de numerosas enfermedades no transmisibles, como la dislipidemia, hipertensión, hígado graso no alcohólico e intolerancia a la glucosa. Estas alteraciones metabólicas, que en conjunto son llamadas síndrome metabólico (SM), dan lugar a enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, reduciendo drásticamente la esperanza y calidad de vida de las personas.² Lo anterior es muy grave, tomando en cuenta que en los últimos 30 años, el número de personas con obesidad en el mundo se ha duplicado, lo cual ha sido clasificado por la Organización Mundial de la Salud como uno de los mayores problemas de salud pública del siglo XXI.³

La obesidad se diagnostica comúnmente obteniendo el índice de masa corporal (IMC), el cual es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). La OMS define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 y la obesidad como un IMC igual o superior a 30.³ Aunque la evidencia clínica y epidemiológica confirma que la obesidad es la principal causa para el desarrollo de SM, es importante mencionar que esta relación no es lineal a lo largo de diferentes valores de IMC. Esto es evidente cuando nos encontramos con personas con IMC mayor a 30 sin alteraciones metabólicas o con personas con IMC menor a 25 con dislipidemia e hiperglicemia.⁴ Esto nos indica que la causa del SM no es el aumento de tejido adiposo por sí mismo, sino que es la reducción en la funcionalidad del tejido adiposo lo que determina la aparición de las alteraciones metabólicas en los diferentes órganos. Esto ha dado lugar al concepto de "adipopatía" el cual hace énfasis en la pérdida de función más que en la cantidad de tejido adiposo como el factor detonante del SM.⁵

Gliceroneogénesis, el mejor plan de inversión en la bolsa de valores del organismo

La principal función del tejido adiposo es almacenar la energía excedente de la dieta en forma de triglicéridos durante los períodos de alimentación, para liberar ácidos grasos a la circulación en períodos de ayuno o actividad física. El tejido adiposo está compuesto en un 90% de adipocitos, seguido de macrófagos residentes, células mesenquimales y células del endotelio vascular.⁶ Los adipocitos son células uniloculares, es decir, que poseen una sola vesícula, en la cual pueden almacenar una gran cantidad de triglicéridos. Un triglicérido está

formado por tres ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol. Los ácidos grasos que el adipocito utiliza para formar triglicéridos provienen de dos fuentes: 1. Directamente de la dieta, transportados por los quilomicrones procedentes del intestino, o 2. De la síntesis en el hígado a partir de glucosa y aminoácidos (lipogénesis) y transportados en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los adipocitos hidrolizan los triglicéridos de las lipoproteínas a través de la enzima lipoproteína lipasa que secretan al endotelio vascular, para captar los ácidos grasos y transportarlos a su vesícula lipídica.⁷ Los ácidos grasos pueden atravesar las membranas de las células, por lo que el único modo de mantener estas moléculas en el interior del adipocito es a través de su esterificación a triglicéridos. Este proceso es mediado por la enzima glicerol fosfato acil-transferasa, la cual esterifica tres ácidos grasos a una molécula de glicerol.⁸

Es importante mencionar que la lipogénesis en el tejido adiposo es casi nula con respecto a la que ocurre en el hígado,⁹ por lo que el adipocito obtiene los ácidos grasos ya sintetizados por el hígado. Sin embargo, aunque la síntesis de lípidos no ocurre en el adipocito, esta célula lleva a cabo una ruta metabólica muy importante pero relativamente desconocida: la gliceroneogénesis. Esta ruta es una ramificación de la glucólisis, en la cual una molécula de glucosa es convertida en dos moléculas de glicerol en lugar de dos moléculas de piruvato.¹⁰ Esto significa que una parte de la glucosa que ingresa al adipocito en vez de ser utilizada como fuente de energía en la mitocondria, es convertida en glicerol para esterificar los ácidos grasos que proceden del hígado e intestino. De este modo, la gliceroneogénesis permite al adipocito capturar y almacenar los ácidos grasos para su utilización en períodos de balance energético negativo. La síntesis y almacenaje de triglicéridos en el adipocito es controlada por la acción de la insulina. Esta hormona es liberada por las células beta del páncreas en respuesta al incremento en la glucosa circulante, viaja por la circulación y se une a su receptor en la membrana de los adipocitos. La señalización activada por la insulina moviliza los transportadores de glucosa del interior de la célula a la superficie, permitiendo la captación de glucosa y su utilización para la esterificación y almacenaje de triglicéridos.¹¹

