

OBESIDAD

EVANGELINA PALACIOS ALÁIZ y MARÍA CASCALES ANGOSTO
Académicas de Número de la Sección de Farmacia

RESUMEN

La obesidad, la enfermedad metabólica más frecuente en nuestra sociedad, se caracteriza por el acumulo excesivo de grasa o hipertrofia del tejido adiposo. La causa principal de la obesidad es el elevado aporte de calorías en la dieta. Aunque la obesidad tiene una etiología multifactorial, se asocia con elevados niveles de daño oxidativo debido a alteraciones en las mitocondrias. La cadena de transporte electrónico mitocondrial, y el acoplamiento de la respiración y la fosforilación oxidativa (proceso generador de ATP en el cual el O₂ actúa como aceptor último de los electrones) se encuentran entre los mecanismos a nivel celular y molecular implicados en la obesidad.

El tejido adiposo, órgano muy activo desde el punto de vista endocrino-metabólico, almacena y moviliza los lípidos para satisfacer las necesidades bioenergéticas. Las principales alteraciones del metabolismo lipídico en la obesidad y el síndrome metabólico (SM) asociado son: el aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la disminución de la síntesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Procesos que conducen a la hipertrigliceridemia y a la disminución del colesterol de las HDL circulantes. La resistencia periférica a la insulina y las variaciones en la síntesis y secreción de leptina y adiponectina, influyen en el metabolismo lipídico, particularmente en la oxidación celular de los ácidos grasos. Las dos adipoquinas regulan la expresión y la actividad catalítica, con intervención de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), de las enzimas del metabolismo de los ácidos grasos.

PALABRAS CLAVE

Obesidad, mitocondria, síntesis de ATP, lipogénesis, adipocito, lipoproteínas, oxidación de ácidos grasos, adipoquinas.

ABSTRACT

Obesity, the most frequent pathological condition in our society, is characterized by an excess of body fat or adipose tissue hypertrophy. Obesity is mainly caused by a

combination of an excess of food energy intake, and lack of physical activity, Although the ethiology of obesity is multifactorial, it is associated with high levels of oxidative damage due to mitochondrial alterations. Mitochondrial electron transport chain and the coupling of oxidative phosphorylation (the process that generates ATP in which O₂ is the last acceptor of electrons) are involved among the mechanisms at the cell and molecular levels involved in obesity.

The adipose tissue, a highly active endocrinometabolic organ, provides efficient storage and mobilization of lipids to fulfill bioenergetic demands. The major lipid metabolism alterations in obesity and associated metabolic syndrome are: the increased hepatic synthesis of VLDL [very-LDL (low density lipoproteins)] accompanied by a decrease in HDL (high density lipoprotein) synthesis]. This leads to increased levels of plasma TAG (triacylglycerols) and decreased HDL-cholesterol. Peripheral insulin resistance (IR) and changes in leptin and adiponectin synthesis, lead to changes in cellular fatty acid oxidation through the regulation of expression and activity, mediates by AMPK (AMP-activated protein kinase), of enzymes of fatty acid metabolism.

KEY WORDS

Obesity, mitochondria, food energy, ATP synthesis, lipogenesis, adipocyte, lipoproteins fatty acid oxidation, adipokines.

1. OBESIDAD Y MITOCONDRIA

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica reversible, de etiología multifactorial, que se caracteriza por acúmulo excesivo de grasa o hipertrofia del tejido adiposo. Este acúmulo puede llegar a afectar a la salud y a la expectativa de vida. La obesidad supone hoy en día, uno de los problemas más serios de la salud pública.

En tiempos pasados, en los que la población tenía menos facilidad para conseguir alimentos, la supervivencia dependía de la reserva de grasas, y la obesidad se consideraba como signo de opulencia y fertilidad, ya que solo una pequeña parte de la sociedad podía permitirse el lujo de comer en exceso. Es en el siglo XX cuando se empieza a considerar la obesidad como una enfermedad y se estudia este fenómeno metabólico desde el punto de vista sanitario. La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente, punto de partida de enfermedades tales como el síndrome metabólico (SM), la hipertensión arterial, las dislipemias y las enfermedades coronarias.

La obesidad como fenómeno metabólico se debe al elevado aporte de calorías en la dieta, al incremento en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, a la reducción del catabolismo de triglicéridos por la lipoproteína lipasa y al sedentarismo. La obesidad supone un factor de riesgo para enfermedades crónico-degenerativas y ocupa el quinto lugar como factor de riesgo de muerte. Aunque estas enfermedades tienen una etiología multifactorial, se asocian a elevados niveles de daño oxidativo celular, debido a alteraciones en la mitocondria.

Si la obesidad es la consecuencia de un exceso del aporte de calorías en la dieta, lo primero a considerar es cómo los alimentos que integran la dieta se convierten en

energía en el interior del organismo. El organismo actúa a modo de un laboratorio que incorpora, digiere, absorbe y transforma dichos alimentos.

Energía de los alimentos

Los organismos vivos existen gracias a que mantienen una producción continua de energía que se genera a partir de los nutrientes de procedencia exógena integrados en la alimentación. Parte de esta energía se utiliza en las funciones esenciales, como el mantenimiento de las funciones vitales, el crecimiento y la reproducción, y otra parte se disipa en forma de calor. Las células necesitan un aporte constante de energía para generar y mantener el orden biológico que las mantiene vivas. Esta energía deriva de la degradación de los nutrientes, que son los que sirven como combustible para las células y se necesita para la síntesis de nuevas moléculas para el mantenimiento de sus funciones y estructura.

Las calorías procedentes de los alimentos son unidades de energía. Pero ¿dónde está esa energía? Toda sustancia alimenticia está compuesta por moléculas cuyos átomos se mantienen unidos y ordenados porque «comparten» electrones que establecen enlaces químicos. Para formar estos enlaces durante una reacción química se necesita energía. Al romper esos enlaces se libera la energía que éstos contenían, en electrones (e^-) y protones (H^+). Por ello, para obtener energía a partir de los alimentos, éstos deben ser degradados. Las macromoléculas de hidratos de carbono, grasas y proteínas, presentes en los alimentos, constituyen el «combustible» a partir del cual las células pueden obtener la energía necesaria para realizar todas sus funciones. Pero dicha energía no se conducirá directamente hacia el trabajo celular, sino que será retenida en una molécula, la adenosina trifosfato o ATP (Figura 1).

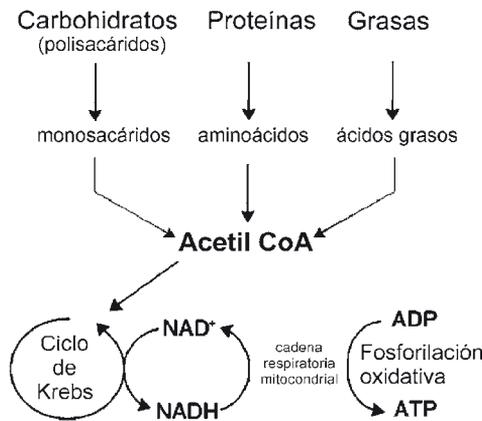


Figura 1. Esquema del catabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, que coincide en el acetil coenzima A, y de ahí a través del ciclo de Krebs, a los coenzimas transportadores de electrones a la cadena respiratoria mitocondrial. La energía generada se utiliza para la síntesis del ATP.

