

Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro. México

SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DEL TEJIDO ADIPOSO EN LA OBESIDAD

*María Ludivina Robles Osorio*¹.

INTRODUCCIÓN

La percepción del tejido adiposo como una estructura corporal monótonamente homogénea especializada únicamente en el almacenamiento de triglicéridos ha cambiado radicalmente en años recientes. El tejido adiposo exhibe una alta especialización topográfica, celular y hormonal;¹⁻² e impacta decididamente sobre la utilización de la energía metabólica por los restantes tejidos y órganos.³⁻⁴ Muchos investigadores han señalado que el tejido adiposo participa activamente en la génesis y expansión de la obesidad corporal.⁵⁻⁶ Solo es pertinente entonces revisar los cambios que ocurren en la estructura del tejido adiposo, y las funciones naturales del mismo, ante la obesidad; junto con las consecuencias fisiopatológicas que el aumento del tejido adiposo produce en las enfermedades asociadas a la obesidad.

La respuesta del tejido adiposo ante los desequilibrios energéticos

El tejido adiposo (TA) destaca por su plasticidad.⁷⁻⁸ Así, el número y tamaño de los adipocitos (que en definitiva determinan a su vez el tamaño de la grasa corporal) dependen de la cuantía de los ingresos energéticos del individuo. La deprivación energética crónica causa una reducción tanto del número como del tamaño del adipocito.⁹ Por el contrario, la exposición del individuo a un balance energético fuertemente positivo, sobre todo durante la infancia, hace que los adipocitos aumenten en número y tamaño para asimilar las cantidades superiores de triglicéridos que arriban al TA destinados a ser depositados y atesorados.¹⁰⁻¹² De hacerse crónico este balance energético positivo, el adipocito respondería con la hipertrofia.¹³⁻¹⁴ Igualmente, ocurriría deposición ectópica de triglicéridos (y otros lípidos) en el hígado,¹⁵ el músculo esquelético,¹⁶ y el endotelio.¹⁷

Los cambios adaptativos del TA no son gratuitos. La hiperplasia del TA dispara la producción y liberación de adiponectina:¹⁸ uno de los principales productos hormonales de este tejido. A su vez, la adiponectina favorece la proliferación de los adipocitos, junto con una mejor respuesta de la periferia a la acción de la insulina.¹⁹ Mientras, la hipertrofia del TA frena | bloquea la acción de la adiponectina,²⁰ desregula la producción y liberación de la leptina,²¹ induce un estado de resistencia a la leptina,²² y dispara la aparición de adipoquinas pro-resistivas y pro-inflamatorias.²³⁻²⁴

¹ Médico. Especialista en Medicina Interna y Endocrinología.

Tabla 1. Productos humorales del tejido adiposo y sus esferas de influencia.

Esfera de influencia	Producto
Metabolismo lipídico	Lipasa de lipoproteínas hormono-sensible Perilipina Poteína AP2 de unión a ácidos grasos Proteína CETP de transferencia de ésteres del colesterol Proteína RBP de unión al retinol
Respuesta inmuno-estresora	Interleuquinas: IL6, IL8 Factor α de necrosis tumoral Adipsina Proteína ASP estimuladora de la acetilación Metalotioneína
Homeostasis vascular	Angiotensinógeno Factor PAI-1 inhibidor del activador del plasminógeno Adiponectina Receptores PPAR- γ Proteína PGAR relacionada con la angiopoieína estimulada por los receptores PPAR γ Pcr proteína C reactiva
Funciones autocrina-paracrina	Factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) Factor TGF β transformador de crecimiento Proteína UCP desacopladora Monobutirina
Función endocrina	Hormonas esteroides: Estradiol Leptina Resistina

Fuente: Elaboración propia de la autora.

La plasticidad del TA sería entonces un fenómeno modulado tanto por el balance energético del organismo como por la actividad humoral del propio tejido. En este aspecto, el TA muestra una intensa actividad humoral, a tal punto que hoy se le considera un órgano endocrino que regula, integra y reúne a otros vistos tradicionalmente en esa categoría, como la hipófisis, la glándula suprarrenal y el páncreas.²⁵⁻²⁶

Con todo y lo dicho, el TA está lejos de ser un órgano homogéneo estructural- y funcionalmente. El tejido adiposo reúne varias locaciones topográficas tales como la subcutánea, la retroperitoneal, y la abdominal (donde se incluye la grasa existente en los epiplones y la grasa que ocupa el espesor del hígado), las que, entre otras características, se distinguen entre si también por los productos humorales que sintetizan y liberan a la circulación, y que pueden ejercer diferentes efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos (léase también a distancia).²⁷⁻²⁸

En la adipogénesis y ulterior diferenciación y maduración del adipocito los productos humorales antes señalados actúan dentro de un equilibrio delicado. Como parte de la adipogénesis, los preadipocitos *parecidos-a-los-fibroblastos* se diferencian y maduran para convertirse en adipocitos.²⁹⁻³⁰ Durante el proceso de adipogénesis participan varias proteínas altamente especializadas como las PPAR- γ (del inglés *peroxisome proliferator activated receptor- γ*)³¹ y las pertenecientes a la familia de los genes C/EBP (del inglés *CCAAT/enhancer-binding protein*).³² También influyen en la adipogénesis factores del crecimiento (como el IGF-1),³³ el factor estimulador de colonias de macrófagos,³⁴ los ácidos grasos,³⁵ las prostaglandinas,³⁶

y los glucocorticoides.³⁷ Similarmente, la adipogénesis puede ser modulada por los estilos de vida, actividad física y alimentación del sujeto.³⁸