En el ayuno y actividad física, la reducción en la concentración circulante de insulina estimula la liberación de glucagon por las células alfa del páncreas. Esta hormona junto con el cortisol y la epinefrina estimulan la hidrólisis de los triglicéridos almacenados en los adipocitos, liberando ácidos grasos libres a la circulación. Este proceso llamado lipólisis provee de ácidos grasos a todos los órganos para ser usados como sustrato energético. De este modo, el tejido adiposo participa de manera importante en la regulación del balance energético al controlar la disponibilidad de ácidos grasos en respuesta a la variación en el requerimiento del organismo a lo largo del día.¹¹

Periodismo y balance energético, el tejido adiposo es un excelente comunicador

El tejido adiposo no solo participa en el balance energético al almacenar y liberar sustratos energéticos, sino que es también un órgano endócrino que libera numerosas hormonas y citocinas a la circulación. Estas hormonas llamadas en conjunto “adipocinas” regulan la velocidad de las rutas metabólicas en los diferentes órganos y modulan el balance energético a nivel del sistema nervioso central.¹² Las principales hormonas liberadas por los adipocitos son la leptina y adiponectina. La función principal de estas hormonas es mantener el contenido de lípidos en los tejidos periféricos, como el hígado, músculo esquelético, riñón y páncreas dentro de un margen estrecho. Esto lo llevan a cabo al estimular la utilización de lípidos como fuente de energía en la mitocondria de los órganos periféricos, mientras que a su vez, estimulan la captura de glucosa y lípidos en los adipocitos para su almacenaje como triglicéridos.¹³ La leptina también participa en la regulación del balance energético al modular la función del hipotálamo, que es la región del sistema nervioso central que controla, entre otras cosas el consumo de alimento y el gasto energético. La leptina es liberada en proporción al contenido de tejido adiposo en el organismo y de este modo informa al hipotálamo del contenido de la reserva energética para acoplar el consumo de alimento con el gasto de energía y mantener el peso corporal a largo plazo.¹

Cuando el villano se convierte en héroe para convertirse otra vez en villano

El consumo de alimentos con una elevada densidad energética incrementa la síntesis de lípidos por el hígado y su almacenaje en el tejido adiposo. El tejido adiposo es capaz de incrementar su volumen de manera excepcional, a través de aumentar el tamaño de los adipocitos individuales y el número de adipocitos en el tejido. Estos dos procesos son llamados hipertrofia e hiperplasia. La hipertrofia es el aumento en el tamaño de la vacuola lipídica del adipocito en respuesta al incremento en el contenido de triglicéridos que requieren ser almacenados. El adipocito es una célula capaz de aumentar su tamaño de manera significativa; sin embargo, esta capacidad no es ilimitada, por lo que de manera simultánea se reclutan nuevos adipocitos, los cuales son diferenciados a partir de las células mesenquimales presentes en el tejido adiposo. Así, el aumento simultáneo en el tamaño y número de adipocitos permite la expansión del tejido adiposo y de este modo, almacenar una gran cantidad de energía.¹⁴