En el interior de cada célula se desarrollan miles de reacciones químicas que pueden ser exergónicas (con liberación de energía) o endergónicas (con consumo de energía), que en su conjunto constituyen el *metabolismo celular*. El metabolismo es la suma de

las reacciones químicas que ocurren en los seres vivos. Las células son el «recipiente» donde se llevan a cabo estas reacciones y las enzimas son sus piezas más importantes. El anabolismo abarca las reacciones que biosintetizan las moléculas estructurales y funcionales de las células. El catabolismo comprende las reacciones de degradación, que proporcionan la energía y los materiales necesarios para la biosíntesis. Las vías metabólicas son las rutas ordenadas en que se agrupan las reacciones metabólicas. Algunas vías metabólicas, como la glucólisis y la respiración, ocurren en casi todos los seres vivos.

¿Cómo se genera la energía metabólica?

La energía útil proviene de la rotura de los enlaces químicos en las moléculas derivadas del alimento, que se almacena en enlaces fosfato ricos en energía, en moléculas activas como el ATP. El ATP recibe sus enlaces energéticos a través de coenzimas de óxido-reducción, NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) y FADH₂ (flavina adenina dinucleótido), que son los transportadores de los electrones ricos en energía, procedentes de la degradación de los nutrientes. Estos electrones son transferidos a la cadena electrónica mitocondrial y de ahí al oxígeno.

Por tanto, se puede considerar que el ATP funciona como una «moneda energética» y que su misión es suministrar energía y para ello tiene que hidrolizarse a ADP y P_i. La energía liberada de la rotura del enlace fosfato se utiliza para funciones tales como: síntesis de macromoléculas; transporte a través de las membranas, trabajo mecánico (contracción muscular), movimiento de los cromosomas, etc.

Se presume que la reacción $ATP \rightarrow ADP + P_i$, es una de las reacciones más importantes en los organismos vivos. Se ha estimado que un ser humano utiliza 40 kg de ATP/día. Esto implica que cada molécula de ADP se fosforila a ATP y se desfosforila a ADP unas 1.000 veces por día.

Glucólisis y Ciclo tricarboxílico (ciclo de Krebs)

El *metabolismo aeróbico* es la forma más eficiente de extraer energía de los nutrientes.

Alimentos (glucosa) + oxígeno \rightarrow ATP

Glucosa + oxígeno \rightarrow 6CO₂ + 6 H₂O + 38 ATP

La glucólisis es una vía metabólica puntual muy apropiada para comenzar un detallado estudio del metabolismo, puesto que ha sido la primera vía estudiada con detalle cuyo mecanismo y regulación se conoce con bastante exactitud. Es una vía casi universal en células vivas, que juega un papel central en la generación de energía e intermediarios metabólicos para ser utilizados por otras vías. Aunque las células pueden metabolizar una serie de hexosas, vía glucólisis, se puede decir que la oxidación de la glucosa es la fuente principal de energía en la mayoría de las células. La degradación de la glucosa, juega un papel central en el metabolismo energético, pero otros principios inmediatos integrantes de la dieta, las grasas, los polisacáridos y las proteínas, pueden también ser degradados a compuestos que pueden ingresar en diferentes etapas de las vías centrales de la glucólisis y ciclo de Krebs (Figura 1).

La primera fase en la degradación de la glucosa es la glucólisis que se efectúa en el citoplasma de la célula. La segunda fase es la respiración aeróbica, que requiere oxígeno y, en las células eucarióticas, tiene lugar en las mitocondrias. La respiración celular comprende el ciclo de Krebs y el transporte de electrones y la tercera fase es la fosforilación oxidativa. Todos estos procesos están íntimamente relacionados (Figura 2).

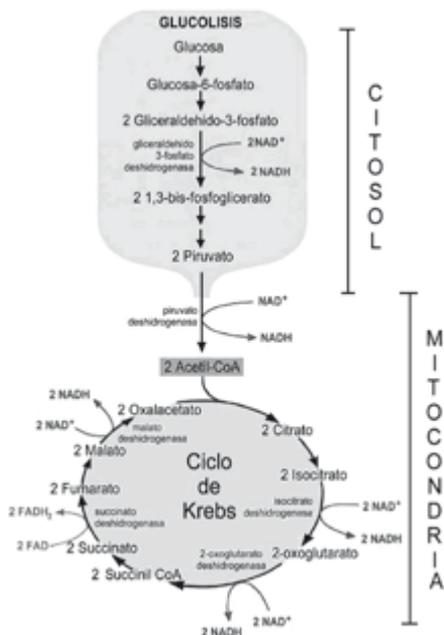


Figura 2. Esquema global de la oxidación de la glucosa. Los coenzimas reducidos NADH y FADH₂, formados durante la glucólisis y el ciclo de Krebs contienen electrones de alta energía (Boticario y Cascales 2012).

En el citoplasma, la glucosa se rompe en dos moléculas de ácido pirúvico, liberando energía. Luego, la degradación continúa en la matriz mitocondrial, donde el piruvato se convierte en acetil-CoA que ingresa en el ciclo de Krebs donde se forma el CO₂ y H₂O y se desprende también energía. Finalmente, en las crestas mitocondriales, se encuentra la cadena de transporte electrónico, que se acopla con la síntesis de ATP con la intervención del oxígeno.

La transformación de la glucosa en ácido pirúvico se denomina glucólisis y como consecuencia del mismo, se libera la energía necesaria para la producción neta de dos ATP y 2 NADH por cada glucosa: $\text{Glucosa} + 2\text{NAD}^+ \rightarrow 2 \text{piruvato} + 2\text{ATP} + 2\text{NADH}$.

Pero para poder aprovechar al máximo la energía de los alimentos, estos deben ser completamente degradados en las mitocondrias a moléculas más simples, liberando toda la energía química contenida en ellas. Una vez realizado este proceso, la intervención del oxígeno es imprescindible para lograr este objetivo. El NADH formado durante la glucólisis y el ciclo tricarboxílico contiene electrones de alta energía.

En las mitocondrias, orgánulos subcelulares presentes en las células eucariotas animales y vegetales, es donde se encuentran las condiciones necesarias para la

completa degradación de sustancias en presencia de oxígeno y donde se obtiene la mayor parte de la energía que necesita una célula para vivir. Este proceso degradativo mitocondrial procede según las etapas siguientes: conversión del ácido pirúvico en acetil coenzima A, ciclo tricarboxílico y cadena de transporte electrónico/fosforilación oxidativa.

El producto de la descarboxilación oxidativa del piruvato, el acetil coenzima A, es el sustrato del ciclo de Krebs. Se trata de una unidad dicarbonada activa, derivada de la molécula de glucosa.

Las enzimas e intermediarios del ciclo de Krebs o ciclo tricarboxílico se encuentran en el interior de la matriz mitocondrial, donde los coenzimas transportadores NADH y FADH₂ pueden directamente ceder sus electrones a la cadena de transporte electrónico donde se producirá la energía para la fosforilación oxidativa en la membrana interna de la mitocondria. El flujo electrónico se acopla a un flujo de protones (H⁺) hacia el espacio intermembrana donde se forma un gradiente electroquímico que es aprovechado para la síntesis del ATP.