En la adipogénesis participan igualmente las hormonas producidas por el TA, construyendo así un asa de regulación autocrina. La adiponectina actúa localmente para ayudar al adipocito a que exprese los genes de las familias (C/EBP2 del inglés *CCAAT/enhancer binding protein α*), PPAR γ , y ADD1/SREBP1c (del inglés *Adipocyte Determination and Differentiation Factor 1/Sterol-Regulatory Element Binding Protein 1c*), cuyos productos todos contribuyen a la diferenciación y maduración del adipocito.³⁹ La adiponectina también contribuye al atrapamiento de lípidos dentro del adipocito maduro, y mejora la respuesta de los adipocitos a la influencia de la insulina.⁴⁰

La leptina: otro producto humoral del tejido adiposo, también influye en la adipogénesis inhibiendo la diferenciación y maduración de los preadipocitos parecidos a los fibroblastos, y contribuyendo con ello a la regulación del tamaño del TA.⁴¹⁻⁴² Asimismo, la leptina inhibe la acumulación de triglicéridos dentro del adipocito, suprime la lipogénesis, promueve la hidrólisis de los triglicéridos almacenados y la liberación de ácidos grasos hacia la periferia, y estimula la glucólisis y la lipólisis.⁴³⁻⁴⁶ Otros efectos de la leptina tienen que ver con la regulación de la conducta alimentaria del ser humano y la promoción de una influencia anorexígena que limita efectivamente la cuantía de los ingresos dietéticos.⁴⁷ De esta manera, la leptina se contrapone a la acción de la adiponectina.

Sin embargo, en condiciones de exceso de peso y obesidad se instala un estado de resistencia a la acción de la leptina, en paralelo también con la resistencia a la insulina.⁴⁸⁻⁴⁹ Como consecuencia de ello, se desregula la acción de la adiponectina, aumenta el tamaño y el número de adipocitos (sobre todo en las locaciones abdominal e intrahepática), y el atrapamiento de triglicéridos dentro del adipocito.⁵⁰ Estos cambios, a su vez, llevan a una mayor resistencia de la periferia hacia la acción de tanto la insulina como la leptina, y prepara el camino para la aparición de las consecuencias del exceso de peso y la obesidad abdominal, entre ellas, la inflamación, la hipertrigliceridemia y la dislipidemia aterogénica.⁵¹⁻⁵²

Consecuencias fisiopatológicas del aumento del tejido adiposo

El balance energético positivo mantenido crónicamente en el tiempo es una de las causas del aumento del tamaño del TA. De forma interesante, este aumento en el tamaño del TA se sobreexpresa en las locaciones topográficas de la grasa corporal reconocidas hoy por ser altamente proinflamatorias y resistivas a la acción de la insulina como la que se acumula en los epiplones abdominales y el espesor del hígado.⁵³⁻⁵⁴

Como se ha mencionado en los párrafos precedentes, la hipertrofia del TA y la sobreexpresión de las locaciones proinflamatorias e insulinoresistentes de la grasa corporal provocan también una disrupción del equilibrio entre las acciones de la adiponectina y la leptina, e inducen además un estado de resistencia a la leptina.⁵⁵⁻⁵⁸ En este punto, se hace notar que en los sujetos obesos se observan concentraciones séricas disminuidas de adiponectina en conjunción con valores aumentados de la leptina, y trastornos de la integración de la respuesta a la leptina a nivel de los eventos post-receptor.⁵⁹⁻⁶¹

A nivel celular, la adiponectina ejerce acciones anti-apoptóticas, anti-inflamatorias y anti-aterogénicas.⁶² La adiponectina también influye en la sensibilidad a la acción de la insulina de células y tejidos (TA incluido).⁶³ Por su parte, la leptina contribuye a limitar la expansión del adipocito, y con ello, el aumento en el tamaño del TA.⁶⁴ Por consiguiente, en el exceso de peso y la obesidad, la disrupción del equilibrio adiponectina-leptina conduce a un mayor atrapamiento

de triglicéridos en el TA, una mayor hipertrofia del adipocito, un mayor crecimiento de las locaciones pro-aterogénicas, pro-inflamatorias e insulinoresistentes del TA, y un cambio en la actividad hormonal del TA en el sentido de la producción de señales humorales que refuerzan la resistencia a la insulina y la inflamación.⁶⁵ Así, en los sujetos obesos se observan niveles séricos aumentados de proteína C reactiva (PCR), factor α de necrosis tumoral (TNF), interlequinas (IL) como la IL-6 y la IL8, y adipocinas como la visfatina, la omentina y la resistina.⁶⁶ La situación se complica también debido a la creciente infiltración del TA por macrófagos y otras células involucradas en la respuesta inmune.⁶⁷ Estas células, a su vez, contribuyen al tono proinflamatorio crónico con la producción y liberación propias de señales humorales proinflamatorias como las mencionadas más arriba.⁶⁸

