

# 67

## CAPÍTULO

### Τεφίδο αδίδροσο

El tejido adiposo está formado por células especializadas, con una tendencia particular a almacenar grasa en forma de inclusiones citoplasmáticas. Estas células son un constituyente normal del tejido conectivo laxo; predominan en determinadas zonas y se organizan en lobulillos, hasta formar el tejido adiposo, que representa, por tanto, una variante especializada del tejido conectivo laxo.

La célula comienza a almacenar grasa, primeramente, en forma de pequeños cúmulos aislados, los cuales se reúnen y forman gotas mayores. Cuando aparecen más inclusiones en el citoplasma, tienden a fusionarse y se forman cúmulos todavía mayores; por último, toda la célula se transforma en una gota voluminosa y se dilata tan considerablemente que su protoplasma queda reducido a una fina película, la cual rodea la acumulación grasosa. El núcleo es rechazado hacia la periferia de la célula y experimenta una deformación por compresión, de manera que se adelgaza y adopta una forma semilunar (Fig. 67.1).

Los adipocitos son mucho más activos metabólicamente de lo que se suponía al principio y, por tanto, necesitan una buena irrigación sanguínea. Dentro del lobulillo cada célula grasosa está sostenida por fibras reticulares y regada por abundantes capilares.

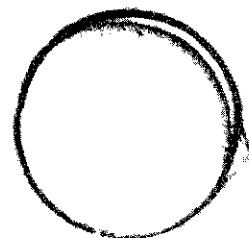
En un individuo de complejión media, el tejido adiposo constituye, aproximadamente, el 15 % del peso total del cuerpo, aunque debe señalarse que estas cifras varían de acuerdo con el estado nutricional del hombre. Así, se ha demostrado que en condiciones extremas éste puede alcanzar hasta el 50 % del peso corporal (en la obesidad), y menos del 1 % en estados graves de desnutrición.

Aunque las células adiposas se encuentran en muchos tejidos del organismo, tienden a concentrarse en determinadas localizaciones que en el hombre son, fundamentalmente, el pánículo adiposo subcutáneo, el intermuscular y la cavidad abdominal.

### Función biológica

La función principal del tejido adiposo es sintetizar y almacenar triacilglicérol, así como movilizar estas reservas para satisfacer las necesidades energéticas del organismo.

Las grasas parecen ser la forma más efectiva de almacenar energía en los organismos vivos. La oxidación de 1 g de estas sustancias libera más energía (9,3 kcal) que la producida por la oxidación de 1 g de glúcidos (3,7 kcal). Por otra parte, la



Fuente: Stryer L.: Bioquímica, 2da. edición, Ed. Reverté, S.A., 1982.

Fig. 67.1. Micrografía electrónica de un adipocito. Se observa el núcleo celular rechazado hacia la periferia por la grasa almacenada en el citoplasma.

insolubilidad en agua de las grasas permite almacenarlas de manera compacta, prácticamente sin agua, lo cual no es posible cuando se reservan glúcidos hidrófilos, como el glucógeno. Se ha calculado que para almacenar energía en forma de grasas, suficiente para 40 días de ayuno, un hombre adulto debe pesar cerca de 70 kg, mientras que si estas reservas fueran de glucógeno, su peso tendría que ser de 140 kg.

La grasa de reserva cumple otras funciones, como son las de aislamiento térmico y amortiguador físico contra traumas.

## **Composición química**

El tejido adiposo es uno de los de menor contenido hídrico del organismo, con un 30 % aproximadamente. Contiene del 4 al 7 % de proteínas, mientras que los lípidos constituyen más del 60 %. De éstos, más del 99 % está formado por triacilgliceroles.

La composición en ácidos grasos de las grasas neutras en los depósitos varía con la especie y dentro de cada especie, con la dieta. Así, la alimentación prolongada de seres humanos con dietas ricas en aceite de maíz conduce a aumentos significativos del contenido de ácidos grasos insaturados, al cabo de 20 semanas bajo esa dieta. Es popularmente conocido que la calidad de la grasa del cerdo difiere de acuerdo con el tipo de alimento que ha recibido durante el engorde.

## **Formación de depósitos de grasa (lipogénesis)**

Los adipocitos forman grasas neutras a partir de fuentes lipídicas y no lipídicas.

### **Formación de depósitos de grasa a partir de fuentes lipídicas**

Los triacilgliceroles llegan al tejido adiposo por vía sanguínea, transportados por quilomicrones (QM) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)(capítulo 48).