La etapa final de la respiración es el transporte terminal de electrones, que involucra a la cadena electrónica mitocondrial y a las enzimas incluidas en la membrana interna de la mitocondria. A lo largo de esta cadena transportadora de electrones, los electrones de alta energía procedentes del NADH de la glucólisis y del NADH y el FADH₂ del ciclo de Krebs van «cuesta abajo» hasta el oxígeno. En tres puntos de su paso a lo largo de toda esta cadena, se desprenden grandes cantidades de energía libre que impulsan el bombeo de protones (H⁺) hacia el espacio intermembrana. Esto crea un gradiente electroquímico a través de la membrana interna de la mitocondria. Cuando los protones pasan a través del complejo de ATP sintasa, a medida que vuelven a fluir a favor del gradiente electroquímico al interior de la matriz, la energía liberada se utiliza para sintetizar ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico (Figura 3).

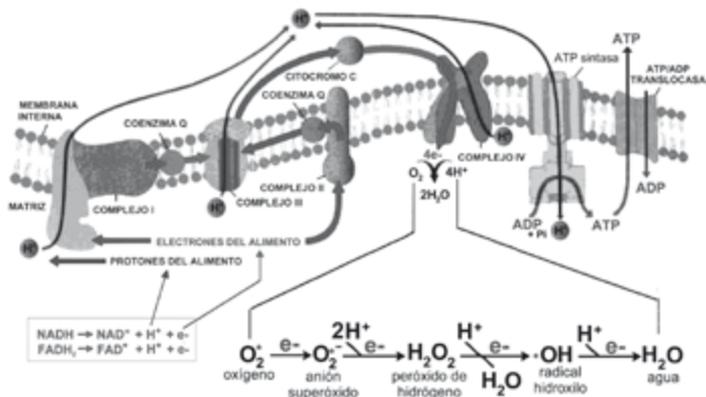


Figura 3. Cadena de transporte electrónico mitocondrial. Respiración/fosforilación oxidativa: proceso generador de ATP en el cual el O₂ actúa como el aceptor último de electrones. La degradación del alimento (glucosa) en la glucólisis y en el ciclo de Krebs, genera electrones y protones que son transportados en forma de NADH y FADH₂ a la cadena de transporte electrónico mitocondrial, y de ahí al oxígeno. El transporte de electrones va unido al bombeo de H⁺ hacia el espacio intermembrana y su posterior flujo al interior de la matriz a través del complejo ATP sintasa que sintetiza ATP (Boticario y Cascales, 2012).

Intervención del oxígeno

Es un hecho indiscutible que el O_2 tiene un papel vital en la respiración como receptor terminal de electrones y protones que lo convierten en agua. En la secuencia de aceptación de electrones, sucesivamente de uno en uno, una pequeña proporción se desvía formando subproductos de la reducción monovalente. Así, el oxígeno se convierte en radical superóxido (O_2^-) al incorporar un electrón, a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) al aceptar el segundo, a radical hidroxilo ($\cdot OH$) al aceptar el tercero y por último a agua al aceptar el cuarto. Estos subproductos intermediarios de la reducción tetravalente del oxígeno se denominan *especies reactivas de oxígeno* (ROS). Las ROS son muy agresivas y pueden producir la oxidación de las macromoléculas vitales. En caso de producirse en exceso llegan a ocasionar un estado de «estrés oxidativo». Las ROS reaccionan con proteínas, lípidos de membrana, carbohidratos y ácidos nucleicos, lo que conduce a la lesión de órganos y tejidos. Estas lesiones contribuyen a muchas enfermedades crónicas, tales como artritis reumatoide, achaques del envejecimiento, etc.

Cómo combatir la obesidad

La obesidad puede combatirse mediante la restricción calórica de la dieta, actividad física o mediante tratamientos que desacoplen la fosforilación oxidativa.

La *restricción calórica de la ingesta* implica la reducción de las calorías que se ingieren. Esto se consigue consumiendo menos de 1.750 Kcalorías/día, con dietas que contengan todos los nutrientes necesarios, pero con menos calorías. Estas dietas se denominan CRON (*caloric restriction with optimal nutrition*).

Con estas dietas hipocalóricas no solo se evita la obesidad, sino que se incrementa la expectativa de vida y se evitan gran parte de los achaques propios del envejecimiento. Sus efectos se basan, en gran parte, en la disminución de las especies reactivas de oxígeno generadas en el metabolismo oxidativo mitocondrial. La restricción calórica disminuye la lesión oxidativa y, como consecuencia, produce menor deterioro mitocondrial. Los efectos de esta restricción dietética sobre el organismo son muy beneficiosos: menor temperatura corporal, menor peso y grasa corporal, menor riesgo de hipertensión, mayor sensibilidad a la insulina y menor riesgo de enfermedades degenerativas. La dieta hipocalórica, ante la menor disponibilidad de carbohidratos, induce la expresión de genes de longevidad (sirtuinas), produce un estado silente de ritmo metabólico bajo unido a una menor inestabilidad genómica y mayor reparación del DNA.

Actividad física

Con la actividad física constante se producen cambios en el funcionamiento corporal general, entre ellos los más destacados son: aumento de la capacidad de consumir energía, disminución de grasa corporal, descenso de los niveles de triglicéridos, aumento del HDL o) y disminución de la presión arterial.

Es fundamental, cuando se analiza el metabolismo en el ejercicio, prestar atención al funcionamiento de una hormona en particular, la insulina, con actividad «anabólica», que funciona favoreciendo la entrada de los nutrientes circulantes a los tejidos, incluyendo los ácidos grasos.

Mecanismo termogénico, tejido adiposo marrón y generación de calor.

La obesidad puede combatirse a nivel mitocondrial desviando la energía producida por la degradación oxidativa de los de los alimentos hacia la formación de calor. Según John Walker (Premio Nobel de Química, 1997) esta desviación exige mayor conocimiento de los mecanismos moleculares básicos de las mitocondrias.

Una de las funciones fisiológicas normales del tejido adiposo marrón es desacoplar la energía procedente del gradiente electroquímico del flujo de H^+ y conducirla hacia la formación de calor. El tejido adiposo marrón recibe este nombre por su color debido a la gran densidad de mitocondrias en sus células adiposas. Los recién nacidos tienen tejido adiposo marrón en el cuello y en la parte superior de la espalda, cuya función es generar calor. El proceso de termogénesis en los adipocitos marrones se inicia por liberación de ácidos grasos a partir de las reservas de triglicéridos en las células adiposas. Las mitocondrias de los adipocitos marrones contiene una proteína desacoplante, UCP1, también llamada *termogenina*, que actúa como un canal en la membrana mitocondrial interna que controla la permeabilidad de la membrana a los H^+ . Cuando la noradrenalina se libera en respuesta a la sensación de frío, se une a receptores β -adrenérgicos en la superficie de adipocitos marrones y se desencadena la activación de la adenilato ciclasa, la producción de cAMP (AMP cíclico) y a la activación simultánea de la proteína quinasa de pendiente de cAMP (PKA), siendo el resultado la fosforilación y activación de la lipasa sensible a hormonas. Los ácidos grasos liberados por acción de esta lipasa, se unen a la termogenina iniciando un desacoplamiento del gradiente de H^+ y la liberación de la energía del gradiente en forma de calor. En la figura 4 «+ve» se refiere a un efecto positivo.