Esta capacidad de expansión del tejido adiposo es crítica para mantener la integridad y función de los demás órganos del cuerpo durante los períodos de sobrealimentación. Si el tejido adiposo no fuera capaz de

almacenar toda la energía excedente, los ácidos grasos comenzarían a acumularse en el resto de los órganos, alterando su función y favoreciendo la muerte celular. Al daño a las células mediado por lípidos se le llama lipotoxicidad y ocurre cuando las células de tejidos no adiposos acumulan más lípidos de los que pueden utilizar.¹⁵ Esta acumulación de lípidos produce numerosas alteraciones en la función de las células, desde la reducción en la señalización de la insulina, la generación de radicales libres y la muerte por apoptosis. El exceso de ácidos grasos en las células es utilizado para sintetizar moléculas que pueden considerarse citotóxicas en exceso, como los diacilglicerol y ceramidas. Estas moléculas interfieren con la señalización intracelular de la insulina e inducen alteraciones en organelos como el retículo endoplásmico y la mitocondria. De este modo, la lipotoxicidad induce resistencia a la insulina, estrés del retículo endoplásmico, alteraciones en la función mitocondrial y liberación de radicales libres. Todas estas alteraciones convergen en la muerte celular por apoptosis, comprometiendo la función de los órganos afectados.¹⁶ Así que es la lipotoxicidad el principal mecanismo subyacente en el desarrollo de resistencia a la insulina en el músculo esquelético, la progresión de esteatosis hepática a cirrosis y fibrosis y la muerte celular de las células beta del páncreas (*figura 1*).

Por lo anterior, es evidente que si el tejido adiposo mantiene una capacidad de expansión continua, los lípidos permanecen almacenados en los adipocitos, evitando la lipotoxicidad en los demás órganos del cuerpo. Esta es la razón por la que numerosos pacientes obesos no presentan alteraciones metabólicas aun cuando su IMC sea mayor a 30. A estas personas se les denomina “obeso metabólicamente sano”¹⁷ y a lo largo de la historia de la medicina ha sido difícil entender la razón de la ausencia de comorbilidades crónicas, en especial tomando en cuenta que durante muchos años se

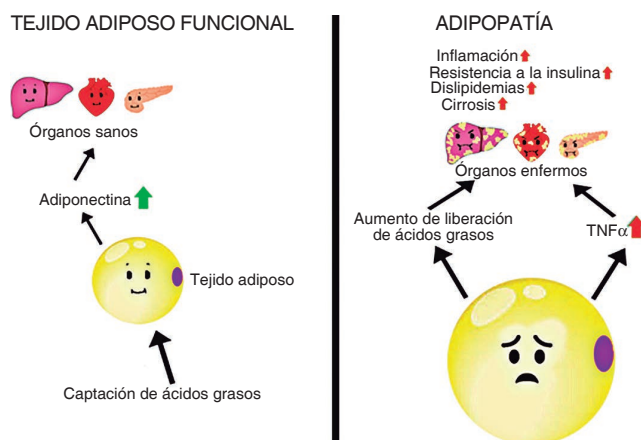


Figura 1. Funciones metabólicas del tejido adiposo y su alteración en la adipopatía.

consideró al IMC como un indicador directo de SM. Es en este punto que surge una definición extraña y difícil de aceptar: la obesidad puede ser considerada un mecanismo de protección, a través del cual el tejido adiposo protege a los órganos internos de la muerte por lipotoxicidad.¹⁸ Sin embargo, no podemos concluir que la obesidad no es una enfermedad y que es una situación benigna. Definitivamente la obesidad es una enfermedad y no una situación benigna, ya que en adición a las complicaciones mecánicas que presenta un paciente obeso (apnea y desgaste articular entre otras), el SM se desarrolla eventualmente en todos los pacientes, dando lugar a las enfermedades crónico degenerativas que lo acompañan.¹⁹ La razón por la cual existen personas con una mayor “resistencia” a desarrollar SM que otras, es debido a que la capacidad de expansión del tejido adiposo no es ilimitada y es diferente en cada individuo, por lo que al llegar a la capacidad máxima, los ácidos grasos son liberados a la circulación, dando lugar al SM.¹⁴