Los QM se producen en las células intestinales y constituyen la forma principal de transporte de los triacilgliceroles ingeridos con los alimentos. Las VLDL son producidas por el hígado y constituyen la forma principal de transporte de los triacilgliceroles sintetizados en este órgano. Estas lipoproteínas contienen una proporción elevada de grasas neutras: los QM, 88 % y las VLDL, 56 %.

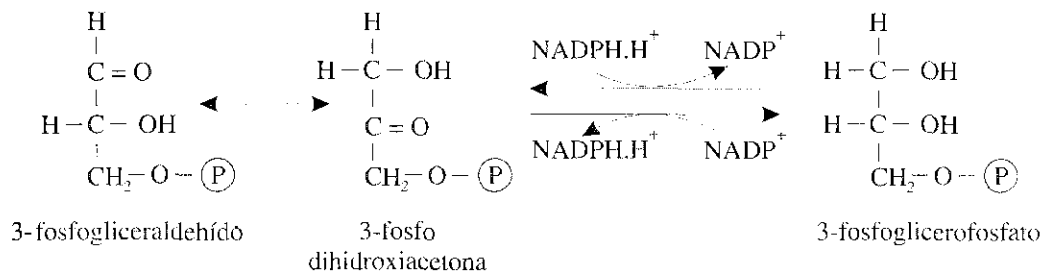
Al llegar al tejido adiposo, los triacilgliceroles constituyentes de los QM y las VLDL son hidrolizados por la enzima lipasa de lipoproteínas, presente en el endotelio capilar. Los ácidos grasos, productos de la hidrólisis, difunden a través de las células endoteliales, atraviesan la membrana de los adipocitos y ya dentro de las células se reesterifican al glicerofosfato originado a partir de la fosfodihidroxiacetona de la glucólisis y se almacenan así hasta su posterior utilización. La glicerina, sin embargo, no se fosforila en el tejido adiposo, en el cual, a diferencia del hígado, no hay actividad significativa de gliceroquinasa.

La actividad de la lipasa de lipoproteínas, también conocida como factor aclarante del plasma, es estimulada por la insulina, en tanto que la heparina libera a la enzima desde el endotelio capilar hacia la sangre.

### **Formación de grasas a partir de fuentes no lipídicas**

Las células adiposas cuentan con todas las enzimas necesarias para sintetizar las grasas neutras a partir de los glúcidos. En realidad, la glucosa es uno de los precursores más importantes de la síntesis de grasas en el tejido adiposo. Todos los elementos

necesarios para la síntesis de triacilgliceroles pueden obtenerse a través del metabolismo de esta sustancia. Así, la glicerina deriva de la glucosa mediante los fosfatos de triosa en la glucólisis:



El glicerofosfato, como se vio en el capítulo 49, se esterifica con derivados de CoA de los ácidos grasos, que originan una grasa neutra.

Los ácidos grasos también pueden sintetizarse a partir de la glucosa, a través de una vía más larga, integrada por: glucólisis, descarboxilación del ácido pirúvico con formación de acetil-CoA y posteriormente de ácido cítrico, y biosíntesis citoplasmática de ácidos grasos (capítulo 49).

El NADPH necesario para esta síntesis puede alcanzarse mediante el catabolismo de la glucosa en la vía de las pentosas y también por la reacción de la enzima málica. Finalmente, es posible obtener toda la energía necesaria para este proceso durante la oxidación de la glucosa hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Por esta razón, en un individuo normal toda la glucosa ingerida que sobrepasa las capacidades del organismo para utilizarla o almacenarla en forma de glucógeno, es transformada y almacenada como grasas neutras en el tejido adiposo.

Teóricamente, es posible la formación de triacilgliceroles a partir de aminoácidos. Los aminoácidos glucogénicos pueden aportar tanto la glicerina como la acetil-CoA. Los aminoácidos cetogénicos originan solo acetil-CoA y a partir de éste, ácidos grasos. Si bien este proceso debe ser importante en los animales carnívoros, cuya alimentación es rica en proteínas, no se conoce con exactitud en qué medida los aminoácidos contribuyen a la formación de grasas en el tejido adiposo humano, pero ésta no parece ser muy significativa.

## Regulación de la formación de los depósitos de grasa

La formación de grasas en el tejido adiposo es influida, además de por los mecanismos de control alostérico de la síntesis de ácidos grasos, por la concentración de insulina circulante. Esta hormona estimula la entrada de la glucosa en las células adiposas y su posterior transformación en grasas neutras. Por tanto, niveles elevados de insulina en sangre, como los que se observan después de una comida rica en glúcidos, conducen a un aumento de los depósitos de grasa.