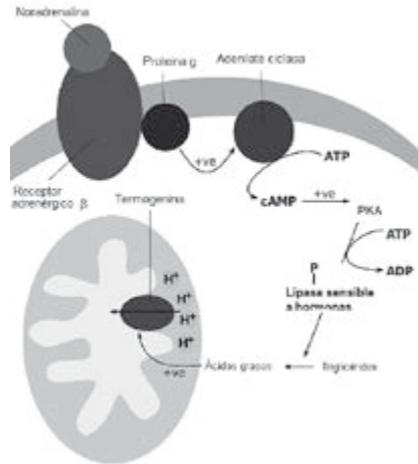


Figura 4. *Mecanismo de activación de la termogenina. Cuando la noradrenalina se libera en respuesta a la sensación de frío, se une a receptores β -adrenérgicos en la superficie de adipocitos marrones y se activa la adenilato ciclasa y la producción de cAMP, que activa, a su vez, a la PKA, siendo el resultado la fosforilación y activación de la lipasa sensible a hormonas. Los ácidos grasos liberados se unen a la termogenina iniciando un desacoplamiento del gradiente de H^+ y la liberación de la energía del gradiente en forma de calor (Schneider y Sagan 2006, modificado).*

Estos agentes desacoplantes, presentes en los adipocitos del tejido adiposo marrón son sustancias que desacoplan la cadena de transporte electrónico de la fosforilación

oxidativa, haciendo que los protones H^+ pasen desde el espacio intermembrana hacia la matriz mitocondrial sin atravesar el complejo ATP sintasa, con lo que se disminuye la fuerza protón-motriz y la síntesis del ATP.

La termogenina (UCP1) es una proteína natural abundante en las mitocondrias de los adipocitos marrones, que se encuentra en los animales que hibernan y en los recién nacidos. Se fija en la membrana interna de la mitocondria formando un canal que permite el paso de los H^+ , disipando el gradiente de energía. De esta manera, la energía disponible para la síntesis del ATP, al pasar por este transportador, se libera en forma de calor. Este sistema se encuentra muy regulado por receptores beta adrenérgicos. De esta manera la mitocondria utiliza la oxidación de los ácidos grasos para producir calor. Este efecto desacoplante puede ser utilizado para combatir el exceso de grasa en individuos obesos.

Se consideran factores desacoplantes, las soluciones hipotónicas, los detergentes, las sustancias de naturaleza ácida débil y permeables a través de las membranas, el 2,4-dinitrofenol, NH_4 , ionóforos que despolarizan las membranas, etc. Alguno de estos factores presenta una gran toxicidad, lo que hace que su utilización terapéutica se encuentre en la actualidad en estudio.

Conclusiones

Considerando que para evitar la obesidad es necesario establecer un estricto equilibrio entre la generación y el consumo de energía y aunque es de todos conocido que la restricción calórica de la ingesta y la actividad física son los medios dominantes para disipar el exceso de energía, una de las áreas más prometedoras en la terapéutica de las enfermedades metabólicas, se centra precisamente, en la activación de vías implicadas en el gasto energético.

El tejido adiposo marrón es un objetivo particular para incrementar este gasto, dada la curiosa capacidad que posee de transformar la energía química en calor. Recientemente se ha avanzado en el conocimiento de un tejido adiposo termogénico inducible, denominado *tejido adiposo beige*. El conocimiento más profundo de los procesos moleculares implicados en el desarrollo y función de estas células termogénicas inducibles puede proporcionar nuevas terapias para combatir la obesidad, la diabetes y otras enfermedades metabólicas.

Por tanto, hay tres formas de combatir la obesidad y mejorar la resistencia a la insulina:

1. Mediante restricción calórica de la ingesta, es decir, con dietas con bajo contenido calórico. Este método ha sido muy utilizado y se ha comprobado su eficiencia en muchas formas de vida, que van desde la levadura, gusanos, moscas, ratones y humanos. Sin embargo, las dietas hipocalóricas requieren un control continuado que a veces se hace muy penoso, dada la gran facilidad de acceso a los alimentos con elevado contenido en calorías, que son casi siempre los más apreciados.
2. La actividad física es, unida a las dietas hipocalóricas, el mecanismo dominante para prevenir la obesidad. La más indicada es la de tipo aeróbico tal como caminar, correr, nadar e ir en bicicleta. La frecuencia recomendada para practicarla es de tantos días como sea posible y la duración debe ser superior a los 20 minutos con una intensidad moderada.

3. Con el sistema termogénesis, que induce la expresión de la termogenina, por manipulación genética o por agentes farmacológicos (nuevas estrategias, en estudio, para reducir la obesidad).

2. OBESIDAD Y METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Introducción

La obesidad está erigiéndose en un problema de salud pública en el siglo XXI. La evolución de sus cifras ha ocasionado que se considere, junto al hambre y la desnutrición, una de las amenazas del mundo desarrollado. Entre sus definiciones figuran la que considera a la obesidad como un *exceso de adiposidad corporal* y la que se refiere a la misma *como un estado de aumento de peso corporal, en particular del tejido adiposo, de magnitud suficiente para producir consecuencias adversas para la salud*. En su etiopatogenia intervienen factores genéticos, circunstancias coadyuvantes y factores desencadenantes ambientales. Esencialmente se produce cuando el aporte de energía a un organismo supera al gasto energético del mismo y el exceso se almacena, principalmente, como triacilgliceroles (TAG) o triglicéridos (TG).

En humanos, el peso corporal se mantiene dentro de límites estrechos pese a la variabilidad de la ingesta de alimentos y del consumo energético. La estabilidad en los almacenes corporales de energía, evidencia la existencia de un sistema homeostático encargado de su control; cuando se vence la capacidad reguladora del balance energético se producirá pérdida de peso, adelgazamiento, o por el contrario, obesidad. La importancia del conocimiento de la fisiopatología de la obesidad radica en su frecuente asociación (particularmente de la denominada obesidad mórbida), con alteraciones endocrino-metabólicas y con el riesgo de enfermedades crónicas.

Función del tejido adiposo

El desequilibrio crónico de calorías aportadas vs gastadas, origina aumento en el almacenaje del exceso de energía en forma de triglicéridos en los adipocitos, células que forman el tejido adiposo y especializadas para el depósito intracelular de las reservas grasas del organismo. El tejido adiposo blanco (TAB) no es únicamente un depósito de almacenamiento pasivo de energía, funciona, también, como un órgano endocrino que vierte adipoquinas y otros factores a la circulación e influye en la actividad metabólica de otros tejidos. El TAB es el segundo tejido en importancia para el mantenimiento de la homeostasis metabólica (correspondiendo al hígado el papel principal en el desempeño de esta función).

El aumento del TAB se produce como consecuencia del incremento de los lípidos intracelulares lo que conduce a la hipertrofia del adipocito (cuyo tamaño aumenta exageradamente) y de la hiperplasia adiposa (incremento del número de adipocitos). Ambos procesos se asocian con anomalías de la función de estas células y motivan la producción y secreción incontrolada de adipoquinas, ácidos grasos libres e intermediarios inflamatorios por los adipocitos. Estas alteraciones del TAB afectan a la función celular de otros órganos y sistemas originando, las manifestaciones clínicas y secuelas de la obesidad (Figura 5).

Actualmente se sabe que el desarrollo de los trastornos relacionados con la obesidad no dependen tanto de la cantidad de grasa acumulada como de la localización de ésta: la grasa visceral (intra-abdominal, que recubre el peritoneo que une las vísceras entre sí y contiene algunos conductos), conocida como *obesidad central* se considera un buen indicador del riesgo de complicaciones coronarias, incluso mejor que el índice de masa corporal (IMC) [(peso (kg)/cuadrado de la estatura (m)].