Uno de los detonadores del SM en el paciente obeso, independiente del IMC, es la alteración en la síntesis y secreción de adipocinas. El incremento en el volumen de tejido adiposo aumenta la concentración de leptina circulante generando hiperleptinemia. Con el tiempo, la hiperleptinemia da lugar a la resistencia central a la leptina. Esto ocurre debido a que la activación continua de los receptores de leptina en las neuronas del hipotálamo dispara un sistema de retroalimentación negativa que involucra dos fosfatasa: SOCS3 y PTP1B. Estas fosfatasas bloquean la señalización de la leptina. La resistencia a la leptina en el hipotálamo reduce la capacidad de esta hormona para inhibir el apetito y estimular el gasto energético, favoreciendo la ganancia de peso.²⁰ Respecto a la adiponectina, el adipocito hipertrófico disminuye su capacidad para sintetizar y liberar esta hormona, generando hipoadiponectinemia. La disminución en la concentración circulante de adiponectina disminuye la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo esquelético, incrementando su acumulación intracelular favoreciendo la lipotoxicidad.²¹ Por lo que la reducción en la actividad de ambas hormonas (una por resistencia y otra por déficit) es la principal alteración que da origen al SM en la obesidad. Es por esta razón que la determinación de la concentración en suero de leptina y adiponectina serían de vital importancia clínica para el diagnóstico metabólico del paciente obeso.²²

Browning, por qué conviene tener frío

En los últimos años se ha caracterizado un tipo de adipocito diferente al adipocito unilocular mencionado anteriormente. Estos adipocitos difieren de los adipocitos uniloculares o “blancos” en que son multiloculares (poseen numerosas vacuolas lipídicas) y son ricos en mitocondrias, lo que les da un aspecto marrón. Estos adipocitos expresan la proteína desacoplante 1 (UCP1)

que disipa la energía de los sustratos energéticos en forma de calor, lo cual hace menos eficiente energéticamente la actividad de la cadena respiratoria con la síntesis de ATP. El calor generado por la UCP1 es dispersado al resto del cuerpo a través de la circulación. La producción de calor en estos adipocitos es llamada termogénesis y se puede observar en todos los mamíferos. En los humanos, estos adipocitos forman el tejido adiposo pardo (BAT, por sus siglas en inglés) el cual está formado exclusivamente por adipocitos multiloculares. Este tejido se localiza en regiones anatómicas bien delimitadas; en la zona interescapular, la región perirrenal y también rodeando la columna vertebral.^{23,24} Recientemente se ha descrito que el tejido adiposo blanco puede generar adipocitos termogénicos similares a los del tejido adiposo pardo, proceso que se define en inglés como “brown-in-white” o “browning”.²⁵

Tomando en cuenta que este tejido consume sustratos energéticos liberando energía en forma de calor, los científicos han propuesto que el incremento en la cantidad de adipocitos termogénicos puede aumentar el gasto de energía. De hecho, se ha reportado que hay más adipocitos pardos activos en individuos delgados y jóvenes que en personas mayores y con obesidad; esto sugiere que tener más tejido adiposo pardo puede proteger contra la obesidad y enfermedades asociadas.²⁶ De hecho, estudios clínicos recientes han demostrado que las personas con obesidad presentan menor actividad termogénica en el BAT que las personas delgadas.²⁷ Tomando en cuenta lo anterior, surge de inmediato la pregunta ¿es posible activar el *browning*?. La respuesta, basada en numerosos estudios básicos y clínicos es “sí es posible”.