Por otra parte, la insulina inhibe la degradación de los triacilgliceroles en el tejido adiposo, mediante la activación de las fosfatasas de proteína, con lo que predomina la forma desfosforilada de la lipasa intracelular. Este efecto de la insulina se ha utilizado para estimular el aumento de peso de individuos que, por razones médicas o estéticas, así lo requieran.

## Movilización de las grasas del tejido adiposo (lipólisis)

Como señalamos anteriormente, los adipocitos no sólo deben ser capaces de sintetizar y almacenar grasas neutras, sino de movilizar estas reservas hacia otros tejidos,

siempre que sea necesario al organismo. Este proceso, también denominado lipólisis, tiene lugar gracias a la presencia de una lipasa intracelular que hidroliza los triacilgliceroles en glicerina y ácidos grasos. Éstos, a su vez, atraviesan la membrana plasmática y difunden hacia la sangre, que los lleva hacia otros tejidos donde serán utilizados.

Los ácidos grasos libres se transportan por la sangre, unidos a la albúmina. Durante el ayuno prolongado los niveles de ácidos grasos libres en sangre pueden aumentar considerablemente y más aún en la diabetes no controlada, lo que indica un predominio de la actividad lipolítica en el tejido adiposo.

## Regulación de la lipólisis

La regulación de la lipólisis se efectúa principalmente en la lipasa intracelular. Se sabe que la actividad de esta enzima es estimulada por el aumento de las concentraciones de AMPc, el cual activa a las quinasas de proteína y propicia la fosforilación de la lipasa intracelular.

Las hormonas adrenalina, noradrenalina, somatotropina y glucagón aumentan los niveles de AMPc en los adipocitos y, por tanto, la lipólisis. Durante estados en los que aumentan las secreciones de estas hormonas, como el ayuno, el estrés emocional, la actividad muscular prolongada u otros, hay un aumento de la actividad lipolítica, evidenciado por las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres y glicerina en la sangre.

Los ácidos grasos se incorporan desde la sangre hasta los diferentes tejidos con bastante rapidez. Allí pueden ser degradados y suministrar del 25 al 50 % de la energía, según el tejido y la situación metabólica; una parte puede ser reesterificada. En las células musculares del corazón y el músculo esquelético se encuentran cantidades apreciables de lípidos.

En la membrana plasmática de las células de la mayoría de los tejidos existe una proteína fijadora de ácidos grasos, que los interna mediante un cotransporte con sodio; se ha identificado, además, una **proteína Z** que liga ácidos grasos en el citoplasma de los principales tejidos. Se supone que cumple intracelularmente el cometido que la albúmina sérica desempeña en el transporte extracelular de los ácidos grasos de cadena larga.

Las hormonas tiroestimulina, ACTH y lipotropinas hipofisarias también son estimulantes de la lipólisis. Como señalamos antes, la insulina ejerce un efecto inhibitorio sobre la lipólisis, posiblemente por la disminución de la concentración del AMPc intracelular.

En conclusión, el tejido adiposo es una estructura muy bien ajustada a las necesidades fisiológicas del organismo. Los procesos de síntesis y degradación de las grasas neutras están sujetos a múltiples mecanismos de regulación y control, que permiten una mejor adaptación del animal a las diversas condiciones en que puede encontrarse durante su vida.

## Desbalances en la regulación de la lipogénesis

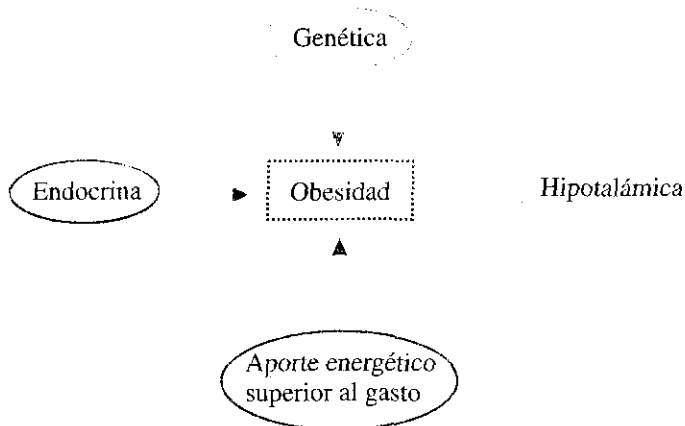
El desbalance por defecto obedece, casi siempre, a insuficiencias alimentarias o de la absorción; conduce a la desnutrición proteínico-calórica y, en su forma más pura, al marasmo (capítulo 72). También se observa en la diabetes mellitus tipo I (capítulo 75). El desbalance por exceso da lugar a la obesidad.