En las dos últimas décadas se han realizado investigaciones encaminadas a la cuantificación y caracterización metabólica del tejido adiposo visceral en contraposición al subcutáneo y se ha puesto de manifiesto que la cantidad de tejido adiposo visceral se correlaciona directamente con un perfil de riesgo metabólico gravemente alterado, que precede al desarrollo de la diabetes tipo II (DM2) y a la enfermedad cardiovascular. De manera que son los pacientes con obesidad visceral los que forman el subgrupo de individuos con las alteraciones más graves del metabolismo.



Figura 5. La repetida exposición de las células al exceso de lípidos postprandiales y de glucosa circulante en el flujo sanguíneo provoca disfunción celular. En el adipocito se produce hipertrofia e hiperplasia que conducen al aumento de la secreción de adipocinas y ácidos grasos libres, así como a la producción de intermediarios inflamatorios. El aumento en la circulación de estas moléculas motiva, a su vez, anomalías que afectan a la función de tejidos distantes: músculo esquelético (acumulación de lípidos y resistencia periférica a la insulina), músculo cardíaco (depósito de lípidos) y disfunción endotelial. La exposición de las células β pancreáticas al exceso de nutrientes motiva hipersecreción de insulina; la exposición de los hepatocitos al exceso de grasas e hidratos de carbono provoca esteatohepatitis y resistencia a la insulina.

A continuación se hará referencia a algunas de las alteraciones del metabolismo lipídico asociadas a la obesidad central, a su repercusión en el perfil de lípidos séricos y en los lípidos componentes de tejidos, así como a la implicación de estas alteraciones en el desarrollo del SM. Bajo la denominación de SM, se incluye un conjunto de anomalías clínicas y bioquímicas como son: intolerancia a la glucosa, resistencia periférica a la acción de la insulina, e hiperinsulinemia y dislipemia (hipertrigliceridemia, y disminución del colesterol asociado a las HDL), además de otras alteraciones asociadas al riesgo de enfermedad cardiovascular como la hipertensión arterial. Se hará referencia también a

otros aspectos relacionados con la obesidad y SM, como son la hiperleptinemia y la baja concentración de adiponectina en plasma en estados de obesidad.

Fuente directa de los ácidos grasos que forman los triacilglicéridos de depósito

En los adipocitos los triglicéridos o triacilgliceroles —ésteres de ácidos grasos con glicerol— se depositan en forma de diminutas gotas de grasa que ocupan prácticamente el volumen celular. Los ácidos grasos que integran los TAG proceden directamente de las lipoproteínas séricas ricas en triglicéridos: quilomicrones (Qm) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los Qm son de origen intestinal y constituyen la forma de transporte de la grasa del alimento (lípidos exógenos) desde el intestino a tejidos periféricos (muscular esquelético, cardíaco y adiposo, principalmente), para su inmediata utilización como fuente energética ó para su almacenamiento. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son de origen hepático, transportan lípidos de origen endógeno. A través del torrente circulatorio, las VLDL hacen llegar los TAG, sintetizados en el hígado, a los tejidos periféricos. Tanto los Qm como las VLDL son sustratos de la *lipoproteína lipasa* (LPL), enzima que hidroliza los TAG de la partícula lipoproteica, liberando los ácidos grasos que entran en las células de los diferentes tejidos para su utilización diferencial de acuerdo con las necesidades tisulares.

Procesamiento de los lípidos ingeridos. La mayor parte de los lípidos que se ingieren en la dieta son triglicéridos. La *lipasa gástrica* realiza una hidrólisis inicial de estos compuestos en el estómago pero es la *lipasa pancreática* (LP) la que lleva a cabo una digestión profunda de los TAG, originando una mezcla de monoacilgliceridos, diacilgliceridos y AG libres. Estos productos de la hidrólisis enzimática se absorben en las células de la mucosa intestinal donde tiene lugar una abundante resíntesis de TAG. La naturaleza hidrófoba de los TAG hace necesario que para su transporte, en el medio acuoso que es el plasma, se unan a proteínas y otros lípidos polares formando los quilomicrones, partículas de forma esférica al igual que otras lipoproteínas circulantes. En el núcleo central de los Qm se localizan los TAG y en la superficie las proteínas (apoproteínas) y los lípidos polares (fosfolípidos y colesterol), procedentes, también, de los alimentos. De esta forma los lípidos, salen a la linfa y se transportan a través de la circulación sanguínea para alcanzar los diferentes tejidos. En la superficie interna de los capilares de varios tejidos se localiza la LPL, enzima que hidroliza los TAG del núcleo central de estas lipoproteínas y libera sus AG integrantes, que entran en las células para su procesamiento diferencial según las necesidades tisulares: pueden ser oxidados para la generación inmediata de energía, o ser almacenados en forma esterificada como ocurre, preferentemente, en el tejido adiposo. La LPL es una enzima multifuncional que se sintetiza en las células parenquimatosas, se secreta y transporta a la superficie de las células del endotelio vascular donde ejerce su función y a cuyas células se ancla mediante interacciones iónicas con los proteoglicanos de membrana (sulfato de heparina). Los Qm y las VLDL (también sustratos de LPL) establecen, así mismo, este tipo de enlaces para facilitar el acceso de la enzima a las mismas y su acción hidrolítica. La LPL responde a mecanismos complejos de regulación entre ellos el hormonal: la insulina estimula su acción catalítica.

Movilización de los lípidos de depósito. La liberación de los lípidos almacenados en el tejido adiposo está regulada hormonalmente para adecuar la energía que se libera a las necesidades puntuales del organismo. El catabolismo de las grasas se inicia con la hidrólisis de los TAG para producir glicerol y AG libres o no esterificados (AGNE).

La primera reacción en la lipólisis o movilización de los lípidos de depósito está catalizada por la *triacil glicerol lipasa* (TAG lipasa) también denominada, *lipasa triglicérica* y *lipasa sensible a hormonas* (LSH) que, mediante hidrólisis, libera el AG que esterifica las posiciones 1 o 3 del glicerol. Esta primera reacción es la etapa limitante de velocidad en la lipólisis. La enzima actúa en una segunda etapa sobre el diacilglicerol, producto de la primera reacción, liberando el AG de la posición 2 del glicerol y monoacil glicerol, que es sustrato de otra esterasa, *monoacil glicerol lipasa*, que libera el AG restante y glicerol. La TAG lipasa se presenta en dos formas: a) fosforilada, que es la catalíticamente activa y b) no fosforilada en cuyo estado es menos activa. La fosforilación de la enzima y su activación corre a cargo de la *proteína quinasa A* (PK AMPc dependiente.) El AMPc se forma a partir del ATP, cuando se activa la *adenilato ciclasa*, como consecuencia de la unión de hormonas (glucagón, adrenalina, β -corticotropina) a sus receptores en la membrana plasmática. Los productos formados en la lipólisis (AGNE y glicerol) salen del adipocito por difusión pasiva. En el plasma, los AGNE, se unen a la albúmina para su transporte en el torrente sanguíneo de donde son captados por los tejidos en cuyas células se internan por difusión pasiva.

Mientras que las catecolaminas, mediante su unión a receptores β -adrenérgicos, estimulan la acción de la triacilglicerol lipasa y por tanto la movilización de los lípidos de depósito, la insulina inhibe esta lipasa sensible a hormonas y con ello la lipólisis.