Existen muchas maneras de activar la termogénesis en el tejido adiposo pardo así como el *browning* del tejido adiposo blanco. La exposición al frío es uno de los principales inductores de termogénesis en tejido adiposo pardo y de *browning* en el tejido adiposo blanco, mediante la estimulación de los receptores $\beta 3$ adrenérgicos en los adipocitos. El ejercicio también estimula el *browning* del tejido adiposo blanco a través de la acción de la hormona irisina. Esta hormona es liberada por el músculo esquelético en respuesta a la actividad física y estimula la conversión de los adipocitos uniloculares a células multiloculares con actividad termogénica.²⁸ También se han encontrado inductores farmacológicos como las glitazonas, las cuales son fármacos indicados para el tratamiento de la diabetes tipo II.²⁹ De manera interesante, se han descrito algunos componentes de los alimentos que pueden inducir *browning* en el tejido adiposo. Entre ellos se encuentran los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs),³⁰ la capsaicina presente en el chile³¹ y diferentes polifenoles vegetales como la quercetina y el resveratrol.³² Es importante avanzar en el conocimiento de los mecanismos involucrados en la activación del *browning* por estímulos del medio ambiente como el frío así como por moléculas presentes en fármacos y la pro-

pia alimentación, con el fin de favorecer un incremento deseable en el balance energético de pacientes con obesidad²⁵ (**figura 2**).

Por lo anterior, se ha propuesto la inducción de *browning* como una nueva estrategia para combatir la obesidad y sus comorbilidades. Actualmente, diferentes centros de investigación y empresas farmacéuticas están buscando nuevos activadores del *browning* para incrementar el gasto energético por medio de la inducción de la termogénesis. Sin embargo, la activación del tejido adiposo pardo usando fármacos debe ser observado cuidadosamente, ya que la activación excesiva de la termogénesis puede generar consecuencias graves como la caquexia.³³

La caquexia es la pérdida extrema de peso en respuesta a un estado catabólico crónico, en la cual hay una pérdida progresiva de la masa muscular acompañada comúnmente por una pérdida simultánea de tejido adiposo. La caquexia es producida por el estado inflamatorio crónico que se presenta durante el cáncer y en la respuesta hipermetabólica en el trauma por quemadura. Aunque la caquexia por cáncer es un síndrome multifactorial cuyo mecanismo aún no está bien comprendido, estudios recientes han mostrado que las células tumorales liberan citocinas pro inflamatorias así como otros factores tumorales como la proteína similar a la hormona paratiroidea (PTHrP), factor de movilización de lípidos (LMF) y el factor inductor de proteólisis (PIF). Este perfil hormonal induce el *browning* del tejido adiposo y la termogénesis, incrementando el gasto energético.³⁴ En este estado catabólico se incrementa también la lipólisis en el tejido adiposo y la proteólisis en el músculo esquelético generando un balance de energía negativo.³⁵ La participación del *browning* en el gasto energético durante la caquexia por cáncer no se ha definido de manera precisa, ya que una parte significativa de este balance negativo lo explica la baja alimentación debida a los tratamientos antineoplásicos, como por ejemplo la quimioterapia. De este modo, el balance energético negativo

exacerba la pérdida de masa muscular y tejido adiposo, dando como resultado la reducción patológica de peso, síndrome de disfunción multiorgánica y la muerte.

El secreto de la salud metabólica: consume alimentos ricos en ligandos

La capacidad de expansión del tejido adiposo depende de varios factores. A algunos factores se les denomina no modificables, como las variaciones genéticas, el perfil epigenético la edad y sexo. Sin embargo, hay factores modificables asociados a la capacidad de expansión del tejido adiposo y son la dieta y la actividad física.³⁶ Se ha demostrado que el tipo y cantidad de alimentos que una persona consume puede influenciar de manera significativa no solo el desarrollo de obesidad, sino también su progresión a SM. Por un lado, el consumo elevado de alimentos ricos en hidratos de carbono simples y grasa vegetal hidrogenada (presentes en numerosos alimentos procesados o industrializados) se asocia con la presencia de SM en un amplio rango de IMC.³⁷ Mientras que el consumo de vegetales, frutas, nueces así como de peces, se asocia a un menor riesgo de desarrollar SM. Hay muchas razones por las que el consumo de estos alimentos reduce la adiposopatía, algunos de estos alimentos proveen una menor densidad energética por gramo, otros poseen fibra soluble e insoluble, la mayoría de ellos contiene diversas moléculas antioxidantes; y finalmente, todos tienen en común la presencia de ligandos para receptores nucleares.³⁸ Los receptores nucleares regulan el metabolismo a través de modificar el número de enzimas de una ruta metabólica a través del control de la expresión de genes, como se describe a continuación:

Todas las funciones metabólicas del organismo son estrechamente reguladas en tiempo y espacio para responder adecuadamente a los estímulos internos y externos con el fin de mantener la homeostasis energética. La manera en que esto que se logra es a través de la

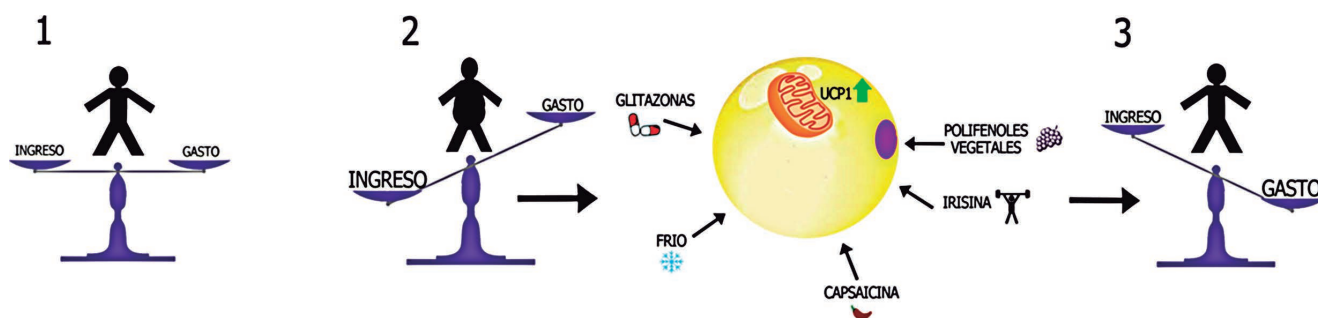


Figura 2. Efecto de la activación del tejido adiposo pardo en el balance energético, donde 1) en una persona normopeso se mantiene el balance entre ingreso y gasto de energía, en 2) el incremento en el ingreso de energía respecto al gasto genera un balance energético positivo y obesidad. La activación del *browning* por estímulos ambientales, farmacológicos o nutrimentales puede incrementar el gasto energético para en 3) recuperar el balance energético y el peso corporal adecuado

modulación de la actividad de las enzimas, transportadores y canales que procesan los metabolitos dentro de las células. Existen tres maneras en que se controla la actividad de una enzima según la duración del estímulo: corto plazo (estimulación o inhibición alostérica por acumulación de sustrato o producto), mediano plazo (por fosforilación, mediada por acción hormonal que activan cinasas y fosfatasa) y largo plazo (regulación transcripcional por acción de factores de transcripción sobre el promotor del gen que codifica la enzima). El control transcripcional involucra numerosas proteínas y reacciones agrupadas en tres procesos definidos: transcripción, traducción y regulación post-traducciona. Estos procesos son llamados en conjunto vía de expresión génica y el funcionamiento correcto de cada uno de estos procesos es vital para el mantenimiento de la homeostasis energética.³⁹

Los receptores nucleares se localizan en el núcleo de las células, donde controlan la expresión de genes en respuesta a diferentes estímulos. Los receptores nucleares tienen dos regiones características llamadas sitio de unión a ADN y sitio de unión a ligando. El sitio de unión a ADN reconoce una región específica en los genes a la cual se une, iniciando el proceso de transcripción a ARN mensajero, el cual se traduce posteriormente a una proteína. El sitio de unión a ligando reconoce moléculas específicas que ingresan a la célula, que al unirse a este sitio, modulan la actividad del receptor nuclear.³⁸ Hay muchas moléculas que son reconocidas por los receptores nucleares, a las cuales se les da el nombre de "ligando", estas incluyen hormonas como el estrógeno, cortisol y testosterona, metabolitos procedentes de los alimentos o sintetizados a partir de estos como la glucosa, colesterol, ácidos biliares y vitamina D y, por último, numerosos polifenoles presentes en los vegetales y ácidos grasos presentes en diversos peces. De este modo, los componentes de la dieta pueden influenciar el metabolismo energético a través de la modulación de receptores nucleares, como PPAR gamma.⁴⁰