## Obesidad

El criterio más aceptado para clasificar a un sujeto como obeso es el valor porcentual del peso ideal para la talla real. Se considera sobrepeso cuando este valor se halla entre

111 y 120 %. En el obeso, el peso se excede en más del 20 % del ideal, que aparece en las tablas, es decir, el valor porcentual del peso que le corresponde sobrepasa el 120 %. En los adultos es más útil el índice de masa corporal (IMC), que está dado por la relación entre la masa corporal (en Kg) y el cuadrado de la talla en metros (capítulo 72).

Podemos distinguir 4 causas de obesidad:



Ciertamente, la causa de la mayoría “abrumadora” de los casos de obesidad es la que aparece en la porción inferior del esquema, es decir, el exceso de ingesta calórica en relación con el gasto. El hecho de que en la obesidad hay un componente que se transmite hereditariamente, lo demuestra la proporción de hijos obesos de padres que no lo han sido, es 5 veces menor que entre las parejas en las que al menos un miembro es obeso.

En la década de los 50 se descubrió un tipo de mutación que produce ratones obesos. Más recientemente, en 1994, Y. Zhang y sus colaboradores localizaron el gen afectado (gen ob) y su homólogo humano. La influencia del medio familiar parece de segunda importancia, tomando en cuenta estudios epidemiológicos. Así, el peso corporal de los hijos adoptivos de padres no obesos concuerda más con el de sus padres, que con el de la pareja que los ha criado; además, los gemelos univitelinos, aunque se crien por separado, tienen mayor correlación entre sus pesos que los mellizos o los hermanos de partos no gemelares.

Las lesiones en el hipotálamo son capaces de provocar obesidad en los animales de experimentación y existen decenas de casos de obesidad reportados en seres humanos, debido a tumores y traumatismos craneoencefálicos.

Entre las causas endocrinas figuran el síndrome de Cushing (capítulo 77), los tumores activos de células β-pancreáticas (insulinomas) y la hiperinsulinemia de la diabetes tipo II (capítulo 75). Sin embargo, en más del 98 % de los casos de obesidad no parece haber otro origen que la excesiva ingesta calórica.

Aunque de acuerdo con lo anterior, la forma más común de obesidad sería fácil de reducir mediante la disminución del aporte calórico de la dieta, el incremento de la actividad física, o ambas medidas, en la práctica la mayoría de los obesos fracasan en sus intentos por lograrlo.

Sucede que factores secundarios importantes intervienen en una amplia gama de variaciones individuales. En ocasiones, la aparente gula es determinada por causas psicológicas, las cuales se manifiestan por una ansiedad que se atenúa con el acto de comer. Por otra parte, cualquier observador común ha conocido personas que aparentemente, y de hecho, se exceden en el comer, sin que modifiquen su peso habitual, así como también sujetos obesos que disminuyen la ingesta e incrementan su actividad física, sin que los dividendos alcanzados en la reducción del peso corporal sean significativos.

Está bien establecido que en muchos casos de obesidad existe un aumento del número y el tamaño de los adipocitos, o de ambos aspectos a la vez. Se trata de

hiperplasia cuando existe un aumento en el número de adipocitos (normal de 50 a  $150 \times 10^6$ ). El cálculo del número de adipocitos se basa en la relación existente entre el peso de la grasa corporal total y el peso de un adipocito. Cuando el número de células adiposas es normal, pero de mayor tamaño (más de 100  $\mu\text{m}$  de diámetro), existe hipertrofia.

Muchos autores creen que el primer año de vida es decisivo en este contexto, dado que el tejido adiposo en los seres humanos tiene un período finito de proliferación, comprendido desde la trigésima semana de gestación hasta el primer año de vida. En la adolescencia hay un resurgimiento del período proliferativo, aunque de menor magnitud.

La sobrealimentación en las primeras épocas de la vida origina un incremento en el número de células adiposas y la etapa proliferativa podría prolongarse por un período mayor, hecho que ha sido demostrado en ratas. De acuerdo con este enfoque, una parte de los casos de obesidad estaría determinada por la alimentación durante los primeros meses de la vida.