La expansión del TA (y de sus locaciones insulinoresistentes) también resulta en un aumento del tono oxidativo local y sistémico.⁶⁹⁻⁷¹ La suma de las influencias debidas a la resistencia aumentada a la acción de la insulina y la inflamación sistémica provoca disrupción de las vías de la utilización celular y tisular de la glucosa sanguínea, y con ello, la interrupción de la actividad mitocondrial oxidativa junto con la activación de rutas anaeróbicas de la glucólisis. Una mayor actividad anaeróbica implica una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y la aparición de un *status* pro-oxidativo que se añade a la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina.⁷²

La aparición y progresión del *status* oxidativo en la obesidad también sobrevendría por la hipoxia local que ocurre en el TA como la resultante entre una masa tisular aumentada de tamaño y un riego sanguíneo insuficiente.⁷³⁻⁷⁴ A lo anterior contribuiría además una disminución de la irrigación sanguínea del TA debido a la actuación de señales moleculares que buscarían limitar la extensión de una respuesta inflamatoria que ya involucra todo el tejido.⁷⁵ De no reconocerse (e intervenir) estas noxas, a la expansión del TA le seguirán las complicaciones propias del exceso de peso y la obesidad, como la arteriosclerosis y la Diabetes tipo 2 (DMT2).

Tejido adiposo, exceso de peso y obesidad

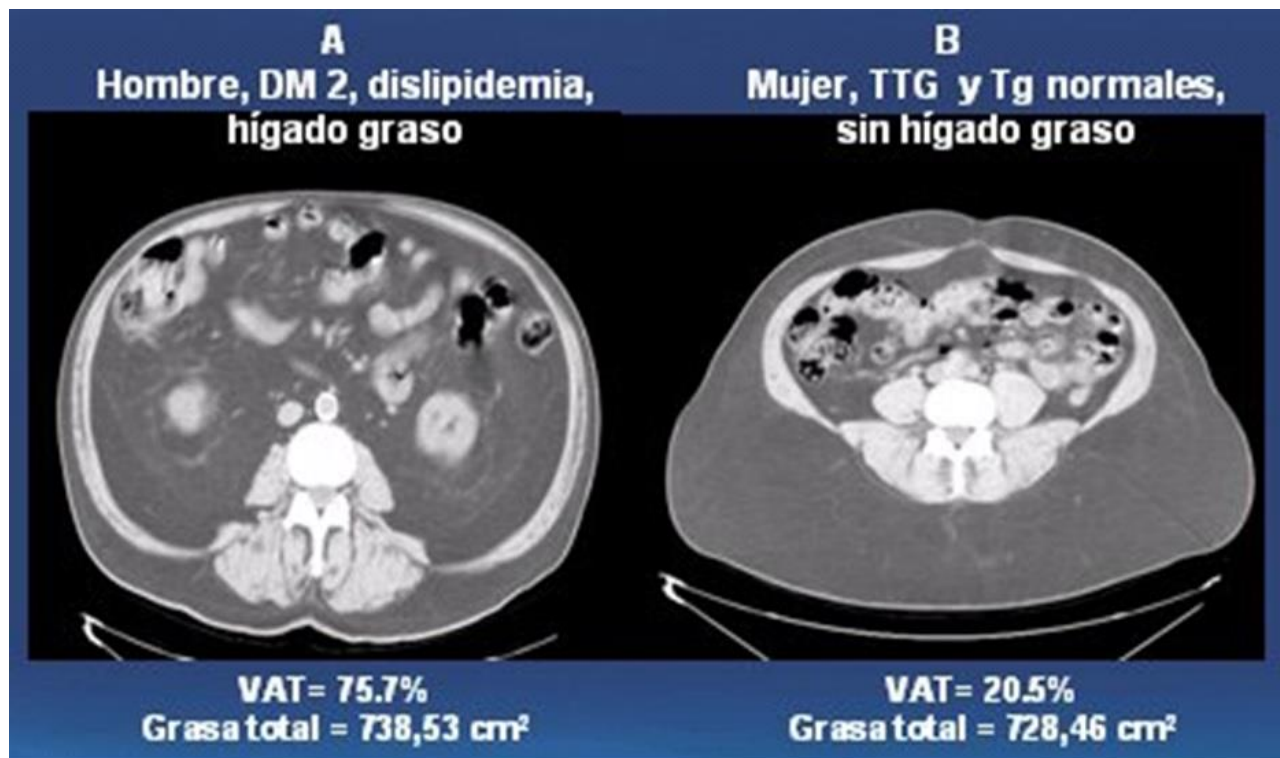
El exceso de peso (fenómeno clínico-metabólico-humoral del cual la obesidad es la forma más extrema) se define ante la participación desproporcionada de la grasa corporal dentro de la composición corporal del sujeto.⁷⁶ En condiciones naturales, la grasa corporal representa entre el 25 – 30 % del peso corporal de la mujer adulta de referencia, y el 20 – 25 % del del hombre adulto de referencia.⁷⁷⁻⁷⁸

En uno de sus fenotipos posibles (y tal vez el más clásico y distintivo), el exceso de peso se reconoce no solo por un peso corporal excesivo para la talla (lo que se traduciría en un índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg.m}^{-2}$), sino también por un aumento de la circunferencia abdominal (resultando en un índice cintura-talla > 0.5).⁷⁹ Si bien en otros fenotipos posibles el exceso de peso se puede presentar a expensas de un aumento del tejido adiposo cutáneo con un índice cintura-talla ≤ 0.5 , lo cierto es que el exceso de peso debido al aumento desproporcionado de la grasa abdominal enfatiza el papel de esta locación topográfica en la génesis y progresión de las complicaciones asociadas con este fenómeno.⁸⁰