Lipoproteínas plasmáticas en la obesidad e implicaciones en el síndrome metabólico. Mecanismos que implican a los ácidos grasos libres en la dislipemia

El tejido adiposo funciona como un órgano endocrino que vierte AGNE y adipoquinas al torrente sanguíneo. En la obesidad, particularmente en la central de grado avanzado, los adipocitos, principalmente los periviscerales, liberan el exceso de AGNE a la circulación, además, reclutan macrófagos que se activan y producen citoquinas inflamatorias que bloquean la señalización por insulina, implantándose la RI en los adipocitos. En estas condiciones la insulina no puede frenar la lipólisis (al no responder la LSH a la acción inhibitoria de la hormona) lo que da lugar al aumento del flujo de AG desde el tejido adiposo a tejidos distantes (Figura 6). El flujo de AGNE al tejido muscular esquelético motiva disminución de la captación de glucosa por sus células manifestándose la intolerancia a la glucosa. El páncreas, en un esfuerzo infructuoso por controlar la hiperglucemia, fabrica más insulina y se produce la hiperinsulinemia propia de la obesidad y SM. El elevado flujo de AGNE, procedentes de los adipocitos, que llegan al hígado activa la síntesis de TAG en este órgano y favorece la esteatosis hepática. Por otra parte la hiperinsulinemia facilita la lipogénesis en el hígado lo que contribuye al incremento del reservorio de AG para la síntesis hepática de TAG.

La liberación de AGNE por los adipocitos es mayor en la obesidad central que en la periférica, sin incremento concomitante de su oxidación en tejidos no adiposos. La teoría portal postula que uno de los principales mecanismos responsables de la dislipemia (hipertrigliceridemia, y disminución del colesterol asociado a las HDL circulantes), que se manifiesta en la obesidad y SM asociado, es el incremento del flujo de los AGNE desde el tejido adiposo al hígado a través de la vena porta, como consecuencia del incremento de los depósitos de TAG viscerales. Estos procesos están relacionados con la resistencia a la insulina y con el fallo de esta hormona para la inhibición de la *lipasa sensible a hormonas* y por tanto la lipólisis (Figura 6).

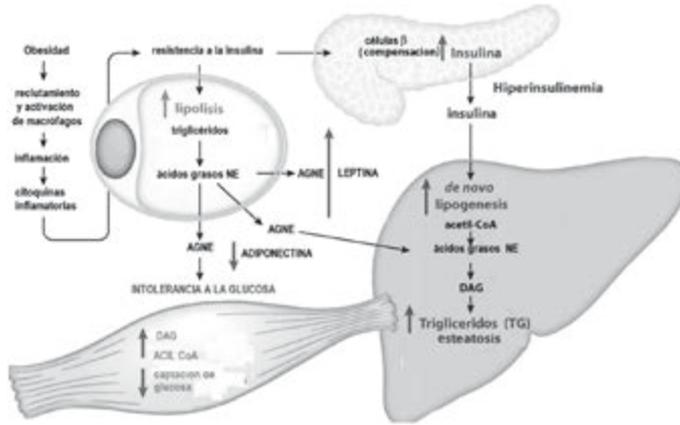


Figura 6. El elevado flujo de AGNE al tejido muscular esquelético motiva disminución de la captación de glucosa por sus células y se produce la intolerancia a la glucosa. El páncreas en un esfuerzo infructuoso por controlar la hiperglucemia (que aumenta al disminuir la captación de glucosa por las células en los tejidos) produce más insulina lo que conduce a la hiperinsulinemia, (situación propia de la obesidad y del SM). El incremento del flujo de AGNE, desde los adipocitos al hígado, activa la síntesis de TAG en este órgano y favorece la aparición de esteatosis hepática. Por otra parte, la hiperinsulinemia motiva aumento de la lipogénesis hepática lo que contribuye al incremento del reservorio de ácidos grasos para la síntesis de TAG.

Los individuos que padecen el SM, a menudo, tienen obesidad visceral y RI. Bajo esas circunstancias, la falta de respuesta de la LSH a la inhibición por la hormona, estimula la liberación continuada de AGNE a partir de la grasa visceral que es lipolíticamente muy activa. Este incremento del flujo de AGNE, canalizado al hígado vía circulación portal, estimula la síntesis hepática de TAG y de apo-B100, con el consiguiente incremento de la velocidad de ensamblaje de las lipoproteínas de muy baja densidad y su secreción. La exportación de TAG del hígado en las VLDL tiende a evitar la acumulación de estos lípidos y la esteatosis hepática.

Por otra parte las VLDL circulantes en su catabolismo intravascular normal se exponen a la LPL, que cataliza la hidrólisis de los TAG que ocupan el núcleo central de estas lipoproteínas y la liberación de gran parte de los AG integrantes de los mismos que entran en las células de los correspondientes tejidos para su utilización diferencial según las necesidades imperantes. De esta forma las VLDL se transforman en VLDL residuales (VLDLr). Estas VLDLr son sustrato de una lipasa de origen hepático, *lipasa hepática* (LH) que las convierte en lipoproteínas de baja densidad (LDL). En condiciones de RI (como ocurre en individuos con obesidad central y SM), la incapacidad de la insulina para activar a la LPL favorece la acumulación de lipoproteínas ricas en TG en la circulación y consecuentemente se produce hipertrigliceridemia. Además la permanencia de en plasma de las VLDL estimula el intercambio de componentes entre estas partículas ricas en TAG y otras lipoproteínas séricas: desde las VLDL se transfieren TAG a las LDL y a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) circulantes y recíprocamente se produce la transferencia de ésteres de colesterol desde estas partículas a las VLDL. Estos intercambios conducen al enriquecimiento de las LDL en TAG y al descenso en la proporción de ésteres de colesterol en las mismas. Las LDL, así modificadas, son mejores sustratos para la lipólisis de sus TAG mediante la acción de las LH y la lipasa endotelial (LE) (cuya inhibición por insulina tampoco tiene lugar en esas condiciones

de RI). En conjunto estos procesos dan como resultado la formación de LDL pequeñas y densas y favorecen, asimismo, el hipercatabolismo de las HDL y con ello la disminución del colesterol asociado a estas lipoproteínas circulantes. Las partículas de LDL pequeñas y densas penetran la pared arterial fácilmente, se unen a los proteoglicanos de la misma con avidez y son altamente susceptibles de modificación oxidativa facilitando su captación por macrófagos, todo lo cual conduce a la aterogénesis. La asociación, prácticamente constante, entre la hipertrigliceridemia y los bajos niveles de colesterol de las HDL, que se manifiesta en la dislipemia de la obesidad y en el desarrollo del SM asociado a la misma, es consecuencia, en gran parte, de la conjunción de dos mecanismos que funcionan en la obesidad: a) la actividad de la proteína de transporte de esterios de colesterol (CETP), que se encarga de la transferencia de colesterol desde las HDL a las lipoproteínas que contienen apoproteína B (VLDL), y b) la elevada actividad catalítica de las enzimas LH y LE que favorecen el hipercatabolismo de las LDL y de las HDL₂ que conduce a la generación de partículas densas y pequeñas de LDL y al descenso de colesterol de las HDL.