### Peculiaridades del metabolismo en la obesidad

No se puede descartar, sin embargo, la existencia de características sutiles, propias del metabolismo energético de algunos obesos. Se investiga el producto del gen *ob*, la proteína leptina. Producida por el tejido adiposo, esta proteína provoca una notable pérdida de peso en ratones obesos mutantes, pero también en ratones normales con obesidad inducida por la dieta. La leptina ejerce sus efectos de control del tejido adiposo por 2 vías: una que disminuye la ingestión de alimentos y la otra que incrementa el gasto energético.

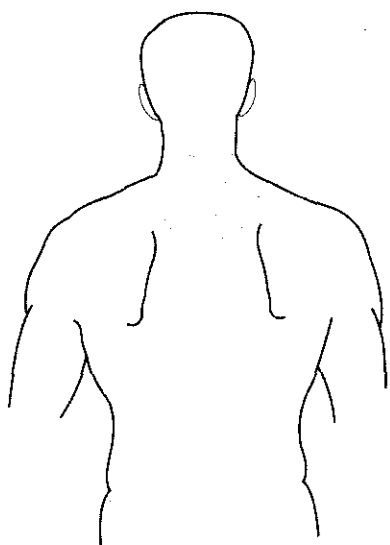
La disminución de la ingesta parece ser la consecuencia de una menor liberación de un neuropéptido y desde el núcleo arqueado, en las vecindades del hipotálamo. En cuanto al incremento del gasto energético, éste parece ser mediado por receptores beta adrenérgicos en el tejido adiposo pardo, lo que resulta en producción excesiva de calor en ese tejido.

El tejido adiposo pardo abunda en los animales; su función biológica parece ser la generación de calor. En los animales que salen de un período de hibernación es particularmente activo. Hace poco se demostró su presencia en seres humanos normales (Fig. 67.2), y su ausencia en obesos.

La lipólisis en el tejido adiposo pardo responde especialmente a la noradrenalina liberada por el sistema simpático. Lo característico del metabolismo aquí es que en sus abundantes mitocondrias puede producir un consumo energético considerable, mediante la oxidación de sustratos en la cadena respiratoria, sin el debido acoplamiento a la síntesis del ATP.

Esta función termogénica la posee una proteína integral de la membrana interna de las mitocondrias, específica de ese tejido, la termogenina o proteína desacopladora (PDA); es un dímero de 32 kD y 306 aminoácidos, que abarca 6 dominios, los cuales se expanden 6 veces a través de la membrana interna mitocondrial, de la cual constituye el 17 % de las proteínas totales. Se trata de un canal de protones y, por tanto, tiene la capacidad de disipar el gradiente electroquímico generado por la respiración, lo que resulta en un exceso en la producción de calor. Sin embargo, la proteína requiere activarse porque normalmente el canal de protones se mantiene cerrado, en virtud de la unión de nucleótidos de guanina a la termogenina.

Existen dudas en cuanto a la significación de este sistema en el ser humano, por la presencia muy reducida del tejido adiposo pardo en él; en cambio, se ha observado con interés la homología secuencial que presenta el transportador de ADP/ATP de las mitocondrias y la proteína desacopladora del tejido adiposo pardo. Ambas proteínas, además, tienen sitios de unión para nucleótidos. Finalmente, consideraciones teóricas permiten prever que, bajo determinadas circunstancias, el transportador de ADP/ATP podría servir como conductor de protones.



Fuente: Lehninger AL.: Principes de Biochimie. Flammarion Medecine Sciences, 1985.

Fig. 67.2. Tejido adiposo pardo. Las zonas coloreadas indican la localización de este tejido en los seres humanos.

La insulina es la hormona más importante en el proceso lipogénico, ya que estimula la captación de glucosa por los adipocitos, la glucólisis, la actividad de enzimas del ciclo de las pentosas, la actividad de la acetil-CoA carboxilasa y la citrato liasa, entre otras acciones. Salvo excepciones, los valores de insulina encontrados en obesos sometidos a una sobrecarga de glucosa han sido elevados.

Se han señalado otros aspectos metabólicos que diferencian a los sujetos obesos de los no obesos. Se ha encontrado una menor capacidad movilizadora de grasa del tejido adiposo en obesos sometidos a ayuno, a ejercicios y a la administración de agentes lipolíticos como la adrenalina. En relación con esto, Cuatrecasas y otros autores han involucrado a las prostaglandinas en las modificaciones del ritmo de la lipólisis en el tejido adiposo. Estas modificaciones establecerían un predominio de la lipogénesis sobre la lipólisis en los obesos.