El receptor nuclear PPAR gamma (Receptor activado por proliferadores de peroxisomas por sus siglas en inglés) se localiza en las diferentes células que conforman el tejido adiposo y su principal función es controlar la diferenciación de las células mesenquimales a adipocitos, y a su vez, regular la función de los adipocitos ya diferenciados. PPAR gamma lleva a cabo estas funciones al controlar la transcripción de la mayor parte de los genes involucrados en la diferenciación y mantenimiento del fenotipo maduro de los adipocitos, como la glicerol fosfato aciltransferasa, el transportador de glucosa GLUT4 y la adiponectina. La actividad de PPAR gamma aumenta en respuesta a ligandos provenientes de la dieta, como los ácidos grasos poliinsaturados de los peces y diversos fitoquímicos, como la genisteína de la soya, las saponinas del agave, la epigallocatequina del té verde y la naringenina de los frutos cítricos.⁴⁰ Esto es clínicamente relevante tomando en cuenta que en la obesidad, la actividad y contenido de PPAR gamma en el tejido adiposo

disminuye, reduciendo la diferenciación de nuevos adipocitos y por ende, la capacidad de expansión del tejido adiposo. Por lo anterior, la recomendación legendaria que sigue resonando en los consultorios de nutrición "come frutas y verduras" tiene ahora un nuevo impulso, llamado nutrigenómica, respaldado por numerosas investigaciones básicas y clínicas. Confío que el conocimiento de PPAR gamma, y los ligandos para prevenir la lipotoxicidad y la adiposopatía nos motiven a considerar el principio de la medicina de Hipócrates "Natura morborum medicatrix" (la naturaleza cura las enfermedades).

ABREVIATURAS

LMF: (*Lipid-Mobilising Factor*) Factor de Movilización de Lípidos.

PIF: (*Proteolysis-Inducing Factor*). Factor Inductor de Proteólisis.

IMC: Índice de masa corporal.

VLDL: (*Very low-Density Lipoprotein*) Lipoproteínas de muy baja densidad.

PTHrP: (*Parathyroid hormone-related protein*) Proteína similar a la hormona paratiroidea.

PPAR: (*Peroxisome Proliferators-Activated Receptor*) Receptor activado por proliferadores de peroxisomas.

SM: Síndrome metabólico.

BAT: (*Brown Adipose Tissue*) Tejido adiposo pardo.

GLUT4: Transportador de glucosa 4.

REFERENCIAS

1. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404(6778): 632-34.
2. Pedroza-Tobias A, Trejo-Valdivia B, Sanchez-Romero LM, Barquera S. Classification of metabolic syndrome according to lipid alterations: analysis from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *BMC Public Health* 2014; 14: 1056.
3. WHO. The double burden of malnutrition. Policy brief World Health Organization Geneva. 2017:WHO/NMH/NHD/17.3.
4. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(2): 681-703.
5. Bays H, Abate N, Chandalia M. Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia. *Future Cardiology* 2005; 1(1): 39-59.
6. Martyniak K, Masternak MM. Changes in adipose tissue cellular composition during obesity and aging as a cause of metabolic dysregulation. *Experimental Gerontology*. 2017; 94: 59-63.
7. Cohen P, Spiegelman BM. Cell biology of fat storage. *Molecular Biology of the Cell* 2016; 27(16): 2523-27.
8. Wang H, Airola MV, Reue K. How lipid droplets "TAG" along: Glycerolipid synthetic enzymes and lipid storage. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids* 2017; 1862(10, Part B): 1131-45.
9. Guo ZK, Cella LK, Baum C, Ravussin E, Schoeller DA. De novo lipogenesis in adipose tissue of lean and obese women: application of deuterated water and isotope ratio mass spectrometry. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000; 24(7): 932-37.