El exceso de peso es la consecuencia natural de un balance energético positivo crónicamente mantenido en el tiempo. Aun así, el aumento de la grasa corporal puede responder a señales hormonales diferentes de acuerdo con el momento vital en que ocurre, y que modularán en definitiva la influencia del balance energético sobre el tamaño del TA. Enfrentado con cantidades aumentadas de energía metabólica, el organismo opta por la producción aumentada de triglicéridos y la internalización de los mismos dentro del adipocito. En tal sentido, el adipocito

es una célula altamente especializada en la captación, internalización y almacenamiento de triglicéridos. Luego, el adipocito puede responder a la energía metabólica en exceso con un incremento en el número de ellos, o con un aumento del tamaño. Tales respuestas parecen depender del ciclo vital del ser humano. Así, la hiperplasia del TA podría ser la respuesta compensatoria del organismo durante las edades infantiles,⁸¹ mientras que la hipertrofia aparecería en las edades adultas cuando cesa la capacidad plástica del TA.⁸² En cualquier caso, el atrapamiento de cantidades cada vez mayores de triglicéridos en el TA conduce eventualmente a la ectopia adiposa en el endotelio vascular, el hepatocito, y el músculo esquelético;⁸³ añadiendo una nueva capa de trastornos y disrupciones endocrino-metabólicas, y preparando entonces el camino para la aparición de complicaciones.

Figura 1. Correlación anatómico-funcional de las locaciones topográficas del tejido adiposo. *Izquierda*: Hombre adulto en el que concurren un hígado graso, Diabetes tipo 2, y dislipidemias. El tejido adiposo visceral representa el 75 % de la grasa corporal. *Derecha*: Mujer adulta con exceso de peso. No se reconoce hígado graso, ni hiperglucemia en ayunas, ni tampoco dislipidemias proaterogénicas. El tejido adiposo visceral solo representa la quinta parte de la grasa corporal total. Leyenda: DM 2: Diabetes mellitus tipo 2. TTG: Test de tolerancia a la glucosa. Tg: Triglicéridos. VAT: *Visceral Adipose Tissue* (en español: Tejido adiposo visceral).



Fuente: Modificado de: Referencia [84].

Tejido adiposo y resistencia a la insulina

En condiciones naturales, el TA funciona como un sumidero y almacén de triglicéridos. La energía metabólica que el organismo no consume cuando finalizan los procesos de absorción, disposición y utilización se transforma en triglicéridos, y éstos son captados, internalizados y almacenados en el adipocito siempre bajo la influencia de la insulina. La liberación de los triglicéridos almacenados ocurre en respuesta a estímulos adrenérgicos, o cuando el organismo atraviesa largos períodos de ayuno, y se desea preservar de la hipercatabolia a la masa muscular esquelética y los tejidos magros corporales. Por tal razón, el TA es uno de los determinantes de la sensibilidad periférica a la insulina.⁸⁵

En la actividad endocrina del TA también intervienen las adipoquinas y otros factores del crecimiento, por cuanto estas señales regulan el tamaño del TA y el número de adipocitos contenidos en él. La adiponectina promueve la sensibilidad de la periferia a la acción de la insulina, y con ello, la internalización y deposición de los triglicéridos. Por su parte, la leptina actúa a nivel local inhibiendo la captación adipocitaria de los triglicéridos (y de esta manera limitando la expansión del TA), y a nivel central induciendo saciedad, lo que regula las cantidades ingeridas de energía alimenticia.

El balance energético positivo mantenido crónicamente en el tiempo desregula el equilibrio adiponectina-leptina, y como consecuencia, altera profundamente tanto la funcionalidad como la estructura del TA.⁸⁶ Expuesto a cantidades crecientes de triglicéridos a internalizar, el TA se hace refractario a la acción de la insulina. La resistencia a la insulina también induce una resistencia a la influencia de la leptina: no importa la producción tisular aumentada de la leptina, se pierde el efecto controlador de esta adipoquina sobre el tamaño del TA. Como resultado, las cantidades no internalizadas de triglicéridos se depositan en otros sitios como el miocito, el hepatocito, y la célula endotelial.

Otra de las consecuencias del balance energético positivo crónico es la sobreexpresión de las locaciones insulinoresistentes del TA como la grasa visceral y la intrahepática.⁸⁷ Estas locaciones sobreexpresadas del TA determinan un cambio en la actividad endocrina hacia la producción de adipoquinas insulinoresistentes y proinflamatorias como la omentina, la resistina y la visfatina. Estos productos acentúan aún más la desregulación del eje adiponectina-leptina y la disrupción de la unidad anatómico-funcional del TA, y de esta manera, la resistencia de la periferia a la acción de la insulina.

La resistencia sistémica a la insulina también se perpetúa y se agrava debido a la acción proinflamatoria de las adipoquinas emergentes, y la aparición de otras señales como el TNF y las IL debido tanto a la actividad de un adipocito hipertrófico y desregulado, como de los macrófagos que infiltran el TA atraídos por señales quimiotácticas que en él se originan.⁸⁸ De hecho, el TA hipertrófico evoluciona de un órgano endocrino a otro inflamado e hipóxico, y los productos humorales que ahora expresa en grandes cantidades afectan la acción de la insulina en numerosos órganos, tejidos y células; y de esta manera, la utilización sistémica de la energía metabólica. El daño metabólico instalado prosperará hacia el hiperinsulinismo, la fatiga pancreática, y la aparición de la DMT2.