De cualquier manera, no está claro en qué medida influyen cada uno de los factores expuestos en el establecimiento de la obesidad. De ahí la gran diversidad de tratamientos ensayados, desde la acupuntura hasta charlas de sugestión bajo hipnosis e infinitos regímenes dietéticos. Lo sensato es estudiar cuidadosamente cada caso, a la luz de los conocimientos contemporáneos, e indicar un tratamiento que se adecue a las características psicológicas y metabólicas del paciente.

## Resumen

El tejido adiposo es una variante especializada del tejido conectivo laxo. La célula comienza a almacenar grasa, primero en forma de pequeñas gotitas aisladas, que luego crecen y se fusionan, y ocupan prácticamente todo el citoplasma. Es uno de los tejidos más secos con sólo el 30 % de agua y más del 60 % de lípidos, de los cuales el 99 % son triacilgliceroles.

La composición en ácidos grasos va a depender en un grado considerable de la dieta, dentro de cada especie. Los depósitos de grasa del adipocito pueden provenir de los lípidos de la dieta, pero también se generan a partir de fuentes no lipídicas en el propio tejido.

Los triacilgliceroles llegan al tejido adiposo en forma de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad. Una enzima que abunda en el endotelio de los capilares, la lipasa de lipoproteínas, libera los ácidos grasos, los cuales difunden libremente al interior de los adipocitos, donde son reesterificados. El glicerol pasa a la sangre y es metabolizado en otros tejidos.

En la propia célula adiposa se forman tanto la glicerina como los ácidos grasos, a partir de la glucosa. La primera se produce como glicerofosfato por reducción de la fosfodihidroxiacetona, intermediario de la glucólisis. Los segundos se producen por la vía de su biosíntesis citoplasmática.

La insulina estimula de manera considerable la formación de depósitos de grasa, en gran medida debido a la elevación de la entrada de glucosa al adipocito que ella provoca.

Una lipasa intracelular cataliza la hidrólisis de los triacilgliceroles de las reservas. Esta enzima responde a numerosas influencias hormonales, entre ellas las de las catecolaminas, el glucagón y la ACTH; todas incrementan los niveles de AMPc en el adipocito.

El tejido adiposo es un dispositivo metabólico muy activo en la formación y degradación de combustible lipídico de reserva, con un sistema de regulación que lo pone rápidamente en función de las condiciones metabólicas del organismo.

En la obesidad, la lipogénesis excede lo normal y trae como consecuencia un peso superior al normal para la talla del individuo. En esta inadecuada regulación del metabolismo intervienen factores genéticos, endocrinos e incluso hipotalámicos y siempre estará presente una excesiva ingesta calórica. La proteína leptina, producida en el tejido adiposo, interviene en el control del desarrollo de este tejido.

El gen que la codifica está mutado en ratones genéticamente obesos y se conoce como gen ob, del cual existe el homólogo en seres humanos. En el tejido adiposo pardo existe una proteína, la termogenina, la cual desacopla el transporte electrónico de la fosforilación oxidativa y provoca un aumento en la producción de calor.

En la mayoría de los obesos el desbalance entre el gasto y la ingesta calórica no es fácil de eliminar. Se han invocado diversas características, como un número excesivo de adipocitos, una acción insulínica demasiado mantenida, efectos provenientes de las prostaglandinas o del déficit de leptina o termogenina.

Dada la multiplicidad de factores que intervienen en el control de los procesos lipogénico y lipolítico del tejido adiposo, la obesidad es un problema que debe ser estudiado y tratado por un personal competente en cada caso.

## Ejercicios

1. Exprese cuál es la ventaja principal que tienen las grasas como reserva energética, en comparación con el glucógeno.
2. ¿De qué factor depende la composición en ácidos grasos de los lípidos del tejido adiposo en una especie dada?
3. En la formación de los depósitos de grasa (lipogénesis) se requiere la participación de una enzima hidrolítica de los triacilgliceroles. ¿Cuál es esta enzima y cómo explica su función en la lipogénesis?
4. ¿Qué influencias ejerce la insulina en el metabolismo del adipocito?
5. ¿Qué enzima proporciona el paso determinante en la movilización de los lípidos de los depósitos, y bajo qué influencias reguladoras se halla?
6. ¿Cómo puede una sobrealimentación, durante el período de lactancia, propiciar el desarrollo de la obesidad?
7. ¿Qué importancia pudiera tener la carencia de tejido adiposo pardo en la propensión a la obesidad y por qué?