10. Reshef L, Olswang Y, Cassuto H, Blum B, Croniger CM, Kalhan SC, *et al.* Glyceroneogenesis and the triglyceride/fatty acid cycle. *The Journal of Biological Chemistry* 2003; 278(33): 30413-16.
11. Roder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med* 2016; 48: e219.
12. Choi CHJ, Cohen P. Adipose crosstalk with other cell types in health and disease. *Experimental Cell Research* 2017; 360(1): 6-11.
13. Unger RH. The physiology of cellular liporegulation. *Annual Review of Physiology*. 2003; 65: 333-47.
14. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 960: 161-96.
15. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010; 1801(3): 209-14.
16. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5159-65.
17. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2017; 1391(1): 85-100.
18. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 2010; 21(6): 345-52.
19. Pi-Sunyer X. The Medical Risks of Obesity. *Postgraduate Medicine* 2009; 121(6): 21-33.
20. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 960: 381-97.
21. Esfahani M, Movahedian A, Baranchi M, Goodarzi MT. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2015; 18(5): 430-42.
22. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 28(1): 119-30.
23. Rasmussen JM, Entringer S, Nguyen A, van Erp TG, Burns J, Guijarro A, *et al.* Brown adipose tissue quantification in human neonates using water-fat separated MRI. *PloS One* 2013; 8(10): e77907.
24. Symonds ME. Brown adipose tissue growth and development. *Scientifica (Cairo)*. 2013; 2013: 305763.
25. Vargas-Castillo A, Fuentes-Romero R, Rodríguez-Lopez LA, Torres N, Tovar AR. Understanding the Biology of Thermogenic Fat: Is Browning A New Approach to the Treatment of Obesity? *Arch Med Res* 2017; 48(5): 401-13.
26. Cypess AM, Kahn CR. The role and importance of brown adipose tissue in energy homeostasis. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(4): 478-84.
27. Van der Lans AA, Wiertz R, Vosselman MJ, Schrauwen P, Brans B, van Marken Lichtenbelt WD. Cold-activated brown adipose tissue in human adults: methodological issues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 307(2): R103-13.
28. Aldiss P, Betts J, Sale C, Pope M, Budge H, Symonds ME. Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism* 2018; 81: 63-70.
29. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. PPAR agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metab* 2012; 15(3): 395-404.
30. Matta JA, Miyares RL, Ahern GP. TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 2007; 578(Pt 2): 397-411.
31. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, Thyagarajan B. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol* 2016; 173(15): 2369-89.
32. Arias N, Pico C, Teresa Macarulla M, Oliver P, Miranda J, Palou A, *et al.* A combination of resveratrol and quercetin induces browning in white adipose tissue of rats fed an obesogenic diet. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25(1): 111-21.
33. Abdullahi A, Jeschke MG. White Adipose Tissue Browning: A Double-edged Sword. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2016; 27(8): 542-52.
34. Patsouris D, Qi P, Abdullahi A, Stanojcic M, Chen P, Parousis A, *et al.* Burn Induces Browning of the Subcutaneous White Adipose Tissue in Mice and Humans. *Cell Rep* 2015; 13(8): 1538-44.
35. Argiles JM, Busquets S, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(11): 754-62.
36. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia* 2016; 59(6): 1075-88.
37. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation: Emphasis on the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(4): 677-85.
38. Francis GA, Fayard E, Picard F, Auwerx J. Nuclear Receptors and the Control of Metabolism. *Annual review of physiology* 2003; 65(1): 261-311.
39. Curi R, Newsholme P, Marzuca-Nassr GN, Takahashi HK, Hirabara SM, Cruzat V, *et al.* Regulatory principles in metabolism-then and now. *The Biochemical journal* 2016; 473(13): 1845-57.
40. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications - a review. *Nutrition Journal* 2014; 13(1): 17.