Alteraciones del perfil de los ácidos grasos plasmáticos y tisulares. Implicaciones en el desarrollo del SM

Composición sérica de ácidos grasos en la obesidad. En humanos adultos obesos y en varios modelos animales de obesidad se han detectado alteraciones en el perfil de los ácidos grasos plasmáticos, así como de los presentes en varios tejidos. Se ha encontrado, también, estrecha relación entre las variaciones de los de ácidos grasos del suero, en estados de obesidad y el desarrollo del SM y con el riesgo de enfermedades cardiovasculares. En la obesidad y en el SM asociado a la misma, se ha comprobado concentración elevada de AG saturados en suero y baja concentración sérica de AG poliinsaturados cuando se comparan con los valores correspondientes en individuos no obesos. Considerando los AG individuales, las diferencias más significativas son el descenso relativo del contenido de ácido γ -linoleico (C_{18:2n-6}) y de ácido linoléico (C_{18:3n-3}) en los TAG, fosfolípidos y en el colesterol esterificado del suero, y el incremento recíproco de los ácidos palmítico (C_{16:0}) y palmitoleico (C_{16:1n-7}) constituyentes de los lípidos citados.

En individuos obesos con SM, la proporción de ácido palmítico (C_{16:0}) en la fracción de TAG mantiene relación positiva con la concentración plasmática de insulina en ayuno y con la presión sanguínea tanto diastólica como sistólica. Mientras que la proporción de ácido linoléico (C_{18:n-3}) se ha asociado negativamente con la concentración de TAG plasmáticos, apo B, e insulina plasmática en ayunas, y positivamente con la cantidad de colesterol asociado a las HDL (HDL-c).

Investigaciones llevadas a cabo en adolescentes con sobrepeso revelaron interesantes correlaciones entre la relación ácidos grasos poli-insaturados/ácidos grasos saturados y algunos parámetros marcadores de inflamación. Estos hallazgos sugieren que la ingesta elevada de AG (n-3) poliinsaturados puede proteger a los individuos obesos frente a la inflamación asociada con la obesidad y con el SM.

Variaciones de los ácidos grasos tisulares. Las variaciones en la composición de los AG presentes en los tejidos reflejan, en gran manera, lo que sucede en el plasma. Sin embargo, se han detectado diferencias específicas que afectan a los AG componentes del tejido adiposo según su distribución: en individuos obesos adultos se ha constatado que en la grasa perivisceral son más abundantes los AG saturados y los

mono-insaturados que en la subcutánea. Además, la obesidad central (perivisceral) estaba asociada positivamente con los AG (n-6) poli-insaturados e inversamente los AG (n-3) poli-insaturados. Estos últimos, a su vez, mantenían una relación negativa con la apoproteína B y con los TAG.

Estas alteraciones en la composición tisular pueden predecir el desarrollo del SM y responden a la composición de la dieta en gran manera pero también pueden ser consecuencia de anomalías en la síntesis endógena de los ácidos grasos. En el SM se ha detectado elevada actividad de algunas enzimas que intervienen en la introducción de insaturaciones en la cadena de los ácidos grasos saturados (estearoil CoA desaturasa 1 y Δ^5 desaturasa).

En cualquier caso, aunque la cantidad y calidad de la grasa de la dieta, claramente, contribuye a las alteraciones en la composición de los AG, también están implicados otros factores hormonales y genéticos en estas variaciones. En individuos obesos y en relación con el desarrollo del SM, además de la cantidad de la grasa de la dieta es de gran importancia la composición cualitativa de la misma: dietas ricas en AG saturados y AG *trans* insaturados así como las muy ricas en carbohidratos favorecen la RI, independientemente de la adiposidad. Por otra parte, se ha sugerido que los AG (n-3) poli-insaturados, aunque al parecer no afectan a la RI, debido a sus propiedades anti-inflamatorias y anti-aterogénicas, pueden beneficiar a los pacientes de SM).

Oxidación celular de los AG en la obesidad y SM. Función de las adipocinas

Como órgano endocrino el TAG afecta a las funciones de órganos y sistemas distantes. Entre varias hormonas que secreta se hará referencia a *la leptina* y a *la adiponectina* por su capacidad para regular el metabolismo energético y principalmente el lipídico. Ambas se secretan en proporción a la adiposidad, pero mientras la leptina lo hace en proporción directa a la misma, la síntesis de adiponectina disminuye a medida que aumenta la adiposidad.

La leptina cuya denominación procede del griego «leptos», delgado, fue descubierta por Friedman en 1994. Es un péptido de 167 aminoácidos que incluye una secuencia de 21 aminoácidos (péptido señal), que se separa antes de que la hormona pase al torrente circulatorio. En humanos el gen *ob*, se localiza en el cromosoma *q 31.3*. El aumento de adiposidad y del peso corporal provoca incremento las concentraciones circulantes de leptina, mientras que el ayuno y la pérdida de peso inhiben su secreción. Se ha identificado como la hormona que informa al cerebro de la abundancia de grasa para facilitar que la ingesta de alimento, el metabolismo y la fisiología endocrina, ajusten el *estatus* nutricional del cuerpo. La leptina motiva pérdida de peso a través de la supresión del apetito y de la estimulación de la actividad metabólica.

Ratones carentes la hormona (ratón *ob/ob*) ó sin su receptor (ratón *db/db*) desarrollan hiperfagia y obesidad extrema que revierte con la administración de la hormona. Sin embargo el entusiasmo inicial en relación con su potencial terapéutico declinó rápidamente, al observarse que la mayoría de los pacientes obesos presentan resistencia a la acción de la leptina. Aunque no se conocen bien los mecanismos de esta resistencia, parece estar implicada la proteína intracelular SOCS-3 (supresor de la señalización por citoquinas) que regula negativamente la actividad de varios receptores de citoquinas y atenuaría la cascada de señalización de la leptina.

Aunque la leptina motiva la pérdida de peso a través de la supresión del apetito, (actuando sobre el hipotálamo) y mediante la estimulación de la actividad metabólica, su función primaria parece ser la de impedir el daño metabólico en los tejidos no adiposos, favoreciendo que la grasa corporal se acumule en los adipocitos (únicas células adaptadas a este propósito), a través de un efecto directo sobre los receptores de leptina. Esto puntualiza la función crítica de la leptina como hormona antiesteatósica. En ausencia de esta actividad normal y fisiológica de la hormona, el exceso de AG a consecuencia de la ingesta excesiva de calorías, incrementaría el flujo de los mismos a los tejidos no adiposos, principalmente a las células β de los islotes del páncreas y a las células del tejido cardíaco y muscular esquelético y su depósito en las mismas causando, lipotoxicidad, lipoapoptosis y disfunción del órgano.

La leptina se considera actualmente como la principal hormona lipo-reguladora que mantiene la homeostasis lipídica intracelular de la misma forma que la insulina es necesaria para la homeostasis de la glucosa. Así como, la insulina regula la tolerancia a las dietas ricas en glúcidos dirigiendo la glucosa a sus importantes células diana, la leptina incrementa la tolerancia a las dietas ricas en lípidos, protegiendo los tejidos no adiposos de la posible lipotoxicidad mediante el aumento de la velocidad de oxidación de los AG.

Cuando la leptina se une a sus receptores en la membrana plasmática (ROB) (receptores OB) (Figura 7), la proteína JAK (*Janus kinasa*) se acopla a la región intracelular del receptor y cataliza la fosforilación y activación de STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription*), miembro de una familia de proteínas que interviene en la transducción de señales y activa la transcripción. STAT-3, fosforilada y activa se transloca al núcleo y regula la actividad transcripcional de genes dependientes de leptina (Figura 7 A).