Tejido adiposo, aterosclerosis y riesgo cardiovascular

Un TA hipertrófico, inflamado e hipóxico emite señales humorales que alteran profundamente el metabolismo de las lipoproteínas, y por extensión, de los lípidos séricos. Como consecuencia, aparecen lipoproteínas de pequeño tamaño, densas, y empaquetadas con colesterol

libre y lípidos peroxidados. Tales lipoproteínas son altamente proaterogénicas, y saturan rápidamente los macrófagos circulantes en la sangre que después originarán las células espumosas descritas en las placas de aterosclerosis que recubren el endotelio vascular.⁸⁹⁻⁹⁰ Al surgimiento y progresión de las dislipidemias proaterogénicas también contribuyen el *status* prooxidante originado en un TA hipóxico, y la desregulación consiguiente del metabolismo energético; así como la resistencia a la insulina. La placa aterosclerótica sufre varios y sucesivos cambios de agrandamiento, fibrosis, calcificación y ruptura final. Todos los eventos moleculares antes descritos culminan en la oclusión arterial, la isquemia tisular, y el daño orgánico subyacen en las afecciones reunidas dentro de la Gran Crisis Aterosclerótica (GCA).

La placa aterosclerótica se inicia y progresa sobre un endotelio arterial disfuncional. La endotelitis resulta del *status* proinflamatorio que es desencadenado tanto por las citoquinas disparadas desde los adipocitos hipertrofos como por los macrófagos que infiltran el TA. Las adipocitoquinas proinflamatorias e insulinoresistentes pueden dañar directamente el endotelio arterial mediante la estimulación de la deposición de fibrina en la placa aterosclerótica y la trombosis local.⁹¹

A la disfunción endotelial y la aterosclerosis complicada subsiguiente se le suman la disminución en la disponibilidad local de óxido nítrico (ON).⁹² El ON ejerce efectos antiaterogénicos en el endotelio arterial. El *status* prooxidante que desencadena el TA hipertrofo, inflamado e hipóxico afecta la actividad de las enzimas productoras del ON endotelial vía EROs.⁹² Así, mientras la inflamación sistémica prepara el lecho endotelial para que arraigue la placa aterosclerótica, el *status* prooxidante, y las EROs circulantes, construyen el microambiente requerido para la progresión y evolución de la misma.

No es de extrañar entonces que el exceso de peso y la obesidad sean tenido(a)s por muchos como factores de riesgo cardiovascular incrementado. El exceso de peso y la obesidad, y la resistencia a la insulina, la dislipidemia proaterogénica y la inflamación que le acompañan, se reúnen dentro del Síndrome metabólico (SM):⁹³⁻⁹⁴ un constructo endocrino-metabólico que ha servido para calificar el riesgo cardiovascular (RCV) del sujeto que ya acusa un aumento desproporcionado de la grasa corporal en general, y la localización abdominal en particular. La contribución de todos estos factores al RCV ha sido confirmada después de intervenciones farmacológicas y nutricionales. El uso de hipoglucemiantes (como la metformina) y mejoradores de la sensibilidad de la periferia a la acción de la insulina (como las tiazolidinedionas), una mayor actividad física, y la reducción del peso corporal con énfasis en la disminución de la circunferencia de la cintura pueden resultar en un menor RCV del sujeto obeso, y una menor incidencia de las distintas formas de la GCA.⁹⁵

Tejido adiposo e hipertensión arterial

El exceso de peso y la obesidad suelen asociarse con hipertensión arterial (HTA).⁹⁶⁻⁹⁹ La elevación de la presión arterial podría ser una respuesta mecánica del corazón al bombeo de sangre hacia tejidos obliterados por una infiltración adiposa cada vez mayor. Sin embargo, la HTA podría originarse de las señales humorales que emite el TA hipertrofo, inflamado, hipóxico, pro-oxidante e insulinoresistente. Varias de estas señales provocan aumento de las cifras tensionales al actuar tanto a nivel central como de la musculatura lisa endotelial vía la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la estimulación del sistema nervioso simpático.

Instalada la hipertensión arterial (HTA) en el sujeto obeso, ésta actúa a su vez acelerando el envejecimiento arterial mediante el engrosamiento de la pared arterial, lo que contribuye aún más

a la rigidez de un árbol arterial ya dañado por la dislipidemia, la fibrosis y la calcificación. En este punto, se ha de destacar que la vasculatura renal es una diana importante de las noxas que el exceso de peso y la obesidad abdominal desencadenan, y que el daño de la vasculatura renal, a su vez, refuerza todos los ciclos fisiopatológicos mencionados más arriba. De forma interesante, y corroborando todo lo anterior, la reducción voluntaria del peso corporal (con énfasis en la disminución de la circunferencia de la cintura) mediante el ejercicio físico y los cambios en los estilos de cocción y alimentación; y la cirugía bariátrica se trasladan al mejor control de las cifras tensionales.