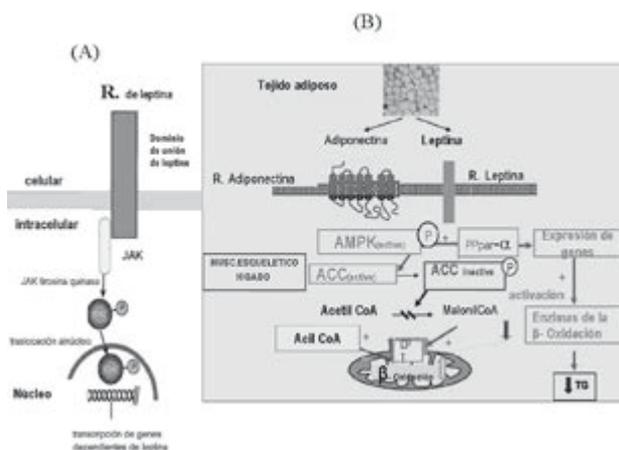


Figura 7. Señalización por leptina (A) y efecto de la leptina y de la adiponectina en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos (B.) Leptina and adiponectina (B) inducen la fosforilación y activación de AMPK, enzima que a su vez, inactiva, mediante la fosforilación a la ACC, bloqueando la producción del sustrato lipogénico, malonil- CoA y por tanto la biosíntesis de AG. La inhibición de la formación de malonil-CoA favorece la actividad de CPT-1 y la oxidación mitocondrial de los AG.

La leptina regula negativamente la actividad de los factores de transcripción lipogénicos e induce disminución de la expresión de las enzimas, acetilCoA carboxilasa

(ACC) y ácido graso sintasa (AG sintasa). Por otra parte, activa la transcripción de genes como *PPAR-γ2* (receptor activado por el factor de proliferación perosisómico) y aumento de la expresión de las enzimas que llevan a cabo la oxidación de los AG en la matriz mitocondrial (Figura 7 B).

Al mismo tiempo la leptina, mediante la unión a su receptor de membrana, induce la fosforilación y activación de la AMPK. Esta enzima, que unida al AMP y fosforilada es activa, tiene como sustrato a la ACC, a la que inactiva por fosforilación (Figura 7 B). ACC cataliza la transformación de acetil CoA en malonilCoA, sustrato indispensable para la lipogénesis, lo que convierte a esta reacción en la etapa limitante de velocidad en la biosíntesis de los AG. La inhibición de ACC al restringir la formación de malonil CoA, limita la biosíntesis de AG y la formación de TAG. Estos mecanismos constituyen la clave de la acción anti-esteatósica de la leptina. Por otra parte, malonil CoA, es un potente inhibidor de la CPT-1 en cuya ausencia la enzima, necesaria para la translocación de los AG a la matriz de mitocondrial donde tiene lugar la β -oxidación de los mismos. Mediante esta serie de reacciones, la leptina, incrementa la velocidad de oxidación de los AG en la mitocondria. En casos de resistencia a la leptina, como ocurre en la obesidad y en el SM, se inhibe su cascada de señalización y su función antiesteatósica.

Adiponectina es otra hormona peptídica, segregada por los adipocitos que junto a sus principales propiedades de sensibilización a la insulina, anti-aterogénicas y anti-inflamatorias, desarrolla una actividad anti-esteatósica clara en tejidos no adiposos. En adultos obesos, se ha comprobado la concentración plasmática de adiponectina mantiene relación inversa con IMC, concentración de insulina y concentración sérica de TAG; mientras que guarda relación positiva con el colesterol asociado a las HDL circulantes. La adiponectina, induce la fosforilación y activación de la AMPK e incrementa la velocidad de oxidación de los AG (Figura 7 B), a través de cuyo efecto estimula la sensibilidad a la insulina. También motiva disminución de la concentración de TAG en plasma, tejido muscular e hígado.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Boticario y Cascales (2012): *Metalismo energético de nutrientes*. UNED ISBN.
- Aguilera, C. M.; Gil-Campos, M. *et al.* (2008): Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clinical Science*. **114**: 183-193.
- Alan, D., Attie, and Scherer, Philipp, E. (2009): Adipocyte metabolism and obesity. *J. Lipid Res.* **50**: S395-S399.
- Bergman R. N. (2000): Free Fatty Acids and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends Endocrinol. Metab* **11**: 351-356.
- Bergman, R. N., Kim, S. P., Hsu, I. R. *et al.* (2007): Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am. J. Med.* **120**: 3-8.
- Dani, C. (2013): Activins in adipogenesis and obesity. *International J. Obesity* **37**: 163-166.
- Dodson, M. V., Mir, P. S., Hausman, G. J. *et al.* (2011): Obesity, Metabolic Syndrome and Adipocytes. *J. Lipids*. 1-5.
- Ferranti, S., Mozaffarian, D. (2008): The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem.* **54** (6): 945-55.
- Friedman, J. M. and Halaas, J. L. (1998): Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **395**: 763-770.
- Gil-Campos, M., Cañete, R., Gil, A. (2004): Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical Nutrition* **23**: 963-974.

- Jensen, M. D. (2008): *Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity*. **93** (11): S57-S63.
- Kaklamani, V. G., Sadim, M. *et al.* (May 2008): Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. *Cancer Res.* **68** (9): 3178-84.
- Kozak, L. P. y Anunciado Koza, R. (2008): UCP1: its involvement and utility in obesity. *Intern J Obesity* **12**, 532-538.
- Kraemer, F. B. and Shen, W. J. (2002): Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J. Lipid Res.* **43** (10): 1585-94.
- Lane, N. (2006): *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life* (1.^a edición). Oxford University Press, EE.UU.
- Liesa, M., Shiriha, O. S. (2013): Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metab.* **17**, 491-506.
- Machado, M., Ullate-Montero, G. (2010): Body Weight and Appetite Regulation. *Acta Médica Costarricense* **52** (2): 79-88.
- McAuley, K. A. and Mann, J. L. (2006): Nutritional determinants of insulin resistance. *J. Lipid Res.* **47**: 1668-1676.
- Merino Pérez, J. y Noriega Borge, M. J. (2010): *Fosforilación oxidativa*, www.unican.es
- Morris, D. L. and Rui, L. (2009): Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **297**: E1247-E1259.
- Nelson, D. L.; Cox, M. M. (2007): *Lehninger. Principios de Bioquímica* (5.^a edición). Omega, S. A., Barcelona.
- Palacios Aláiz, E., y Miró-Obradors, M. J. (2005): «Función de la mitocondria en el metabolismo energético», en *Bioquímica y Fisiopatología de la nutrición* (ed. M. Cascales, D. Espinós y P. García Barreno), págs. 61-108. Instituto de España.
- Palomera, X., Pérez A., y Blanco-Vaca, F. (2005): «Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular». *Med. Clin.* **124** (10): 388-95.
- Schneider, E. D.; Sagan, D. (2006): *Into the Cool: Energy Flow, Thermodynamics and Life* (1.^a edición). University of Chicago Press.
- Schwartz, M. V., Woods, S. C. (2000): Central nervous system control of food intake. *Nature* **404**: (6788): 661-671.
- Vásquez Sears, B., Ricordi, C (2012): Role of fatty acids and polyphenols in inflammatory gene transcription and their impact on obesity, metabolic syndrome and diabetes. *Eur Rev Med and Pharmacol Sci.* **16**: 1137-1154.
- Wang, H. and Eckel, R. H. (2009): Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **297**: E271-E288.
- Wolsk, E., Mygind, H., *et al.* (2011): The role of leptin in human lipid and glucose metabolism: the effects of acute recombinant human leptin infusion in young healthy males. *Am J Clin Nutr.* **94**: 1533-44.
- Wu, J., Cohen, P., Spiegelman, B. M. (2013): Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev* **27**, 234-250.