Tejido adiposo y cáncer

En los últimos veinte años han emergido evidencias que apuntarían hacia un riesgo incrementado de cáncer en los sujetos obesos desde el reporte inicial de Calle *et al.* (2003).¹⁰⁰ De acuerdo con los autores, el exceso de peso y la obesidad podrían explicar hasta el 14 % de todas las muertes que ocurren en adultos de uno u otro sexo todos los años en los EEUU.¹⁰⁰

El exceso de peso y la obesidad abdominal es la expresión fenotípica de la confluencia de noxas como la inflamación, la resistencia a la insulina, y el estrés oxidativo aumentado. Todas estas noxas pueden afectar drásticamente los mecanismos de regulación de la vida celular, y estimular eventualmente la multiplicación y proliferación anárquicas de un clon celular.¹⁰¹⁻¹⁰² Al proceso de carcinogénesis también podrían contribuir los factores de crecimiento (como el estimulador de la proliferación de colonias producido por el macrófago y el de crecimiento parecido a la insulina y) que se emiten desde el TA hipertrófico. Asimismo, es probable que la actividad aromatasa de los adipocitos presentes en el TA subcutáneo conduzca a la producción aumentada de estrógenos que eventualmente podrían desencadenar tumorigénesis en subpoblaciones celulares hormono-sensibles en la menopausia.

CONCLUSIONES

El balance energético crónicamente mantenido en el tiempo conduce a la hipertrofia del TA, y con ello, al exceso de peso, la obesidad corporal y la obesidad abdominal. La hipertrofia del TA va seguida de resistencia a la insulina y la leptina, inflamación, hipoxia y estrés oxidativo; eventos que, a su vez, provocan la producción de citoquinas proinflamatorias e insulinoresistivas, y la infiltración tisular por macrófagos y otras células del sistema inmune. Estas células, a su vez, se vuelven emisoras de señales humorales que refuerzan la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina. Los eventos moleculares descritos afectan distintos órganos, tejidos y células; y causan disfunción endotelial, aterosclerosis, hipertensión arterial, y Diabetes tipo 2. Todas estas razones convierten al exceso de peso y la obesidad abdominal como factores de riesgo para la incidencia de las enfermedades crónicas no transmisibles, y por extensión, las manifestaciones de la Gran Crisis Aterosclerótica. Similarmente, las evidencias que se han colectado recientemente apuntan hacia la influencia del exceso de peso y la obesidad abdominal en los procesos de crecimiento, multiplicación y diferenciación celulares, y de muerte celular programada, y con ello el riesgo aumentado de ciertas formas de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab* 2018;27:68-83.

2. Kajimura S. Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nature Rev Endocrinol* 2017;13:69-70.
3. Wagenmakers AJ, Frayn KN, Arner P, Yki-Järvinen H. Fatty acid metabolism in adipose tissue, muscle and liver in health and disease. *Essays Biochem* 2006;42:89-103.
4. Frayn KN. Fat as a fuel: Emerging understanding of the adipose tissue-skeletal muscle axis. *Acta Physiol* 2010;199:509-18.
5. Mottillo EP, Steinberg GR. Current and emerging roles of adipose tissue in health and disease. *Biochem J* 2020;477:3645-54.
6. Harvey I, Boudreau A, Stephens JM. Adipose tissue in health and disease. *Open Biol* 2020; 10:200291. Disponible en: <http://doi:10.1098/rsob.200291>. Fecha de última visita: 14 de Enero del 2020.
7. Viveiros A, Oudit GY. The dual nature of obesity in metabolic programming: quantity versus quality of adipose tissue. *Clin Sci* 2020;134:2447-51.
8. Enerbäck S. Adipose tissue plasticity and new therapeutic targets. *Nature Rev Endocrinol* 2013;9:69-70.
9. Viscarra JA, Ortiz RM. Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: Role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metabolism* 2013;62:889-97.
10. Orsso CE, Colin-Ramirez E, Field CJ, Madsen KL, Prado CM, Haqq AM. Adipose tissue development and expansion from the womb to adolescence: An overview. *Nutrients* 2020;12 (9):2735. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu12092735>. Fecha de última visita: 14 de Enero del 2020.
11. McMorro AM, Connaughton RM, Lithander FE, Roche HM. Adipose tissue dysregulation and metabolic consequences in childhood and adolescent obesity: Potential impact of dietary fat quality. *Proc Nutr Soc* 2015;74:67-82.
12. Landgraf K, Rockstroh D, Wagner IV, Weise S, Tauscher R, Schwartze JT; *et al.* Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes* 2015;64:1249-61.
13. Jo J, Gavrilova O, Pack S, Jou W, Mullen S, Sumner AE; *et al.* Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. *PLoS Comput Biol* 2009;5(3):e1000324. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pcbi.1000324>. Fecha de última visita: 14 de Enero del 2020.
14. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. Impaired adipogenesis and dysfunctional adipose tissue in human hypertrophic obesity. *Physiol Rev* 2018;98:1911-41.
15. van der Zijl NJ, Goossens GH, Moors CC, van Raalte DH, Muskiet MH, Pouwels PJ; *et al.* Ectopic fat storage in the pancreas, liver, and abdominal fat depots: impact on β -cell function in individuals with impaired glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:459-67.
16. Morioka T, Mori K, Motoyama K, Emoto M. Ectopic fat accumulation and glucose homeostasis: Role of leptin in glucose and lipid metabolism and mass maintenance in skeletal muscle. En: *Musculoskeletal disease associated with Diabetes mellitus* [Editor: Inaba M]. Springer. Tokyo: 2016. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-4-431-55720-3_14. Fecha de última visita: 15 de Enero del 2020.
17. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes* 2004;28(4 Suppl):S58-S65.
18. Meyer LK, Ciaraldi TP, Henry RR, Wittgrove AC, Phillips SA. Adipose tissue depot and cell size dependency of adiponectin synthesis and secretion in human obesity. *Adipocyte* 2013;2: 217-26.

19. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res* 2005;46:1369-79.
20. Engin A. Adiponectin-resistance in obesity. *Obes Lipotox* 2017;4:15-41.
21. Couillard C, Mauriege P, Imbeault P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A; *et al.* Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *Int J Obes* 2000;24:782-8.
22. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Leptin resistance: Underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:191-8. Disponible en: <http://doi:10.2147/DMSO.S182406>. Fecha de última visita: 18 de Enero del 2020.
23. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1023-33.
24. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest* 2018; 48(9):e12997. Disponible en: <http://doi:10.1111/eci.12997>. Fecha de última visita: 19 de Enero del 2020.
25. Scherer PE. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55:1537-45.
26. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013;9(2):191-200. Disponible en: <http://doi:10.5114/aoms.2013.33181>. Fecha de última visita: 19 de Enero del 2020.
27. Sam S. Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2018;33(1). Disponible en: <http://doi:10.1515/hmbci-2018-0014>. Fecha de última investigación: 19 de Enero del 2020.
28. Demerath EW, Reed D, Rogers N, Sun SS, Lee M, Choh AC; *et al.* Visceral adiposity and its anatomical distribution as predictors of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor levels. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1263-71.
29. Gregoire FM. Adipocyte differentiation: From fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* 2001;226:997-1002.
30. Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R, Pepper MS. Adipocyte and adipogenesis. *Eur J Cell Biol* 2013;92:229-36.
31. Farmer SR. Regulation of PPAR γ activity during adipogenesis. *Int J Obes* 2005;29(1 Suppl): S13-S16.
32. Rosen ED, Hsu CH, Wang X, Sakai S, Freeman MW, Gonzalez FJ, Spiegelman BM. C/EBP α induces adipogenesis through PPAR γ : A unified pathway. *Genes Dev* 2002;16:22-6.
33. Holly J, Sabin M, Perks C, Shield J. Adipogenesis and IGF-1. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:43-50.
34. Sulagna M, Raja AK, Won YJ. Roles of macrophage colony stimulating factor in white and brown adipocytes. *Biotechnol Bioproc Engineer* 2020;25:29-38.
35. Homan EA, Kim YG, Cardia JP, Saghatelian A. Monoalkylglycerol ether lipids promote adipogenesis. *J Am Chem Soc* 2011;133:5178-81.
36. Fujimori K. Prostaglandins as PPAR γ modulators in adipogenesis. *PPAR Res* 2012;2012: 527607. Disponible en: <http://doi:10.1155/2012/527607>. Fecha de última visita: 18 de Enero del 2020.
37. Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl Receptor Res* 2018;5:101373. Disponible en: <http://doi:10.32527/2018/101373>. Fecha de última visita: 19 de Enero del 2020.

38. Haczeyni F, Bell-Anderson KS, Farrell GC. Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obes Rev* 2018;19:406-20.
39. Kadowaki T, Yamauchi T, Waki H, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Nakamura M. Adiponectin, adiponectin receptors, and epigenetic regulation of adipogenesis. *Cold Spring Harbor Symp Quantitative Biol* 2011;76:257-65.
40. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: Action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005;6:13-21.
41. Wagoner B, Hausman DB, Harris RB. Direct and indirect effects of leptin on preadipocyte proliferation and differentiation. *Am J Physiol Regulat Integrat Comparat Physiol* 2006;290:R1557-R1564.
42. Hwang CS, Loftus TM, Mandrup S, Lane MD. Adipocyte differentiation and leptin expression. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997;13:231-59.
43. Considine RV. Human leptin: An adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions. *Semin Vasc Med* 2005;5:15-24.
44. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: Leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Op Lipidol* 2002;13:51-9.
45. Harris RB. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2014;1842:414-23.
46. Reidy SP, Weber JM. Leptin: An essential regulator of lipid metabolism. *Comparat Biochem Physiol Part A Mol Integrat Physiol* 2000;125:285-98.
47. Barb CR. The brain-pituitary-adipocyte axis: Role of leptin in modulating neuroendocrine function. *J Anim Sci* 1999;77:1249-57.
48. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med* 2013;7:207-22.
49. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav* 2014;130:157-69.
50. Scarpace PJ, Zhang Y. Leptin resistance: A predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regulat Integrat Comparat Physiol* 2009;296:R493-R500.
51. Patel SB, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Villarreal D. Leptin: Linking obesity, the Metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2008;10:131-7.
52. Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of Metabolic syndrome. *Diab Obes Metab* 2006;8:603-10.
53. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB; *et al.* Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:343-68.
54. Hammarstedt A, Graham TE, Kahn BB. Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. *Diabetol Metab Syndr* 2012;4:1-9.
55. Palhinha L, Liechocki S, Hottz ED, Pereira JADS, de Almeida CJ, Moraes-Vieira PMM; *et al.* Leptin induces proadipogenic and proinflammatory signaling in adipocytes. *Front Endocrinol* 2019;10:841. Disponible en: <http://doi:10.3389/fendo.2019.00841>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
56. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C; *et al.* New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:658913. Disponible en: <http://doi:10.1155/2014/658913>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
57. Balsan GA, Vieira JLDC, Oliveira AMD, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Méd Bras* 2015;61:72-80.

58. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including Diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:22. Disponible en: <http://doi:10.3389/fcvm.2020.00022>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
59. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BLG, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: Correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331-6.
60. Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obes* 1997;21:255-60.
61. Ogier V, Ziegler O, Mejean L, Nicolas JP, Stricker-Krongrad A. Obesity is associated with decreasing levels of the circulating soluble leptin receptor in humans. *Int J Obes* 2002;26:496-503.
62. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y; *et al.* Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004;94:e27-e31.
63. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S; *et al.* Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003;52:239-43.
64. Della-Fera MA, Qian H, Baile CA. Adipocyte apoptosis in the regulation of body fat mass by leptin. *Diab Obes Metab* 2001;3:299-310.
65. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J; *et al.* Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the Metabolic syndrome. *Scient Rep* 2017;7:1-8.
66. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C; *et al.* Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: Relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12:962-71.
67. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharmac Design* 2008;14:1225-30.
68. Catrysse L, van Loo G. Adipose tissue macrophages and their polarization in health and obesity. *Cell Immunol* 2018;330:114-9.
69. Fernández Sánchez A, Madrigal Santillán E, Bautista M, Esquivel Soto C, Morales González Á, Esquivel Chirino C; *et al.* Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011;12:3117-32.
70. James AM, Collins Y, Logan A, Murphy MP. Mitochondrial oxidative stress and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:429-34.
71. Murdolo G, Piroddi M, Luchetti F, Tortoioli C, Canonico B, Zerbinati C; *et al.* Oxidative stress and lipid peroxidation by-products at the crossroad between adipose organ dysregulation and obesity-linked insulin resistance. *Biochimie* 2013;95:585-94.
72. Castro JP, Grune T, Speckmann B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction. *J Biol Chem* 2016;397:709-24.
73. Rasouli N. Adipose tissue hypoxia and insulin resistance. *J Investigat Med* 2016;64:830-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2016-000106>. Fecha de última visita: 19 de Enero del 2020.
74. Netzer N, Gatterer H, Faulhaber M, Burtscher M, Pramsohler S, Pesta D. Hypoxia, oxidative stress and fat. *Biomolecules* 2015;5:1143-50.
75. Rodrigues T, Matafome P, Seiça R. A vascular piece in the puzzle of adipose tissue dysfunction: Mechanisms and consequences. *Arch Physiol Biochem* 2014;120:1-11.

76. Sharma AM, Campbell-Scherer DL. Redefining obesity: Beyond the numbers. Obesity [Silver Spring] 2017;25(4):660-1. Disponible en: <http://doi:10.1002/oby.21801>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
77. Steinkamp RC, Cohen NL, Siri WE, Sargent TW, Walsh HE. Measures of body fat and related factors in normal adults- I: Introduction and methodology. J Chronic Dis 1965;18:1279-89.
78. Steinkamp RC, Cohen NL, Gaffey WR, McKey T, Bron G, Siri WE; *et al.* Measures of body fat and related factors in normal adults- II: A simple clinical method to estimate body fat and lean body mass. J Chronic Dis 1965;18:1291-307.
79. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: Fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. Obes Facts 2017;10:207-15.
80. Guglielmi V, Sbraccia P. Obesity phenotypes: Depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. Eating Weight Disord Studies Anorexia Bulimia Obes 2018;23:3-14.
81. Landgraf K, Rockstroh D, Wagner IV, Weise S, Tauscher R, Schwartz JT; *et al.* Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. Diabetes 2015;64:1249-61.
82. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, Cianflone K, Tchernof A. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. Crit Rev Clin Lab Sci 2015;52:301-13.
83. Grundy SM. Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. J Investigat Med 2016;64:1082-6.
84. Kelley D. ¿Existe el síndrome metabólico? Medwave 2007;7(2):e2371. Disponible en: <http://doi:10.5867/medwave.2007.02.2371>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
85. Søndergaard, E., & Jensen, M. D. (2016). Quantification of adipose tissue insulin sensitivity. Journal of Investigative Medicine, 64(5), 989-991.
86. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Physiol Behav 2008;94:206-18.
87. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: How fat depots respond differently to pathophysiological cues. Diabetologia 2016;59:1075-88.
88. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. Vitam Horm 2006;74:443-77.
89. Li FYL, Cheng KKY, Lam KSL, Vanhoutte PM, Xu A. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: Role of adiponectin. Acta Physiol 2011;203:167-80.
90. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:996-1003.
91. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. Atherosclerosis 2013;227:216-21.
92. Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: Mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. Int J Obes 2002;26:754-64.
93. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. J Clin Invest 2019;129:3990-4000.
94. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. Rev Endoc Metab Disord 2014;15:277-87.
95. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EOB; *et al.* Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2697-703.

96. Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. Hypertension in obesity: Novel insights. *Curr Hypertens Rev* 2020;16:30-6.
97. Tanaka M. Improving obesity and blood pressure. *Hypertens Res* 2020;43:79-89.
98. Vaneckova I, Maletinska L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kunes J. Obesity-related hypertension: Possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol* 2014;223:R63-R78.
99. Dorresteijn JAN, Visseren FLJ, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev* 2012;13:17-26.
100. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New Engl J Med* 2003; 348:1625-38.
101. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: Local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med* 2015;66:297-309.
102. Perry RJ, Shulman GI. Mechanistic links between obesity, insulin, and cancer. *Trends Cancer* 2020;6:75-8.